

**LDL COLESTEROL,
¿CUANTO MAS BAJO MEJOR?
NO**

Beatriz Buño Ramilo
R4 Medicina Interna
H. Arquitecto Marcide-Ferrol

PREVENCION PRIMARIA

World Health Organization Cooperative Trial (WHO)

Lancet 1980;2(8191): 379-85

Clofibrato

Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial

JAMA 1984;251:365

Colestiramina

Helsinki Heart Study

N Eng J Med 1987; 317:1237

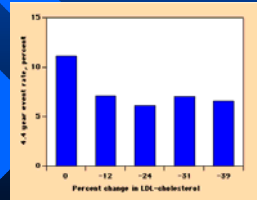
Gemfibrocilo

- **NO** reducción en la mortalidad coronaria.
- Incremento inesperado en la **mortalidad no cardiovascular:**
 - muerte no coronaria
 - mortalidad por cáncer
 - mortalidad global

West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)

N Eng J Med 1995;333:1301

- Pravastatina 40 mg vs placebo
 - 6.595 varones de edad media con LDL-C=192mg/dl
 - Resultados:
 - Reducción del 26% en los valores de LDL-C (142 mg/dl)
 - Reducción del 31% en IAM no fatal o muerte coronaria ($p<0.001$)
- ➔ NO reducciones significativas en la mortalidad cardiovascular global y mortalidad total.
- ➔ Un descenso del 24% en los niveles de LDL fue suficiente para conseguir el máximo efecto de pravastatina.



AFCAPS/TextCAPS

JAMA 1998;279(20):1615-22

- Lovastatina 20-40mg vs placebo
 - 6.605 pacientes de bajo riesgo para EC y LDL 130-190 mg/dl
 - Reducción de:
 - Valores de LDL-C del 25% (115 mg/dl)
 - Valores de PCR (15%)
 - Eventos coronarios mayores: IAM fatal o no fatal, AI o MS (RR=0.63, $p<0.001$)
 - Eventos cardiovasculares globales (RR=0.75, $p=0.003$)
- ➔ Beneficio independiente de los valores absolutos de LDL-C
- ➔ Probable relación con efectos no lipídicos de estatinas (PCR)

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

Lancet 2003;361(9364):1149-58

- Atorvastatina 10 mg vs placebo
- 10.305 pacientes con HTA y al menos 3 FRCV adicionales
- COLt 213, LDL-C 131, HDL 50 y TG < 399 mg/dl
- Reducción del COLt de aprox. 38 mg/dl
- Reducción significativa en:
 - Eventos coronarios globales (RR=0.79, p=0.0005)
 - Eventos cardiovasculares globales (RR=0.71, p=0.0005)
 - ACV fatal y no fatal (RR=0.73, p=0.024)
- NO reducción significativa en:
 - Mortalidad cardiovascular
 - Mortalidad global
- Subgrupos con diferentes valores basales de COLt obtuvieron reducciones relativas del riesgo similares.

CARDS

Lancet 2004; 364:685

- Atorvastatina 10mg vs placebo
- 2.838 pacientes con DM tipo 2 y LDL-C < 160 mg/dl
- Reducción del 40% en valor del LDL-C
- Reducción significativa del 37% en el objetivo primario (SCA, ACV o revascularización) en el grupo de tto (p=0.001)
- NO reducciones significativas en la mortalidad global.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

LCAS

Am J cardiol 1997;80(3):278-86

- 429 pacientes con EC y valores de LDL 115-190 mg/dl
- Fluvastatina vs placebo
- Reducción del 24% en LDL-C
- Reducción significativa en el grado de progresión angiográfica de la lesión aterosclerótica.
- Pacientes con **HDL-C ≤ 35** en el grupo placebo presentaban mayor progresión angiográfica y el mayor beneficio cuando recibían fluvastatina.

BECAIT

Lancet 1996; 347:849

- Benzafibrato vs placebo
- 92 varones <45a con EC, COLt>240 mg/dl, TG>141 mg/dl
- La progresión media de las estenosis coronarias fue menor en el grupo de tratamiento (p=0.049)
- El porcentaje de eventos coronarios fue menor en el grupo de tratamiento (3 vs 11, p=0.02)
- Reducción significativa de los valores de colesterol total, VLDL, TG y fibrinógeno.
- Aumento del 9% en los valores de HDL-C (p=0.02)
- No modificación en los valores de LDL-C

VA-HIT

N Eng J Med 1999;341:410

- Gemfibrozilo vs placebo
- 2.531 pacientes con EC, LDL≤140, HDL ≤40, TG ≤300
- En el grupo de tratamiento:
 - Nivel de HDL-C 6% mayor
 - Nivel de triglicéridos 31% menor
 - Niveles de LDL-C sin cambios significativos
 - Reducción significativa del 22% en el RR de un evento coronario agudo (p=0.006)
 - Reducción del 24% en objetivo primario (mortalidad por enfermedad coronaria, IAM fatal y no fatal y ACV) (p<0.001)

Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease.

N Eng J Med 2001; 345:1583

- 160 pacientes con EC, HDL-C<35, LDL-C<145 mg/dl
- Simvastatina + niacina, simvastatina + niacina + antioxidantes, antioxidantes, placebo
- Resultados **simvastatina+niacina:**
 - Descenso 42% en LDL y aumento 26% en HDL
 - Progresión angiográfica 3.9% en placebo vs regresión 0.4% tto combinado (p<0.001)
 - Reducción en tasa de eventos cardiovasculares (3% vs 24%)
- **La magnitud de la reducción de eventos fue mayor que la observada frecuentemente en los estudios con estatinas en monoterapia.**
- **Protección adicional.**

ARBITER 2

Circulation 2004;110(23):3512-7

- 167 pacientes con EC en tratamiento con estatina y HDL-C< 45 mg/dl
- Niacina 1000mg vs placebo
- Aumento del 21% en niveles de HDL-C en el grupo de tratamiento.
- Tras un año, el grosor de la íntima carotídea aumentó significativamente en el grupo placebo (0.044 mm, p<0.001).
- Los eventos cardiovasculares ocurrieron con menor frecuencia en el grupo de tto (3.8 vs 9.6%, p=0.20).

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)

Lancet 1994;344(8934):1383-9

- 4444 pacientes con EC y COLt basal 212-309 mg/dl
- Simvastatina 20-40 mg VS placebo
- Reducción del 25% COLt, 35% LDL y aumento del 8% HDL
- Reducción significativa del RR de:
 - Mortalidad coronaria (43%)
 - Mortalidad global (34%)
 - Eventos coronarios mayores (34%)
 - Revascularización (41%)
 - Eventos cerebrovasculares fatales y no fatales
- La reducción en los eventos coronarios mayores estaba altamente correlacionada con los valores de LDL-C durante el tratamiento.
- Los pacientes con los valores más bajos de HDL-C y más elevados de TG presentaron, en relación a pacientes con niveles elevados de LDL-C aislados:
 - el mayor número de eventos con placebo (36 vs 21%)
 - el mayor beneficio con simvastatina (RR 0.48 VS 0.86)

Benzafibrato Infarction Prevention Trial (BIP)

Circulation 2000;102(1):21-7

- 3.090 pacientes con EC, COLt 180-250, HDL ≤ 45, TG ≤ 300 y LDL ≤ 180 mg/dl
- Benzafibrato vs placebo
- Reducción de los valores de TG (21%), LDL-C (6%) e incremento de HDL-C (18%)
- No diferencias significativas en el objetivo primario (IAM fatal y no fatal y muerte súbita)
- Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con TG elevados, especialmente aquellos en los que se producía una elevación ≥ 5mg/dl en HDL o una reducción ≥ 28 mg/dl en TG, se obtuvo una reducción significativa del 40% en el objetivo primario.

Heart Protection Study (HPS)

Lancet 2000;360(9326):7-22

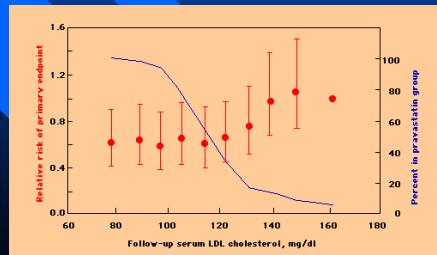
- 20.536 pacientes (HTA, DM o ECV)
- Simvastatina 40mg vs placebo
- Reducción significativa de:
 - Mortalidad global (13%)
 - Mortalidad por enfermedad cardiovascular (18%)
 - Eventos cardiovasculares mayores (24%)
 - Primer evento cerebrovascular (25%)
- El porcentaje de reducción de eventos fue similar en los tres subgrupos establecidos en función del LDL-C basal (≥ 135 , <116 , <100)
- Sin embargo, en los grupos de LDL-C bajo y muy bajo, las características basales no fueron especificadas.
- La tasa de eventos cardiovasculares en los pacientes del grupo placebo con HDL <35 fue superior (29.9%) a la de aquellos con HDL ≥ 42 (20.9%),
- Dado que la reducción del RR en el grupo de tto fue similar independientemente de los valores de HDL-C, la reducción absoluta del riesgo fue mayor en los pacientes con HDL-C bajo (7.3 vs 3.9%).

Cholesterol and Recurrent Events (CARE)

N Eng J Med 1996;335(14):1001-9

- 4,159 pacientes con EC, COLt 209, LDL 139, HDL 39 mg/dl,
- Pravastatina 40mg vs placebo
- Reducción significativa:
 - Objetivo primario: IAM o muerte por EC (24%)
 - Revascularización (27%)
 - ACV (31%)
- NO diferencias significativas en la mortalidad global

- La reducción del LDL-C por debajo de 125 mg/dl no aportaba beneficios adicionales



LIPID

N Eng J Med 1998;339(19):1349-57

- 9.014 pacientes con SCA reciente y COLt 155-270 mg/dl
- Pravastatina 40mg vs placebo
- Reducción significativa de :
 - Mortalidad por enfermedad coronaria (24%)
 - Mortalidad global (22%)
 - ACV (19%)
 - Revascularización (20%)
 - IAM fatal o no fatal (24%)
- Un análisis de 2.073 pacientes con niveles bajos de HDL (≤ 40) y LDL-C (≤ 140) mostró reducciones absolutas y relativas del riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad similares a las globales.
- Un análisis de 536 pacientes con LDL ≤ 116 mg/dl mostró resultados similares PERO no alcanzó significación estadística.

MIRACL

JAMA 2001;285(13):1711-8

- 3.086 pacientes con SCASEST
- Atorvastatina 80 mg vs placebo 24-96h tras SCA
- Reducción del LDL de 124 a 72 mg/dl
- Reducción NO significativas en el objetivo primario (IAM no fatal, PCR, isquemia recurrente que requiere rehospitalización) (16%, $p=0.048$)
- No diferencias significativas en el riesgo de:
 - Muerte
 - IAM no fatal
 - PCR reanimada
 - Revascularización
- Elevación de transaminasas más frecuente en el grupo de tto (2.5% vs 0.6%; $p<0.001$)

PROVE IT- TIMI 22

N Eng J Med 2004;350:1495-504

- 4162 pacientes con SCA en los últimos 10d, LDL-C 106mg/dl
- Atorvastatina 80mg vs pravastatina 40 mg
- En el grupo de Atorvastatina 80 mg
 - Mayor reducción en LDL-C (62 vs 96mg/dl)
 - Menor elevación en HDL-C (6.5 vs 8.1%)
 - Mayor reducción de PCR (1.3 vs 2.1 mg/dl)
 - Reducción significativa del 16% en el RR del objetivo primario (objetivo compuesto de muerte por cualquier causa, IAM, AI que requiere rehospitalización, revascularización y ACV)
- En el grupo con LDL-C basal <125mg/dl (72%), la modesta tendencia al beneficio de atorvastatina NO fue significativa.
- NO reducción significativa en la mortalidad global.
- Elevación de transaminasas más frecuente en el grupo de atorvastatina (3.3% vs 1.1%; p<0,001).
- Población cuidadosamente seleccionada.

PHASE Z OF THE A TO Z TRIAL

JAMA 2004;292(11):1307-16

- 4.497 pacientes con SCA, COLt ≤250mg/dl
- Simvastatina 40mg 1M-80mg vs placebo 4M-simvastatina 20mg
- LDL-C medio
 - Tto intensivo: 68mg/dl (1M) y 63mg/dl (4M)
 - Tto combinado: 124mg/dl (1M) y 77mg/dl (8M)
- Durante los primeros 4M, NO diferencias en el objetivo primario
- Tras los primeros 4 meses, reducción NS en el objetivo primario (mortalidad cardiovascular, IAM no fatal, rehospitalización por SCA y ACV) en el grupo de tto intensivo (RR 75%, p=0.02)
- NO diferencias significativas en la mortalidad global.
- Elevación de CK >10 veces el límite superior de la normalidad mas frecuente en el grupo de tratamiento intensivo (9 vs 0).
- Rbdomiolisis en 3 pacientes tratados con simvastatina 80mg.

TNT

N Eng J Med 2005;352

- 10.001 pacientes con EC estable y LDL-C < 130 mg/dl
- Atorvastatina 80mg vs atorvastatina 10mg
- Mayor reducción del LDL-C en el grupo de tto intensivo (77 vs 101 mg/dl)
- Reducción del 22% en el RR del objetivo primario (primer evento cardiovascular mayor) en el grupo de tto intensivo ($p < 0.001$)
- NO diferencias en la mortalidad global.
- INCREMENTO en el número de muertes de causa no cardiovascular en el grupo de atorvastatina 80mg.
- Elevación persistente de transaminasas significativamente mayor en el grupo de tto con altas dosis de atorvastatina (1.2 vs 0.2%).

- Tenemos suficientes datos para dudar de la eficacia, fundamentalmente en cuanto a reducción de la mortalidad global, y seguridad de la reducción agresiva del LDL

APLICABILIDAD DE LOS EC A LA PRÁCTICA CLÍNICA

APLICABILIDAD DE LOS EC A LA PRÁCTICA CLÍNICA (I)

■ SELECCIÓN DE PACIENTES:

- Perfiles lipídicos muy frecuentes en la práctica clínica no han sido incluidos en estos estudios, especialmente aquellos con niveles bajos de HDL e hiperTG.
- Hasta un 40% de los hombres y el 80% de las mujeres presentan perfiles lipídicos no estudiados en estos ensayos.
- El 25% de los varones y el 66% de las mujeres que desarrollaron un evento coronario agudo durante el seguimiento no habrían sido seleccionados.

Applicability of cholesterol-lowering primary prevention trials to a general population:
The Framingham Heart Study. Arch Intern Med 2001; 161:949

APLICABILIDAD DE LOS EC A LA PRÁCTICA CLÍNICA (II)

■ CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO:

- Discontinuidad en ensayos clínicos:
 - » 31% para resinas
 - » 4% para ácido nicotínico
 - » 15% para gemfibrocilo
 - » 16% para lovastatina
- Discontinuidad en la práctica clínica: estudio retrospectivo 2.369
 - » 41% para resinas
 - » 46% para ácido nicotínico
 - » 37% para gemfibrocilo
 - » 15% para lovastatina
 - 33% mayor en mujeres y pacientes que previamente habían abandonado un tratamiento hipolipemiante



REDUCCIÓN DE LOS BENEFICIOS Y LA COSTO-EFECTIVIDAD

COSTO-EFECTIVIDAD

COSTO-EFECTIVIDAD

- **Prevención secundaria:**
 - 4S: la reducción de costes estimada a los 5.4 años del tratamiento con simvastatina fue de 3.872 \$/paciente. SIN EMBARGO, el coste de la medicación en EEUU era superior.
 - CARE: el tratamiento con pravastatina se asoció con un coste adicional de 16.000-32.000\$ por año de vida ganado ajustado a calidad de vida.
- **Prevención primaria:**
 - Lovastatina 20mg/d
 - Costo-efectivo para varones y mujeres de edad media con valores de COLt ≥ 258 mg/dl.

**¿ES ALCANZABLE UN OBJETIVO
LDL-C DE 50-70 mg/dl?**

¿ES ALCANZABLE UN OBJETIVO LDL DE 50-70 MG/DL?

- Difícil conseguir reducciones mayores del 50% con altas dosis de estatinas o combinación de fármacos hipolipemiantes. Por ello, con niveles basales de LDL-C superiores a 150 mg/dl podría no ser posible alcanzar valores de 70 mg/dl.
- STELLAR: 80% de pacientes alcanzaron el objetivo del NCEP-ATP-III.
- 4888 pacientes dislipémicos de 5 regiones de EEUU→ SÓLO el 38% alcanzaron los objetivos del ATP-II para el LDL-C.

CONSEGUIR ALCANZAR LOS
OBJETIVOS ESTABLECIDOS
ACTUALMENTE PARA EL LDL-C

OPTIMIZAR OTROS OBJETIVOS

OPTIMIZAR OTROS OBJETIVOS: HDL-C

- Según los datos del estudio Framingham el riesgo de IAM aumenta aproximadamente un 25% por cada 5 mg/dl de descenso en el HDL-C por debajo de los valores medios.
- Un análisis de 13.173 pacientes en LIPID y CARE puso de manifiesto que los niveles de HDL-C son predictivos de eventos coronarios en pacientes con EC conocida, especialmente en aquellos con LDL-C < 125.
- Por cada 10 mg/dl de incremento en HDL, el porcentaje de eventos disminuye un 29% en pacientes con LDL < 125 vs 10% en aquellos con LDL ≥ 125 mg/dl

OPTIMIZAR OTROS OBJETIVOS: MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA

- **Dieta mediterránea**
 - beneficio sobre el sistema hemostático y el endotelio
- **Ejercicio**
 - tendencia a la reducción de los niveles de LDL-C
 - disminución del tamaño de LDL
 - descenso de niveles de TG
 - aumento de los niveles de HDL-C
 - mejoría de la sensibilidad a la insulina
 - reducción de la TA
- **Síndrome metabólico**
 - la pérdida de peso y el tto farmacológico de los distintos FR del sdr metabólico (HTA, estado protrombótico) reduce el riesgo de EC



BIBLIOGRAFÍA

- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285: 2486-97.
- Heart Protection Study (HPS). *Lancet*. 2002;360: 7-22
- Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid-Lowering Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998-3007
- Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Lancet* 2002; 360: 1623-30
- Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Lancet*. 2003;361:1149-1158
- Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22). *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
- Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease
- Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* . 2004; 110:227-39.
- Optimal LDL is 50 to 70 mg/dl. Lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2142-6.
- Effects of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
- Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
- 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.