



Tratamiento actual y futuro de la hiperlipidemia y la aterosclerosis: de las estatinas a la terapia combinada

Transcripción de un touchPANEL DISCUSSION

Financiado por una solicitud de educación médica independiente de Merck and Co., Inc. Esta actividad es proporcionada por touchIME.

LOS PANELISTAS:



PROF. ALBERICO CATAPANO

*Universidad de Milán
Milán, Italia*



DR JACQUES GENEST

*Centro de Salud de la Universidad McGill
Montreal, Canadá*



PROF. KAUSIK RAY

*Imperial College London
Londres, Reino Unido*

**Financiado por una solicitud de educación médica independiente de Merck and Co., Inc.
Esta actividad es proporcionada por touchIME.
Fecha de publicación original: Diciembre de 2020**

INTRODUCCIÓN:

Vea a renombrados especialistas clínicos en aterosclerosis discutir el impacto de una variedad de regímenes para reducir el colesterol en la hiperlipidemia y el riesgo de aterosclerosis con nuestro touchPANEL DISCUSSION.

El Prof. Alberico Catapano preside un debate con el Dr. Jacques Genest y el Prof. Kausik Ray sobre datos recientes y cuestiones relacionadas con el uso de estatinas en monoterapia y terapia combinada para el tratamiento de la hiperlipidemia y la aterosclerosis.

Esta actividad está dirigida a cardiólogos, endocrinólogos y profesionales de la salud a nivel mundial.

Este touchPANEL DISCUSSION se grabó en octubre de 2020.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Después de acceder a la actividad touchPANEL DISCUSSION, debería poder hacerlo siguiente:

- Recordar el estándar actual de atención para la terapia de reducción del colesterol y las posibles limitaciones de la monoterapia con estatinas
- Analizar las consideraciones clínicas que sirven como orientación en la elección de la terapia de segunda línea o complementaria cuando la monoterapia con estatinas es ineficaz o no se tolera
- Resumir los datos más recientes sobre el efecto de la terapia dual hipolipemiente sobre la hiperlipidemia y el riesgo de aterosclerosis.

TEMAS ANALIZADOS

El panel de expertos analizará lo siguiente:

- ¿Cuál es el impacto de las estatinas sobre la lipidemia y cuáles son sus limitaciones?
- ¿Cuándo deja de ser suficiente la monoterapia con estatinas?
- ¿Cuáles son las ventajas de la terapia combinada y cuándo debería considerarse?

TRATAMIENTO ACTUAL Y FUTURO DE LA HIPERLIPIDEMIA Y LA ATEROSCLEROSIS: DE LAS ESTATINAS A LA TERAPIA COMBINADA

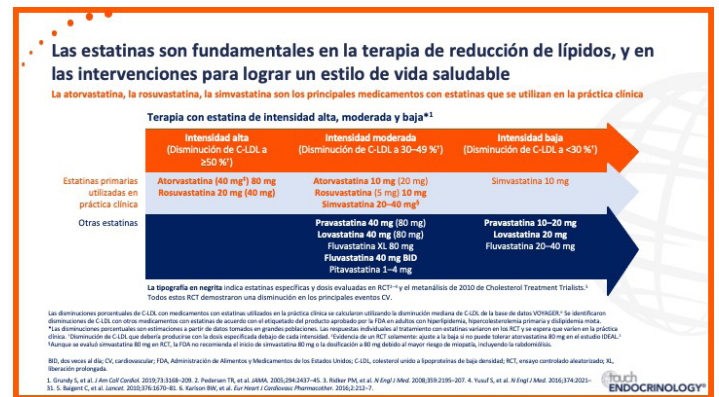
Alberico Catapano: Hola a todos, mi nombre es Alberico Catapano y soy Profesor de Farmacología en la Universidad de Milán, Italia.

Hoy es un placer para mí darles la bienvenida a este debate sobre el tratamiento actual y futuro de la hiperlipidemia y la aterosclerosis, de las estatinas a la terapia combinada. Estoy aquí con dos distinguidos colegas y amigos que son el Dr. Jacques Genest, Profesor de Medicina y Presidente de Medicina de McGill/Novartis en la Universidad McGill y Director del Centro de Medicina Innovadora del Centro de Salud de la Universidad McGill en Montreal, Canadá; y el profesor Kausik Ray, Profesor de Salud Pública, Subdirector de la Imperial Clinical Trials Unit y Director de Ensayos Comerciales del Departamento de Cuidados Primarios y Salud Pública del Imperial College en Londres.

Con estos dos colegas hoy, examinaremos este temario, que tiene tres preguntas principales: ¿Cuál es el impacto de las estatinas sobre la lipidemia y cuáles son sus limitaciones? La segunda será: ¿Cuándo deja de ser suficiente la monoterapia con estatinas? Y: ¿Cuáles son las ventajas de la terapia combinada y cuándo debería considerarse?

¿CUÁL ES EL IMPACTO DE LAS ESTATINAS SOBRE LA LIPIDEMIA Y CUÁLES SON SUS LIMITACIONES?

Alberico Catapano: Bien, aborderemos la primera pregunta: ¿Cuál es el impacto de las estatinas sobre la lipidemia y cuáles son sus limitaciones? Solo para recapitular brevemente cómo se clasifican las estatinas en la actualidad, han escuchado una y otra vez este concepto de estatinas de alta intensidad, intensidad moderada y baja intensidad, y esta intensidad está relacionada con la capacidad de reducir el colesterol LDL, desde más del 50 %, por ejemplo, como una dosis alta de atorvastatina y rosuvastatina, además de moderar la intensidad, como 10 miligramos de atorvastatina, hasta 20, 20 a 40 miligramos de rosuvastatina o simvastatina, y 10 miligramos de simvastatina de baja intensidad. Otras estatinas también se recapitulan en estas líneas entre la intensidad moderada y baja, como pueden ver aquí.



Ahora, aquí vienen las preguntas para el panel. La primera es: ¿Son todas las estatinas iguales o tienen un efecto variable sobre diferentes lipoproteínas? Me gustaría que el Dr. Genest respondiera primero esta pregunta.

Jacques Genest: Muchas gracias, Dr. Catapano. Como mencionó antes, las estatinas difieren en potencia y, como regla general, su potencia está relacionada con su efecto no solo sobre el colesterol LDL sino también sobre todas las lipoproteínas que transportan colesterol, entre las que se incluyen las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Su efecto sobre el colesterol HDL es bastante neutral y dejamos de preocuparnos por el HDL en nuestro cálculo de riesgo. Entonces, en mi opinión, cuanto más potente es la estatina, mejor efecto tiene sobre todas las concentraciones de colesterol de lipoproteínas.

Alberico Catapano: Profesor Ray, ¿desea agregar algo a lo que señala Jacques?

Kausik Ray: Gracias, profesor Catapano. Estoy completamente de acuerdo. Lo único que agregaría es que, con respecto a las lipoproteínas aterogénicas, en las que las estatinas realmente no tienen ningún efecto, y en todo caso, probablemente, hay un pequeño aumento clínicamente no relevante, es la lipoproteína (a). Entonces, vemos reducciones en LDL, vemos reducciones en no HDL, vemos reducciones en ApoB y reducciones más modestas en triglicéridos de una manera dependiente de la dosis, y poco o ningún cambio en la lipoproteína (a).

Alberico Catapano: Junto con esta pregunta, la segunda: ¿Cuál es el impacto que tienen las estatinas en el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica? En otras palabras, ¿difieren y, si difieren, por qué? Profesor Ray, por favor.

Kausik Ray: Gracias, profesor Catapano. Creo que lo primero que hay que decir es que ahora nos beneficiamos de los investigadores sobre el tratamiento del colesterol (CTC), que esencialmente pudieron estandarizar la evaluación de los ensayos clínicos beneficiosos por unidad de cambio en el colesterol LDL. De modo que, aunque algunas estatinas son más o menos potentes que otras, si se estandariza lo que se puede lograr con una

reducción de 1 mmol/l o 39 mg/dl, se obtendrá exactamente el mismo beneficio, aproximadamente un 22 %. El segundo aspecto es que el beneficio es mayor a partir del segundo año en adelante. Por lo tanto, en el primer año se obtiene un beneficio de aproximadamente un 10 % o un 11 %, pero a partir del segundo año es mayor, es más como un 22 % por 1 mmol/l.

Alberico Catapano: Profesor Genest, ¿desea agregar algo más a estas consideraciones?

Jacques Genest: Estoy completamente de acuerdo con lo que agregó el profesor Ray, excepto que solemos olvidar que hemos tomado estatinas durante 33 años y, en mi opinión, ninguna otra intervención ha sido tan potente farmacológicamente como la terapia con estatinas para reducir el riesgo cardiovascular. Quizás la única adicional es dejar de fumar. Por tanto, desde su creación en 1987, las estatinas han tenido un gran impacto en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares.

Alberico Catapano: Sí, esta es una observación importante, porque recientemente estuve revisando los datos de la carga global de enfermedades relacionadas con el colesterol, y en los países donde las estatinas se usan ampliamente se puede ver una disminución en el colesterol LDL en estas naciones. Los Estados Unidos son una de ellas, por ejemplo.

Ahora, una tercera pregunta para esta parte del debate se relaciona con su experiencia clínica, y eso es muy importante, porque se trata de los efectos secundarios comunes que limitan el uso de estatinas: ¿Cuáles son los que más inciden según su experiencia clínica? Profesor Ray, por favor.

Kausik Ray: Gracias. Creo que, hoy en día, las situaciones más comunes que vería serían personas que se quejan de síntomas relacionados con los músculos y estos serían dolores musculares, generalmente reproducibles después de detener y comenzar, si fuera atribuible a las estatinas. Y, a menudo, en muchos de estos individuos, sin anomalías medibles en las enzimas musculares, por ejemplo, esa es, por lejos, la razón más común por la que las personas se quejan de las estatinas.

Alberico Catapano: ¿Profesor Genest?

Jacques Genest: Gracias. Lo que hemos notado en tres décadas de uso es que la lipotoxicidad es bastante rara e inusual, por lo que el principal efecto en la tolerancia a las estatinas que inhibe el objetivo son los síntomas relacionados con los músculos. Y, en los ensayos clínicos, estos fueron muy, muy bajos porque excluimos a estos pacientes del estudio, pero en los datos del registro probablemente sean tanto como el 15 %, tal vez el 20 %. Y, desafortunadamente, para la mialgia no tenemos

biomarcadores, como la creatina quinasa elevada, que nos orienten, por lo que solo debemos confiar en los síntomas de los pacientes. Y hemos definido la intolerancia a las estatinas como efectos secundarios musculares intolerables en al menos dos estatinas diferentes, siendo una en su dosis más baja.

Alberico Catapano: La última pregunta para esta parte del debate es: ¿En qué circunstancias podría fallar el tratamiento con estatinas o proporcionar resultados subóptimos? Profesor Ray, por favor.

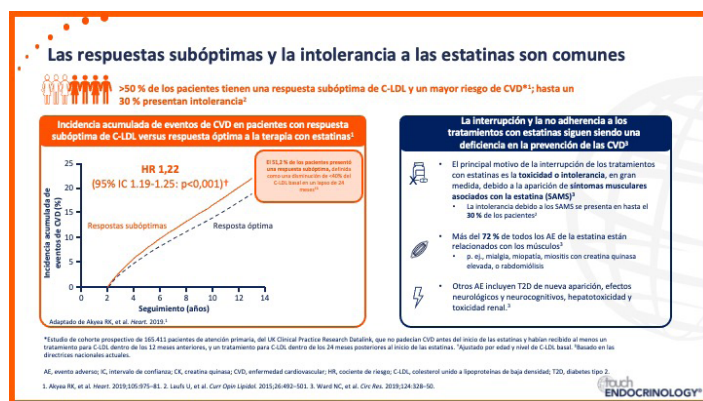
Kausik Ray: Gracias, profesor Catapano. Hay varias situaciones en las que el tratamiento podría fallar. La primera es probablemente la falta de cumplimiento por parte del paciente, por lo que si un paciente no toma los medicamentos con regularidad según lo prescrito, estas son moléculas pequeñas, deben tomarse diariamente y, por lo tanto, se puede obtener una respuesta subóptima. La segunda sería cuando un paciente no puede tolerar dosis efectivas, por lo que tal vez solo esté tomando estatinas de baja intensidad porque esa es la dosis más alta que puede tolerar. Y luego, las otras razones son la incapacidad de lograr una reducción suficiente del colesterol LDL inicialmente en términos de porcentaje y luego después de los objetivos, por dos motivos: porque el nivel de riesgo de la persona es tan alto que necesita un objetivo muy bajo, u ocasionalmente, porque la persona comienza tan lejos del objetivo que necesita más de una terapia, o una terapia combinada. Y estas serían las principales razones.

Alberico Catapano: ¿Profesor Genest?

Jacques Genest: Bueno, existen dos principales. Una es la falta de eficacia, en otras palabras, el colesterol del paciente es tan alto que incluso la terapia con estatinas con máxima tolerancia no permite que el paciente alcance el umbral objetivo del tratamiento. Y la segunda, por supuesto, son los efectos secundarios musculares intolerables que limitan el uso de una dosis más alta de estatinas.

¿CUÁNDO DEJA DE SER SUFICIENTE LA MONOTERAPIA CON ESTATINAS?

Alberico Catapano: De modo que, la segunda pregunta clave es: ¿Cuándo deja de ser suficiente la monoterapia con estatinas? Y solo una diapositiva es suficiente para preparar el escenario: las respuestas subóptimas y la intolerancia a las estatinas son bastante comunes, como también hemos escuchado.



El panel de la izquierda de esta diapositiva muestra la incidencia acumulada de eventos de CVD en pacientes con respuestas subóptimas versus respuestas óptimas. Como pueden ver aquí, esta línea describe la terapia subóptima versus la óptima, y está bastante claro que hay un beneficio; el índice de riesgo es 1,22, por lo que es un 22% mejor en quienes tienen una respuesta LDL óptima.

Y luego, la interrupción y el no cumplimiento de la terapia siguen siendo una deficiencia en la prevención de enfermedades cardiovasculares, porque varios datos han indicado que si no se cumple con la terapia, los resultados, tanto en el ámbito cardiovascular, como, debo decir también, en la mortalidad total, son peores. De modo que es muy importante recordar eso para nuestro debate.

Y aquí tenemos preguntas para el panel. Permítanme comenzar con la primera: ¿Cuáles son las pautas en su región sobre a quién tratar y cuáles son los niveles de lípidos que deben alcanzarse con la monoterapia con estatinas? Me gustaría comenzar con el profesor Ray, por favor.

Kausik Ray: Gracias, las estatinas son un tratamiento de primera línea en mi país y en la mayoría de las regiones del mundo, y el objetivo es intentar identificar los grupos con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. De modo que, en general, hay cuatro grupos: hay quienes han desarrollado una enfermedad cardiovascular; luego están las personas con diabetes que tendrán un riesgo elevado de por vida; y hay personas con dislipidemia genética, por lo que nacen con colesterol LDL elevado y una alta exposición de por vida. Y para quienes no están dentro de estos tres grupos, usamos en prevención primaria "riesgo global", donde contamos diferentes factores de riesgo y usamos una ecuación que está validada, idealmente en la población de pacientes en la que se está aplicando, para estimar riesgo a 10 años y luego ofrecer a las personas una terapia para reducir los lípidos. Y, en general, la mayoría de las pautas promueven un cierto porcentaje de reducción, aunque existe cierta imprecisión sobre la posibilidad de agregar un segundo y tercer medicamento. Entonces, por ejemplo, en mi país,

en este momento, no promovemos habitualmente un objetivo en particular, sin embargo, tendremos recomendaciones específicas de LDL para la introducción de inhibidores de PCSK9. Y esperamos que estos se actualicen muy pronto, por lo que también se tiene en cuenta la ezetimiba en el medio.

Alberico Catapano: Profesor Genest, ¿le gustaría profundizar más en eso?

Jacques Genest: Estoy completamente de acuerdo con el profesor Ray. Las pautas en todo el mundo están notablemente bien armonizadas, ya sea en Europa, en Estados Unidos, en Canadá o en otros lugares. Todos tenemos la misma estrategia de terapia con estatinas según el riesgo cardiovascular. Y, aunque podemos diferir en el algoritmo de riesgo o el motor de riesgo utilizado, el principio es el mismo: las personas de alto riesgo se benefician más con la terapia con estatinas. La cuestión principal planteada por los estadounidenses ha sido si deberíamos tener un nivel objetivo o un umbral, que creo que discutiremos más a fondo.

Alberico Catapano: Entonces, pasemos ahora a la segunda pregunta del panel que es: ¿Considera otros factores además de los niveles de LDL, como ApoB o triglicéridos, para definir los objetivos terapéuticos? Profesor Genest, por favor.

Jacques Genest: Debemos tener en cuenta que todos los ensayos clínicos se centraron en el colesterol LDL con estatinas, pero ahora hemos llegado a observar que el colesterol no HDL, también reflejado por ApoB total, es probablemente un mejor marcador de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. De manera similar, los triglicéridos altos probablemente sean un marcador de mala salud cardiovascular y una razón para intensificar la terapia. Aunque el colesterol LDL sigue siendo el objetivo principal, creo que el colesterol no HDL o ApoB probablemente serán mejores biomarcadores para alcanzar.

Alberico Catapano: Entonces, pasando al profesor Ray, me gustaría abordar un punto ligeramente diferente en esta pregunta, es decir, las pautas europeas en realidad apuntan al colesterol ApoB y no HDL y las circunstancias específicas como un objetivo secundario. ¿Le gustaría comentar sobre eso para agregar algo a lo que se ha dicho?

Kausik Ray: Claro, entonces, en general, la mayor parte de nuestro colesterol se transporta en partículas de LDL. Ahora, donde el LDL, el no HDL y ApoB se diferencian es cuando tenemos estados de resistencia a la insulina, como diabetes y obesidad, y aquí a menudo tenemos lipoproteínas adicionales que contienen ApoB, que son ricas en triglicéridos. Entonces, las reconocemos por la presencia de un triglicérido elevado. Estas partículas también contienen colesterol, por lo que si solo usamos

LDL en esas personas, estaremos subestimando el riesgo si usamos LDL para un objetivo, por ejemplo. Es por eso que, en aquellas personas con diabetes, obesidad, triglicéridos altos, las recomendaciones de la ESC también tienen un objetivo no HDL y ApoB en esas personas. Se podría argumentar en el futuro por qué no simplemente optar por no HDL y ApoB. Y esa sería una muy buena razón, porque entonces podría tomar el paso de “¿en qué paciente elijo LDL y en qué paciente necesito enfocarme en esos objetivos adicionales?”

Alberico Catapano: Muchas gracias. Bien, pasemos ahora a la tercera pregunta, es decir: ¿Qué factores le ayudan a determinar si la terapia con estatinas ha tenido éxito o no y si es necesaria una terapia de segunda línea? Profesor Ray, ¿le gustaría responder primero?

Kausik Ray: Gracias. Entonces, siempre comenzamos con la evaluación de riesgos, porque si tengo un paciente de bajo riesgo, entonces el objetivo de LDL, o mi objetivo en ese paciente, será menos conservador, digamos. Y cuando tenemos un paciente de riesgo mucho más alto, solemos apuntar a metas de colesterol LDL mucho más bajas. Entonces, solemos comenzar pensando en una reducción porcentual, particularmente en aquellas personas con riesgo alto o muy alto, y el objetivo es intentar optimizar particularmente la dosis de estatinas. Una vez hecho esto, intentamos igualar el objetivo o el umbral de LDL para ese nivel de riesgo, y si el paciente, a pesar de una reducción porcentual significativa o suficiente, está por encima de ese objetivo o umbral, en ese momento debemos pensar en agregar una terapia de modificación de lípidos sin estatinas, porque de lo contrario tienen un alto riesgo residual que podríamos reducir fácilmente con un tratamiento adicional.

Alberico Catapano: Profesor Genest, ¿le gustaría agregar ideas a este punto?

Jacques Genest: Estoy completamente de acuerdo con el profesor Ray. Nuestro objetivo inicial es alcanzar un colesterol LDL según las pautas actuales. Si el paciente tiene un riesgo de lípidos residuales, como lo demuestra un colesterol no HDL alto, una apolipoproteína B alta o un triglicérido alto, estas son razones que creemos válidas para intensificar la terapia con estatinas.

Alberico Catapano: Bien, ahora la última pregunta, que es bastante agradable por así decirlo, es: ¿Describiría un caso memorable de un paciente en el que fracasó la monoterapia con estatinas y los pasos que tomó para abordarlo? Y, profesor Genest, puede comenzar usted.

Jacques Genest: Mi clínica se ocupa de una gran cantidad de casos de intolerancia a las estatinas y mi estrategia es interrumpir la estatina en ese paciente y luego administrar 5 miligramos de rosuvastatina tres veces por semana, a menudo con ezetimiba. Si eso fracasa, cambio a un inhibidor de la PCSK9. Pero hay muchos pacientes en mi clínica, tanto con enfermedad cardiovascular aterosclerótica como, en mi caso, hipercolesterolemia familiar, en los que la terapia con estatinas ha sido totalmente insuficiente, ya sea por intolerancia o por no alcanzar el umbral objetivo adecuado, y en quienes fue necesaria la intensificación de la terapia con otro agente.

Alberico Catapano: Profesor Ray, ¿quisiera agregar algo?

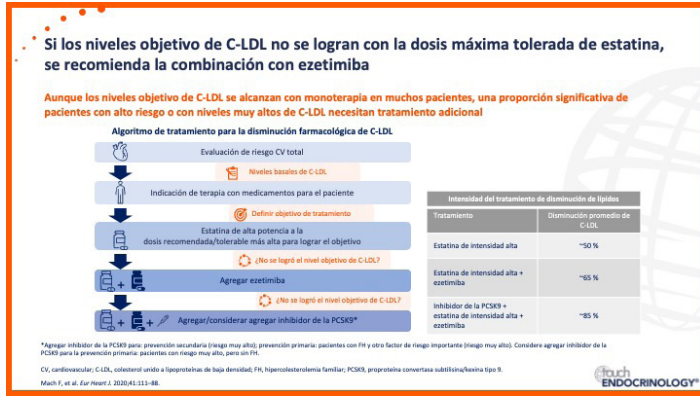
Kausik Ray: Claro, uno de mis casos que me dio mucha satisfacción por tener éxito fue el de un paciente de unos veinte años que tiene hipercolesterolemia familiar. Y en otro país europeo, le diagnosticaron que probablemente no cumplía mucho con su medicación. En un principio, no apreciaba la importancia del cumplimiento de la dosis diaria y probablemente empezó con niveles de colesterol LDL por encima de alrededor de 300. Y, cuando acudió a mi clínica, cambié la intensidad de la estatina. Solo estaba tomando simvastatina, pasó a una de las estatinas más potentes, rosuvastatina, y luego eso claramente no sería suficiente. Y luego, con el agregado de ezetimiba y, porque no calificaba para un inhibidor de la PCSK9 porque estaba por debajo del umbral para la monoterapia con FH, agregué colesevelam. Y los tres juntos redujeron su LDL a aproximadamente 68 y en realidad dijo: “Nunca en toda mi vida había tenido niveles de colesterol LDL como este”. De modo que eso me dio mucha satisfacción.

Alberico Catapano: Muchas gracias. Y probablemente un enorme beneficio a ese paciente también.

¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS DE LA TERAPIA COMBINADA Y CUÁNDO DEBERÍA CONSIDERARSE?

Alberico Catapano: Pasemos ahora a la tercera parte, que se relaciona con esta pregunta: ¿Cuáles son las ventajas de la terapia combinada y cuándo debería considerarse? Esta diapositiva solo muestra lo que normalmente se dice en las pautas, esto es, por ejemplo, lo que decimos en las pautas europeas. Si los niveles objetivo de LDL no se logran con la dosis máxima tolerada de estatina, se recomienda la combinación con ezetimiba. Entonces, el punto es comenzar con la estatina, la dosis máxima posible que el paciente puede tolerar, y luego observar qué sucede. Aquí, solo para refrescar su memoria, las estatinas de alta intensidad en promedio brindarán una reducción

ligeramente superior al 50 %. Cuando se combinan con ezetimiba, se puede obtener hasta un 65 % como promedio, algunos responden más, otros menos. Y además, si se agregan inhibidores de la PCSK9 con terapia triple, se puede bajar al 85 %.



Dicho esto, pasemos ahora a las preguntas al panel. ¿Cuáles son las pautas en su región para iniciar y seleccionar la terapia combinada cuando la monoterapia con estatinas ha fracasado? Profesor Ray, por favor.

Kausik Ray: Gracias. Hay discrepancia en nuestras pautas en este momento. Nuestras pautas indican que, para aquellas personas con mayor riesgo, se debe lograr al menos una reducción del 40 % en el colesterol no HDL, lo que equivale a una reducción del 50 % en el colesterol LDL. Si no se obtiene una reducción suficiente del colesterol no HDL, se debe considerar la posibilidad de una terapia complementaria, pero esas pautas actualmente no tienen un objetivo. Tenemos para la iniciación de inhibidores de PCSK9 esencialmente dos grupos: prevención primaria FH donde las LDL están por encima de 5, luego tenemos aquellas con enfermedad cardiovascular de muy riesgo alto con LDL por encima de 3,5, entonces se trata de personas con progresión de eventos recurrentes en 2 territorios o cualquier enfermedad vascular, que es un LDL superior a 4.

Alberico Catapano: Profesor Genest, ¿le gustaría comentar respecto a la parte del mundo en la que vive?

Jacques Genest: Sí, nuestro sistema de salud es muy similar al de Europa y, por lo tanto, nuestras agencias de salud y el Ministerio de Salud recomiendan que usemos ezetimiba como terapia de segunda línea antes de pasar a los inhibidores de la PCSK9. Consideramos la terapia con estatinas máximamente tolerada como la dosis que el paciente tolerará, y esa dosis puede ser cero. Y en un análisis retrospectivo de más de mil pacientes con hipercolesterolemia familiar, observamos que el agregado de ezetimiba redujo el colesterol LDL en un 26 %, un valor más alto del que esperábamos

en una población normal. Entonces, en ese grupo de pacientes con LDL genéticamente determinado, encontramos que la combinación de estatina y ezetimiba es particularmente útil.

Alberico Catapano: Ahora, pasemos a la siguiente pregunta: ¿Existe evidencia reciente que demuestre un beneficio clínico con ezetimiba combinado con una estatina? Y le pediré al profesor Genest que comente en primer lugar.

Jacques Genest: Hasta el momento, la evidencia clínica que tenemos proviene del ensayo IMPROVE-IT, que probó la hipótesis de que la ezetimiba añadida a la simvastatina reducía el riesgo cardiovascular. Lo hizo, pero el nivel de reducción del colesterol no fue el que vemos en la práctica clínica. Entonces, en mi opinión, el uso de ezetimiba con al menos una reducción del 20 % ciertamente tiene beneficios clínicos más allá de los mostrados en el ensayo IMPROVE-IT.

Alberico Catapano: Profesor Ray, ¿le gustaría aclarar un poco más sobre lo que comentó el Profesor Genest?

Kausik Ray: Claro, creo que hay algunas personas que observan el ensayo IMPROVE-IT y consideran que hay un beneficio mucho más modesto, y lo que olvidan es que el beneficio relativo depende de la reducción absoluta de LDL. Por lo tanto, si comienza con un valor de colesterol LDL relativamente bajo, una reducción del porcentaje de un 20-25 % adicional en el colesterol LDL le dará un pequeño cambio absoluto en el colesterol LDL. El beneficio fue exactamente lo que se habría previsto para el nivel inicial de LDL y la eficacia del fármaco. Lo segundo que diría es que ahora también existe el ensayo de "tratamiento del accidente cerebrovascular para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular", donde se agregó ezetimiba, y hemos visto que, y hemos visto en una población de pacientes mayores en Japón, ezetimiba como monoterapia para reducir los eventos cardiovasculares principales. Entonces, la forma de pensar en esto, supongo, es que cuando se considera la reducción del riesgo, la reducción del riesgo es absolutamente independiente de cómo se reduce el colesterol LDL. Lo que cuenta es cuánto y por cuánto tiempo mantiene esa reducción.

Alberico Catapano: ¿Existen evidencias recientes que demuestren que cuando se combina un inhibidor de la PCSK9 con una estatina hay un beneficio cardiovascular adicional? Profesor Ray, ¿puede comenzar?

Kausik Ray: Sí, ahora tenemos dos ensayos de resultados cardiovasculares con dos agentes diferentes en dos poblaciones diferentes, ambas considerados de alto riesgo porque han desarrollado una enfermedad cardiovascular. Y lo que hemos visto, básicamente, es una mayor reducción de los

eventos clínicos que es proporcional a la reducción absoluta y la duración de la terapia.

Alberico Catapano: Profesor Genest, ¿le gustaría profundizar más en eso?

Jacques Genest: Estoy completamente de acuerdo. Tenemos los ensayos de resultados FOURIER y ODYSSEY, que revelaron que, además de la terapia médica estándar, y estos pacientes fueron tratados muy bien, hubo una reducción del riesgo relativo del 15-20 % en los resultados primarios. Por lo tanto, existe evidencia buena y sólida de la inhibición de la PCSK9 en individuos de alto riesgo.

Alberico Catapano: Permítanme agregar solo una consideración además de eso, y es que ambos ensayos no duraron 5 años. De modo que hubo que descontar, en la reducción del riesgo relativo, el efecto del primer año, que muestra un beneficio menor, como se mencionó anteriormente, un intervalo del 10 %. Y es por eso que algunas personas se confundieron con un beneficio que provenía de esos ensayos. Pero, si se los traza de acuerdo con el tiempo de los ensayos, están exactamente donde hubiera esperado que estuvieran en términos de reducción relativa del riesgo.

Pasemos ahora a la cuarta pregunta de esta sesión, y la primera va dirigida al profesor Genest: ¿Puede resumir los efectos secundarios clave de las terapias combinadas?

Jacques Genest: Ya hablamos de la tolerancia a la estatina. Personalmente, como médico, me ha impresionado mucho lo notablemente segura que es la ezetimiba. Tengo muy pocos pacientes que manifiestan que no pueden tolerarla, pero los síntomas no han sido muy uniformes: síntomas gastrointestinales, mialgia, quizás más relacionados con la percepción del paciente de daños que con daños verdaderos. Para las PCSK9, estos agentes son extremadamente bien tolerados y no podemos encontrar muchos efectos secundarios con ellos. De modo que la principal limitación de la terapia combinada se debe a la terapia con estatinas.

Alberico Catapano: Profesor Ray, ¿le gustaría agregar información sobre su experiencia clínica, así como de la literatura?

Kausik Ray: Estoy completamente de acuerdo con la afirmación que acaba de hacer el profesor Genest sobre la ezetimiba, increíblemente bien tolerada, realmente no se observa nada. ¿Qué les advertiría a mis pacientes? Es posible que vean un cambio en el hábito intestinal, y muy pocos lo hacen si se piensa en el mecanismo de acción del medicamento. Para los inhibidores de la PCSK9, son medicamentos muy específicos; lo más común en lo que se podría pensar en aproximadamente el 1 % es un pequeño exceso de reacciones en el lugar de la inyección, lo que podría significar que alguien

dice “¡Ay, la inyección duele!” o hay un poco de enrojecimiento allí. Pero, en el mundo real, realmente no lo vemos como una queja porque se trata de personas con grandes necesidades insatisfechas, y en realidad no describen ninguna de ellas.

Alberico Catapano: Nuevamente, permítanme agregar algo a este debate que no se relaciona con los efectos secundarios en sí, sino con el hecho de que la gente está preocupada de que los efectos secundarios puedan aparecer a medida que baja mucho el colesterol LDL; ahora debemos tranquilizar a esa gente. Porque ahora tenemos una capacidad sin precedentes de reducir el colesterol LDL, podemos bajar a 40, 30, 20 y todas los ensayos han demostrado de manera uniforme, desde IMPROVE-IT hasta ODYSSEY y FOURIER, que si se permanece hasta 7 años en IMPROVE-IT con un colesterol LDL por debajo de 30 mg/dl, la incidencia de efectos secundarios no ha cambiado. Eso no quiere decir que no haya efectos secundarios, pero sí quiere decir que no hay una ventana emergente de ningún efecto secundario específico a medida que baja el colesterol LDL. Por lo tanto, la seguridad del medicamento sigue siendo la misma independientemente del nivel de colesterol LDL que se haya alcanzado. ¿Están ambos de acuerdo con eso?

Kausik Ray: Absolutamente.

Jacques Genest: Completamente de acuerdo.

Alberico Catapano: Gracias. Entonces, pasemos ahora a la última pregunta: según la experiencia clínica, ¿cuáles son las ventajas de cada tipo de terapia combinada según el perfil del paciente? En otras palabras, ¿qué elegiría según el paciente? Jacques, profesor Genest, ¿pueden comenzar?

Jacques Genest: Permítanme tomar el extremo de la hipercolesterolemia familiar. La prevalencia mundial es de aproximadamente 1 en 311, por lo que es mucho más frecuente de lo que la gente cree; esos pacientes se benefician con estatinas de alta intensidad más ezetimiba. Yo diría que el 95 % de mis propios pacientes reciben esa terapia combinada y muchos de ellos también tienen que recurrir a PCSK9 debido a la gravedad de su mutación. Entonces, en esos pacientes, encuentro que tienden a tolerar muy bien estos medicamentos porque comprenden la gravedad de su enfermedad.

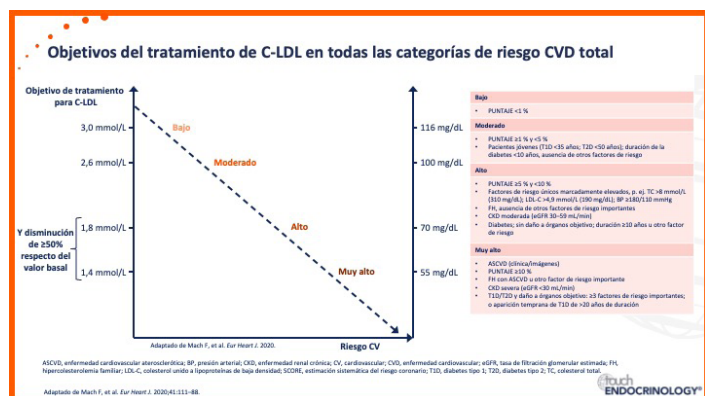
En pacientes que han desarrollado enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la estatina de alta intensidad y dosis alta es mi primera opción, ezetimiba será la segunda y, si podemos pasar por la aprobación regulatoria, entonces PCSK9. Creo que la pregunta más difícil es en el caso de la prevención primaria de un paciente que no se encuentra en lo que creemos que debería ser el objetivo o el umbral, y allí iniciamos una discusión con el paciente sobre los riesgos y beneficios de

la medicación, y realmente tenemos en cuenta los valores y preferencias de los pacientes. No hay una respuesta directa a esa pregunta, pero creo que el problema ineludible es que el paciente de prevención primaria aún no ha alcanzado la meta.

Alberico Catapano: Profesor Ray, ¿está de acuerdo?

Kausik Ray: Absolutamente. Creo que esos son realmente puntos clave. Creo que otro problema que encontramos es que los diferentes tratamientos pueden no estar disponibles en ciertas regiones del mundo, y también el costo de esos tratamientos y cuáles son los lineamientos de reembolso locales. Por supuesto, una de las ventajas de la terapia combinada, y tal vez no hemos hablado tanto de esto, pero para los medicamentos orales diarios, hay algunos pacientes que no obtendrán una reducción suficiente del colesterol LDL solo con una estatina, y creo que cada vez estamos más viendo la aparición de combinaciones de dosis fijas donde la carga de píldoras se reduce de dos a uno y eso puede ser práctico. Ahora, obviamente, si se está usando un monoclonal junto con una estatina, no se pueden combinar ambos en uno. Una es una pastilla diaria, la otra es una inyección cada 2 semanas. Entonces, pueden ser consideraciones adicionales.

Alberico Catapano: Muchas gracias. Pasemos ahora a las observaciones finales que haré muy brevemente. Y tomaré esta cifra de nuestras Pautas ESC/EAS solo para reiterar este concepto aquí.



Hemos estado hablando principalmente de personas de alto y muy alto riesgo y, como pueden ver aquí, esta es el área donde tienen metas más exigentes. Para las personas de alto riesgo, el objetivo es 70 mg/dl, es decir, 1,8 mmol/l; o, para las personas de muy alto riesgo, la meta es incluso menor, 55 mg/dl o menos, es decir 1,4 mmol/l. Sin embargo, también tenemos un segundo objetivo que es al menos una reducción del 50 %. Esto siempre ha estado en nuestras pautas desde 2016, y parte de esto, el 50 %, se encuentra en muchas, muchas pautas más antiguas, por lo que hay un punto concurrente en estas circunstancias. Y esto quiere decir que al menos el 50 % de las personas que toman estatinas, estatinas de alta intensidad, la dosis más alta

tolerable, no alcanzarán el objetivo según esta definición. Entonces, ciertamente, hay espacio para una terapia combinada.

Acabamos de demostrar y comentar cuán segura es esta terapia; el agregado de ezetimiba y también de inhibidores de la PCSK9 no cambian realmente el perfil de seguridad del tratamiento. Todos estamos de acuerdo en que hay algunos efectos secundarios, eventos adversos que están relacionados con las estatinas, algunos de ellos probablemente relacionados con las percepciones de los pacientes, no realmente objetivos y que no pueden ser medidos por el médico, pero así es la vida, así son las cosas. Pero ahora tenemos la posibilidad y las armas para poder llevar a muchos de los pacientes que estamos tratando a estos objetivos y, en su beneficio, reducir drásticamente su riesgo cardiovascular.

Muchas gracias por su atención. Muchas gracias a todos los que nos han seguido. Espero que hayan disfrutado del debate, como lo hice yo, y brindo un agradecimiento especial al profesor Genest y al profesor Ray, que nos informaron sobre esta cuestión clave en la terapia de reducción de lípidos y la terapia de combinación. Muchas gracias nuevamente.

Jacques Genest: Gracias.

Kausik Ray: Gracias.

Los productos no aprobados o los usos no aprobados de productos aprobados pueden ser analizados por el cuerpo docente; estas situaciones pueden reflejar el estado de aprobación en una o más jurisdicciones. TouchIME ha aconsejado al cuerpo docente que realiza la presentación que se asegure de divulgar cualquier referencia hecha a un uso no etiquetado o no aprobado.

TouchIME no avala ningún producto o uso no aprobado, ni lo implica al mencionar estos productos o usos en las actividades de touchIME. touchIME no admite responsabilidad por errores u omisiones.

Este contenido está destinado a profesionales de la atención médica.

Fecha de lanzamiento: 02 de diciembre de 2020