

## Estrategias en la reducción del cLDL

Rosario Serrano Martín<sup>1</sup> y Sara Artola Menéndez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico de familia. Centro de Salud Martín de Vargas. Madrid; <sup>2</sup>Especialista en Medicina Interna. Centro de Salud Hereza. Leganés (Madrid)

Recogemos aquí un pequeño resumen de las ponencias que se presentaron en el congreso, celebrado en Estocolmo, de la European Association for the Study of Diabetes el día 23 de septiembre de 2010 a las nueve de la mañana y que pueden ser consultadas en la siguiente dirección web: <http://easd.conference2web.com/content/all#/?events=3>.

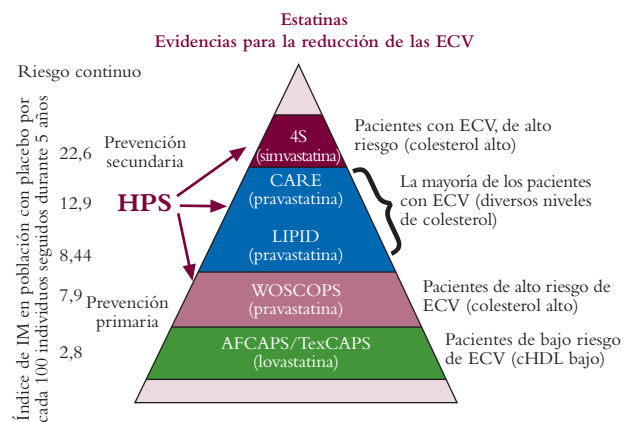
### BETTERIDGE D: DESCENSO CON ESTATINAS DEL cLDL EN DIABETES

En su presentación, el Dr. Betteridge hizo una breve introducción histórica sobre el descubrimiento del receptor de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y de las estatinas.

En el United Kingdom Prospective Diabetes Study, el quinteto de factores de riesgo para infarto de miocardio (IM) fue: cLDL, presión arterial diastólica (PAD), tabaquismo, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glucosilada). Los factores de riesgo para enfermedad coronaria fueron: cLDL, cHDL, HbA<sub>1c</sub>, presión arterial sistólica (PAS) y tabaquismo.

En la década de los ochenta se iniciaron los ensayos clínicos que demuestran el beneficio del tratamiento con estatinas en la disminución de la mortalidad cardiovascular. En los años noventa surgió la controversia respecto a los posibles riesgos de excesivos descensos de colesterol, en relación con el desarrollo de neoplasias, mortalidad, etc. Se podría construir una pirámide de evidencias (figura 1) con los beneficios de las estatinas, en cuyo vértice situaríamos el estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), que demuestra un descenso del 30% de la mortalidad en pacientes en prevención secundaria (post-IM) tratados con simvastatina. Los estudios Cholesterol and Recurrent Events (CARE) y The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) corroboran estos hallazgos con niveles basales de colesterol incluso menores. En la base de la pirámide

**Figura 1:** Estudios en prevención primaria y secundaria con estatinas



ECV: enfermedad cardiovascular; 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE: Cholesterol and Recurrent Events; LIPID: The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study; WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study; AFCAPS/TeXCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; HPS: Heart Protection Study; IM: infarto de miocardio; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad.

se situarían los estudios en prevención primaria, sujetos con mucho menor riesgo y aun así previenen el primer evento: West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAS/TeXCAPS). El estudio Heart Protection Study (HPS) contribuyó especialmente a confirmar los beneficios en prevención primaria y en pacientes diabéticos. La mitad de éstos presentó un evento al final del estudio, lo que confirma el gran riesgo cardiovascular de este grupo.

Para contestar a la pregunta de «¿hasta dónde descender el cLDL?», se diseñó un metaanálisis en 2006<sup>1</sup>, con dosis altas de estatinas o estatinas más efectivas. Incluía cuatro ensayos clínicos con más de 27.000 pacientes, dos desarrollados en enfermedad cardiovascular (ECV) estable: Treating to New Targets (TNT) e Incremental Decrease

in Events through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL), y otros dos en síndrome coronario agudo: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT-TIMI-22) y Aggrastat To Zocor Study (A-to-Z) (figura 2). La terapia más intensiva frente a la terapia estándar demostró una reducción del 16% en la mortalidad coronaria por IM ( $p < 0,0001$ ). Pero la información más completa se obtuvo mediante técnicas de imagen de ultrasonido intravascular (IVU). Si se descendía el cLDL  $< 80$  mg/dl, se confirmaba un descenso del volumen de la placa de ateroma valorada con IVUS.

El Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III o ATP III) 2004 estableció que en pacientes con diabetes y ECV se deben iniciar estatinas independientemente del valor basal de cLDL, con un objetivo de cLDL  $< 70$  mg/dl<sup>2</sup>.

«¿Qué hacemos en prevención primaria?». El Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) fue diseñado para demostrar la prevención del primer evento

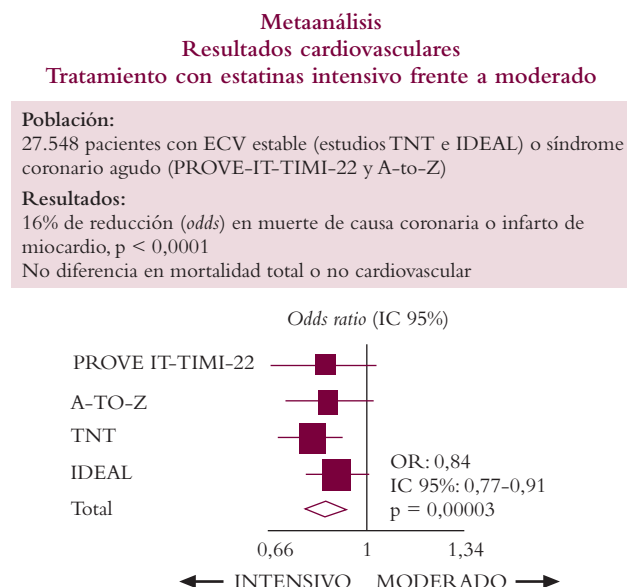
cardiovascular o cerebrovascular en pacientes con diabetes mellitus. Esperar a la prevención secundaria puede ser muy tarde, dada la prevalencia de muerte en el primer evento. En el CARDS, previsto para cinco años, se incluyeron casi 3.000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y al menos otro factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, microalbuminuria, tabaquismo o retinopatía diabética) con cLDL en el límite del umbral  $< 160$  mg/dl (según las guías vigentes en aquel momento), aleatorizados a 10 mg de atorvastatina frente a placebo. El estudio se interrumpió dos años antes de la finalización, al confirmarse una reducción del 37% en el objetivo primario tras alcanzar un descenso de 46 mg/dl en la rama de tratamiento; incluso se obtuvo un mayor beneficio en la aparición de ictus, con una reducción riesgo relativo (RR) del 48%. Esto último constituyó un gran impacto, puesto que los estudios epidemiológicos no asociaban la reducción de ictus con los lípidos. El análisis multivariante demuestra que la edad, la microalbuminuria y el mal control metabólico ( $HbA_{1c} > 10\%$ ) son importantes predictores de ictus. El subgrupo  $> 65$  años también obtuvo beneficios, con una reducción RR del 38%.

En 2008 se publicó el mayor metaanálisis de estatinas, con  $n = 18.686$  pacientes; incluyó por primera vez un número suficiente de diabéticos tipo 1, demostrando que también se benefician del tratamiento con estatinas, igual que el resto de los subgrupos analizados.

En un subanálisis del CARDS, que incluía 970 pacientes con filtrado glomerular entre 30-60 mg/min, la atorvastatina redujo las ECV mayores en un 42% y el ictus en un 61%; además, se observó un beneficio en el deterioro de la función renal (figura 3). En el metaanálisis se confirma el mismo beneficio de las estatinas para cualquier filtrado glomerular<sup>3</sup>. Un reciente metaanálisis muestra un ligero aumento en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes tratados con estatinas: *odds ratio* (OR) 1,09 (1,02-1,17). El tratamiento con estatinas de 255 pacientes durante cuatro años se acompañó de un caso extra de diabetes mellitus.

Finalmente, se comentó el beneficio de dar estatinas en diabetes en cuanto a la progresión de arterioesclerosis coronaria evaluada por ecografía intravascular. Un metaanálisis de cinco ensayos clínicos (The REVERSing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering [REVERSAL], Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis study [CAMELOT], ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation study [ACTIVATE], A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound [ASTEROID], Investigation of Lipid Level management using coronary UltraSound To assess reduction

**Figura 2:** Resultados cardiovasculares con terapia intensiva frente a terapia moderada con estatinas

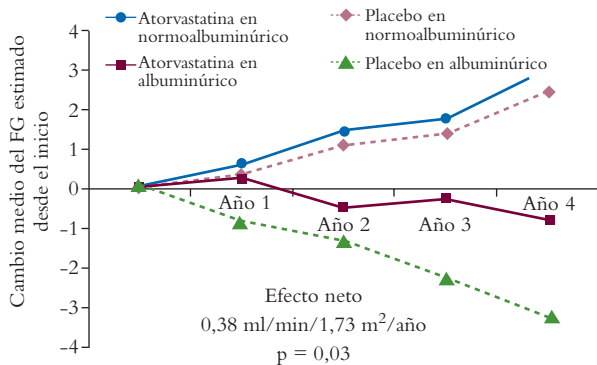


Cannon et al.<sup>1</sup>.  
ECV: enfermedad cardiovascular; TNT: Treating to New Targets Study; IDEAL: Incremental Decrease in Events through Aggressive Lipid Lowering study; PROVE-IT-TIMI-22: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22; A-to-Z: Aggrastat To Zocor Study; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

**Figura 3:** Subanálisis del estudio CARDS. Efectos de la atorvastatina en el filtrado glomerular en diabéticos con ERC estadio III con/sin microalbuminuria

Efectos de la atorvastatina sobre los resultados renales y la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes: un análisis del Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)

Media anual de variación interpersonal en el FG (MDRD), estimada según el grupo de tratamiento y la albuminuria en la situación basal



ERC: enfermedad renal crónica; MDRD: modificación de la dieta en enfermedad renal; FG: filtrado glomerular.

of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation [ILLUSTRATE]), con n = 2.237, compara el beneficio en diabéticos frente a no diabéticos según las cifras de cLDL menores o mayores de 80 mg/dl. Confirma que en los diabéticos con cLDL < 80 mg/dl se ven los mismos beneficios que en los no diabéticos con cLDL > 80 mg/dl<sup>4</sup> (figura 4).

### VON ECKARDSTEIN A: EL cHDL Y LOS TRIGLICÉRIDOS COMO OBJETIVOS EN LA DM 2

En esta presentación, se formularon dos cuestiones:

1. El papel del cHDL y los triglicéridos (TG) en la ECV.
2. La influencia del cHDL y los TG en el desarrollo de diabetes.

Se presentaron las evidencias epidemiológicas y de estudios de intervención en relación con la importancia del cHDL y los TG como factores de riesgo cardiovascular.

En estudios observacionales, se detectó que los diferentes parámetros lipídicos se relacionaban no sólo con las complicaciones macrovasculares de la diabetes, sino también, y de forma independiente, con las microvasculares: nefropatía, retinopatía y neuropatía.

Los estudios de intervención con estatinas (metaanálisis de los trialistas) demostraron beneficio en la aparición de

**Figura 4:** Progresión de aterosclerosis coronaria en pacientes con/sin diabetes, según los niveles de cLDL

Efecto de la diabetes en la progresión de la aterosclerosis coronaria y el remodelado arterial

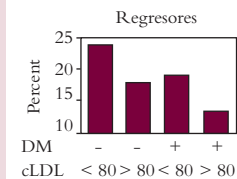
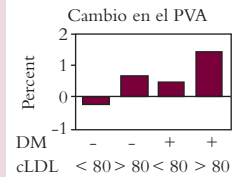
Un análisis combinado de 5 ensayos clínicos de ecografía intravascular

**Objetivo:** Caracterizar la progresión de la aterosclerosis coronaria mediante ecografía intravascular en pacientes diabéticos

**Métodos:** Análisis sistemático de 2.237 sujetos en ensayos clínicos de progresión de la aterosclerosis: Reversal, Camelot, Activate, Asteroid e Illustrate

Todos los pacientes tenían cardiopatía coronaria con al menos un estrechamiento de un 20% de la luz en una arteriografía diagnóstica. Se comparó el modelo de progresión de la enfermedad en pacientes con y sin diabetes

Los pacientes diabéticos tuvieron un mayor porcentaje de volumen de ateroma: 40,2 ± 0,9% frente a 37,5 ± 0,8%, en el análisis multivariante, p < 0,0001 en condiciones basales



PVA: porcentaje de volumen de ateroma; DM: diabetes mellitus; cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

ECV tanto en población diabética como no diabética, pero la disminución del riesgo era menor en los pacientes diabéticos (la reducción del riesgo relativo [RRR] de mortalidad cardiovascular en diabetes mellitus era del 12%, frente al 20% en no diabetes mellitus), lo que planteaba la existencia de un riesgo residual en diabéticos.

Los estudios de intervención con fibratos (por ejemplo, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD-lipid]) no han demostrado un beneficio global en la reducción de ECV, salvo en el análisis *post hoc* de subgrupos. En la población con TG > 204 mg/dl y cHDL < 34 mg/dl se obtuvo una reducción del RR del 31% (número necesario a tratar = 20). Representa el 17% y un 70% más de riesgo cardiovascular. Los subgrupos de pacientes con cHDL bajo y TG elevados sí se benefician del tratamiento con fibratos, incluso los no diabéticos. Se ha publicado el análisis de estos subgrupos y se ha confirmado una RRR del 35% (-22, -45) y una prevalencia de dislipemia aterogénica del 10-15%<sup>5</sup> (figura 5).

Una de las lecciones del tratamiento con estatinas es que el cLDL, cuanto más bajo, mejor, pero no es el caso con cHDL y TG. En el estudio<sup>6</sup> Emerging Risk Factors Collaboration, se muestra que cifras superiores a HDL > 50-55 mg/dl no se acompañan de una disminución del riesgo de desarrollar enfermedad coronaria.

**Figura 5:** Metaanálisis de la reducción del riesgo cardiovascular con fibratos

Ensayo clínico	Fibrato	Pacientes	$\Delta$ % eventos en relación con la cohorte completa (P)	Subgrupo (mg/dl) Triglicéridos/cHDL	$\Delta$ % eventos en el subgrupo (P)
HHS	Gemfibrozilo	Prevención primaria	-34 (< 0,02)	> 204/< 42	-65 (= 0,01)
BIP	Bezafibrato	Prevención secundaria	-9 (= 0,26)	$\geq$ 200/< 35	-42 (= 0,02)
VA-HIT	Gemfibrozilo	Prevención secundaria	-22 (= 0,006)	> 180/ $\leq$ 40	-28 (< 0,01)
FIELD	Fenofibrato	Diabetes mellitus	-11 (= 0,16)	$\geq$ 204/< 40 (varones) $\geq$ 204/< 50 (mujeres)	-27 (= 0,005)
ACCORD	Fenofibrato	Diabetes mellitus	-8 (= 0,32)	$\geq$ 204/ $\leq$ 34	-31 (= 0,06)

HHS: Helsinki Heart Study; BIP: Bezafibrate Infarction Prevention; VA-HIT: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial; FIELD: Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes; ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

### PUNTOS CLAVE

- Se confirma el beneficio de las estatinas más allá del territorio coronario, ampliándose al cerebrovascular y al renal.
- Los subgrupos de pacientes con TG > 204 mg/dl y cHDL < 34 mg/dl se benefician del tratamiento con fibratos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45.
2. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report); 2004.
3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil AW, Livingstone SJ, et al.; CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009;54:810-9.
4. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:255-62.
5. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-74.
6. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302(18):1993-2000.