

Efectividad del tratamiento hipocolesterolemizante a largo plazo

J. Millán Núñez-Cortés y L. Álvarez-Sala Walther

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

La reciente publicación¹ de los resultados del estudio Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) analizados después de un período de seguimiento próximo a los 8 años (6,9-8,3 en los enfermos que sobreviven) ha renovado la actualidad de los estudios clínicos de prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica con tratamiento hipocolesterolemizante, y en el caso que nos ocupa, estatinas. La particularidad radica en que, hasta este momento, no disponíamos de resultados más allá de 5 años de seguimiento, y ahora han sido publicados los del estudio 4S después de un seguimiento de 7,4 años. Los datos aportados obligan a concluir que la terapia hipolipemizante empleada es útil a largo plazo, por cuanto el riesgo relativo de mortalidad total es de 0,70 en el grupo tratado (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,60-0,82; $p < 0,00002$). Debe recordarse que el estudio 4S fue el primero que logró evidenciar una reducción de la mortalidad total, además de la de origen cardiovascular, hecho que no se había encontrado en los estudios de prevención de la época preestatinas, en los que, ocasionalmente, se encontraba un incremento de mortalidad por otras causas y no era posible evidenciar la reducción de la mortalidad total. El estudio 4S fue el primero que se realizó² utilizando estatinas (simvastatina) en prevención secundaria en enfermos hipercolesterolémicos en los que se obtuvo una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) del 35% a los 5 años (tabla 1). Posteriormente, se publicaron los datos del estudio CARE³ y los del estudio LIPID⁴ también de prevención secundaria con estatinas (pravastatina) en pacientes normocolesterolémicos o hipercolesterolémicos moderados, obteniéndose reducciones de cLDL del 32 y el 25%, respectivamente, y significativas mejorías clínicas

en la incidencia de muertes de origen coronario y de infarto de miocardio no fatal. Aún más, de forma reciente se dispone de los datos del estudio AVERT⁵ en el que otra estatina (atorvastatina) se compara con el tratamiento convencional de la cardiopatía isquémica en fase aguda (angioplastia y tratamiento estándar) y, aunque el período de seguimiento es inferior (1,5 años), los resultados revelan una reducción del 46% en la cifra de cLDL de pacientes normocolesterolémicos junto a una reducción significativa de accidentes isquémicos y de mortalidad de origen cardiovascular.

¿Qué ocurre cuando estas medidas se emplean en prevención primaria? Los datos más concluyentes proceden, en primer lugar, del estudio WOSCOPS⁶ en sujetos hipercolesterolémicos. También la reducción de cLDL del 26%, que se alcanzó con pravastatina, se acompañó de una reducción significativa de la mortalidad por cardiopatía isquémica y del infarto de miocardio no fatal. Todavía más significativo resulta el estudio AFCAPS/Tex CAPS⁷ también de prevención primaria, utilizando lovastatina, en sujetos normocolesterolémicos con otros factores de riesgo. De nuevo, la reducción del 25% de cLDL se acompaña de una reducción significativa de muertes o accidentes coronarios al cabo de 5 años de seguimiento.

Si se analizan los resultados globales de estos grandes estudios de prevención primaria y secundaria⁸ se comprueba la relación lineal entre las concentraciones de cLDL y el porcentaje de pacientes con accidentes coronarios, de forma que tanto las cifras iniciales de cLDL como las inferiores que se alcanzan se correlacionan con porcentajes mayores y menores de episodios, respectivamente. De forma simultánea, se puede comprobar que el beneficio alcanzado, en términos de reducción de episodios, es mayor cuando se actúa en prevención secundaria que cuando la intervención es en prevención primaria, o lo que es lo mismo, que para iguales cifras de cLDL al comienzo y al final del tratamiento, el beneficio clínico es mayor en los

Correspondencia: Prof. J. Millán Núñez-Cortés.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

Tabla 1. Impacto clínico del tratamiento hipocolesterolemiante en la prevención de la cardiopatía isquémica

Estudio	Prevención	cLDL basal	Reducción cLDL	Episodios con estatina	Episodios con placebo
AFCAPS/TexCAPS	Primaria	150	25%	3,5%	5,5%
WOSCOPS	Primaria	192	26%	5,3%	7,5%
CARE	Secundaria	139	32%	10,2%	13,2%
LIPID	Secundaria	150	25%	12,3%	15,9%
4S	Secundaria	188	35%	19,4%	27,9%

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 2. Efectividad de la prevención de la cardiopatía isquémica

Estudio	Prevención	Número necesario a tratar	Reducción del riesgo absoluto	Reducción del riesgo relativo
4S	Secundaria	13	8,5%	34%
AVERT	Secundaria	14	7,4%	36%
LIPID	Secundaria	28	3,6%	24%
CARE	Secundaria	33	3,0%	24%
WOSCOPS	Primaria	45	2,2%	31%
AFCAPS/TexCAPS	Primaria	50	2,0%	37%

Tabla 3. Principales resultados de los estudios de intervención hipocolesterolemiante y control angiográfico

Estudio	cLDL basal	Reducción cLDL	Porcentaje de tratados con progresión	Porcentaje de controles con progresión
LCAS	146	24%	29%	39%
Post-CABG	155	37%	27%	39%
REGRESS	166	25%	56%	69%
CCAIT	173	29%	33%	50%
POSCH	179	42%	38%	65%
FATS	190	32%	25%	46%
STARS	193	16%	15%	46%
FATS	196	46%	21%	46%
STARS	203	36%	12%	46%

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

enfermos que ya han sufrido un accidente coronario previo. Estos hechos tienen enorme trascendencia, por cuanto la reducción del riesgo relativo y la del absoluto varían en ambos casos, así como el número de pacientes que es necesario tratar (tabla 2)⁹.

Para completar este escenario, en el que se encuentra presente el gran beneficio clínico que se obtiene con el tratamiento hipocolesterolemiante, cuando dicho beneficio es evaluado en términos de reducción de la morbilidad cardiovascular, es preciso referirnos a los estudios con evidencias angiográficas. En el conjunto de los estudios, cabe resaltar que, en efecto, el porcentaje de pacientes que muestra una progresión de la enfermedad (cuando ésta es valorada angiográficamente) es significativamente menor en los grupos que son tratados con terapia hipolipemiente que en los controles. Aun así, los porcentajes de pacientes en los que, siendo tratados, se produce una progresión de la enfermedad es muy considerable (tabla 3), y este hecho no

siempre está relacionado con la valor basal de cLDL. Estos datos ponen de manifiesto que el gran beneficio clínico no parece deberse sólo a la reducción de los valores de cLDL y a la mejoría angiográfica. Todos estos conocimientos se encuentran muy relacionados con el papel, que hoy día conocemos, de la estabilidad o, por el contrario, vulnerabilidad de la placa aterosclerótica, sobre la que, como es conocido, interviene la terapia con estatinas, provocando una mayor estabilización. Sin embargo, debe señalarse que algunos de los estudios angiográficos no se han realizado con estatinas, por lo que no cabe atribuir parte de los beneficios a los conocidos como efectos pleiotrópicos de las mismas. En efecto, dentro de los estudios de intervención hipocolesterolemiante con control angiográfico, se pueden encontrar desde aquel que utiliza la derivación ileal como tratamiento (estudio POSCH¹⁰) hasta los que utilizan resinas, solas o asociadas; colestiramina en el estudio STARS¹¹, o niacina y colestipol o lovastatina y colestipol en el

estudio FATS¹². En otros se han empleado diferentes estatinas: fluvastatina en el estudio LCAS¹³, lovastatina en los estudios post-CABG¹⁴ y CCAIT¹⁵, pravastatina en el estudio REGRESS¹⁶, o solamente dieta en estudio STARS¹¹.

Así pues, las evidencias más próximas y las que siguen apareciendo no dejan lugar a dudas sobre la efectividad del tratamiento hipocolesterolemizante, superando incluso las expectativas que cabría suponer. Queda por dilucidar si una mayor agresividad en el tratamiento ofrecerá mejores resultados y aumentará la efectividad.

Bibliografía

1. Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L et al. Follow-up study of patients randomized in Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000; 86: 257-262.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
5. Pitt B, Waters D, Brown WV, Van Boven AJ, Schwartz L, Title LM et al, and the Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1515-1622.
8. Kastelein JJP. The future of best practice. *Atherosclerosis* 1999; 143 (Supl 1): 17-21.
9. Jacobson TA, Schein JR, Williamson A, Ballantyne CM. Maximizing the cost-effectiveness of lipid-lowering therapy. *Arche Intern Med* 1998; 158: 1977-1989.
10. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 323: 946-955.
11. Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, Lewis ES, Coltart DJ, Smith LDR et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-569.
12. Brown G, Albers JJ, Fisher LID, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-1298.
13. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, Ferguson JJ, Jones PH, West S et al, for the LCAS Investigators. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (lipoprotein and coronary atherosclerosis study-LCAS). *Am J Cardiol* 1997; 80: 278-286.
14. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-162.
15. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le May M, Bocuzzi SJ et al, for the CCAIT Study group. Effect of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89: 959-968.
16. Jukema JW, Bruschke AVG, Van Boven AJ, Reiber JHC, Bal ET, Zwinderman AH et al, and the REGRESS Study Group. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-2540.