

Control lipídico y eventos cardíacos durante un seguimiento de cinco años

Lipid control and cardiac events in a five-year follow-up study

María Beatriz Cabalé Vilariño,¹ Daniel Sánchez Serrano¹¹

¹ Dirección de Extensión Universitaria. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

¹¹ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el beneficio de un estricto control lipídico ha sido puesto en evidencia tanto en estudios de prevención primaria como secundaria.

Objetivo: determinar si existe asociación entre el control lipídico y la ausencia de eventos coronarios adversos durante cinco años.

Métodos: se realizó un estudio observacional prospectivo con 424 pacientes atendidos en la consulta de Dislipidemias del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. A todos se les realizaron Lipidogramas y según la categoría de riesgo, se determinó si lograron un control o no de sus cifras lipídicas durante el seguimiento. Se calculó el *Odds Ratio* para la determinación de riesgo por regresión logística y para la supervivencia libre de eventos la prueba de *Kaplan-Meier* determinándose la diferencia entre grupos por el *Test de Cox-Mantel*.

Resultados: existió asociación entre el control lipídico y la ausencia de eventos coronarios durante el seguimiento ($p = 0,02$). La necesidad de revascularización miocárdica fue más frecuente en el grupo de pacientes no controlados ($p = 0,03$). No existió asociación entre cada uno de los valores de las variables lipídicas con el riesgo para eventos adversos. Solo el antecedente de cardiopatía isquémica mostró relación con la incidencia de eventos coronarios.

Conclusiones: aunque durante el seguimiento existió relación entre el control de las cifras lipídicas y ausencia de eventos coronarios no se observó asociación entre los valores de cada una de las lipoproteínas y la aparición de eventos coronarios adversos.

Palabras clave: dislipidemias; enfermedad coronaria.

ABSTRACT

Introduction: The benefits of strict lipid control have become evident in primary and secondary prevention studies.

Objective: Determine whether there is an association between lipid control and the absence of adverse coronary events in a five-year period.

Methods: A prospective observational study was conducted with 424 patients cared for at the Dyslipidemia Service of the Cardiology and Cardiovascular Surgery Institute. All patients underwent lipidograms, and the risk category was used as a basis to determine whether they had managed to control their lipid levels during follow-up. Odds ratios were estimated to determine risk by logistic regression, whereas the Kaplan-Meier test was used for event-free survival. The difference between the groups was determined with the Cox-Mantel test.

Results: An association was found between lipid control and the absence of coronary events during follow-up ($p = 0.02$). The need for myocardial revascularization was more common in the non-control group ($p = 0.03$). No association was found between the values for each lipid variable and the risk for adverse events. A history of ischemic heart disease was the only factor that showed a relationship to the incidence of coronary events.

Conclusions: Despite the fact that during follow-up there was a relationship between control of lipid levels and the absence of coronary events, no association was observed between the values for each lipoprotein and the occurrence of adverse coronary events.

Key words: dyslipidemia; coronary heart disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es un trastorno crónico que se desarrolla de manera insidiosa a lo largo de la vida y suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas. Es una de las principales causas de muerte prematura a pesar de que la mortalidad cardiovascular ha disminuido en las últimas décadas. Se estima que más del 80 % de la mortalidad cardiovascular total, ocurre en la actualidad en países en desarrollo. Es la causa de un elevado número de casos de discapacidad: se estima que en las próximas décadas la pérdida total de años de vida ajustados por discapacidad aumentará de 85 millones en 1990 a un aproximado de 150 millones en 2020 y por tanto, continuará como la causa somática más importante de pérdida de productividad.¹

En Cuba las enfermedades cardiovasculares constituyen la segunda causa de muerte, en el 2014 hubo 23 626 muertes, por lo que la prevención primaria y secundaria se encuentra dentro de las estrategias que se han adoptado para la disminución de la mortalidad por esta causa.²

Estudios genéticos y patológicos, así como estudios de observación y de intervención, han establecido el papel decisivo de la dislipidemia, en especial la hipercolesterolemia, en el desarrollo de la enfermedad coronaria.¹

La mayor parte del colesterol plasmático es el transportado por las Lipoproteínas de baja densidad (LDL), y en una amplia gama de concentraciones de colesterol hay una relación firme y positiva entre el colesterol total o el colesterol de baja densidad y el riesgo de enfermedad coronaria.³

Esta relación afecta a individuos sin antecedentes de manifestaciones coronarias y a pacientes con enfermedad establecida. La evidencia de que la reducción del colesterol LDL reduce el riesgo cardiovascular es inequívoca; los resultados de estudios epidemiológicos y de ensayos con objetivos angiográficos o clínicos confirman que la reducción de LDL debe ser uno de los principales objetivos en la prevención de la enfermedad coronaria.⁴

Sobre la base de todos estos hallazgos, paneles de expertos⁵⁻⁸ han establecido que hay suficiente evidencia del papel causal del Colesterol en la Cardiopatía isquémica y aconsejan la reducción de estas concentraciones en pacientes hipercolesterolémicos.

No obstante, existen trabajos investigativos donde se ha obtenido que no existe relación entre el control de las cifras lipídicas y la aparición y/o recurrencia de eventos coronarios adversos.

Un estudio realizado en Cuba mostró la no asociación entre las cifras patológicas de lipoproteínas y la ocurrencia de eventos cardiovasculares durante un seguimiento de un año en pacientes dislipidémicos, con relación entre los antecedentes de cardiopatía isquémica y una menor supervivencia libre de eventos coronarios.⁹

Por este motivo se decide realizar este estudio para precisar si el control lipídico después de cinco años de tratamiento se asocia a la ausencia de eventos coronarios.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo en el período comprendido entre enero del 2005 y enero del 2011, incluyó a 424 pacientes mayores de 20 años, que acudieron a la consulta de Dislipidemias del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. A todos se les determinaron los valores séricos de Colesterol total, Colesterol de alta densidad (HDL) y Triglicéridos. Sus datos personales, así como sus antecedentes patológicos fueron registrados en las historias clínicas correspondientes.

En dependencia de la categoría de riesgo, y de acuerdo a las recomendaciones del National Cholesterol Education Program (NCEP) III¹⁰ se determinó si los pacientes lograron un control o no de sus cifras lipídicas después de cinco años de tratamiento.

La ocurrencia de episodios cardiovasculares, otros acontecimientos adversos y los resultados de cada Lipidograma fueron registrados en las historias clínicas de forma sistemática en cada una de las consultas de Dislipidemias (cada seis meses).

Las determinaciones de Colesterol total, HDL y Triglicéridos se realizaron mediante técnicas colorimétricas enzimáticas en muestras de suero, obtenidas a partir de sangre venosa periférica, las que fueron fraccionadas y conservadas a -20°C , hasta su posterior uso. Las concentraciones de LDL se calcularon mediante la

fórmula de *Friedewald-Fredickson* ($LDL = CT - HDL - VLDL$), siempre y cuando las concentraciones de triglicéridos no excedieran los 400 mg/dl y las de VLDL mediante la división de TG/5.

Análisis estadístico

Se realizó una estadística descriptiva de todas las variables analizadas. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student, y para las variables cualitativas, el χ^2 . Se consideró como diferencias significativas la $p < 0,05$. Se determinará el *Odds Ratio* para la determinación de riesgo por regresión logística y para el análisis de la supervivencia libre de eventos, la Prueba de *Kaplan-Meier* determinándose la diferencia entre grupos por el Test de Cox-Mantel.

RESULTADOS

Las características clínico-demográficas de observan en la tabla 1. Al comparar los pacientes controlados con los que no lo lograron durante los cinco años de seguimiento se observó una prevalencia de sujetos con antecedentes de Cardiopatía isquémica y con categoría de riesgo 1 en el grupo de los no controlados no sucediendo lo mismo para las categorías de riesgo 2 y 3.

Tabla 1. Características clínico-demográficas de la población en estudio

Variables	Control N = 102	No. Control N = 322	P
Edad	62.3 ± 12,1	63,5 ± 8,8	0,29
Sexo Femenino	59 (37,8 %)	198 (61,5 %)	0,5
HTA	67 (65,7 %)	233 (72,4 %)	0,21
Diabetes Mellitus	7 (6,9 %)	44 (13,75 %)	0,08
Obesidad	5 (4,9 %)	24 (7,5 %)	0,5
Tabaquismo	5 (4,9 %)	26 (8,1 %)	0,38
Colesterol total	211,9 ± 41,43	219 ± 41,4	0,11
HDL	41,4 ± 11,8	40,5 ± 11,2	0,48
LDL	135 ± 39,5	143,1 ± 40,5	0,08
VLDL	34 ± 12,4	34,5 ± 15,9	0,7
Triglicéridos	183,6 ± 85,0	184,5 ± 132,0	0,9
Anteced. CI	18 (17,6 %)	204 (63,4 %)	0,000
Categ. Riesgo 1	19 (18,6 %)	229 (71,1 %)	0,000
Categ. Riesgo 2	58 (56,9 %)	72 (22,4 %)	0,000
Categ. Riesgo 3	25 (24,5 %)	21 (6,5 %)	0,000

Al determinar si existió asociación entre el control de las cifras de lípidos y la ausencia de eventos coronarios se obtuvo una mayor supervivencia libre de eventos para aquellos pacientes controlados durante el período de estudio ($p = 0,025$) (Fig.).

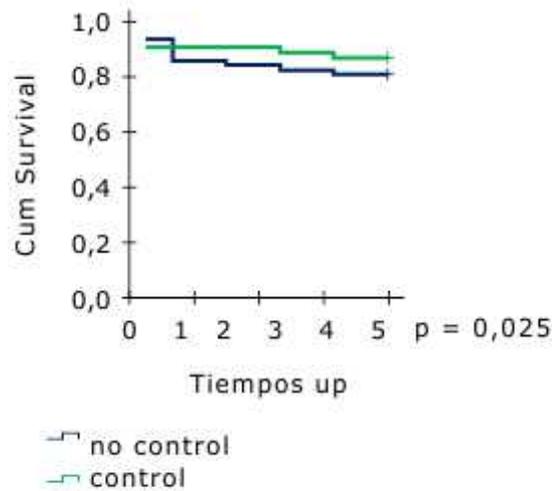


Fig. Asociación del control lipídico con la ausencia de eventos coronarios.

A pesar de esto las cifras patológicas de las lipoproteínas no se asociaron a la aparición y/o recurrencia de eventos cardiovasculares (tabla 2). Solo los antecedentes de cardiopatía isquémica representaron un riesgo para la recurrencia de los eventos adversos.

Tabla 2. Riesgo de los valores patológicos de lipoproteínas para la ocurrencia de eventos

Eventos	ODDS Ratio	IC 95 %
Al menos 1 evento	2,42	1,12-5,27
IMA	1,03	0,32-3,23
Angina	2,28	0,50-10,2
Revascularización	4,39	1,02-18,0

El riesgo de no estar controlado para cada categoría de riesgo no se relacionó con la ocurrencia de Infarto agudo del miocardio (IMA), ni angina solo con la necesidad de una revascularización percutánea o quirúrgica (tabla 3).

Tabla 3. Riesgo del no control para la ocurrencia de eventos

Lipoproteínas	ODDS Ratio	IC 95 %
Colesterol	1,26	0,72-2,20
HDL	1,19	0,70-2,05
LDL Cat Riesgo 1	3,39	0,43-26,0
LDL Cat Riesgo 2	0,47	0,10-2,08
LDL Cat Riesgo 3	0,90	0,70-2,05
Triglicéridos	1,06	0,60-1,88
Antecedentes CI	6,89	3,30-14,3

DISCUSIÓN

Una mayor prevalencia del sexo femenino e hipertensión arterial fue observado en el estudio, lo que coincide con otro similar¹¹ en poblaciones de alto riesgo.

No existe consenso en cuanto al tiempo necesario para observar que un estricto control de las cifras lipídicas se asocie con la ausencia de eventos coronarios adversos.¹²⁻¹⁴ Un estudio anterior⁹ demostró que un año no bastaba para observar esta asociación. En nuestra investigación se obtuvo que durante cinco años, con un control mantenido, se observa asociación entre el control de las cifras lipídicas y la ausencia de eventos coronarios (Fig.) Sin embargo al determinar el riesgo que puede implicar las cifras patológicas de las lipoproteínas, no existió relación con la ocurrencia de eventos (tabla 2). Estos resultados concuerdan con numerosos estudios proyectivos.

En el NIPPON DATA90,¹⁵ 7175 japoneses sanos fueron seguidos durante 9,6 años obteniéndose una asociación no significativa entre los valores patológicos de HDL-Colesterol y la mortalidad por cualquier causa.

Por otra parte, en el Suita study,¹⁶ un total de 4694 sujetos sin antecedentes patológicos de cardiopatía isquémica ni medicados con fármacos hipolipemiantes fueron estudiados durante 11,9 años, observándose que solo aquellos con cifras de LDL > 150mg/dL (3,03; 1,32-6,96) se asociaron a la ocurrencia de infarto agudo del miocardio.

*Thomopoulos C y colaboradores*¹⁷ revisaron varios ensayos controlados donde se estudió la relación entre la administración de ezetimibe y atorvastatina con la reducción de las concentraciones de LDL y la ausencia de eventos coronarios adversos. Después de 3,7 años de estudio se demostró que la reducción de los valores de LDL en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica no se asoció con la ausencia de eventos coronarios ni de muerte por esta causa.

*Kausik K*¹⁸ a partir de 11 investigaciones anteriores que incluyeron 65229 individuos de alto riesgo cardiovascular pero sin antecedentes de cardiopatía isquémica seguidos por un período de 3,7 años, demostró que la reducción de los niveles de LDL colesterol no tuvo relación significativa con el riesgo de mortalidad (0,91; 0,83-1,01)

Se ha observado que los factores de riesgo que predicen un primer evento coronario no son a menudo los mismos que predicen futuras complicaciones, debido al tratamiento agresivo de éstos en los pacientes enfermos.¹⁹

Sujetos incluidos en un estudio reciente²⁰ presentaban enfermedad coronaria estable y la mayoría recibían tratamiento para los factores de riesgo tradicionales, lo que pudiera justificar por qué muchos factores de riesgo tradicionales como las dislipidemias, no son fuertes predictores de la recurrencia de eventos cardiovasculares adversos.

CONSIDERACIONES FINALES

Aunque se asoció el control de las cifras de lípidos con la ausencia de eventos coronarios durante los cinco años de seguimiento no existe asociación entre concentraciones patológicas de las lipoproteínas y el riesgo para la ocurrencia de

eventos cardiovasculares adversos, solo el antecedente de Cardiopatía isquémica se asocia a la aparición de al menos un evento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(10):937.e1-e66.
2. Anuario estadístico de salud 2014. Ministerio de Salud Pública. La Habana; 2015.
3. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: pooled analysis of over 21000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis.* 2012;223:251–61.
4. Reiner Z, Catapano AL, DeBacker G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guide lines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769–818.
5. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation;* 2013.
6. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand. Reducing risk in heart disease: an expert guide to clinical practice for secondary prevention of coronary heart disease. Melbourne: National Heart Foundation of Australia; 2012.
7. National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of Absolute cardiovascular disease risk; 2012.
8. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2013;29:151–67.
9. Cabalé Vilariño MB, Sánchez Serrano D, Flores Sánchez A. Control lipídico en pacientes dislipidémicos: Su asociación con complicaciones cardiovasculares. *Rev cubana med.* 2006 Sep [citado 30 Mar 2015];45(3):[aprox. 16 p.].
10. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)—Final report. *Circulation.* 2002;106:3143–421.
11. Fatema K, Zwar NA, Zeba Z, Milton AH, Rahman B, Ali L. Clinical and biochemical characterization of high risk and not high risk for cardiovascular disease adults in a population from peripheral region of Bangladesh. *BMC Public Health.* 2015;15:559. doi: 10.1186/s12889-015-1919-7.

12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495–504.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. For the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.
14. Gotto AM, Barrett-Connor E, Ganz P, Grundy SM, Haffner SM, Krauss RM, et al. Aggressive Lipid Lowering: The latest clinical trial results and their significance for practice. *Lipid Management.* 2005;10(1):1-8.
15. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H, et al. The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population. *Atherosclerosis.* 2006;184:143-50.
16. Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis.* 2009;203:587-92.
17. Thomopoulos C, Skalis G, Michalopoulou H, Tsioufis C, Makris T. Effect of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering by Ezetimibe/Simvastatin on Outcome Incidence: Overview, Meta-Analyses, and Meta-Regression Analyses of Randomized Trials. *Clin Cardiol.* 2015 Aug 18. doi: 10.1002/clc.22441.
18. Kausik KR, Sreenivasa R, Sebhat E, Sever P, Jukema W, Ford I, et al. Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention. *Arch Intern Med.* 2010;170(12):1024-31.
19. Dahabrehl J, Kent DM. Index event bias as an explanation for the paradoxes of recurrence risk research. *JAMA.* 2011;305:822–3.
20. Beatty Alexis L, Ku IA, Bibbins-Domingo K, Christenson RH, De Filippi CR, Ganz P. Traditional Risk Factors Versus Biomarkers for Prediction of Secondary Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease: From the Heart and Soul Study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001646 doi: 10.1161/JAHA.114.001646.

Recibido: 10 de noviembre de 2015.

Aprobado: 12 de diciembre de 2015.

María Beatriz Cabalé Vilariño. Dirección de Extensión Universitaria. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: beatriz@rect.uh.cu