

## EDITORIAL



### **Estatinas en prevención de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular ¿Dónde estamos?**

La enfermedad cardiovascular, incluyendo la enfermedad coronaria, es la causa más importante de muerte tanto en hombres como en mujeres en los países desarrollados y también en muchos de los en vías de desarrollo.

Hace más de dos décadas el estudio epidemiológico Multiple Risk Factors Intervention Trial (MRFIT), estableció una asociación curvilínea entre niveles de colesterol y riesgo cardiovascular, es decir: descender el colesterol total de 300 a 250 mg/dL, impactaba más la mortalidad que bajarlo de 250 a 200, por ejemplo. En ese momento llegó a pensarse que existiría un valor por debajo del cual descender más el colesterol no brindaría más beneficio, se pensó en la existencia de un “umbral” (1).

Sin embargo, en la década de los 90 se adelantaron varios ensayos clínicos que en conjunto demostraron que la relación entre colesterol (en este caso cLDL) y morbimortalidad cardiovascular es lineal: a mayor descenso de cLDL, mayor descenso en el riesgo. (Por lo menos hasta los niveles de cLDL que ha sido posible alcanzar).

Con el uso de la estatinas se ha demostrado beneficio claro en pacientes sin enfermedad coronaria y: niveles elevados de colesterol (WOSCOPS) (2); niveles habituales de colesterol (AFCAPS/TexCAPS) (3), diabetes (CARDS) (4); pacientes con enfermedad coronaria y niveles elevados de colesterol (4S) (5), niveles moderadamente elevados de colesterol (LIPID) (6), niveles habituales de colesterol (CARE) (7), agrupación de factores de riesgo cardiovascular (ASCOT) (8), diabetes (HPS) (9), sexo femenino (HPS) y con edad avanzada (PROSPER) (10). Pacientes post-evento agudo: MIRACL (11) y PROVE-IT (12).

Los pacientes con eventos cardiovasculares agudos deben recibir estatinas inmediatamente buscando la meta de un cLDL menor a 70 mg/dL, esto reducirá su riesgo cardiovascular a largo plazo. En cuanto al temor por el riesgo de eventos secundarios debido al uso de altas dosis de estatinas en pacientes post-evento, es de anotar que el número de casos de rhabdomiólisis en los estudios MIRACL y PROVE-IT fue cero (0).

Varios estudios realizados a principios de la década de 1990 demostraron una menor progresión de la aterosclerosis en pacientes tratados con estatinas versus placebo, dos estudios recientes han contado con mayores tamaños muestrales y han empleado metodologías de ultrasonografía

intravascular para medir con mayor exactitud el tamaño de las placas de ateroma: Reversal (13) y Asteroid (14). La gran conclusión de estos estudios es que es posible hacer que las placas de ateroma regresen (disminuyan su volumen y el grado de obstrucción arterial), pero para que ello se consiga es necesario obtener reducciones muy marcadas del cLDL, sólo con valores de cLDL por debajo de 80 mg/dL se han obtenido auténticas disminuciones en el grado de ateromatosis.

**Eficacia global de las estatinas.** Un enorme meta-análisis planeado y adelantado desde 1994 y publicado en 2005 (Cholesterol Treatment Trialists') (15), reunió los 14 estudios mas relevantes con estatinas; todos los cuales incluyeron mas de 1000 pacientes y duraron al menos dos años. Sus conclusiones son que por cada 38 mg/dL (1mmol/L) que se reduzca el cLDL empleando estatinas, se disminuye: el riesgo de morir en 12 por ciento, el riesgo de morir de infarto en 18 por ciento, el riesgo de infartarse en 23 por ciento y el riesgo de requerir una revascularización coronaria en 24 por ciento.

Los beneficios aparecen desde el primer año de tratamiento y son mayores en los años siguientes. Los beneficios son independientes del perfil lipídico inicial e iguales para pacientes de ambos sexos, con o sin diabetes, con o sin hipertensión arterial, menores o mayores de 65 años. El principal determinante de la reducción de riesgo obtenida fue el riesgo inicial, de forma que el mensaje central de este meta-análisis es: a mayor riesgo cardiovascular, las estatinas producen un mayor beneficio.

Si consideramos ahora el efecto de las estatinas sobre los problemas vasculares cerebrales, vemos que en el estudio LIPID el ataque cerebrovascular disminuyó en un 20 por ciento. En el HPS (Heart Protection Study), los pacientes del grupo simvastatina tuvieron una reducción proporcional significativamente del 25 por ciento en la frecuencia de incidencia del primer ataque cerebrovascular. En un meta-análisis los datos combinados de estudios de prevención primaria y secundaria han mostrado una reducción de 27 por ciento en el ataque cerebrovascular asociado al uso de estatinas. Los datos de los estudios solo de prevención secundaria han mostrado un 32 por ciento de reducción en el ataque cerebrovascular ( $P=0.001$ ). En los estudios de prevención primaria, se apreció una reducción no significativa de 15 por ciento en el ataque cerebrovascular ( $P=0.48$ ). Sin embargo, en pacientes hiperlipidémicos que no han tenido previamente ataque cerebrovascular, las estatinas reducen la incidencia (16).

Se ha sugerido que la reducción en los eventos de ataque cerebrovascular con las estatinas puede ser resultado de los efectos del descenso del colesterol sobre la progresión y estabilidad de la placa de aterosclerosis carotídea extracraneal, o la marcada reducción de incidentes de eventos cardíacos coronarios asociados con el tratamiento (16).

En el estudio PROSPER se redujo la incidencia de los eventos de punto final primario en 15 por ciento ( $P=0.014$ ). Aunque la reducción aparente en ataques isquémicos transitorios (AIT) vistos era alentadora, un resultado claro sobre el ataque cerebrovascular es muy probable que requiera un mayor período de tratamiento, para ver si efectivamente las estatinas son beneficiosas en este

rango de edad. La duración de la terapia puede también afectar el beneficio en términos de declinación cognitiva, incapacidad y dependencia. En análisis de subgrupo se aprecia que el porcentaje de reducción de riesgo cardiovascular es similar a través de todos los subgrupos, con la excepción de HDL, donde el subgrupo con el más bajo HDL parece tener el más grande beneficio. Por lo tanto, el PROSPER sugiere que la estrategia para el manejo del riesgo en personas de edad media deberá también ser aplicado a individuos mayores.

En el estudio ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) realizado en pacientes con hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular y sin dislipidemia, se redujo el ataque cerebrovascular en un 27 por ciento en un seguimiento medio de 3.3 años. En el CARDS en pacientes con diabetes hubo una reducción del riesgo de evento cerebrovascular del 47 por ciento.

Recientemente se ha publicado una revisión en la que se identificaron 60 pacientes con pérdida de la memoria asociada a estatinas, aunque en ninguno de los casos se tuvieron pruebas cognitivas (17).

Finalmente, destaquemos que la literatura actual es contradictoria con relación a los efectos de las estatinas sobre la pérdida de la memoria. Estudios experimentales soportan vínculos entre ingesta de colesterol y síntesis amiloide (17); los estudios observacionales muestran que los pacientes que reciben estatinas tienen un riesgo reducido de demencia (18). No obstante, los estudios prospectivos disponibles no muestran beneficios cognitivos o anti-amiloide para ninguna estatina (19). En consecuencia, la evidencia actual no nos permite recomendar la utilización primaria de estatinas en la prevención de la demencia o pérdida de la memoria.

## Referencias

1. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk Factor Changes and Mortality Results. *JAMA*, 1982;248: 1465-77.
2. **Shepard J, Cobbe SM, Ford L, et al.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7 WOSCOPS.
3. **Downs JR, Clearfield M, Weis S, 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;279:1615-22. AFCAPS/TexCAPS.
4. **Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.** 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 CARDS.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9 4S.
6. 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 broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57 LIPID.
7. **Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA, et al.** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New Engl J Med* 1996;335:1001-09 CARE.
8. **Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al.** for the 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 ASCOT-LLA.
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. HPS.
  10. **Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al** on behalf of the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial *Lancet*. 2002; 360: 1623-30. PROSPER.
  11. **Schwartz GG, Olsson AG, EzekowitzMD, et al**. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL study: a randomized controlled Trial. *JAMA*.2001;285:1711-8 MIRACL
  12. **Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al**. Comparasion of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504 PROVE-IT.
  13. **Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al**. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis.*JAMA* 2004;291:1071-80 REVERSAL.
  14. **Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al**. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2006; Published online March 13. The ASTEROIDE TRIAL.
  15. Cholesterol Treatment Trialists (CIT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366: 1267-78.
  16. **Bücher HC, Griffith LE, Guyatt GH**. Effect of HMGcoA Reductase Inhibitors on Stroke. A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Ann Inter Med* 1998; 128: 89-95.
  17. **Wagstaff LR, Mitton MW, McLendon Arvik B et al**. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; 23(7): 871-80.
  18. **Wood WG, Koudinov AR, Ohm TG et al**. Cholesterol and Alzheimer Disease (Symposium Abstracts). *Neurobiol Lipids* 2002; 1,4 <http://neurobiologyolipids.org/content/1/4>.
  19. **Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al**. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627–31

**DR. Iván Darío Sierra Ariza MD, PhD.**

*Profesor Titular y Maestro Universitario  
División de Lípidos y Diabetes  
Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia - Bogotá-  
correspondencia: sysco79@yahoo.com*