

## La meta de colesterol en pacientes con riesgo vascular elevado ¿Existe un umbral de beneficio? Evidencias, hipótesis e inferencias

DANIEL A. SINIAWSKI<sup>1</sup>

Las metas de colesterol-LDL (C-LDL) propuestas por el ATP III están inversamente relacionadas con el riesgo global del paciente. En pacientes con riesgo vascular elevado (enfermedad coronaria, vascular periférica, carotídea sintomática, aneurisma de aorta, diabetes mellitus o múltiples factores de riesgo que generan un riesgo > 20% a 10 años) la meta sugerida es de < 100 mg/dl. (1) Este objetivo estuvo fundamentado en los resultados de estudios epidemiológicos, angiográficos, clínicos y análisis retrospectivos. (2-6) Sin embargo, al enfrentamos en el consultorio con pacientes con riesgo vascular elevado se plantean varios interrogantes: ¿La concentración plasmática final de C-LDL debería estar marginalmente por debajo de los 100 mg/dl, o reducciones mayores agregarían un beneficio adicional? Si así fuera, ¿deberíamos establecer una nueva meta de C-LDL similar para todo este amplio espectro de patologías o estratificarla en relación con el riesgo basal? Y finalmente, ¿cuáles son las estrategias terapéuticas más adecuadas para lograr descensos pronunciados del C-LDL? Intentaré responder estos interrogantes a través del análisis de los estudios clínicos más recientes e inferencias de ellos.

### ¿CUÁL ES EL MENSAJE DE LOS MEGAESTUDIOS CON ESTATINAS?

Los ensayos con estatinas pueden clasificarse en estudios de prevención primaria: WOSCOPS, AFCAPS/TexCaps y ASCOT-LLA, de prevención secundaria: 4S, CARE y LIPID y de prevención en pacientes con riesgo vascular elevado: HPS y ALLHAT. En relación con la concentración basal de C-LDL: elevado (4S, WOSCOPS), promedio (CARE, LIPID, AFCAPS/TexCaps) y "normal" o promedio bajo (HPS, ALLHAT, ASCOT-LLA). (7-11)

Los mayores beneficios, expresados como la reducción de riesgo absoluto (RRA) de sufrir eventos coronarios mayores (ECM) a 5 años (infarto de miocardio no fatal o muerte coronaria), se obtuvieron: 1) en estudios que compararon poblaciones con niveles plasmáticos de C-LDL similares, pero incluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria (EC) (4S: 9% *versus* WOSCOPS: 2,4%); 2) en ensayos de prevención primaria, cuando se incluyeron individuos con concentraciones de C-LDL elevadas (WOSCOPS: 2,4% *versus* AFCAPS/TexCaps: 1,2%) y 3) ante categorías

de riesgo y niveles de C-LDL equivalentes, cuando se lograron descensos del C-LDL más intensivos (HPS: 3,1% *versus* ALLHAT: 1,1%).

Por lo tanto, el efecto clínico observado en los ensayos con estatinas estuvo asociado con el riesgo basal (estimado por la patología previa y la concentración de C-LDL) y a la reducción del C-LDL obtenida. Es importante recordar que en estos estudios el C-LDL en el grupo activo descendió entre el 25 y el 35% y que un número elevado de pacientes no llegó a la metas sugeridas por el ATP III.

### ¿LOS PACIENTES CON RIESGO VASCULAR ELEVADO CONFORMAN UN GRUPO HOMOGÉNEO?

Por lo comentado en el punto anterior, la estimación del riesgo basal del paciente es determinante del beneficio potencial que se lograría al reducir el C-LDL.

En un análisis retrospectivo del 4S efectuado en los 3.525 pacientes con infarto de miocardio (IM) previo se identificaron predictores independientes de ECM, estratificándose la población en tres categorías de riesgo. La tasa de eventos fue del 36,5% (6,1% por año) en el tercio de riesgo más elevado frente al 21,9% (3,7% por año) en el más bajo, observándose luego de 6 años de tratamiento con simvastatina aproximadamente el doble de beneficio absoluto en el primer subgrupo con respecto al segundo (Figura 1). (12)

El Heart Protection Study (HPS) asignó 20.536 pacientes con riesgo vascular elevado, el 35% (7.150) sin antecedentes de EC, a 40 mg de simvastatina o placebo. Como se observa en la Figura 1, el riesgo de sufrir ECM en el grupo placebo dependía de la gravedad de la patología basal, oscilando entre el 6,5% a 5 años (1,3% por año) en pacientes con diabetes mellitus (DM) pero sin enfermedad vascular asociada y el 21% a 5 años (4,2% por año) en pacientes con enfermedad combinada (p. ej., EC + DM o EC + enfermedad cerebrovascular). (9, 13) Con un descenso promedio del C-LDL de 37 mg/dl se observó una reducción significativa del riesgo relativo en todos los subgrupos, pero con una RRA mayor en las patologías más graves. (9) Por lo tanto, el 4S y el HPS nos brindaron enseñanzas epidemiológicas. Evidentemente, los pacientes con riesgo vascular elevado componen un grupo heterogéneo con una tasa de ECM a 10 años que oscila entre el 15 y el 60%.

<sup>1</sup> Médico Asociado al Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires

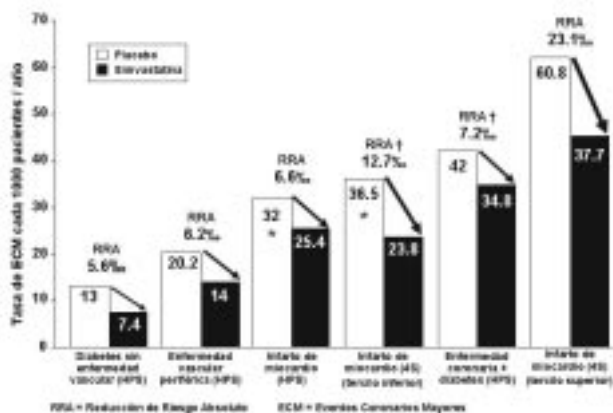


Fig. 1. Efecto del tratamiento con simvastatina sobre la tasa anual de eventos coronarios mayores (ECM) cada 1.000 pacientes (estudios HPS y 4S). Los grupos placebo se clasificaron en subcategorías de riesgo creciente. Obsérvese que la tasa de ECM en subgrupos con la misma patología previa es mayor cuando las concentraciones de C-LDL son más elevadas (4S: 188 mg/dl, HPS: 127 mg/dl) (\*). El tamaño de las flechas es proporcional a la reducción de riesgo absoluto, mayor cuanto más elevado el riesgo basal, con excepción del subgrupo con enfermedad coronaria + diabetes (HPS). El descenso menor del C-LDL en el HPS (37 mg/dl) con respecto al 4S (68 mg/dl) justificaría este resultado (\*). (Adaptado de refs. 9, 12, 13.)

El ATP III recomienda una meta de C-LDL < 160 mg/dl cuando el riesgo de ECM estimado a 10 años es < 10%, 30 mg/dl menor (< 130 mg/dl) en el intervalo de 10 a 20%, y sugiere una reducción adicional de 30 mg/dl (< 100 mg/dl) en pacientes con riesgo vascular elevado o con un riesgo superior al 20%. (1) Como describí previamente, este último subgrupo incluye pacientes con riesgos disímiles, que en ocasiones duplican o triplican el límite de 2% por año. Si la relación entre concentración de C-LDL y riesgo coronario fuese continua, resultaría lógico pensar que niveles de C-LDL menores generarían beneficios clínicos importantes en pacientes con riesgo basal muy elevado. La existencia de un umbral o un factor desconocido que neutralice o amortigüe el efecto que se lograría al bajar los 100 mg/dl refutaría esta hipótesis. (14)

RELACIÓN CONCENTRACIÓN DE C-LDL/RIESGO CORONARIO, ¿MODELO UMBRAL, CURVILÍNEO O LOGARÍTMICO LINEAL?

Análisis retrospectivos de los estudios 4S y CARE y WOSCOPS plantearon dos hipótesis diferentes: los investigadores del 4S sugirieron un modelo curvilíneo con una relación continua entre niveles plasmáticos de C-LDL y riesgo de eventos coronarios similar a la observada en estudios epidemiológicos, los del WOSCOPS y CARE un modelo umbral con un "plateau" al llegar a los 125 mg/dl (Figura 2). (6-8)

Recientemente se comunicaron nuevos ensayos que aportan información útil sobre esta problemática. El

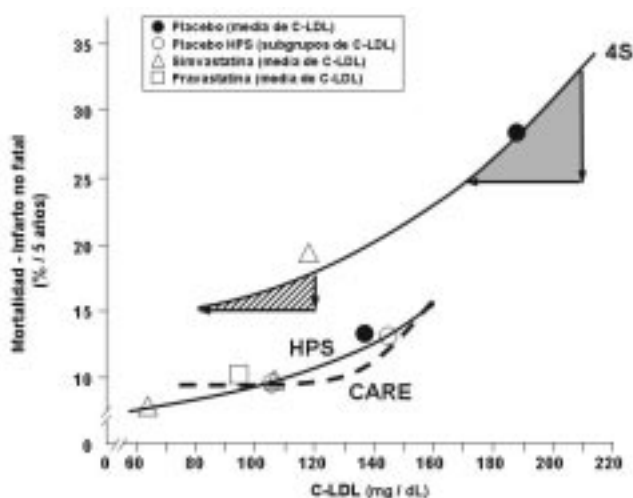


Fig. 2. Relación hipotética entre valores de C-LDL durante el tratamiento y la tasa de ECM a 5 años. En el 4S y CARE se estimaron por modelos de regresión logística y en el HPS se infirieron del análisis de subgrupos. Los estudios 4S y HPS sugieren una relación continua con un modelo curvilíneo (línea continua) y el CARE un modelo "umbral" con efecto clínico hasta los 120 mg/dl (línea intermitente). El modelo curvilíneo se ajusta adecuadamente a reducciones proporcionales de riesgo en niveles elevados de C-LDL (área gris), pero probablemente infravalora el beneficio de reducir el C-LDL cuando las concentraciones son bajas y el riesgo basal es elevado (área rayada). (Adaptado de refs. 6, 8, 9, 14.)

HPS permite inferir una relación continua y similar a la del 4S al trasladar a una escala aritmética la tasa de eventos observada en el tercilto más alto y más bajo de C-LDL (Figura 2). Sin embargo, cabe aclarar que el HPS no se diseñó con esta finalidad, debido a que se utilizó una dosis fija de simvastatina.

Diversos investigadores proponen utilizar una escala logarítmica o "duplicada" en el eje vertical; por cada variación constante del C-LDL (1 mmol o 38,7 mg/dl) se generaría una reducción proporcional y similar de riesgo (22-25% a 5 años). La relación es aproximadamente lineal y valora con más precisión reducciones de riesgo en niveles bajos de C-LDL (Figura 3). (9, 11, 14, 15)

El estudio ALLHAT comparó el tratamiento con 40 mg de pravastatina frente a uno convencional en 10.355 pacientes hipertensos con riesgo vascular elevado (14% con EC y 35% con DM) e hipercolesterolemia moderada. La diferencia en las concentraciones de C-LDL entre el grupo activo y placebo a 6 años de seguimiento fue de sólo 17 mg/dl, observándose una reducción no significativa de eventos coronarios del 9%. Los modestos resultados del ALLHAT son consistentes con la hipótesis comentada previamente y enfatiza la necesidad de obtener reducciones más intensivas del C-LDL en la práctica clínica (Figura 3). (10)

El estudio ASCOT-LLA asignó 10.305 pacientes hipertensos con factores de riesgo asociados pero sin

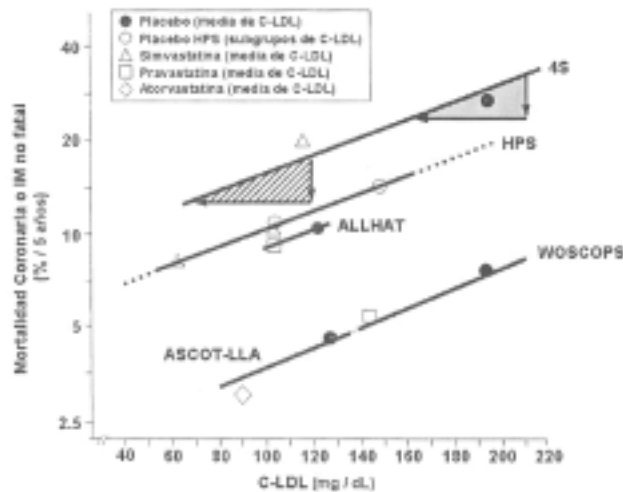


Fig. 3. **Relación entre concentraciones de C-LDL durante el seguimiento y la tasa de ECM en una escala logarítmica o proporcional.** La morfología es aproximadamente lineal. En el HPS, la línea de puntos corresponde a la probable extensión de la relación en concentraciones menores y mayores de C-LDL. A diferencia del modelo curvilíneo, por cada variación constante del colesterol se generaría una reducción proporcional de riesgo similar, independientemente de la concentración de C-LDL o riesgo basal. Véase explicación complementaria en el texto. (Adaptado de refs. 6, 7, 9, 10, 11, 14.)

antecedentes vasculares a 10 mg de atorvastatina o placebo. La diferencia en la concentración del C-LDL entre ambos grupos al final del seguimiento (3,3 años) fue de 37 mg/dl (127 versus 90 mg) y la reducción de riesgo relativo, del 36%. La relación C-LDL/riesgo de ECM inferida al agrupar los resultados del WOSCOPS y ASCOT adopta una relación logarítmica lineal hasta niveles de C-LDL sensiblemente menores de los 130 mg/dl sugeridos por el ATP III en prevención primaria con riesgo moderado, algo similar a lo observado en los estudios epidemiológicos (Figura 3). (2, 3, 7, 11)

El análisis efectuado refuerza la primera hipótesis y avalaría reducciones agresivas del C-LDL, sin un umbral definido en pacientes con riesgo vascular elevado, independientemente del nivel basal de colesterol.

La relación C-LDL/riesgo observada en el WOSCOPS y CARE se debería, como lo reconocieron sus investigadores, al bajo poder estadístico de estos estudios para detectar reducciones de riesgo en subgrupos pequeños y con baja incidencia de eventos. (16)

#### DESDE UN MODELO POBLACIONAL A UNO INDIVIDUAL

Cuando en nuestro consultorio nos enfrentamos con un paciente con riesgo vascular elevado, necesitamos estimar cuál sería la reducción de riesgo y el beneficio hipotético que se obtendría con una caída determinada del C-LDL.

Se podrían inferir modelos de relación C-LDL/riesgo clínico en diferentes patologías, por ejemplo al combinar la tasa de eventos correspondientes a las cate-

gorías de riesgo del HPS (Figura 1) con la relación C-LDL/riesgo de ECM inferida del análisis de subgrupos (Figura 3). Como puede observarse, cuanto más elevado sea el riesgo basal mayor sería el beneficio de alcanzar concentraciones más bajas de C-LDL y viceversa (Figura 4).

La confirmación del análisis previo permitiría implementar estrategias de prevención personalizadas basadas en la valoración del riesgo absoluto. En poblaciones con sistemas de salud de bajos recursos, el riesgo global se podría estimar adecuadamente con una sencilla evaluación clínica, prescindiendo de estudios sofisticados y mediciones plasmáticas, seleccionando en base a la categoría de riesgo, el tipo y la agresividad del tratamiento hipolipemiante. Cuando los recursos son mayores se incluiría la medición del perfil lipídico para la estimación del riesgo absoluto y monitorizar la eficacia terapéutica. (17, 18)

En la Figura 5 se ejemplifica el beneficio clínico adicional que se generaría en un paciente con antecedentes de IM al pasar de una meta de C-LDL convencional (< 100 mg/dl) a otra significativamente más baja (< 65 mg/dl). Con el tratamiento más intensivo se reduciría el riesgo de ECM a menos del 10% en 5 años (< 2% por año) correspondiente al umbral de riesgo vascular elevado determinado por el ATP III.

#### ¿ES RIESGOSA LA REDUCCIÓN PRONUNCIADA DEL C-LDL?

En el HPS, un número importante de pacientes alcanzó concentraciones de C-LDL próximas a los 60 mg/dl,

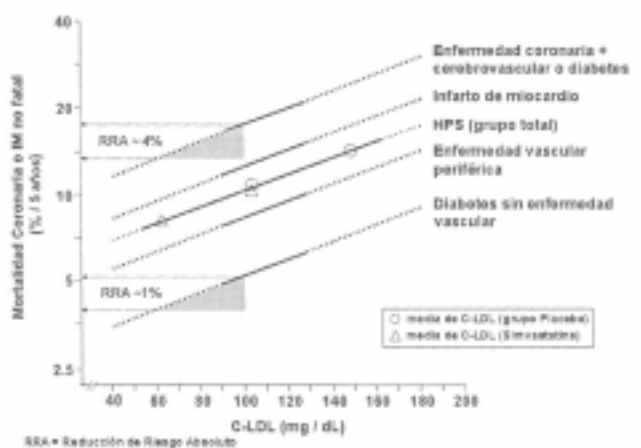


Fig. 4. **Relación hipotética entre concentraciones de C-LDL durante el seguimiento y riesgo de ECM en pacientes con diferentes patologías (HPS).** La tasa de eventos y categorización de riesgo son similares a las detalladas en la Figura 1. Las líneas continuas corresponden a las concentraciones de C-LDL exploradas en el estudio y las líneas de puntos a la probable extensión en niveles menores y mayores de C-LDL. Con descensos pronunciados del C-LDL por debajo de los 100 mg/dl, la reducción proporcional de riesgo sería similar en todos los subgrupos, pero la reducción absoluta de eventos sería hasta 4 veces mayor en las categorías con riesgo basal más elevado. (Adaptado de refs. 9, 13.)

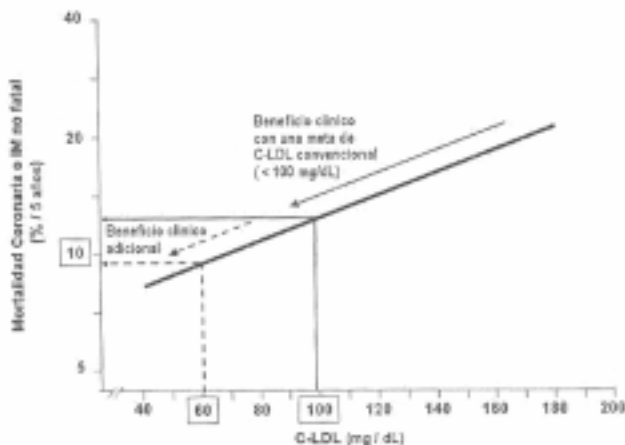


Fig. 5. **Probable beneficio clínico adicional que se generaría en un paciente con ERV (antecedentes de infarto de miocardio) al pasar de una meta de C-LDL convencional (< 100 mg/dl) a otra más baja (< 65 mg/dl).** Véase explicación en el texto.

sin que se observara un incremento de efectos adversos con respecto a los otros subgrupos. (9) En diversos ensayos clínicos se consideraron límites de seguridad a niveles de C-LDL de 40 a 50 mg/dl. (19, 20) Un argumento a favor del beneficio y la seguridad de obtener metas muy bajas de C-LDL es la hipobetalipoproteinemia familiar heterocigota. Se trata de un trastorno genético en el que el colesterol total puede alcanzar concentraciones de 80 mg/dl, lo cual representa un interesante experimento natural. Se observó que la expectativa de vida se prolonga por una incidencia menor de EC, sin que se constaten efectos adversos secundarios al bajo nivel de colesterol plasmático. (21)

#### POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

Se podrían plantear tres escenarios clínicos con diferentes dificultades terapéuticas: a) pacientes con concentraciones elevadas de C-LDL que con dosis de 10 a 40 mg de estatinas no alcanzan la meta; b) pacientes estratificados como de muy elevado riesgo vascular (> 3% por año) y concentraciones "normales-bajas" de C-LDL (< 120 mg/dl), en los que deberíamos generar reducciones > 40% para alcanzar una nueva meta menor de los 70 mg/dl y c) pacientes hiporrespondedores a las estatinas (reducción del C-LDL menor que la esperable en relación con la dosis utilizada). Subestudios de la cohorte finlandesa del 4S demostraron que los pacientes que absorben más colesterol tienen menor síntesis hepática, menor respuesta a la simvastatina (a pesar recibir dosis más elevadas) y un pobre efecto clínico. (22, 23)

Para alcanzar las metas de C-LDL se dispone de diversos esquemas terapéuticos: dosis máximas de estatinas, fármacos más potentes o el tratamiento combinado con secuestradores de sales biliares o ácido nicotínico. Su aplicabilidad clínica tiene como limita-

ciones el riesgo aumentado de efectos adversos y la necesidad de un monitoreo estricto de seguridad.

Una nueva opción terapéutica es la asociación de estatinas con ezetimibe, un inhibidor específico de la absorción intestinal de colesterol de excelente tolerancia. Con esta combinación se logra, en promedio, una reducción adicional del C-LDL del 20% y que un número mayor de pacientes lleguen a las metas. (20) Esta droga todavía no se ha evaluado en estudios de grandes dimensiones ni con seguimiento alejado, de manera tal que debería contemplarse su coadministración con estatinas en situaciones puntuales: pacientes hiporrespondedores o que no llegan a las metas, en presencia de hipercolesterolemia familiar (24) o cuando por intolerancia a las estatinas es necesario reducir la dosis o prescindir de ellas. Al disminuir la absorción de colesterol, la síntesis hepática aumenta y de esta manera los pacientes hiporrespondedores incrementarían la sensibilidad a la acción de las estatinas. (25)

#### CONCLUSIONES

Varios estudios en curso (TNT, IDEAL, SEARCH) comparan una dosis convencional de estatinas (10-20 mg) y con una elevada (80 mg), para de esta manera determinar definitivamente si metas de C-LDL más bajas generan mayor beneficio clínico. (26) Mientras se espera la comunicación de sus resultados, considero que hay suficiente evidencia para indicar nuevas metas de C-LDL en la práctica clínica cotidiana, adecuando las concentraciones de colesterol al riesgo vascular del paciente.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
2. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
3. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991;303:276-82.
4. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308:367-72.
5. 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. Post CABG Investigators. *Circulation* 2000;102:157-65.
6. 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;97:1453-60.

7. Siniawski D, Cagide A. Prevención de eventos coronarios con estatinas. Menos ¿es siempre mejor? Un análisis basado en evidencias. *Rev Argent Cardiol* 1998;66:505-12.
8. Siniawski D, Cagide A. Prevención secundaria con estatinas. Certezas, controversias y expectativas. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:315-24.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
11. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
12. Wilhelmsen L, Pyorala K, Wedel H, Cook T, Pedersen T, Kjekshus J. Risk factors for a major coronary event after myocardial infarction in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Impact of predicted risk on the benefit of cholesterol-lowering treatment. *Eur Heart J* 2001;22:1119-27.
13. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
14. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ* 2002;324:1570-6.
15. Doval HC. Cambios en el paradigma de la prevención cardiovascular ¿debemos tratar los "factores de riesgo" o las "personas de alto riesgo"? *Rev Argent Cardiol* 2003;71:241-243.
16. Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation* 2002;105:1424-8.
17. Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, Niessen L, Tomijima N, Rodgers A, et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003;361:717-25.
18. Doval HC. Programas para prevenir la enfermedad cardiovascular. ¿El dilema de promover la salud de la comunidad o de los individuos? *Rev Argent Cardiol* 2003;71:385-8.
19. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
20. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
21. Linton MF, Farese RV Jr, Young SG. Familial hypobeta-lipoproteinemia. *J Lipid Res* 1993;34:521-41.
22. Miettinen TA, Strandberg TE, Gylling H. Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients: relation to basal serum cholestanol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1340-6.
23. Miettinen TA, Gylling H. Ineffective decrease of serum cholesterol by simvastatin in a subgroup of hypercholesterolemic coronary patients. *Atherosclerosis* 2002;164:147-52.
24. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469-75.
25. O'Neill FH, Patel DD, Knight BL, Neuwirth CK, Bourbon M, Soutar AK, et al. Determinants of variable response to statin treatment in patients with refractory familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:832-7.
26. Genest J, Pedersen TR. Prevention of cardiovascular ischemic events: high-risk and secondary prevention. *Circulation* 2003;107:2059-65.