

# Archivos de Cardiología de México

Volumen  
*Volume*

**73**

Suplemento  
*Supplement*

**1**

Abril-Junio  
*April-June*

**2003**

*Artículo:*

Beneficios de la reducción intensiva del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad

Derechos reservados, Copyright © 2003  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de  
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

## *Beneficios de la reducción intensiva del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad*

Carlos Posadas Romero\*

### **Resumen**

La participación de los niveles altos de colesterol en la iniciación y progresión del proceso ateroscleroso es universalmente reconocida. En los últimos 14 años los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A reductasa o estatinas, se han convertido en las drogas más ampliamente utilizadas para reducir el colesterol. Los estudio clínicos, en forma aislada y en metaanálisis, claramente han demostrado que la disminución del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) con estatinas, reduce el riesgo de eventos coronarios en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, aún existen preguntas por contestar y, quizás la más importante, es a qué valor se debe reducir el colesterol. Los resultados de tres estudios clínicos diseñados específicamente para dar respuesta a esta pregunta, se conocerán en aproximadamente dos años. En tanto los conocemos, este trabajo presenta una revisión breve de los resultados, tanto de estudios epidemiológicos como de intervención, sugestivos de que en los pacientes con alto riesgo, cuanto más bajo es el valor de C-LDL producido por el tratamiento, mayor es la posibilidad de reducir la incidencia de eventos cardiovasculares.

**Palabras clave:** Eventos coronarios. Reducción de colesterol. Beneficios.

**Key words:** Coronary events. Cholesterol lowering. Benefits.

### **Introducción**

La participación del colesterol circulante elevado en la génesis y progresión del proceso ateroscleroso ha sido ampliamente demostrada por estudios epidemiológicos, clínicos, genéticos y en el animal experimental. La

### **Summary**

BENEFITS FROM THE INTENSIVE REDUCTION OF LOW DENSITY LIPOPROTEINS-CHOLESTEROL

The role of elevated cholesterol in the initiation and progression of atherosclerosis is universally recognized. In the last 14 years, the inhibitors of the 3-hydroxy-3-methyl-glutaril coenzyme A (HMG CoA) reductase (statins) have become one of the most widely used therapeutic agents to lower cholesterol levels. Individual large clinical trials, as well as a meta-analysis of five of these studies, have clearly demonstrated the effect of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering in significantly reducing the risk of coronary events in patients with a history of coronary artery disease (CAD). However, there are a few remaining questions, and the most important uncertainty is to what extent should cholesterol be reduced? The results of three large ongoing trials, specifically designed to answer this question, will be available in about two years. In the meantime, this paper presents a short review of the data derived from epidemiological studies and large intervention trials, suggesting that, in patients at high risk, the lower the LDL-C induced by treatment, the better the chance of reducing the incidence of cardiovascular events.

hipercolesterolemia es considerada como uno de los factores de riesgo más importantes para la enfermedad arterial coronaria (EAC), cuyas complicaciones constituyen la causa número uno de muerte en el mundo occidental industrializado. Por otra parte, en la actualidad no hay dudas de

\* Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México, D.F.

Correspondencia:

Dr. Carlos Posadas-Romero

Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.). Teléfono: (01) 5573-29-11 ext. 1272 Fax: (01) 5573-46-87  
E-mail: cposadasr@yahoo.com

que la reducción de los niveles de colesterol es seguida de un descenso en la morbilidad y mortalidad por EAC. El descubrimiento e introducción al uso clínico de los inhibidores de la hidroximetilglutaryl coenzima A reductasa (estatinas), permitió disponer de herramientas farmacológicas de gran utilidad para reducir los niveles elevados de colesterol. En los últimos 8 años se han publicado los resultados de los grandes estudios clínicos que han empleado estatinas para reducir el colesterol en pacientes sin (prevención primaria) y con (prevención secundaria) manifestaciones clínicas de cardiopatía coronaria. Cada uno de ellos por separado mostró descensos significativos en la incidencia de eventos cardiovasculares. Un metaanálisis<sup>1</sup> de cinco estudios (Fig. 1) indicó que el empleo de estatinas, en forma segura y efectiva, reduce los eventos coronarios mayores, la muerte coronaria, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total. El beneficio fue similar para hombres y mujeres, así como, para sujetos de edad media y ancianos.

A pesar de los avances logrados en el tratamiento hipocolesterolemiantre, todavía existen grandes preguntas por resolver. Una de ellas, quizás la más importante, es la relacionada con el valor meta óptimo de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) que se debe alcanzar para

obtener el máximo beneficio. Es conveniente destacar que ninguno de los estudios anotados en la *Figura 1*, abordó de manera específica esta pregunta. En tanto se tiene la respuesta, que deberá esperar los resultados de varios estudios actualmente en curso, en el presente trabajo se revisan brevemente las evidencias sugestivas de que a mayor reducción de colesterol menor es la incidencia de eventos coronarios.

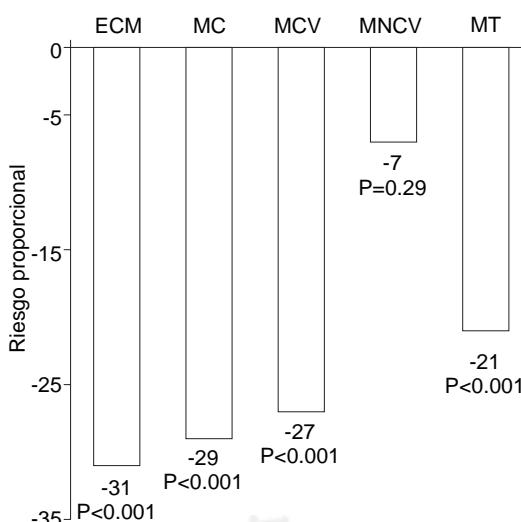
### Evidencia epidemiológica

Los estudios epidemiológicos han mostrado una relación lineal o curvilínea entre los niveles del colesterol y el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC). Esta relación, observada inicialmente en poblaciones con valores medios de colesterol relativamente altos, también se ha documentado en regiones donde la concentración promedio de colesterol es notablemente inferior. En áreas rurales de China en las que la media de colesterol total se encuentra alrededor de 130 mg/dL, los estudios prospectivos han señalado que la relación directa entre el riesgo de EAC y el colesterol sanguíneo continúa disminuyendo hasta por lo menos 120 mg/dL, sin evidencia alguna de un umbral en esta asociación.<sup>2</sup> El análisis de los resultados de estos estudios, indica que una diferencia de 40 mg/dL de colesterol durante tiempo prolongado, se asocia con una reducción de aproximadamente 50% en la incidencia de EAC. Estas observaciones sugieren que reducciones de colesterol mayores a las comúnmente obtenidas en la actualidad pueden producir un descenso mayor en la incidencia de EAC y sus complicaciones.

### Relación entre C-LDL y eventos cardiovasculares en los estudios de prevención

Como se señaló anteriormente, los estudios clínicos de intervención con estatinas no fueron diseñados para definir el valor meta óptimo de C-LDL. En un intento por obtener información relacionada con este aspecto, los investigadores responsables de esos estudios realizaron y publicaron análisis de subgrupos, pero desafortunadamente los resultados obtenidos han sido muy controversiales.

En el análisis de subgrupos del Estudio de Sobrevivencia con Simvastatina (4S por sus siglas en inglés), al relacionar los descensos del C-LDL con las reducciones en el riesgo de eventos coronarios mayores, los datos mostraron el mejor



ECM = Eventos coronarios mayores; MC = Muertes coronarias; MCV = Muertes cardiovasculares; MNCV = Muertes no cardiovasculares; MT = Mortalidad total. Modificada de La Rosa JC, et al JAMA. 1999; 282: 2340-2346.

**Fig. 1.** Resultados del meta-ánalisis de 5 estudios de prevención primaria y secundaria con estatinas.

ajuste con el modelo curvilíneo, es decir, a mayor reducción de C-LDL menor riesgo de eventos; pero el beneficio disminuyó progresivamente dando lugar a una relación análoga a la de los datos epidemiológicos.<sup>3</sup>

Por el contrario los análisis de subgrupos en el Estudio de Prevención Coronaria del Oeste de Escocia (WOSCOPS por sus siglas en inglés)<sup>4</sup> y en el Estudio de Colesterol y Eventos Recurrentes (CARE, por sus siglas en inglés),<sup>5</sup> no encontraron reducciones adicionales en el riesgo de EAC más allá de un umbral definido como una reducción de 24% en C-LDL en WOSCOPS y un nivel de C-LDL < 125 mg/dL en CARE.

Al interpretar los resultados derivados del análisis de subgrupos es importante considerar que este tipo de análisis tiene limitaciones. A mayor división de una base de datos entre sus componentes, menor es el poder estadístico para definir con precisión una relación. En los resultados del análisis de subgrupos puede participar la causalidad y tienen, por tanto, el riesgo de conducir a conclusiones que pueden no ser confirmadas por estudios prospectivos.<sup>6</sup> Los análisis de subgrupos del 4S y del CARE no dejan claro si la prescripción de tratamiento hipocolesterolemiantre produce beneficios cuando el C-LDL basal se encuentra entre 100 y 129 mg/dL. Sin embargo, algunas autoridades recomiendan el uso de drogas para alcanzar un nivel de C-LDL < 100 mg/dL. Esta posición es apoyada por los resultados del estudio Post Coronary Artery Bypass Graft (Post CABG) y, más recientemente, por el Heart Protection Study (HPS). El estudio Post CABG<sup>7</sup> analizó los efectos de diferentes grados de reducción del colesterol en 1,351 pacientes con C-LDL basal de 130-175 mg/dL, que habían sido revascularizados con puentes de vena safena. El grupo de tratamiento intensivo recibió 40 a 80 mg/día de lovastatina, agregando de ser necesario, 8 g/día de colestiramina, para lograr un valor de C-LDL de 60 a 80 mg/dL. En el grupo de tratamiento moderado, se indicaron 2.5 ó 5.0 mg/día de lovastatina, con adición, en caso necesario, de 8.0 gramos diarios de colestiramina para alcanzar concentraciones de C-LDL de 130 a 140 mg/dL. Los valores medios de C-LDL obtenidos fueron de 93 mg/dL (reducción de 40%) y de 136 mg/dL (reducción de 13%) con el tratamiento intensivo y moderado, respectivamente. Después de 7.5 años de seguimiento, en comparación con los pacientes en tratamiento moderado, los pacientes asigna-

dos a la reducción intensiva de C-LDL mostraron una reducción significativa de 30% en procedimientos de revascularización coronaria y de 24% en el punto final combinado, que incluyó muerte cardiovascular, infarto no fatal, accidente vascular cerebral, cirugía de revascularización o angioplastía.

El Heart Protection Study (HPS) recientemente publicado,<sup>8</sup> es el que hasta ahora ha incluido el mayor número de pacientes en un estudio de estatinas. Se incluyeron 20,536 pacientes de 40 a 80 años de edad, en alto riesgo de muerte por EAC debido a la existencia previa de infarto del miocardio u otra manifestación de enfermedad coronaria, evidencia de enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus o hipertensión arterial tratada. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a simvastatina, en dosis diaria de 40 mg, o a placebo y fueron seguidos durante por lo menos 5 años. En el grupo de simvastatina, los resultados mostraron reducción de aproximadamente 25% en el riesgo de sufrir infarto del miocardio, enfermedad vascular cerebral o procedimientos de revascularización, en ausencia de efectos adversos significativos. El beneficio del tratamiento incluyó a todas las categorías y subgrupos de pacientes estudiados. Desde la perspectiva del presente trabajo, es importante destacar que el HPS incluyó aproximadamente 3,500 pacientes con niveles de C-LDL basales inferiores a 100 mg/dL. En estos pacientes, la reducción de C-LDL a 65 mg/dL produjo un descenso en el riesgo de eventos vasculares similar al observado en los pacientes con valores pretratamiento de C-LDL más altos. Estos resultados constituyen evidencia indirecta de que en pacientes de alto riesgo, reducciones mayores de C-LDL a las actualmente recomendadas, dan lugar a mayor beneficio.

Actualmente se encuentran en curso tres estudios de prevención secundaria (*Tabla I*)<sup>9</sup> diseñados para evaluar si la reducción intensa del C-LDL proporciona beneficios mayores que la reducción moderada de esta fracción lipoproteica.

En el Estudio de Efectividad de la Reducción Adicional del Colesterol (SEARCH, por sus siglas en inglés), se incluirán 12,000 pacientes con historia de infarto agudo del miocardio, que en forma aleatoria serán asignados a tratamiento con 20 mg diarios de simvastatina o a 80 mg/día de la misma droga.

El Estudio de Tratamiento para Nuevas Metas (TNT, por sus siglas en inglés) investigará el efecto de la reducción intensa del C-LDL en más de

**Tabla I.** ¿La reducción enérgica de C-LDL proporciona mayor beneficio que la reducción moderada?  
Estudios en curso

Estudio	Droga, dosis (mg/día)	Punto final primario	Fecha de terminación
SEARCH	Simvastatina 20 vs Simvastatina 80	Muerte por EAC IAM no fatal	2004
TNT	Atorvastatina 10 vs Atorvastatina 80	Muerte por EAC IAM no fatal	2004
IDEAL	Simvastatina 40 vs Atorvastatina 80	e IAM	2004

SEARCH Study of the Effectiveness of Additional Reduction in Cholesterol.

TNT Treating to New Targets.

IDEAL Incremental Decrease in Endpoint through Aggressive Lipid Lowering.

10,000 pacientes con manifestaciones clínicas previas de enfermedad coronaria. Los pacientes serán aleatorizados al tratamiento con atorvastatina en dosis de 10 mg u 80 mg/día. En el grupo de dosis menor se espera alcanzar niveles de C-LDL ligeramente por arriba de 100 mg/dL; mientras que en el grupo que recibirá la dosis alta, se estima que el valor medio de C-LDL será aproximadamente de 75 mg/dL.

Finalmente, el estudio denominado incremento en la reducción de puntos finales con la reducción enérgica de los lípidos (IDEAL, por sus siglas en inglés), analizará los resultados de lípidos y eventos cardiovasculares en aproximadamente 8,000 pacientes aleatorizados a tratamiento con 20-40 mg diarios de simvastatina o a 80 mg/día de atorvastatina.

Estos tres estudios tendrán un seguimiento promedio de 5 años. Los resultados se conocerán en el año 2004 y se espera que proporcionen la respuesta definitiva a la gran interrogante actual de cuál es el valor meta de C-LDL que permite lograr el mayor beneficio sin incrementar los efectos adversos.

### Conclusiones

Los estudios de los efectos del tratamiento hipocolesterolemiantes con estatinas en prevención primaria y secundaria, han mostrado claramente la importancia de reducir los niveles de colesterol circulante para disminuir la incidencia de eventos coronarios nuevos o recurrentes. Los resultados

de estos estudios, sin embargo, no han permitido obtener información sobre el valor de C-LDL que debe ser alcanzado para lograr el máximo beneficio de la reducción del colesterol.

La información epidemiológica derivada de estudios realizados en poblaciones con niveles altos de colesterol y en aquéllas con valores menores, señala una relación curvilínea entre las concentraciones de colesterol y la incidencia de eventos coronarios, sugiriendo que los beneficios clínicos pueden ser mayores con las reducciones enérgicas del nivel de colesterol. Aunque el estudio CARE sugiere ausencia de beneficio adicional al reducir el C-LDL a valores inferiores a 125 mg/dL, los resultados del 4S sugieren que el beneficio continúa aún por debajo de este nivel. Además, el estudio POST-CABG apoya el concepto de que los valores de C-LDL menores a 100 mg/dL se asocian no sólo a menor progresión angiográfica de la aterosclerosis, sino a disminución de los eventos clínicos. Finalmente, los resultados del estudio HPS han proporcionado importante evidencia indirecta de que las reducciones de C-LDL a valores de 60 a 70 mg/dL en pacientes de alto riesgo, disminuyen en forma estadísticamente significativa la incidencia de eventos, tanto coronarios como en otros lechos vasculares. Por lo anterior, parece razonable sugerir que, cuando sea posible, el tratamiento hipocolesterolemiantes debe tener como meta un valor  $\leq 100$  mg en las concentraciones de C-LDL.

## Referencias

1. LA ROSA JC, HE J, VUPPUTURI S: *Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials.* JAMA 1999; 282: 2340-2346.
2. CULLEN P, ASSMANN G: *Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol in the secondary prevention of coronary heart disease: absolute levels or extent of lowering?* Am J Cardiol 1997; 80: 1287-1294.
3. PEDERSEN TR, OLSSON AG, FAERGEMAN O, KJEKSHUS J, WEDEL H, BERG K, ET AL: *Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* Circulation 1998; 97: 1453-1460.
4. SACKS FM, MOYE LA, DAVIS BR, COLE TG, ROULEAU JL, NASH DT, ET AL: *Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial.* Circulation 1998; 97: 1446-1452.
5. GRUNDY SM: *Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy.* Circulation 1998; 97: 1436-1439.
6. KNATTERUD GL, ROSENBERG Y, CAMPEAU L, GELLER NL, HUNNINGHAKE DB, FORMAN SA, ET AL: *Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial.* Circulation 2000, 11; 102: 157-165.
7. Heart Protection Study Collaborative Group: *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial.* Lancet 2002; 360: 7-22.
8. West of Scotland Coronary Prevention Study Group: *Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS).* Circulation 1998; 97: 1440-1445.
9. DAVIDSON MH: *Statin trials in progress: unanswered questions.* Curr Atheroscler Rep 2001; 3: 9-13.

