

## Tratamiento de la hipercolesterolemia: los nuevos ensayos con estatinas. ¿Se deben revisar las guías de tratamiento?

Pablo Pérez-Martínez, José López-Miranda, Francisco Fuentes, Rafael A. Fernández de la Puebla, Fernando López-Segura y Francisco Pérez-Jiménez

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía. Departamento de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba. España.

En el año 2001, el National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III (NCEP ATP III) publicó su tercer informe para la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia. Desde entonces se han publicado varios estudios relacionados con nuevas estrategias de tratamiento. Algunos de ellos, centrados en los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), han dado resultados que obligan a replantear los objetivos determinados hasta ahora. Y es que los resultados sugieren que la terapia hipolipemiente debería ser más intensa y buscar mayores reducciones del cLDL. En general, las nuevas orientaciones afectan a los subgrupos de alto riesgo, lo que ha motivado que se planteen valores de cLDL tan bajos que hasta hace poco eran inimaginables. No obstante, aún hay bastantes incertidumbres que deberán resolverse en los próximos años, incluido el valor inferior de cLDL que se debe conseguir para una prevención más efectiva.

**Palabras clave:** *Ensayos clínicos. Colesterol. Lipoproteínas. Enfermedad coronaria.*

### **Treatment of Hypercholesterolemia: New Trials With Statins. Should Guidelines Be Revised?**

In 2001, the National Cholesterol Education Program published its third expert-panel report on the detection, evaluation, and treatment of hypercholesterolemia in adults (Adult Treatment Panel III). Since then, many new studies of the best way to achieve LDL cholesterol targets have been completed. These indicate that a more aggressive approach to LDL cholesterol therapy should be taken and that modification of previous treatment guidelines should be considered. In particular, new approaches are especially important for high-risk patients, who need to achieve extremely low LDL cholesterol levels. The present paper contains a review of these recent trials and an assessment of their implications for managing the cholesterol level.

**Key words:** *Clinical trials. Cholesterol. Lipoproteins. Coronary disease.*

## INTRODUCCIÓN

A finales del año 2001, el National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III (NCEP ATP III)<sup>1</sup> publicó su tercer informe para la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia. En él se enfatizaba sobre el ya conocido prominente papel que tiene la reducción del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) para reducir el riesgo del desarrollo y la progresión de la enfermedad arteriosclerótica. Para los pacientes con enfermedad coronaria (EC), o

con un equivalente de riesgo (enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, aneurisma de aorta abdominal, enfermedad cerebrovascular o predicción de riesgo de enfermedad cardiovascular [ECV] > 20%, en los siguientes 10 años), se estableció un objetivo terapéutico de cLDL < 100 mg/dl. De acuerdo con ello, la terapia farmacológica se consideraría si su valor de partida fuera  $\geq$  130 mg/dl, mientras que sería opcional con valores de 100-129 mg/dl. Para evaluar dicho riesgo se utilizaron las tablas de puntuación de riesgo de Framingham. Por su parte, los pacientes con moderado riesgo serían los que tienen dos o más factores de riesgo, o bien presentan una predicción de riesgo de ECV a los 10 años del 10-20%; en ellos el objetivo sería descender el cLDL a menos de 130 mg/dl. En tales casos se estableció la necesidad de farmacoterapia cuando los valores de cLDL fueran  $\geq$  160 mg/dl, mientras que ésta sería opcional si se encontraban entre 130 y 159 mg/dl. Finalmente, los pacientes con bajo riesgo

Este trabajo se ha realizado con la financiación obtenida con cargo a la Red de Hiperlipemias Genéticas, del Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo (FIS: G03/181).

Correspondencia: Prof. F. Pérez Jiménez.  
Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía.  
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.  
Correo electrónico: fperezjimenez@uco.ess

son los que tienen uno o ningún factor de riesgo, y menos del 10% de predicción de presentar un episodio a los 10 años, con unos valores deseables de cLDL < 160 mg/dl. En ellos la necesidad de tratamiento farmacológico se establecería si dicho parámetro fuera  $\geq$  190 mg/dl. En cualquier caso, el empleo de fármacos debería estar precedido y acompañado de cambios en el estilo de vida.

En el corto tiempo transcurrido desde entonces se han publicado múltiples estudios controlados y aleatorizados relacionados con la eficacia preventiva de nuevas estrategias de tratamiento, centrados en los valores de cLDL, obteniéndose resultados que han obligado a replantear tales objetivos. Y es que estos trabajos señalan que la terapia hipolipemiente debería ser más intensiva y buscar mayores reducciones del cLDL<sup>2</sup>. En este trabajo comentaremos esos nuevos ensayos clínicos y las conclusiones que de ellos se derivan para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

## LOS NUEVOS ENSAYOS CLÍNICOS

### British Heart Foundation Heart Protection Study (HPS)

Los primeros datos del estudio HPS se publicaron en el año 2002<sup>3</sup>. El estudio fue diseñado con el objetivo de comparar, en pacientes de alto riesgo, la administración de 40 mg diarios de simvastatina frente a placebo. Para ello se seleccionaron 17.256 casos con enfermedad arterial oclusiva o diabetes mellitus, y 3.280 con enfermedad cerebrovascular. El objetivo principal se centró en el riesgo de desarrollar episodios coronarios mayores o accidentes cerebrovasculares (ACV), o en la necesidad de revascularización coronaria. Los resultados mostraron una *hazard ratio* (HR) de 0,76 para los pacientes en tratamiento, con un número necesario a tratar para evitar un episodio (NNT) igual a 19. Este beneficio fue independiente de la concentración inicial de lípidos plasmáticos y el estudio concluyó que la reducción del cLDL disminuye la incidencia de eventos mayores, incluso en personas con valores de colesterol que hasta entonces no se consideraban tratables. Además, el beneficio incluyó a pacientes con EC, ACV, enfermedad arterial periférica o diabetes, y se observó una reducción de la incidencia de ictus isquémico sin que aumentaran los ACV hemorrágicos, como se había sospechado inicialmente. Por tanto, sus resultados concluyeron que los pacientes de alto riesgo se benefician de valores bajos de cLDL independientemente de sus cifras basales.

### The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)

Éste es un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, que se publicó en el año 2003<sup>4</sup>. En él se in-

cluyó solamente a pacientes con cifras de colesterol  $\leq$  250 mg/dl, sin tratamiento hipolipemiente y que presentaban al menos 3 factores de riesgo cardiovascular adicionales, incluidos algunos considerados hoy día como equivalentes coronarios (diabetes tipo 2, arteriopatía periférica, ACV o accidente isquémico transitorio [AIT] previos). Los 10.305 pacientes seleccionados fueron aleatorizados para recibir 10 mg de atorvastatina o placebo, con el objetivo primario de infarto de miocardio (IAM) no fatal (incluido IAM silente y eventos cardiovasculares fatales). La media de cLDL inicial fue de 130 mg/dl y el ensayo se suspendió prematuramente al encontrar una significativa reducción del objetivo primario en el grupo de atorvastatina, con una mediana de seguimiento de 3,3 años. Los valores de cLDL en dicho grupo fueron de 90 mg/dl, frente a 126 mg/dl en el grupo control. En conjunto se observó una reducción de RR del 36%, con un NNT de 29 para el IAM no fatal o los eventos cardiovasculares fatales, y los autores concluyen que el tratamiento con 10 mg de atorvastatina en pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular moderado y sin dislipemia llamativa condiciona una importante reducción relativa de los eventos cardiovasculares. Cabe considerar que en la actualidad sabemos que muchos de los pacientes de este estudio se deberían haber categorizado como de alto riesgo, debido a que presentaban un equivalente de enfermedad cardiovascular. Además, siguiendo las recomendaciones de la ATP III, tendría que haberse logrado un objetivo de cLDL < 100 mg/dl, o 70 mg/dl si se aplican las nuevas recomendaciones que discutiremos más adelante.

### Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators (PROVE-IT TIMI-22)

Este ensayo se publicó en el año 2004 y es un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico. En él participaron pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en los 10 días previos a la aleatorización por un síndrome coronario agudo (SCA) con o sin elevación del segmento ST, incluida la angina inestable de alto riesgo<sup>5</sup>. Todos debían tener un colesterol total  $\leq$  240 mg/dl si no seguían tratamiento y < 200 mg/dl si seguían tratamiento previo con una estatina. El estudio se diseñó para demostrar que la dosis estándar de pravastatina era equivalente a la de atorvastatina, y el objetivo primario fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de muerte por cualquier causa o evento cardiovascular mayor. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una terapia intensiva con 80 mg/día de atorvastatina, o bien una pauta moderada con 40 mg/día de pravastatina. La mediana de cLDL en el grupo tratado con atorvastatina fue de 62 mg/dl, frente a los 95 mg/dl en el grupo de pravastatina ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, los re-

sultados no confirmaron la hipótesis inicial, ya que con la terapia intensiva se observó un descenso del 16% en el riesgo de mortalidad por todas las causas o evento cardiovascular mayor (NNT = 25). La reducción significativa del riesgo se objetivó a los 180 días y se concluyó que los pacientes con un SCA reciente se beneficiaron de un régimen hipolipemiente intensivo, frente al tratamiento más conservador recomendado hasta entonces por las guías de tratamiento. Este trabajo plantea una serie de cuestiones que deben analizarse más detenidamente. Por un lado, aunque los pacientes con SCA se beneficiaron más del tratamiento intensivo, sólo hubo una diferencia significativa en los que inicialmente no habían sido tratados con estatinas, o en los que tenían valores iniciales de cLDL < 125 mg/dl. Este hecho sugiere que solamente en el grupo de pacientes con valores elevados de cLDL podría haber una mayor resistencia al tratamiento y, por tanto, en ellos estaría indicada una terapia más agresiva. Otro hecho es que la población participante fue muy seleccionada (SCA) y hay que ser cauto a la hora de extrapolar los resultados a grupos con otras características. Finalmente, el mecanismo causante del beneficio es incierto y, si bien se podría atribuir a la mayor reducción del cLDL, también podrían estar involucrados algunos de los efectos pleiotrópicos de las estatinas.

### **Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)**

Este ensayo aleatorizado y doble ciego se inició para valorar la efectividad de una estatina (atorvastatina) en la prevención de eventos cardiovasculares, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin enfermedad cardiovascular previa (prevención primaria)<sup>6</sup>. Estudios previos, de prevención primaria y secundaria, señalaban la eficacia preventiva de las estatinas en dicha población, aunque la prescripción de tratamiento hipolipemiente es baja en estos pacientes, ya que muchos médicos no están convencidos de su necesidad y las guías clínicas disponibles no son consistentes en este aspecto. Este trabajo demostró que el tratamiento con 10 mg diarios de atorvastatina disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares en diabéticos, aun sin enfermedad cardiovascular previa ni cLDL elevado. Además, también disminuyó la incidencia de ACV y la mortalidad se redujo de modo sustancial, aunque la magnitud de este efecto es imprecisa. El tratamiento fue bien tolerado, con una incidencia de efectos adversos similar al placebo. Los resultados subrayan la atención que debe prestarse al control de los lípidos, además de la glucemia y la presión arterial, en pacientes diabéticos tipo 2. Además, estos datos son congruentes con los de otros estudios, como el HPS y el ASCOT-LLA, por lo que desafían las actuales recomendaciones sobre tratamiento hipolipemiente en pacientes con diabetes tipo 2 y sin enfermedad cardio-

vascular previa, ya que muestra efectos sustanciales del tratamiento con valores basales y finales de cLDL menores que los recomendados hasta la fecha.

### **Treatment to New Targets (TNT)**

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico (256 centros de 14 países), aleatorizado y doble ciego, publicado en el año 2005<sup>7</sup>. Sus resultados aportan evidencias de que el tratamiento intensivo con atorvastatina para reducir el colesterol por debajo de 100 mg/dl en pacientes con enfermedad coronaria estable se asocia con un beneficio clínico significativo. En un grupo con 80 mg de atorvastatina se observó una reducción relativa de riesgo del 22%, lo que indica que el beneficio de bajar el cLDL se mantiene aún en valores muy bajos. Dicho beneficio se objetivó de forma consistente en los diferentes componentes del objetivo primario y secundario, y va más allá de la enfermedad coronaria. Un ejemplo es que la terapia intensiva con atorvastatina redujo el riesgo de eventos cerebrovasculares en un 23%, aunque no se observaron diferencias en la mortalidad por causas cardiovasculares o no cardiovasculares. Un hecho que se debe resaltar es que la tasa de muerte de causa coronaria fue muy baja, comparada con la registrada en otros ensayos, representando tan sólo un tercio de la mortalidad total. En ambos grupos, el cáncer fue la principal causa de muerte no cardiovascular, y otras enfermedades fueron las respiratorias, las infecciones, las degenerativas y las anomalías metabólicas. Aunque la mayoría de éstas fueron ligeramente más frecuentes en el grupo con 80 mg de atorvastatina, ninguna causa individual y ningún tipo concreto de cáncer mostró diferencias significativas. En conclusión, los datos del TNT evidencian que el tratamiento intensivo con atorvastatina para reducir el cLDL por debajo de 100 mg/dl en pacientes con enfermedad coronaria estable se asocia con un mayor beneficio clínico.

### **Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering Study (IDEAL)**

Este reciente trabajo es un estudio prospectivo y doble ciego en el que se incluyó a pacientes de alto riesgo, con enfermedad coronaria estable, aleatorizados para recibir dos tratamientos<sup>8</sup>. Uno de ellos recibía terapia intensiva (80 mg diarios de atorvastatina) y el otro reproducía la misma pauta que se empleó en el estudio 4S (20 mg diarios de simvastatina, titulados a 40 mg en el 21% de los pacientes que a las 24 semanas mantenían valores de cLDL > 190 mg/dl). En total se incluyó a 8.888 enfermos (en el 4S eran 4.444), con una edad media de 62 años, de los cuales el 19% eran mujeres y con un seguimiento medio de 4,8 años. En el grupo de atorvastatina se redujo la dosis a 40 mg diarios cuando los valores de cLDL fueron < 40 mg/dl.

TABLA 1. Nuevos objetivos terapéuticos. Modificaciones a las guías de la ATP III<sup>12</sup>

Categoría de riesgo	Objetivo de cLDL (mg/dl)	Valor del cLDL para iniciar cambios en el estilo de vida (mg/dl)	Valor del cLDL en el que considerar tratamiento farmacológico (mg/dl)
Alto riesgo: CI (infarto de miocardio, angina, angioplastia, cirugía de <i>bypass</i> ) o equivalente de riesgo (enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal y enfermedad arterial carotídea), diabetes y 2+ factores de riesgo con riesgo a 10 años de CI > 20%	< 100 mg/dl (objetivo opcional < 70 mg/dl y en pacientes con triglicéridos altos, un colesterol no cHDL < 100 mg/dl)	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl. Si triglicéridos altos o cHDL bajo añadir un fibrato. Si < 100 mg/dl, considerar el uso de fármacos
Riesgo moderadamente alto: 2+ factores de riesgo* (riesgo a 10 años: 10-20%)	< 130 mg/dl (objetivo opcional de cLDL < 100 mg/dl)	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl (100-129 mg/dl; considerar el uso de fármacos)
Riesgo moderado: 2+ factores de riesgo* (riesgo a 10 años < 10%)	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
Riesgo bajo: 0-1 factores de riesgo	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl (160-189 mg/dl: fármaco para bajar LDL opcional)

CI: cardiopatía isquémica.

\*Entre los factores de riesgo se incluyen: fumar cigarrillos, hipertensión (presión arterial ≥ 140/90 mmHg o tener tratamiento antihipertensivo), cHDL bajo (< 40 mg/dl), historia familiar de CI prematura (CI en familiares masculinos de primer grado < 55 años; CI en familiares femeninos de primer grado < 65 años) y edad (varones ≥ 45 años; mujeres ≥ 55 años).

El objetivo primario (evento coronario mayor) estaba compuesto por una combinación de muerte coronaria, IAM no fatal o parada cardíaca con resucitación. Un 10,4% de los pacientes aleatorizados al grupo de simvastatina presentó un evento mayor frente a un 9,3% en el grupo de atorvastatina ( $p = 0,07$ ). El IAM no fatal ocurrió en 321 (7,2%) de los tratados con simvastatina frente a 267 (6,0%) de los que recibieron atorvastatina ( $p = 0,02$ ). La aparición de cualquier episodio coronario se observó en 1.059 de los pacientes tratados con simvastatina frente a 898 tratados con atorvastatina ( $p < 0,001$ ). Durante el estudio, los que recibieron atorvastatina 80 mg mostraron valores de cLDL de 81 mg/dl, frente al grupo de simvastatina con 104 mg/dl. En conclusión, aunque la terapia intensiva del cLDL no redujo significativamente el objetivo primario, sí disminuyó el riesgo de IAM no fatal y algunos de los objetivos secundarios.

### Otros ensayos clínicos

Múltiples datos de estudios controlados y aleatorizados, en los que se planteó un objetivo primario diferente del desarrollo de episodios clínicos, muestran que tanto si los pacientes reciben tratamiento con estatinas como si se les administra placebo, la tasa de progresión angiográfica de la arteriosclerosis está estrechamente relacionada con los valores de cLDL. Buenos ejemplos de ello son el Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL)<sup>9</sup>, el Arterial Biology for the Investigation of the Treat-

ment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER)<sup>10</sup> y el Aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression (ASAP)<sup>11</sup>, que demostraron que la reducción enérgica del colesterol, con 80 mg/día de atorvastatina, retrasaba la progresión de la arteriosclerosis carotídea y coronaria, en comparación con una terapia más moderada.

### NUEVAS ORIENTACIONES TERAPÉUTICAS

Este abanico de nuevos estudios ha impactado de modo clave en la actitud terapéutica de la hipercolesterolemia, de modo que el NCEP ha replanteado sus propias recomendaciones, como se resume en la tabla 1. Las modificaciones propuestas a las dadas previamente, en 2001, afectan a los pacientes de alto riesgo, e implican iniciar el tratamiento cuando los valores de cLDL sean ≥ 100 mg/dl, para conseguir reducirlos a 70 mg/dl, mientras que es opcional utilizar también terapia farmacológica cuando los valores sean < 100 mg/dl, sobre todo en los grupos de mayor riesgo, para conseguir el objetivo final de 70 mg/dl<sup>12</sup>. En el grupo de riesgo moderado (riesgo del 10-20% en 10 años) se considera adecuado el empleo de fármacos con valores de cLDL ≥ 130 mg/dl, y se añadiría la opción de tratar a los que tienen entre 100 y 129 mg/dl. En resumen, la decisión de establecer un objetivo de cLDL de 70 mg/dl en pacientes de alto riesgo supone caminar gradualmente hacia valores impensables hace pocos años. En países con bajas tasas de ECV, como el nuestro, persiste la idea de que los criterios de predicción de

riesgo, utilizados por el NCEP y basados en el estudio de Framingham, sobrestiman el riesgo de nuestras poblaciones. Por dicho motivo, la Task Force europea ha desarrollado en los últimos años un proyecto denominado SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), con el objetivo de desarrollar tablas de riesgo propias, apoyadas en cohortes europeas y diferentes para los países del norte y del sur de Europa<sup>13</sup>. En el SCORE no se estima el riesgo de presentar un episodio cardiovascular, sino el riesgo de mortalidad vascular, tanto muerte coronaria como muerte súbita, cerebrovascular, por insuficiencia cardíaca o aneurisma aórtico. Por ello, a diferencia del umbral del 20% de riesgo de presentar un episodio coronario, a los 10 años, para catalogar de alto riesgo según el ATP III, se establece el del 5% de mortalidad cardiovascular, en los siguientes 10 años, por lo que ambos sistemas de predicción no son equivalentes. Sin embargo, parece razonable utilizar el SCORE entre nosotros, debido a que hay unas tablas diferentes para los países de alto o de bajo riesgo, como es el caso de los del área mediterránea.

## INCERTIDUMBRES EN LA PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Si hay un grupo de pacientes para el que se han demandado evidencias clínicas, éste es el de las personas mayores. En un estudio realizado en dicha población, el Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER)<sup>14</sup>, se concluyó que las guías actuales deberían extenderse a la población anciana, ya que el tratamiento en pacientes de alto riesgo mostró diferencias significativas en el desarrollo de eventos como el IAM no mortal, la muerte por cardiopatía isquémica e ictus mortal y no mortal. Según esa misma idea, cuando los datos del estudio ASCOT son analizados por subgrupos, los > 60 años tuvieron una reducción en el número de infartos de miocardio no fatales y en la ECV mortal, si bien no se establece el número de personas > 70 años que participaron en el ensayo. Por su parte, el HPS mostró el beneficio de las estatinas en todos los grupos de edad, incluidos los > 70 años. En el estudio PROVE-IT, cuando los pacientes fueron categorizados por grupos de edad, en los > 65 años no se observaron diferencias tras el tratamiento con altas dosis de atorvastatina frente a las moderadas de pravastatina. En definitiva, en la actualidad hay pruebas a favor del tratamiento en pacientes ancianos, con moderado o alto riesgo, aunque aún no se ha establecido si la terapia agresiva es más beneficiosa en estos pacientes.

Otra cuestión motivo de debate es el valor óptimo del cLDL, ya que diversos estudios observacionales, y en especial los nuevos ensayos clínicos, muestran una relación continua y positiva con el riesgo de EC, que se extiende hasta valores muchos más bajos que las cifras medias observadas en la población actual. Ello

significa que no hay un umbral claro a partir del cual tales valores no se asocien con un menor riesgo. En los ensayos clínicos antes comentados se pone de manifiesto la relación directa entre el cLDL con el tratamiento y el riesgo absoluto de eventos. Es más, en un subgrupo del estudio HPS, la reducción media en los valores de cLDL desde 97 hasta 65 mg/dl disminuyó en un 25% el riesgo relativo de EC, lo que fue similar al efecto beneficioso observado en el grupo de pacientes que presentaban valores basales de cLDL > 100 mg/dl. Sin embargo, estudios como el PROVE-IT constituyen la confirmación más clara de la hipótesis de que las concentraciones bajas de cLDL son mejores. Además, este ensayo es especialmente relevante, ya que los tratados con pravastatina alcanzaron un valor medio de cLDL de 95 mg/dl, que estaba por debajo del objetivo de 100 mg/dl y, sin embargo, continuaron experimentando un exceso de eventos coronarios. Estos datos apuntan claramente a que los valores bajos de cLDL son un requisito necesario para enlentecer el proceso arteriosclerótico, de manera que si son extremadamente bajos pueden prevenir los eventos coronarios, con independencia de los demás factores de riesgo. En un reciente metaanálisis en el que se incluyó a 90.056 personas tratadas en 14 ensayos con estatinas se cuantificó el beneficio de reducir el cLDL. Se observó que un descenso de 1 mmol (38 mg) disminuyó un 10% el riesgo de presentar episodios vasculares mayores en el primer año, con reducciones del 20-30% en años sucesivos. Dicho beneficio se produjo con cualquier valor inicial de colesterol y con cualquier grado de riesgo, correspondiéndose con lo encontrado en el estudio IDEAL, publicado después del citado metaanálisis<sup>15</sup>. Es más, la importancia de descender el cLDL, como criterio fundamental para disminuir el riesgo coronario, también ha sido destacada en otro metaanálisis, en el que se analizó a 81.859 participantes en ensayos clínicos con distintas formas de reducir el colesterol, como dieta, cirugía (*bypass* intestinal) o fármacos (estatinas y resinas de intercambio iónico). Sus resultados demostraron que había una relación de 1:1 entre el porcentaje de descenso del cLDL y el de reducción del riesgo. El beneficio fue el mismo con las distintas intervenciones, sin que el presunto efecto pleiotrópico de las estatinas tuviera ningún impacto adicional en los ensayos en que se utilizaron dichos fármacos<sup>16</sup>.

Finalmente, durante años se ha discutido si el objetivo del tratamiento debería ser un valor específico de cLDL o un porcentaje de reducción de sus valores previos. Aunque es cierto que valores de cLDL muy altos (> 180-200 mg/dl) se asocian con un riesgo especialmente elevado, la arteriosclerosis no es infrecuente incluso en personas que tienen cifras basales de cLDL relativamente bajas (90-120 mg/dl). Por tanto, si centramos el tratamiento únicamente en las personas con concentraciones elevadas, no se tiene en cuenta al 80%

de personas destinadas a presentar un proceso coronario. En este sentido, algunos investigadores han propuesto que cualquier umbral específico de cLDL es artificial, y que si aparece una arteriosclerosis clínicamente significativa está justificado un tratamiento del cLDL, sea cual sea su valor absoluto. Utilizando este enfoque, la experiencia de ensayos aleatorizados permite respaldar reducciones de las cifras de cLDL del 50% para la prevención secundaria y del 30% para la prevención primaria, al margen de la cifra previa de colesterol, y ello hasta que sepamos hasta dónde se puede seguir reduciendo el objetivo de cLDL para prevenir nuevos episodios.

En conclusión, las nuevas y potentes estatinas pueden reducir, en un grado extraordinario, los valores plasmáticos de cLDL, lo que realizan de manera segura y tolerable en la mayoría de los pacientes. Los tratamientos con atorvastatina 80 mg/día, simvastatina 80 mg/día y rosuvastatina 10 mg/día permiten alcanzar el objetivo establecido en 2001 por el ATP III hasta en el 80% de los pacientes. Estos tratamientos son más efectivos si se asocian con cambios en el estilo de vida, dietas bien definidas (porfolio<sup>17</sup>) o con la utilización de fármacos como la ezetimiba o los esteroides vegetales. Sin embargo, en la actualidad, tan sólo 1 de cada 3 pacientes con EC alcanza ese objetivo de cLDL < 100 mg/dl, por lo que es necesario desarrollar nuevas estrategias de tratamiento destinadas a alcanzar los 70 mg/dl, como actualmente se propone.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
2. Ross AM, Ganiats TG. Results of new statin trials: should the low-density lipoprotein cholesterol treatment guidelines be revised? *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7:11-6.
3. 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.
4. 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.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
7. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
8. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45.
9. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
10. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002;106:2055-60.
11. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357:577-81.
12. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
13. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
14. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al; PROSPER study group. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
15. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
16. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Peliotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855-62.
17. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, De Souza R, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA*. 2003;290:502-10.