

EDITORIAL**EL CONTROL DE LA COLESTEROLEMIA EN LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOPATÍA CORONARIA****Ignacio Balaguer Vintró**

Epidemiología Cardiovascular. Fundación de Investigación San Pau. Hospital de Sant Pau. Barcelona

El promedio de la colesterolemia de una población superior a un determinado nivel mínimo, es un prerequisite indispensable para que aparezca la cardiopatía coronaria clínica. Donde el promedio de colesterol de la población en la edad media de la vida no es superior a 150 ó 160 mg, no aparecerá la enfermedad pese a la presencia de otros factores de riesgo coronario como la hipertensión, el tabaco o la diabetes. El papel del colesterol, respecto a la cardiopatía coronaria, puede compararse al del contenido de sodio de la dieta en relación con la hipertensión. En aquellas poblaciones donde la dieta es muy pobre en sal, no aparece el aumento de la presión arterial en la parte de población adulta observado en los países donde se consume sal, aunque no todos los individuos que ingieren sal abundante devienen hipertensos. En realidad, el promedio de colesterol sérico de los países industrializados y de un número cada vez más alto de los países en vías de desarrollo supera el dintel por debajo del que la cardiopatía coronaria clínica es una rareza en la población. Por lo cual, aunque el riesgo sea superior en los que tienen cifras más altas, nadie está exento en estos países de cierto nivel de riesgo.

La relación entre la cifra de colesterol del suero y el riesgo explica la necesidad de combinar la estrategia de población con la estrategia de alto riesgo, idea clave de Geoffrey Rose¹, si se quiere reducir el impacto de la enfermedad en una población determinada. Las dificultades para la adopción de una estrategia de población eficaz y la au-

sencia de una evidencia científica suficiente de sus resultados explican la continuada discusión acerca del papel real del colesterol y de su control que, por ejemplo, ha producido tres controvertidos editoriales en *Circulation* desde 1989²⁻⁴ y numerosos comentarios posteriores⁵⁻⁸.

FUERZA Y DEBILIDAD DE LA INTERVENCIÓN PARA REDUCIR LA COLESTEROLEMIA

La decisión para intervenir en el nivel de colesterol se basa en la unánime y reiterada asociación, observada por medio de los estudios longitudinales, entre el nivel del colesterol del suero y el riesgo coronario. El riesgo se asocia con la principal fracción del colesterol, la que forma parte de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Por el contrario, el nivel del colesterol contenido en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) es un factor de protección a nivel individual. Pero el papel protector del colesterol HDL no invalida, sólo matiza el valor de la determinación del colesterol total como indicador del riesgo.

La debilidad de la intervención reside en los limitados resultados, obtenidos hasta hoy, del control de la hipercolesterolemia^{9,10}. Los ensayos randomizados unifactoriales han disminuido la incidencia de nuevos casos sin cambios en la mortalidad total, mientras que en los multifactoriales es difícil atribuir el papel que corresponde a los cam-

bios de cada factor. Las posibilidades de deducir un beneficio evidente sobre la enfermedad clínica por la observación de los cambios angiográficos en las lesiones arteriales se limitan por el momento a cortas series seguidas durante períodos relativamente cortos de tiempo.

El aumento aparente de la mortalidad por otras causas observado en los participantes de los ensayos randomizados con cifras de colesterol inferiores a 160 mg, aunque cuantitativamente limitado y ligado a múltiples causas, queda ampliamente compensado por la reducción de la mortalidad y de la morbilidad coronarias en los que tienen el colesterol elevado¹¹. En la interpretación de los resultados de los ensayos randomizados deben separarse los ensayos en prevención secundaria, donde el riesgo absoluto es elevado, de los obtenidos en prevención primaria, es decir, con una población aparentemente sana. Por otro lado, los datos de los estudios ya publicados se basan en descensos de alrededor del 10% del colesterol. El primer ensayo randomizado de prevención secundaria con estatinas y descenso de colesterol casi cuatro veces superior ha ofrecido, por primera vez, una reducción sensible de la frecuencia de nuevos casos y también de la mortalidad total¹². Goul y cols¹³ han relacionado la reducción de colesterol con la mortalidad en 35 ensayos randomizados de duración superior a 2 años. Por cada 10% de reducción del colesterol, desciende 13% la mortalidad coronaria y 10% la mortalidad total. La reducción del colesterol no afecta la mortalidad no cardiovascular. Con independencia del efecto sobre el colesterol, en los ensayos con fibratos (7 ensayos con clofibrato, 2 con gemfibrozol), Gold y cols encuentran aumento de la mortalidad total. Los ensayos de prevención secundaria en los hombres con estrógenos y dextrotiroxina fueron abandonados en el Coronary Drug Project por el aumento de la mortalidad observado.

DEL PRIMER AL SEGUNDO CONSENSO NORTEAMERICANO PARA EL CONTROL DE LA COLESTEROLEMIA

La reconocida importancia de la denominada epidemia coronaria en Estados Unidos condujo en 1985, veinte años después de la adopción por la American Heart Association del liderazgo de la prevención cardiovascular, al primer documento de consenso para combatir el exceso de colesterol en la sangre, mediante recomendaciones a nivel de la población y del grupo con alto riesgo¹⁴. A este documento siguieron los de otros países adaptados a la frecuencia real de la enfermedad, que muestra grandes diferencias entre países, de acuerdo con los datos de las estadísticas vitales¹⁵ y los registros del proyecto MONICA de la OMS¹⁶.

Por iniciativa de la Sociedad Española de Cardiología, acogida eficazmente por el Ministerio de Sanidad y Consumo, España dispone desde 1989¹⁷ de un consenso sobre el control de la colesterolemia adaptado a nuestra realidad. En España, al igual que en los restantes países del sur de Europa, la enfermedad presenta una frecuencia relativamente baja en comparación con los países del norte de Europa y Estados Unidos. En contraste con ello, la prevalencia de los dos factores de riesgo capaces de variar en períodos limitados de tiempo —colesterol y tabaco— tiende a aumentar. Las tendencias en el promedio de colesterol en un país determinado es tema de controversia. En 1954, Keys pudo mostrar elegantemente en Madrid y en Nápoles que el nivel del colesterol dependía del grupo socioeconómico analizado, de modo que es presumible su aumento en España para cada vez más segmentos de la población durante los años del desarrollo. Por otra parte, el infarto de miocardio y el angor inestable constituyen una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario y la alta tecnología usada para su tratamiento convierte los departamentos de cardiología en los de presupuesto más caro, lo que viene compensado por la alta rentabilidad caracterizada por el porcentaje de pacientes a los que se

puede garantizar una recuperación total de su estado físico.

Transcurridos ocho años desde el primer consenso norteamericano, la experiencia adquirida ha llevado a la redacción de un segundo informe en 1993¹⁸, que nos ofrece la oportunidad de comentar sus conclusiones y las modificaciones que sugiere para el consenso español, como avancé hace unos meses en un comentario editorial¹⁹.

UN TRATAMIENTO MÁS AGRESIVO EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

Los estudios angiográficos de seguimiento, realizados en series cortas, muestran la reducción del progreso de la enfermedad arterial en especial de la aparición de nuevas lesiones, por la disminución de las cifras de colesterol. Los pacientes que ya han sufrido un cuadro clínico de cardiopatía coronaria deben ser el primer objetivo del control de la cifra de colesterol elevado.

Se trata de un grupo con un riesgo absoluto muy alto y en el que reducciones de la cifra de colesterol se traducirán por un beneficio claro, como han mostrado los sucesivos metaanálisis de los estudios randomizados de intervención secundaria. La reciente publicación del estudio escandinavo con simvastatina¹² muestra cómo una reducción del 25% de colesterol total se ha acompañado de una reducción significativa de la mortalidad coronaria y del reinfarto no fatal, abriendo posibilidades hasta ahora intuidas, pero no demostradas. El objetivo de reducir las cifras de colesterol LDL, por debajo de 100 mg en prevención secundaria, debe ser objetivo prioritario del tratamiento^{14,19,20}. El médico, que ha tratado al paciente durante la hospitalización de la fase aguda, es quien debe asumir la responsabilidad de proponer el control de los principales factores de riesgo: tabaco, presión, colesterol. La prevención secundaria debe formar parte integrante del tratamiento de la fase aguda.

COMBINACIÓN DE LAS DOS ESTRATEGIAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA

El objetivo principal de las campañas americanas es conseguir el cambio de los hábitos de la población general y, por lo tanto, el acento en la prevención primaria se coloca en la estrategia de población, que es la única que puede conducir a una disminución de la frecuencia de la enfermedad¹. Es difícil, desde la distancia, comprender la magnitud del cambio alcanzado en Estados Unidos en las actitudes y en las conductas en el curso de las dos últimas décadas. Intervenciones comunitarias, como las de Stanford o Minnesota, deben considerarse a la luz de un ambiente propicio y también de poblaciones receptivas a la intervención realizada por los líderes naturales de la comunidad.

La estrategia de población debe combinarse con el control de los individuos con alto riesgo. Lo difícil es señalar el límite y los métodos para identificar y seguir al grupo de alto riesgo sin caer en el peligro de proponerse objetivos inalcanzables y, por tanto, llevar al fracaso la estrategia emprendida.

DETERMINAR EL COLESTEROL HDL COMO PARTE DEL EXAMEN INICIAL

El segundo informe americano afirma tajantemente que las cifras superiores a 60 mg (1,6 mmol/l) de colesterol HDL constituyen un factor de protección contra el riesgo de presentar cardiopatía coronaria. Por ello el Informe recomienda incluir la determinación de colesterol HDL en el examen inicial junto a la del colesterol total. En el estudio de Framingham el cociente colesterol total/HDL se muestra como un excelente indicador del riesgo. Kannel²¹ ha propuesto el uso de este índice para evaluar el riesgo que evita la determinación de los triglicéridos y, por tanto, la necesidad de estar en ayunas para el cálculo del colesterol LDL.

MAYOR ÉNFASIS EN EL EJERCICIO FÍSICO Y EN LA REDUCCIÓN DEL PESO EN EL CONTROL DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

El segundo informe americano prioriza el concepto de prevención primaria integral al colocar las recomendaciones sobre el ejercicio físico regular y el control del sobrepeso al mismo nivel que el control de la hiperlipidemia. A ello deben sumarse las medidas que favorecen la prevención primaria y secundaria del hábito de fumar cigarrillos en niños y adolescentes. Estas medidas contribuyen a desmedicalizar la prevención primaria y refuerzan la responsabilidad y capacidad de elección individuales.

POSTPONER EL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS EN LAS MUJERES ANTES DE LA MENOPAUSIA Y EN LOS HOMBRES JÓVENES

El segundo informe recomienda que, una vez adoptada la dieta sin obtener cifras deseadas, se añada el tratamiento farmacológico de los adultos con cifras de colesterol LDL superiores a 190 mg (4,9 mmol/l) si no hay otros factores de riesgo y a 160 mg (4,1 mmol/l) en presencia de otros factores de riesgo.

Para las cifras entre 190 y 220 mg (4,9-5,9 mmol/l) de colesterol LDL no se aconseja el tratamiento farmacológico en los hombres antes de los 35 años y en las mujeres antes de la menopausia. Dado el bajo riesgo de estos grupos, en especial en ausencia de otros factores de riesgo, no se cree justificado el uso de fármacos reductores del colesterol, que deberían ser administrados durante varias décadas con un beneficio mínimo por el reducido número de casos que aparecen en estos grupos.

EL CONSENSO ESPAÑOL DEL COLESTEROL A LA LUZ DEL SEGUNDO INFORME AMERICANO

Aceptadas las diferencias en el riesgo, el segundo informe americano confirma y re-

fuerza los criterios adoptados en el consenso español¹⁷. Éste recomienda la determinación del colesterol total antes de los 35 años en los hombres y de los 45 en las mujeres, en ausencia de antecedentes familiares o personales de la enfermedad. Pone también el acento en la estrategia de población y relega el tratamiento farmacológico en prevención primaria a las hiperlipidemias severas en el grupo de alto riesgo.

La principal discrepancia es la introducción de la determinación del colesterol HDL, con independencia de la cifra de colesterol total. En ausencia de un tratamiento específico de las cifras bajas de colesterol HDL, tal determinación sólo ayuda a reconocer que una pequeña proporción de personas con colesterol inferior a 250 mg tienen más riesgo de lo que aparentan. En un país como España, donde la enfermedad coronaria tiene una frecuencia moderada y, por consiguiente, empieza más tarde, no parece necesario por el momento modificar lo recomendado por el Consenso, respecto al colesterol HDL.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rose G. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford Medical Publications, 1992.
2. Steinberg D. The cholesterol controversy is over. Why did it take so long? *Circulation* 1989; 80: 1070-1078.
3. Hulley SB, Walsh JMB, Newman ThB. Health policies on blood cholesterol. Time to change directions. *Circulation* 1992; 86: 1026-1029.
4. Stamler J, Stamler R, Brown WV, Gotto AM, Greeland PH, Grundy S et al. Serum cholesterol. Doing the right thing. *Circulation* 1993; 88: 1954-1960.
5. Correspondence. *Circulation* 1994; 90: 2569-2577.
6. Smith GD, Pekkanen J. Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs? *Br Med J* 1992; 304: 431-434.

7. Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *Br Med J* 1994; 308: 373-379.
8. Hodis HN, Mack WJ. Risk factor assessment, treatment strategy and prevention of coronary heart disease: the need for a more rational approach. *J Intern Med* 1994; 236: 111-113.
9. Rossow JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 1112-1119.
10. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J* 1990; 301: 309-314.
11. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G et al. Report of conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992; 86: 1046-1060.
12. 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: 1383-1389.
13. Goul AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyssen JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefice: a new look at old data. *Circulation* 1995; 91: 2274-2282.
14. National Heart, Lung and Blood Institute Consensus Development Conference. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 1985; 253: 2080-2086.
15. Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular mortality in industrialised countries since 1950. *Wld Hlth Statist Quart* 1988; 41: 155-178.
16. Tunstall Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel Ph, Arveller D, Rajakamgas AM, Pajak A for the WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
17. Consenso para el control de la colesterolemia en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989.
18. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.
19. Balaguer Vintró I. El Segundo Informe Americano para el control del colesterol y su aplicación en España. *Rev Lat Cardiol* 1994; 15: 31-32.
20. Havel RJ, Rapaport E. Drug therapy: Management of primary hyperlipidemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1491-98.
21. Kannel WB. Low high-density lipoprotein cholesterol and what to do about it. *Am J Cardiol* 1992; 70: 810-814.