

Enfermedad cardiovascular: la necesidad de medidas urgentes

Cardiovascular disease: the need for urgent action

Luz C. Zárate-Correa^{1*}, Ángel A. García-Peña², Pablo Corra³ y Kausik Ray⁴

¹Sección de Cardiología, Universidad del Valle, Cardiodec y Clínica Cardiovascular DIME, Cali, Colombia; ²Unidad de Cardiología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; ³Departamento de Farmacología e Investigación, Universidad Fasta, Mar del Plata, Argentina; ⁴Escuela de Salud Pública, Imperial College London, Londres, Reino Unido

Resumen

Introducción: la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) es la principal causa de morbimortalidad mundial, y está relacionada con el depósito subendotelial de partículas ricas en ApoB, como el colesterol LDL (c-LDL). Diversos estudios clínicos destacan la importancia de reducir el c-LDL y la Apo B para prevenir y tratar la aterosclerosis. Esto requiere abordar los factores de riesgo modificables y terapias farmacológicas, como estatinas, ezetimibe, anticuerpos monoclonales contra PCSK9, inclisiran y ácido bempedoico. **Objetivo:** revisar la evidencia disponible sobre las terapias farmacológicas y su impacto en la reducción del c-LDL y la prevención de eventos cardiovasculares, con enfoque en la adherencia e implementación a largo plazo. **Método:** se realizó una revisión de la literatura científica centrada en los efectos de las terapias hipolipemiantes, y se evaluó el potencial impacto de estas estrategias en la prevención de eventos cardiovasculares y su relevancia en salud pública. **Resultados:** las terapias evaluadas reducen el riesgo de eventos cardiovasculares, con la adherencia a largo plazo como elemento clave. Inclisiran, una terapia de ARN pequeño de interferencia, reduce, en forma sostenida, el c-LDL, y los estudios de simulación muestran un impacto significativo en la prevención de miles de eventos cardiovasculares a diez años y con mayor adherencia. **Conclusión:** las terapias farmacológicas, como inclisiran, representan un avance importante en el manejo de la ECA. Su implementación a gran escala, junto con el control de estilos de vida, puede mitigar de manera significativa la carga de la enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Colesterol LDL. Aterosclerosis. Mortalidad cardiovascular. Estatinas. Ezetimibe. Anticuerpos monoclonales contra PCSK9. Inclisiran.

Abstract

Introduction: Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is the leading cause of morbidity and mortality worldwide, associated with the subendothelial deposition of ApoB-rich particles such as LDL cholesterol (LDL-c). Multiple clinical studies highlight the importance of reducing LDL-c and ApoB levels to prevent and manage atherosclerosis. This requires addressing modifiable risk factors and utilizing pharmacological therapies such as statins, ezetimibe, PCSK9 monoclonal antibodies, inclisiran, and bempedoic acid. **Objective:** to review the available evidence on pharmacological therapies and their impact on LDL-c reduction, cardiovascular event prevention, with a focus on adherence and long-term implementation. **Method:** review of scientific literature was conducted, focusing on the effects of lipid-lowering therapies and evaluating their potential impact on cardiovascular event prevention and public health relevance. **Results:** the evaluated therapies reduce the risk of cardio-

*Correspondencia:

Luz C. Zárate-Correa
E-mail: clemenciazarate@gmail.com

Fecha de recepción: 23-05-2024

Fecha de aceptación: 22-10-2024

DOI: 10.24875/RCCAR.24000057

Disponible en internet: 05-03-2025

Rev Colomb Cardiol. 2025;32(1):14-18

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2024 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

vascular events, with long-term adherence being a key factor. Inclisiran, a small interfering RNA therapy, sustainably lowers LDL-c, and simulation studies demonstrate a significant impact in preventing thousands of cardiovascular events over ten years, with improved adherence. **Conclusion:** Pharmacological therapies, such as inclisiran, represent a significant advance in the management of ASCVD. Their large-scale implementation, combined with lifestyle modifications, can substantially mitigate the burden of cardiovascular disease.

Keywords: Atherosclerotic cardiovascular disease. LDL cholesterol. Atherosclerosis. Cardiovascular mortality. Statins. Ezetimibe. Monoclonal antibodies against PCSK9. Inclisiran.

Introducción

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) se posiciona como la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo¹. La aterosclerosis, a su vez, es el resultado del depósito subendotelial de partículas ricas en ApoB, entre las que se destacan el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), las partículas remanentes y la lipoproteína a [Lp(a)]². La amplia evidencia, derivada de estudios observacionales, genéticos y de intervención farmacológica, subraya el objetivo de disminuir los niveles de c-LDL y ApoB para no solo prevenir la aterosclerosis, sino, también, como tratamiento una vez se encuentre establecida la lesión vascular y la aterosclerosis³.

En Colombia, según el informe del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) de 2023, en los últimos diez años, la principal causa de morbilidad y mortalidad ha sido la enfermedad cardio-cerebrovascular, situación similar a la descrita en todos los países del continente y del mundo. Aproximadamente, uno de cada tres colombianos fallece por esta causa, con un aumento constante, mayor en hombres que en mujeres. Este grupo de enfermedades genera costos sustanciales para el sistema de salud y un número significativo de años de vida saludables perdidos debido a la discapacidad y la muerte prematura (AVAD), sin contar el impacto social, familiar y laboral asociado. Por esta razón, la detección temprana y el tratamiento integral de los factores de riesgo cardiovascular modificables son una de las estrategias más costo-efectivas para reducir las consecuencias de esta enfermedad en la población^{4,5}.

Cabe señalar que la mayoría de los eventos cardiovasculares ocurrirán en personas sin elevaciones extremas de colesterol, lo que refleja una vulnerabilidad genética heredada a la acumulación, retención y respuesta a la acumulación de colesterol en la pared vascular. La prevención de la aterosclerosis requiere un enfoque global y el manejo de todos los factores de riesgo, incluida la adopción de estilos de vida saludable, específicamente, la reducción de los niveles de

c-LDL con medidas no farmacológicas, como la dieta, así como estrategias farmacológicas basadas en medicamentos que reducen los niveles de c-LDL, como estatinas, ezetimibe, anticuerpos monoclonales contra PCSK9, inclisiran y ácido bempedoico, ya sea en monoterapia o en terapia combinada. La elección entre estas opciones se realiza según el perfil de riesgo del paciente y los objetivos terapéuticos establecidos, como los niveles o valores deseados de lipoproteínas en sangre. Estos medicamentos, respaldados por diferentes niveles de evidencia, han demostrado reducir el riesgo de desarrollar eventos cardio-cerebrovasculares en el futuro y la magnitud de este efecto depende del nivel inicial de c-LDL, el perfil de riesgo, el valor de c-LDL alcanzado y la duración de la terapia farmacológica. En general, estos medicamentos son bien tolerados y son costos-efectivos en escenarios locales. Sin embargo, dado que el uso de estas medicaciones suele ser crónico, el principal desafío radica en lograr la adherencia y persistencia con estas terapias⁶⁻⁹.

Se ha demostrado que la efectividad del tratamiento puede reducirse hasta en un 80% cuando se toma de forma intermitente o se suspende por varias semanas. Para pacientes en prevención secundaria, esto aumenta el riesgo de sufrir un nuevo infarto del miocardio en un 12% con la toma intermitente y en un 26% con la suspensión del tratamiento durante más de un mes en los siguientes 24 meses después del primer evento. Además, el riesgo de sufrir nuevos eventos cardiovasculares aumenta en un 22% en los siguientes cinco años y puede llegar hasta el 50% en los próximos diez años^{7,9}.

A pesar de la disponibilidad y eficacia comprobada de las estatinas, el ezetimibe y los anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9, el 83.5% de los adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida tienen niveles de c-LDL ≥ 70 mg/dl debido a la falta de implementación de las guías de práctica clínica. Además, a largo plazo, la tolerabilidad real o aparente a los tratamientos de primera línea (estatinas) y la baja adherencia a la medicación, pueden resultar

en una persistencia deficiente a largo plazo con los regímenes para reducir los lípidos que requieren de dosis diarias o autoadministración por parte del paciente¹⁰.

Es necesario cambiar los patrones de prescripción y seguimiento a largo plazo para garantizar que los cambios en el tratamiento sigan los perfiles de riesgo y puedan cambiar con el tiempo. En general, la prescripción sufre pocos cambios con el tiempo (inercia terapéutica). Según el reporte del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) de Colombia en 2023, menos de la mitad de los pacientes con alto y muy alto riesgo están alcanzando las metas de tratamiento, y la adherencia a esta estrategia a mediano y largo plazo es inferior al 30%. Esto se suma a las dificultades relacionadas con la obtención de nuevas prescripciones, la dispensación de medicamentos y el seguimiento de la enfermedad a lo largo del tiempo⁸⁻¹². Se necesitan iniciativas para mejorar la prescripción y el acceso a terapias que han demostrado ser efectivas, como las estatinas y el ezetimibe, así como desarrollar estrategias para la implementación de las nuevas terapias y los nuevos medicamentos, como las terapias basadas en ARN, péptidos y anticuerpos monoclonales, que son adiciones potentes a los agentes orales que mejoran en gran medida la capacidad de lograr niveles más bajos de c-LDL y Apo B con un perfil de especificidad y seguridad altamente favorable.

Para optimizar el acceso equitativo a tratamientos con suficiente evidencia y la implementación de nuevas terapias, se necesitan grupos de trabajo colaborativos multidisciplinarios y globales que involucren industria, organismos regulatorios, gobierno y comunidad. En este contexto, un llamado a la acción para nuevas aproximaciones globales a las soluciones farmacológicas para enfermedades cardiovasculares publicado en el 2021 por la Asociación Americana del Corazón (AHA), destaca la necesidad de fenotipificar a los pacientes, alejándose de los enfoques sindrómicos, profundizando en la estratificación de pacientes basada en los mecanismos biológicos e identificar aquellos que progresan más rápidamente, sobre todo en el contexto de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y la insuficiencia cardíaca, y trabajar en todas las medidas que permitan una mayor participación de la población en el control de las dislipidemias¹¹⁻¹⁴.

Si se desea cumplir con el compromiso de reducir en un 25% el número de muertes prematuras relacionadas con enfermedades no transmisibles para el año 2025, según el plan de acción mundial de la Organización Mundial de la Salud 2013-2030¹⁵, así como con el

Plan Decenal de Salud Pública 2022-2031 para Colombia, para reducir la carga de enfermedad evitable y discapacidad de los individuos, familias y comunidades según las realidades territoriales, se requiere la creación e implementación de estrategias fácilmente escalables para reducir el riesgo en la población y en las políticas intersectoriales y transectoriales centradas en los determinantes biológicos, sociales, económicos y políticos para mejorar la salud y el bienestar¹⁶. Los profesionales de la salud, las entidades de salud pública y los responsables de políticas debemos medir y resaltar el impacto de los cambios en los factores de riesgo cardiovascular mantenidos en el tiempo sobre muchas personas en los resultados cardiovasculares en la población (Fig. 1).

Para esto, el método Montecarlo es una herramienta matemática de simulación de probabilidad múltiple utilizada para estimar los posibles resultados de eventos inciertos. Permite evaluar el impacto del riesgo en situaciones reales y realiza análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de las entradas individuales en un resultado determinado, calcular la correlación entre las entradas para comprender las relaciones entre las variables y crear un modelo de resultados posibles usando una distribución de probabilidad. El método de simulación de Montecarlo permite extrapolar los datos de los ensayos clínicos a corto plazo a los resultados de salud a largo plazo en la población, estimando cómo la implementación de intervenciones dirigidas contra la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la población podría aliviar gran parte de la carga futura en los pacientes y en los sistemas de salud¹⁷.

Inclisirán es una terapia de ARN de interferencia (siRNA) diseñada para inhibir de manera sostenida la PCSK9 y, por tanto, reducir el c-LDL. Se ha demostrado que inclisirán reduce de manera efectiva los niveles de c-LDL con cada dosis semestral. Dado que la reducción de c-LDL a través de enfoques diferentes ha demostrado reducir los eventos cardiovasculares en proporción a la reducción absoluta, la reducción en el c-LDL, demostrada en los ensayos ORION 10 y 11, si se mantiene durante otros nueve años con 18 inyecciones adicionales de inclisirán, se puede disminuir el riesgo cardiovascular a diez años¹⁵⁻¹⁸. Los posibles beneficios en la salud cardiovascular con la implementación de inclisirán, combinado con estatinas, han sido evaluados mediante simulación de Montecarlo con 500 000 individuos similares a la población de los ensayos ORION 10 y ORION 11. Para esto, se utilizó la estimación del riesgo cardiovascular basal a diez años de la población de los ensayos ORION 10 y 11, utilizando la ecuación SMART

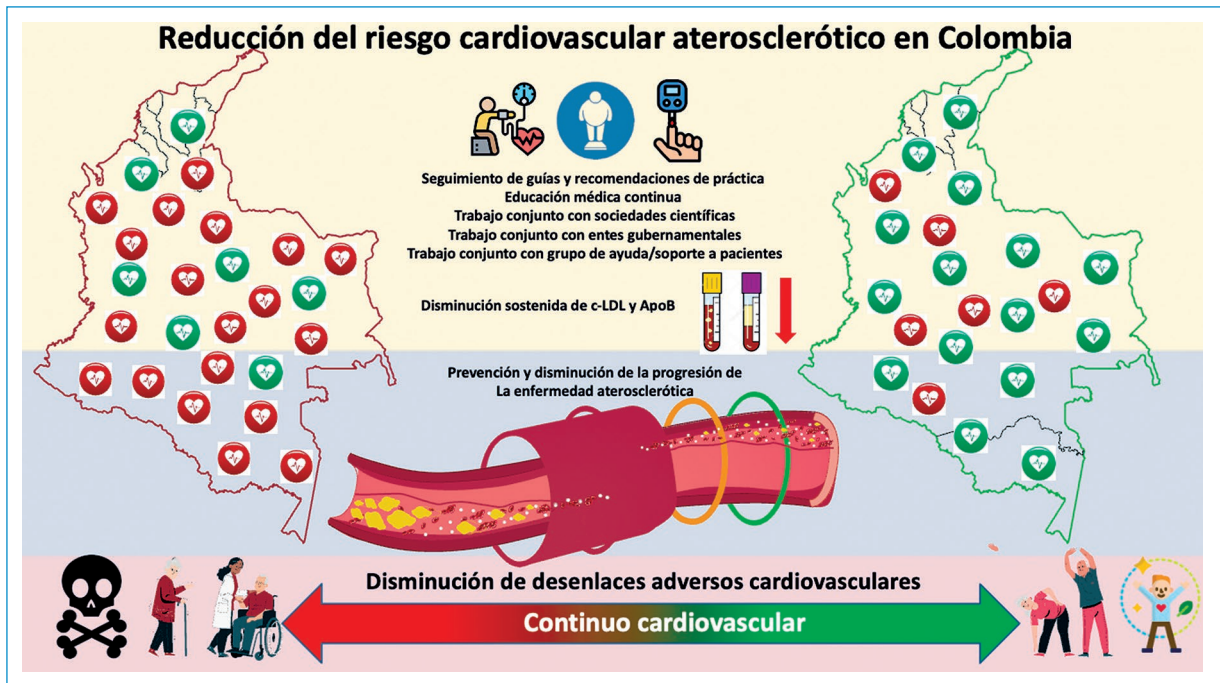


Figura 1. Riesgo cardiovascular en Colombia.

(segundas manifestaciones de enfermedad arterial) en pacientes con enfermedad cardiovascular previa¹⁹. La ecuación SMART cuenta con validación externa en cohortes de Europa occidental, Europa del sur, Israel, Estados Unidos, Canadá, México, Sudáfrica, Australia y Nueva Zelanda²⁰.

En el estudio de simulación de una intervención del sistema de salud para estimar los beneficios en la salud cardiovascular con un enfoque basado en ARN de interferencia, los posibles beneficios cardiovasculares de utilizar inclisiran en individuos con alto riesgo de eventos cardiovasculares (riesgo predicho del 25% a diez años y un c-LDL de 104 mg/dl) son significativos. La simulación predice que podrían evitarse 31 522 eventos cardiovasculares potenciales en los primeros diez años con el uso de inclisiran más estatinas, en comparación con un aumento proyectado de 1426 primeros eventos cardiovasculares en el grupo con la inyección de placebo y estatinas solas en esta población simulada. En individuos con un riesgo $\geq 20\%$ de eventos cardiovasculares, el tratamiento con inclisiran podría evitar hasta 23 552 eventos cardiovasculares (primer evento) en diez años, resaltando el potencial beneficio en poblaciones de alto riesgo¹⁹.

Estos hallazgos sugieren que se podrían lograr ganancias significativas en la salud de la población durante diez años mediante la implementación de enfoques a gran escala capaces de proporcionar

reducciones sustanciales y sostenidas en el c-LDL más allá de las ganancias alcanzables con estatinas. Esto resalta el potencial de inclisiran para impactar la salud pública al reducir la incidencia de eventos cardiovasculares. Esta publicación concluye que se esperan los resultados cardiovasculares con inclisiran para confirmar los beneficios y la seguridad cardiovascular a largo plazo, así como investigaciones en entornos del mundo real, proporcionando una comprensión más completa de sus posibles beneficios y limitaciones¹⁹⁻²².

Conclusiones

Estos resultados prometedores en la población son un referente para Colombia y reflejan los beneficios potenciales de estrategias a gran escala. Mediante el uso de los datos de los estudios ORION 10 y 11, que incluyen población con muy alto riesgo cardiovascular bajo tratamiento con dosis máxima de estatinas, se logra una reducción del 52.3% del c-LDL basal (población en Estados Unidos, ORION 10) y 49.9% (población europea y africana, ORION 11). Esto indica una reducción global del 50% de c-LDL, equivalente a 52 mg/dl, que se mantiene estable en el tiempo con solo dos dosis de tratamiento anual y causa efectos secundarios mínimos. Si bien en Colombia no se tienen datos suficientes para replicar las simulaciones descritas o

cohortes de seguimiento de prevención secundaria extensas, existe evidencia confiable de que el impacto en humanos de una reducción de 38 mg/dl en el c-LDL resulta en una reducción aproximada del 10% en la mortalidad cardiovascular y del 22% en eventos cardiovasculares, si se mantienen durante cinco años, sin considerar los perfiles de riesgo iniciales. Al realizar ajuste del perfil de riesgo, se obtendría una diferencia de tasas absoluta (absolute rate differences, ARD) para mortalidad por todas las causas de - 1.33 (- 1.76; - 0.76), hallazgos que, sin duda, tendrían un impacto muy positivo en las estadísticas vitales nacionales. Adicionalmente, es importante señalar que el uso de inclisiran presenta ventajas significativas debido a su régimen de dos dosis anuales por su mecanismo de acción, que asegura reducciones sostenidas de c-LDL y promueve una alta adherencia y persistencia a largo plazo en los pacientes, con lo cual se superan las barreras actuales, se facilita la implementación a gran escala y se asegura un impacto positivo sostenido en la reducción del riesgo cardiovascular en la población.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran haber recibido honorarios de empresas relacionadas con fármacos en el manejo de dislipidemias derivado de apoyo a la investigación, consultoría y honorarios.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzoq ZI, Anderson AM, Arora P, Avery C, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:e93-e621.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, 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*. 2017;38:2459-72.
3. Ference BA, Graham I, Tokgozoglul L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2980-95.
4. García-Peña AA, Zárate-Correa LC, Campo RL, Rodríguez-Plazas JA, Aristizábal D, Arango J, et al. Ruta colombiana del colesterol. Mesa redonda nacional sobre el colesterol en Colombia. Llamado a la acción. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2024 Jan 9;30(6).
5. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases, 2013-2020.
6. Muñoz OM, García AA, Fernández-Ávila D, Higuera A, Ruiz AJ, Aschner P, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias: evaluación del riesgo cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2015 Nov;22(6):263-9.
7. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec;76(25):2982-3021.
8. Murphy A, Faria-Neto JR, Al-Rasadi K, Blom D, Catapano A, Cuevas A, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap. *Glob Heart*. 2017;12(3):179-197.e5.
9. Lash DB, Mack A, Jolliff J, Plunkett J, Joson JL. Meds-to-Beds: The impact of a bedside medication delivery program on 30-day readmissions. *JACCP* 2019;2(6):674-80.
10. Soffer D, Stoekenbroek R, Plakogiannis R. Small interfering ribonucleic acid for cholesterol lowering – Inclisiran: Inclisiran for cholesterol lowering. *J Clin Lipidol*. 2022;16:574-82.
11. Taddei C, Zhou B, Bixby H, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Jackson RT, et al. Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)*.
12. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4).
13. Hwang TJ, Lauffenburger JC, Franklin JM, Kesselheim AS. Temporal Trends and Factors Associated With Cardiovascular Drug Development, 1990 to 2012. *JACC Basic Transl Sci*. 2016 Aug;1(5):301-8.
14. Figtree GA, Broadfoot K, Casadei B, Califf R, Crea F, Drummond GR, et al. A Call to action for new global approaches to cardiovascular disease drug solutions. *Circulation*. 2021;144(2):159-69.
15. NCD Countdown 2030: pathways to achieving Sustainable Development Goal target 3.4. *The Lancet*. 2020;396:918-34.
16. Ruiz F, Escobar GM, Milena Cuellar Segura C, Teresa Buitrago Grupo ME, María Henríquez Grupo GM, Stella Ríos Grupo LM, et al. PLAN DECENAL DE SALUD PÚBLICA PDSP 2022 - 2031. Bogotá; 2022
17. Nguyen THT, Mouskassi M, Holford N, AdHuniti N, Freedman I, Hooker AC, et al. Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: Metrics and Graphics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017 Feb 10;6(2):87-109.
18. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-19.
19. Ray KK, Gunn LH, Conde LG, Raal FJ, Wright RS, Gosselin NH, et al. Estimating potential cardiovascular health benefits of improved population level control of LDL cholesterol through a twice-yearly siRNA-based approach: A simulation study of a health-system level intervention. *Atherosclerosis*. 2024;117472.
20. Dorrestijn JA, Visseren FL, Wassin, AM, Gondrie MJ, Steyerberg EW, Riddker PM, et al; SMART Study Group. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score. *Heart*. 2013;99(12):866-72.
21. Borén J, John Chapman M, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41:2313-30.
22. Ennezat PV, Guerbaai RA, Maréchaux S, Le Jemtel TH, François P. Extent of low-density lipoprotein cholesterol reduction and all-cause and cardiovascular mortality benefit: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;81(1):35-44.