

Archivos de Cardiología de México

Volumen **73** Suplemento **1** Abril-Junio **2003**
Volume **73** Supplement **1** April-June **2003**

Artículo:

Tratamiento del paciente con colesterol
de LDL ideal

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

Tratamiento del paciente con colesterol de LDL ideal

Enrique Mendoza Pérez*

Resumen

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es la principal causa de mortalidad en el mundo. La reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) es la piedra angular en la prevención cardiovascular primaria y secundaria. El uso de inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A-reductasa (estatinas) ha demostrado reducir el C-LDL y el riesgo de eventos isquémicos mayores. El beneficio de la reducción del riesgo cardiovascular es mayor cuanto mayor es la reducción del C-LDL. El riesgo de eventos vasculares permanece inaceptablemente alto, aun en pacientes con C-LDL ideal. El presente trabajo presenta una revisión de las alternativas tanto del abordaje como del tratamiento de pacientes con EAC y C-LDL ideal.

Summary

TREATMENT OF PATIENT WITH IDEAL LDL-CHOLESTEROL

Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of death worldwide. Low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) reduction is the cornerstone in both primary and secondary cardiovascular prevention. Use of 3-hydroxy-3-methyl-glutaril coenzyme A reductase inhibitors (statins) has proved to reduce LDL-C levels and major coronary event risks. The benefit on cardiovascular risk reduction is greater as LDL-C lowering is greater. Cardiovascular risk remains unacceptably high, even in patients with on-target LDL-C. This paper presents a review of alternatives for both approach and therapy in patients with on-target LDL-C.

Palabras clave: Enfermedad arterial coronaria. Colesterol de HDL. Triglicéridos.

Key words: Coronary heart disease. HDL-cholesterol. Triglycerides.

Introducción

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es la causa principal de mortalidad en países desarrollados, lo mismo que en varios países que están en vías de desarrollo. Los niveles elevados de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se asocia con un incremento en el riesgo de aterosclerosis y EAC. En estudios de prevención secundaria, la reducción del C-LDL disminuye en forma significativa el riesgo de recurrencia de eventos coronarios mayores. Las autoridades en prevención cardiovascular recomiendan, como objetivo primario en la terapia moduladora de lípidos, reducir el C-LDL a 100 mg/dL, o menos. En la década pasada se publicaron grandes ensayos clínicos que demost-

traron que una reducción del C-LDL entre 24 y 31% logra disminuir el riesgo cardiovascular 30% en promedio; estos resultados ocurrieron con el uso de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A-reductasa (estatinas). Reducciones adicionales en la incidencia de EAC pudieran lograrse con reducciones más energéticas del C-LDL, como lo sugieren algunos estudios, siendo el de publicación más reciente el Estudio de Protección del Corazón (HPS), en donde se observó que la reducción de 40 mg en el C-HDL logró reducir 22% el riesgo cardiovascular, independientemente del nivel de C-LDL inicial. Cabe recordar que en este estudio un grupo importante de pacientes inició con valores de C-LDL inferiores a 100 mg/dL. Un abordaje alter-

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

Correspondencia: Dr. Enrique Mendoza Pérez. Departamento de Endocrinología Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH), Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.). Teléfono: (01) 5573-2911 ext. 1272 Fax: (01) 5573-4687 E-mail: emendozap@yahoo.com.mx

nativo, con la finalidad de lograr reducciones adicionales del riesgo, es intentar modificaciones favorables tanto en el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) como en los triglicéridos (TG); este abordaje estaría fundamentado en estudios epidemiológicos y de intervención que se detallarán más adelante. Si bien, la evidencia que ofrecen dichos estudios es indirecta la mayoría de las veces, debería tomarse en consideración para plantear nuevas directrices terapéuticas, al igual para planeación de nuevos estudios que permitan ampliar nuestro conocimiento en este campo. El presente trabajo presenta una revisión de la información relacionada al papel del C-HDL y los TG como factores de riesgo coronario y como blancos terapéuticos, mostrando resultados del uso de derivados del ácido fíbrico (fibratos), como terapia moduladora de lípidos.

Asociación entre C-HDL bajo y EAC

Si bien no hay duda sobre el poder aterogénico del C-LDL y su papel en la EAC, existe información que permite suponer la participación de otros factores de riesgo lipoproteicos en este proceso. En primer lugar, entre el 30 y 50% de los pacientes que tienen aterosclerosis coronaria no tienen hipercolesterolemia y cursan con valores promedio de C-LDL. En segundo lugar, aproximadamente entre 30 y 40% de los pacientes que presentan manifestaciones clínicas de aterosclerosis coronaria cursan con valores bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), un 20 a 25% cursan con valores altos de triglicéridos (TG), y hasta un 75% de los hipertrigliceridémicos cursan con hipoalfalipoproteinemia asociada. Por otro lado, a pesar de que los estudios de intervención con estatinas han demostrado reducir significativamente el C-LDL, en promedio la reducción observada ha sido de 24% con lo que se logra que el riesgo cardiovascular disminuya un 30%, prevalece un riesgo inaceptablemente alto en los sujetos que se encuentran recibiendo tratamiento activo con estatinas. Finalmente, en pacientes con EAC que logran alcanzar los valores meta tanto de C-LDL como de C-HDL y TG, se ha observado que los niveles de lipoproteínas durante el tratamiento que se relacionan con la recurrencia de infarto al miocardio y mortalidad cardiovascular fueron C-HDL y apolipoproteína A-I, no así los valores de C-LDL (*Tabla I*).¹ El Estudio de Corazón de Framingham (FHS)² demostró desde finales de los

80's que el C-HDL se relaciona inversamente con la incidencia de EAC. Esta relación se presenta tanto en hombre como mujeres, siendo más fuerte en las últimas. Los efectos nocivos son mayores cuando las concentraciones de C-HDL son bajas o ligeramente por debajo del valor medio para la población estudiada (45 mg/dL en hombres y 55 mg/dL en mujeres). Es de resaltar, que el incremento en el riesgo cardiovascular asociado a valores bajos de C-HDL es independiente de cualquier factor de riesgo incluyendo el C-LDL (*Fig. 1*). Aquí se muestra que para cualquier nivel de C-LDL una disminución del C-HDL resulta en un incremento significativo del riesgo de eventos isquémicos mayores. Estos resultados fueron confirmados posteriormente por varios estudios observacionales. El Estudio Cardiovascular Prospectivo de Münster (PROCAM)³ mostró adicionalmente que el riesgo asociado a valores bajos de C-HDL también es independiente de las concentraciones de TG. Por otro lado, el Estudio de Salud de Médicos (PHS) analizó la contribución del colesterol total (CT) y las apolipoproteínas sobre el riesgo de infarto al miocardio y se encontró que tanto la apolipoproteína B-100 y la apolipoproteína A-I fueron buenos predictores. Sin embargo, al considerar en forma conjunta el colesterol total y el C-HDL el efecto desapareció. No obstante, el riesgo relativo de EAC en sujetos con valores bajos de C-HDL y valores bajos de CT fue 33% mayor que en sujetos con CT alto y C-HDL alto. Finalmente, los valores bajos de C-HDL, además de predecir la ocurrencia del primer evento coronario, es también un factor pronóstico en sobrevivien-

Predicción de riesgo de EAC en función de C-HDL y C-LDL en el estudio Framingham

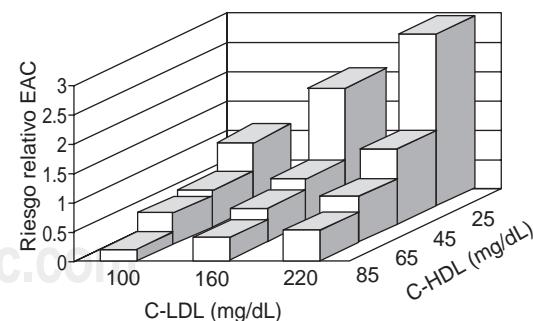


Fig. 1. EAC = enfermedad arterial coronaria; C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL = colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Modificado de Catelli WP. Can J Cardiol 1988; 4: 5^a.

tes de un infarto al miocardio. De manera que, sujetos con C-HDL < a 35 mg/dL, 75% de ellos tuvieron un evento cardiovascular nuevo comparado con 45% de aquellos que tuvieron C-HDL \geq 35 mg/dL ($p = 0.002$). Ahora sabemos que por cada aumento de 1 mg/dL en C-HDL disminuye la incidencia de eventos coronarios en un 2% para hombres y en un 3% para mujeres.

Asociación entre TG y EAC

Sabemos que existe una relación inversa entre las concentraciones plasmáticas de TG en ayuno y las concentraciones de C-HDL. Con esto en mente, la información derivada de estudios observacionales muestra, en forma consistente, que los TG son un factor de riesgo independiente para la EAC en análisis univariados. La mayoría de estos estudios han encontrado que la magnitud del riesgo asociado con los niveles elevados de TG se atenua cuando se incluye C-HDL en el análisis, pero no desaparece. Resultados del Estudio PROCAM, con seguimiento de 8 años, confirmó que los valores elevados de TG son un factor de riesgo independiente para EAC incluso después de haber controlado por C-LDL y C-HDL. Este hallazgo se repitió en un estudio de meta-análisis que incluyó 17 estudios observacionales, cerca de 47,000 hombres y casi 11,000 mujeres. En este estudio, al aumentar 88 mg/dL los valores de TG se observó un incremento significativo del riesgo relativo para EAC de 32% en hombres y 76% en mujeres

Preucción de riesgo de EAC según los triglicéridos en el estudio Copenhague
2,906 hombres de 53 a 74 años durante un seguimiento de 8 años

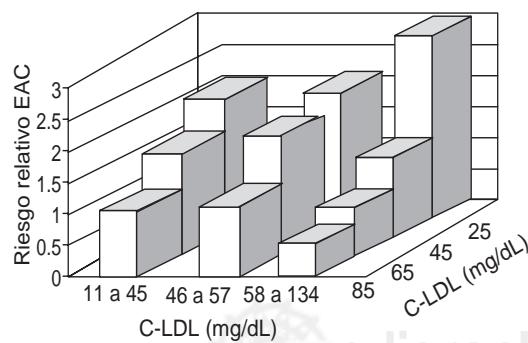


Fig. 2. EAC = enfermedad arterial coronaria; C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; TG = triglicéridos; los resultados fueron ajustados por edad, índice de masa corporal (IMC), alcohol, tabaquismo, actividad física, hipertensión, diabetes, clase social y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). Modificado de Jeppesen J. Circulation 1998; 97: 1029.

(RR:1.32; IC 95%, 1.26-1.39 hombres y RR:1.76; IC 95%, 1.50-2.07 mujeres). El incremento en el riesgo se atenuó, sin dejar de ser significativo, después de ajustar por C-HDL siendo de 14% en hombres y 37% en mujeres (RR:1.14; IC 95%, 1.05-1.28 hombres y RR:1.37; IC 95%, 1.13-1.66 mujeres). Estos hallazgos fueron confirmados en el estudio de hombres de Copenhague, donde 2,906 hombres de 63 años de edad en promedio, fueron observados por 8 años. Este estudio demuestra que el riesgo de EAC incrementa conforme incrementan los terciles de triglicéridos, independientemente de las concentraciones de C-HDL, y esta tendencia fue estadísticamente significativa (*Fig. 2*).

Estudios clínicos para elevar C-HDL y reducir TG

Durante las últimas dos décadas, la reducción del C-LDL ha sido el principal objetivo terapéutico en prevención cardiovascular y existen varios estudios que demuestran el beneficio tan importante de lograr el objetivo mencionado. No obstante, ninguno de dichos estudios fue diseñado para analizar el impacto de elevar las concentraciones de C-HDL aisladamente. El Estudio de intervención sobre las lipoproteínas de alta densidad de la administración de veteranos (VA-HIT)⁴ es un estudio de prevención secundaria que incluyó pacientes con valores bajos de C-HDL y valores promedio de C-LDL, en el que se emplearon 1,200 mg/día de gemfibrozil, y fue el primer estudio que consideró dicho planteamiento a priori. Los resultados del estudio VA-HIT efectivamente se lograron sin la modificación de los valores iniciales de C-LDL radicando ahí su importancia. El estudio de prevención de infartos con bezafibrato (BIP)⁵ es otro estudio de prevención secundaria en donde se incluyeron pacientes con valores bajos de C-HDL y los valores de C-LDL fueron mayores que en VA-HIT, utilizando 400 mg/día de bezafibrato. Los dos estudios tuvieron tiempo de seguimiento y variables de desenlace semejantes. En el estudio VA-HIT un incremento en C-HDL de 6% se asoció con una reducción de 22% en la incidencia de muerte por EAC, infarto al miocardio no fatal o accidente vascular cerebral confirmado ($p < 0.006$). La reducción observada en TG fue de 31%, sin embargo, logró predecir los eventos clínicos. En el estudio BIP los cambios en lípidos fueron más favorables, C-LDL redujo 6.5%, C-HDL incremento 18%, y TG disminuyó 21%; sin embargo, la reducción de eventos cardiovascu-

Tabla I. Niveles de lipoproteínas durante el tratamiento en pacientes con EAC y su relación con IM/mortalidad por todas las causas.

Mg/dL	Hombres (675)		Mujeres (173)		Grupo total RR (IC 95%)
	X	Δ%	X	Δ%	
CT	167	-8.0**	175	-38.7**	0.98 (0.71-1.34)
C-HDL	41	-0.67	47	-4.15	0.37 (0.17-0.80)
C-LDL	98	-47.0**	99	-48.5**	1.16 (0.80-1.67)
TG	139	-22.3**	148	-21.8**	1.08 (0.84-1.40)
Apo A-I	12.8	-2.69*	14.2	-6.57"	0.20 (0.08-0.49)
Apo B	9.1	-40.9**	9.3	-44.0**	3.21 (1.10-9.35)

* p < 0.05, "p < 0.01, **p < 0.001
Roeters van Lennep JE. ATVB 2000; 20: 2408.

lares mayores de 9.4% no alcanzó significado estadístico ($p = 0.26$). En el estudio BIP el efecto más pronunciado (reducción de riesgo del 40%) ocurrió en el subgrupo ($n = 340$) con valores de triglicéridos iniciales más altos ($> 200 \text{ mg/dL}$) y C-HDL más bajo ($< 35 \text{ mg/dL}$), con la limitación que implica el análisis de subgrupos. La diferencia en los resultados de eficacia de estos dos estudios han tratado de explicarse por los valores iniciales de C-LDL, la baja incidencia de eventos cardiovasculares en el grupo de placebo del estudio BIP, la elevada proporción de pacientes que recibieron resinas en el grupo placebo del estudio BIP, o algunas otras diferencias en las características de las muestras estudiadas. Finalmente, no se descarta que la diferencia en los resultados de estos dos estudios, se pudiera deber a diferencia en los efectos de los diferentes fármacos empleados.

El estudio de intervención de la aterosclerosis coronaria con bezafibrato (BECAIT)⁶ es un estudio angiográfico, con período de seguimiento de 5 años, en donde se estudiaron jóvenes sobrevivientes a un primer infarto miocárdico, y se utilizó bezafibrato 200 mg tres veces al día. Los lípidos basales fueron comparables en los grupos de bezafibrato y placebo. El efecto observado en el grupo que recibió fezafibrato fue una reducción de CT de 9%, TG de 31%, triglicéridos de VLDL de 37%, de fibrinógeno de 12%, y un incremento de C-HDL de 9%. La progresión de la aterosclerosis, medida por el diámetro luminal mínimo, fue de 0.13 mm menor en los que recibieron fezafibrato que el grupo que recibió placebo ($p = 0.049$). Esta menor progresión observada con bezafibrato es de mayor magnitud que la observada en estudios de diseño y desenlaces semejantes en los que se han utilizado estatinas. El cambio estenosis porcentual y el diá-

metro segmentario medio mostraron una tendencia a favor de bezafibrato sin alcanzar significado estadístico. La ocurrencia de eventos coronarios fue 73% menor en los que recibieron bezafibrato ($P = 0.019$), teniendo la desventaja de haber sido un estudio pequeño ($n = 92$). El estudio de intervención de la aterosclerosis en diabetes (DAIS)⁷ es un estudio angiográfico a 3 años, analizó sujetos diabéticos con y sin EAC sintomática, con resistencia a insulina, y utilizó fenofibrato micronizado 200 mg una vez al día. Los valores iniciales de lípidos y lipoproteínas fueron de CT: 215 mg/dL, TG: 229 mg/dL, C-HDL: 39 mg/dL. Los cambios observados fueron una reducción de TG (30%) con un aumento discreto de C-HDL (7%). La progresión de la aterosclerosis, medida por el diámetro luminal mínimo y por el cambio porcentual de estenosis, fue 40% menor y 42% menor respectivamente en los que recibieron fenofibrato micronizado comparado con los que recibieron placebo. La ocurrencia de eventos coronarios fue 23% menor en los que recibieron fenofibrato. Todos estos resultados en conjunto apoyan que la modificación tanto de C-HDL como de TG brinda beneficios importantes y deben ser considerados en sujetos con valores de C-LDL ideal con la finalidad de optimizar la reducción del riesgo cardiovascular.

Conclusión

Sabemos que la reducción intensiva de C-LDL ha demostrado ser imperativa. En la actualidad está bien reconocido que las concentraciones bajas de colesterol de HDL y las concentraciones elevadas de triglicéridos son factores de riesgo independientes para la enfermedad arterial coronaria. El incremento de los valores de C-HDL en pacientes tanto con valores bajos de C-HDL como de C-LDL disminuye el riesgo de EAC en sujetos de

prevención secundaria. La reducción específica de las concentraciones de triglicéridos puede favorecer el incremento en C-HDL. Todos estos datos en conjunto, apoyan el impacto combinado de elevar los valores de C-HDL y reducir los valores de TG en pacientes con EAC. El uso de fibratos para lograr este fin ha demostrado ser

seguro. La eficacia de estos fármacos debe de continuar documentándose en estudios posteriores. Estudios en curso esperamos que aporten información adicional para un mejor entendimiento de las implicaciones de estos factores de riesgo y un manejo más apropiado de estos pacientes en la práctica clínica diaria.

Referencias

1. ROETERS VAN LENNEP JE, WESTERVELD HT, ROETERS VAN LENNEP H, ZWINDERMAN AH, ERKELENS DW, VAN DEL WALL EE: *Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events*. Atheroscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2408-13.
2. CASTELLI WP: *Colesterol and lipids in the risk of coronary artery disease: the Framingham Heart Study*. Can J Cardiol 1988; 4(supplA): 5A-10A.
3. ASSMANN G, SCHULTE H: *Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience): Prospective Cardiovascular Münster Study*. Am J Cardiol 1992; 70: 733-7.
4. RUBBINS HB, ROBBINS SJ, COLLINS D: *Gemfibrozil for secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol*. N Engl J Ned 1999; 341: 410-8.
5. The BIP Study Group: *Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study*. Circulation 2000; 102: 21-7.
6. ERICSSON CG, HAMSTEN A, NILSSON J, ET AL: *An angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients*. Lancet 1996; 347: 849-53.
7. ANONYMOUS: *Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study*. Lancet 2001; 357: 905-10.

