

# Colesterol LDL: ¿Colesterol “malo” o mala ciencia?

*Journal of American Physicians and Surgeons*, Fall 2005; 10 (3): 83-89.

---

**Anthony Colpo**

---

## RESUMEN

La creencia de que el colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) causa aterosclerosis y subsecuente enfermedad cardiovascular es un principio fundamental de la medicina moderna. Las terapias que tienen como objetivo reducir el colesterol LDL sérico, son actualmente consideradas como un elemento esencial de cualquier intento para prevenir la enfermedad cardíaca coronaria (ECC).

Mientras que la hipótesis LDL es en la actualidad ampliamente aceptada entre las autoridades de la salud y profesionales médicos, numerosas líneas de evidencia traen interrogantes acerca de su validez. El colesterol LDL nativo es una sustancia vital y no es de ninguna manera aterogénico. Las estatinas, únicos fármacos para reducir el LDL que mostraron mejorías clínicas disminuyendo la incidencia de enfermedad cardíaca, ejercen sus beneficios a través de mecanismos totalmente diferentes a la reducción del colesterol LDL.

De hecho, si bien ha sido identificado un potencial rol causativo en la aterosclerosis y enfermedad cardíaca para el LDL oxidado, esta forma de LDL no muestra correlación con los niveles séricos de LDL nativo. En cambio, el status antioxidante individual parece ser un factor clave en la influencia de la concentración de LDL oxidado en suero.

## Antecedentes

Durante las últimas cuatro décadas, el sistema médico actual ha sostenido que niveles elevados de colesterol en suero constituyen un instigador primario de la aterosclerosis y de la enfermedad cardíaca coronaria (ECC). Millones de personas alrededor del mundo fueron convencidas mediante masivas campañas publicitarias de que la clave para evitar la ECC era bajar el nivel de colesterol utilizando fármacos para reducción lipídica y dietas bajas en grasas saturadas. Esta campaña ha generado billones de dólares en ganancias para las compañías farmacéuticas y productores de alimentos “bajos en grasa”. Por ejemplo, la droga para disminuir el colesterol atorvastatina (Lipitor) de Pfizer, actualmente el medicamento más vendido del mundo, acumuló ventas que alcanzaron los \$10,9 billones en un solo año (2004).<sup>1</sup>

Mientras que la guerra contra el colesterol ha demostrado ser extremadamente lucrativa para la industria alimenticia y farmacéutica, no aportó beneficio alguno a la salud pública. La ECC sigue siendo la principal causa de muerte en los países

occidentales. Pese a que el número de muertes por ECC efectivamente se redujo desde fines de los años sesenta, la incidencia total de la ECC no ha declinado.<sup>2-5</sup> Si la reducción del colesterol fuera efectiva en prevenir la ECC, entonces sin duda disminuiría tanto la ECC fatal como la no fatal. Esto no ha sucedido. La medicina moderna ha realizado avances significativos en extender la vida de aquellos individuos que ya han sufrido ataques cardíacos, pero ha fracasado en ayudar a la población para prevenir la ECC en primer lugar.

A su vez, la incesante recomendación para desviar los hábitos alimenticios de la gente a dietas bajas en grasas y altas en carbohidratos, vino acompañada de un marcado incremento en la prevalencia de obesidad y diabetes.<sup>6</sup> Este crecimiento ha sido tan grande que algunos predicen que el aumento sostenido de la expectativa de vida gozado por los norteamericanos durante el siglo pasado, pronto llegaría a su fin.<sup>7</sup>

### **La crítica importancia del colesterol**

El colesterol, contrariamente a su imagen popular de poderoso enemigo de la salud y longevidad, es en realidad una sustancia crucial que efectúa innumerables funciones vitales para el organismo. Se requiere de colesterol para la síntesis de ácidos biliares, los cuales son esenciales para la absorción de las grasas, y es necesario además para la formación de varias hormonas como la testosterona, estrógeno, dehidroepiandrosterona, progesterona y cortisol.<sup>8</sup> Conjuntamente con la exposición solar, el colesterol hace falta para la producción de vitamina D.<sup>9</sup> El colesterol es un componente esencial de las membranas celulares, donde provee soporte estructural e incluso serviría como un antioxidante protectorio.<sup>10,11</sup> Es esencial también para la conducción del impulso nervioso, especialmente a nivel de la sinapsis.<sup>12</sup>

### **La falsa dicotomía del colesterol “bueno” vs colesterol “malo”**

Debido a que el colesterol es insoluble en agua, debe ser transportado dentro de lipoproteínas. Existen varios tipos de lipoproteínas, siendo las dos más abundantes la lipoproteína de baja densidad (LDL) y la lipoproteína de alta densidad (HDL). La principal función de la LDL es transportar el colesterol desde el hígado hasta los tejidos que lo incorporan en sus membranas celulares. La HDL traslada el colesterol “viejo” que ha sido descartado por las células, de regreso al hígado para su reciclamiento o excreción.

Reconociendo que el colesterol lleva a cabo un número importante de funciones, quienes sostienen la hipótesis del colesterol han modificado su teoría para incorporar el paradigma “colesterol bueno, colesterol malo”, donde el colesterol LDL forma “depósitos grasos” en las paredes arteriales, los cuales se convierten en placas que crecen, se rompen y estimulan la formación de coágulos sanguíneos bloqueantes de arterias. El colesterol HDL, en cambio, constituye la lipoproteína “amigable para el corazón”, que contrarresta la acción de la LDL mediante la remoción del colesterol de las arterias y su envío de vuelta al hígado, para que se disponga del mismo de forma segura. Este paradigma es excesivamente simplista y no está avalado por la evidencia.

Si el colesterol LDL “causa” aterosclerosis, la lógica indica que debería haber una fuerte correlación entre niveles de colesterol LDL en sangre y aterosclerosis.

Los proponentes de la hipótesis LDL han mantenido repetidas veces que esto es cierto. No obstante, una revisión de la evidencia disponible sugiere algo diferente.

### **Composición de las placas ateroscleróticas**

A pesar de la percepción popular, las placas ateroscleróticas no son simplemente grandes tacos de grasa y colesterol que se han pegado al interior de las paredes arteriales como barro dentro de un tubo. El desarrollo de placas ateroscleróticas tiene lugar principalmente dentro de la pared arterial, entre las capas interna y externa.<sup>13</sup> Las placas son entidades complejas con numerosos componentes, incluyendo células de músculo liso, calcio, tejido conectivo, glóbulos blancos, colesterol y ácidos grasos. La proliferación de las placas ocurriría no por simples elevaciones del colesterol sanguíneo, sino por condiciones desfavorables para la fisiología que dañan o debilitan la pared arterial. Estos factores incluyen deficiencias nutricionales,<sup>14</sup> control glucémico alterado,<sup>15</sup> hábito de fumar,<sup>16</sup> homocisteína,<sup>17</sup> stress psicológico,<sup>18</sup> depleción de óxido nítrico,<sup>19</sup> niveles altos de hierro,<sup>20</sup> infecciones microbianas,<sup>21,22</sup> ácidos grasos trans en la dieta,<sup>23</sup> elevada ingesta de carbohidratos refinados<sup>24</sup> y un excesivo consumo de ácidos grasos omega 6 y/o déficit de grasas omega 3.<sup>25</sup> Se ha visto que todos estos factores ejercen un efecto aterogénico que no se halla relacionado con la elevación del colesterol sérico.

La injuria a la pared de las arterias gatilla un estado inflamatorio en el cual el organismo reconoce la lesión y se dispone a repararla.<sup>13</sup> Este escenario donde hay una respuesta al daño es ampliamente aceptado por la vasta mayoría de los investigadores cardiovasculares, aunque muchos de ellos continúan promoviendo la hipótesis de que el colesterol LDL está implicado en iniciar o agravar la condición inflamatoria, que eventualmente desencadena en enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular. Hay poca evidencia que respalde esta aseveración. De hecho, al igual que otros componentes, el colesterol estaría presente en las placas ateroscleróticas como parte del mecanismo de reparación.

### **LDL y LDL oxidado**

Es imperioso hacer la distinción entre el colesterol LDL “standard” y el “modificado”. El primero es el tipo de LDL que el cuerpo produce diariamente en su función metabólica normal. El segundo ha sufrido algún tipo de alteración deletérea; el ejemplo más ampliamente estudiado es el LDL “oxidado”.

Durante la década del ochenta, algunos investigadores comenzaron a percatarse de que el LDL por sí solo no era un factor de riesgo independiente y confiable para la ECC; la mitad de las personas que sufren ECC poseen niveles de LDL dentro de los límites normales. Por ejemplo, entre los más de 28.000 participantes del estudio *Women's Health Study*, el 46% de los eventos cardiovasculares primarios ocurrieron en mujeres con niveles de colesterol LDL inferiores a 130 mg/dl – valor deseable establecido como objetivo para prevención primaria por el *National Cholesterol Education Program (NCEP)*.<sup>26</sup>

Tanto la investigación en animales como en humanos mostró que el LDL oxidado es un mejor indicador predictivo de la aterosclerosis y enfermedad cardiovascular que el LDL standard. Si el LDL oxidado contribuye o no directamente al proceso aterogénico no puede determinarse con ninguna certeza en base a la evidencia disponible. Sin embargo, la fuerte asociación entre LDL oxidado y enfermedad

cardíaca, sugiere que el status antioxidante del individuo es un determinante mucho más importante para el riesgo de desarrollar placas avanzadas, que los niveles de LDL.

En estudios animales, la administración de drogas antioxidantes como probucol impide la oxidación del LDL y la formación de placa arterial, aun cuando no hay cambio en el nivel de colesterol.<sup>27-30</sup> De hecho, la administración del antioxidante hidroxitolueno butilado (BHT) reduce significativamente el grado de aterosclerosis en la aorta de conejos, pese a que incrementa los niveles de colesterol LDL.<sup>31</sup>

En humanos se observa un fenómeno similar. Entre belgas de edad avanzada, niveles altos de LDL oxidado fueron acompañados por un aumento significativo del riesgo para ataque cardíaco, independientemente del nivel total de LDL.<sup>32,33</sup>

En pacientes japoneses sometidos a cirugía para remover placa de sus arterias carótidas, el nivel sanguíneo de LDL oxidado fue significativamente mayor que aquel registrado en los controles saludables. Placas carótidas avanzadas removidas de estos pacientes mostraron un nivel de LDL oxidado mucho más elevado que el de secciones circundantes de arterias libres de enfermedad. El LDL oxidado elevado también se encontraba asociado con un incremento en la susceptibilidad para la ruptura de placa. Así y todo, no hubo asociación entre las concentraciones de LDL oxidado y de LDL total.<sup>34</sup>

Von Shacky y colaboradores, en un ensayo clínico doble ciego de 2 años, encontraron que la suplementación diaria con aceite de pescado aumentaba la incidencia de regresión aterosclerótica y reducía la disminución del diámetro luminal mínimo en pacientes con ECC, de acuerdo a lo determinado por angiografía coronaria cuantitativa. Aquellos que recibieron aceite de pescado también experimentaron menos eventos cardiovasculares. Los niveles de LDL tendieron a ser más altos en el grupo suplementado con aceite de pescado.<sup>35</sup>

La falta de importancia del nivel total de LDL se puso de manifiesto todavía más en dos recientes estudios clínicos, que examinaron el impacto de la terapia para reducir el LDL en la progresión de placas coronarias calcificadas. En el primero de estos ensayos, los pacientes a quienes se suministró tratamiento agresivo para reducción de LDL (estatinas y niacina), fueron comparados con pacientes que recibieron un tratamiento menos agresivo (estatinas solamente). Aunque las reducciones de LDL fueron mayores en el primer grupo, no hubo diferencias en la progresión de las placas calcificadas, según lo que determinó la tomografía por rayo de electrón (EBT). Los autores concluyeron: "... con respecto a la reducción del colesterol LDL, el argumento 'más bajo es mejor' no se encuentra respaldado por cambios en la progresión de placas calcificadas."<sup>36</sup>

En el estudio *Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial*, pacientes con estenosis aórtica calcificada fueron asignados aleatoriamente a recibir 80 mg de atorvastatina por día o un placebo. Tras un período de 25 meses, las concentraciones del colesterol sérico LDL se mantuvieron en promedio en un valor de 130 mg/dL en el grupo placebo, pero cayeron significativamente a 63 mg/dL en el grupo de atorvastatina. Pese al hecho de que el nivel de LDL se redujo más de la mitad en los sujetos que recibieron atorvastatina, no existieron diferencias en la velocidad aórtica de eyección o en la progresión de la calcificación en la válvula aórtica entre el grupo tratado y el placebo.<sup>37</sup>

## **Ruptura de placas**

Se encuentra bien establecido que la ruptura de placa es un gran desencadenante de los eventos coronarios agudos.<sup>38</sup> El análisis de la porción lipídica de placas ateroscleróticas muestra que contienen una concentración desproporcionadamente alta del ácido graso linoleico omega 6, y que el contenido de ácido linoleico en las placas se correlaciona con la ingesta dietaria.<sup>39,40</sup> Concentraciones altas de ácido linoleico en las placas, también se encuentran asociadas con un aumento en las posibilidades de que ocurra una ruptura de placa.<sup>41</sup> Las principales fuentes de ácido linoleico en la dieta occidental son los aceites vegetales poliinsaturados, “saludables para el corazón”, que han sido fuertemente promocionados por su clínicamente demostrada capacidad para reducir los niveles de colesterol total y LDL.<sup>42</sup>

### **LDL sérico vs status antioxidante y de ácidos grasos**

En 1997, investigadores suecos publicaron una comparación de factores de riesgo para la ECC observados en hombres residentes en Vilnius (Lituania) y en Linköping (Suecia). Estos dos grupos fueron seleccionados ya que el primero de ellos presentaba una tasa de mortalidad por ECC cuatro veces superior al segundo. Existía muy poca diferencia entre los factores de riesgo tradicionales de ambos grupos, excepto que los hombres de Vilnius, propensa a la ECC, mostraban niveles inferiores de colesterol total y LDL.

De acuerdo a la creencia popular, los valores más bajos de colesterol total y LDL en los hombres de Vilnius, debieron beneficiarlos con un menor riesgo para ECC. Cuando los investigadores analizaron más datos aún, descubrieron que el grupo de Vilnius poseía concentraciones de LDL oxidado significativamente más altas.<sup>43</sup> También mostraban niveles en sangre significativamente inferiores de importantes antioxidantes derivados de la dieta, tales como beta caroteno, licopeno y gama tocoferol (una de las formas de vitamina E).<sup>44</sup> Los niveles sanguíneos de estos nutrientes particulares se hallan fuertemente determinados por la ingesta dietaria, especialmente a partir del consumo de frutas, nueces y vegetales ricos en antioxidantes. De esta manera, mientras que los hombres de Lituania presentaban niveles más bajos de LDL, eran más susceptibles a la formación de LDL oxidado, lo cual respondería a una ingesta más pobre de alimentos antioxidantes que el grupo de Suecia.

Esto explicaría muy bien su mayor susceptibilidad a la enfermedad cardiovascular; en ensayos clínicos rigurosamente controlados, discutidos a continuación, individuos aleatoriamente asignados a aumentar el consumo de frutas y verduras han experimentado reducciones significativas de mortalidad por enfermedad cardiovascular y mortalidad total.

### **La teoría LDL en estudios clínicos**

Ningún ensayo clínico rigurosamente controlado jamás ha demostrado concluyentemente que la reducción del colesterol LDL pueda prevenir enfermedades cardiovasculares o incrementar la longevidad.

En el gran estudio *GISSI-Prevenzione* efectuado en Italia, los beneficios del aceite de pescado, rico en omega-3, sobre la mortalidad se manifestaron tempranamente, al igual que una elevación en los niveles de colesterol LDL. El nivel promedio de colesterol LDL en los sujetos a los que se les había suministrado aceite de pescado aumentó de 136 mg/dL (valor inicial) a 150 mg/dL (luego de 6 meses),

para luego retornar gradualmente a los niveles basales tras 42 meses. Un patrón similar se observó en el grupo control. Este período extendido de elevación en los niveles de LDL, no negó a los pacientes del grupo suplementado con aceite de pescado obtener resultados cardiovasculares y de mortandad significativamente más favorables.<sup>45</sup>

En el estudio *Lyon Diet Heart Study*, un grupo experimental aconsejado para aumentar el consumo de vegetales de raíz, vegetales verdes, pescado, fruta y ácidos grasos omega 3, también obtuvo una gran mejoría en los resultados de enfermedad cardiovascular y supervivencia. El estudio tenía contemplado en un principio seguir a los pacientes durante 4 años, pero las tasas de mortalidad difirieron prontamente de un modo tan dramático que los investigadores decidieron que hubiera sido poco ético continuar, poniendo entonces fin al ensayo. Luego de un seguimiento promedio de 27 meses, la tasa de mortalidad por todas las causas del grupo control fue dos veces mayor que la del grupo experimental.

Un hallazgo poco difundido de este ensayo clínico muy conocido, fue que los niveles de colesterol LDL y colesterol total en el grupo sometido al tratamiento y en el grupo control, se mantuvieron virtualmente idénticos durante el estudio. Sin embargo, los individuos del grupo experimental mostraron niveles de ácidos grasos omega 3 y de antioxidantes significativamente superiores.<sup>46</sup>

## **Estatinas y mortalidad**

De acuerdo a los “líderes de la opinión médica”, ensayos clínicos recientes con fármacos de la familia de las estatinas han probado que la reducción del LDL es beneficiosa. Según se alega, estos estudios han mostrado que cuanto mayor sean las reducciones del LDL, mejor.

En primer lugar, es necesario aclarar que las estatinas sólo han mostrado ejercer beneficios consistentes en la disminución de la mortalidad sobre un selecto grupo de pacientes; a saber, hombres de mediana edad que presentan ECC. Las estatinas también reducirían la mortalidad en pacientes diabéticos.<sup>47</sup>

Estudios clínicos con hombres libres de enfermedad cardiovascular empleando estatinas, no han mostrado ningún beneficio consistente y significativo en la disminución de la mortalidad.<sup>48-52</sup> En mujeres de cualquier edad, las estatinas utilizadas para prevención primaria no han mostrado ejercer reducción alguna en la mortalidad por enfermedad cardiovascular o mortalidad debida a todas las causas, ni tampoco han disminuido la mortalidad total para prevención secundaria.<sup>53</sup> El único estudio que hasta la fecha se ha enfocado a sujetos de edad avanzada, el ensayo clínico *PROSPER*, sí encontró una reducción en las muertes a causa de enfermedad cardiovascular, pero este hecho fue contrarrestado por un incremento similar en la mortalidad debida a cáncer.<sup>54</sup> Hay dos estudios, raramente mencionados, mostrando que la lovastatina estuvo asociada con un aumento de la mortalidad por todas las causas en hombres y mujeres saludables con hipercolesterolemia.<sup>48,50</sup>

En los estudios clínicos con estatinas donde hubo reducción en la mortalidad, las tasas de disminución no son superiores, y a menudo son inferiores que las observadas empleando otras intervenciones menos tóxicas, tales como suplementación con ácidos grasos omega 3, dietas ricas en frutas y verduras y ejercicio.<sup>45,46,55,56</sup>

En segundo lugar, la afirmación de que la reducción en el LDL es responsable de alguna disminución en los eventos cardiovasculares o índices de mortalidad inducida por estatinas, es infundada.

## **Efectos de las estatinas**

El mecanismo de acción de las drogas del grupo de las estatinas, mediante el cual ejercen su efecto de reducción lipídica, consiste en bloquear la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG) coenzima A reductasa, la cual está involucrada en las etapas tempranas de la síntesis de colesterol a nivel hepático. Las estatinas inhiben la síntesis no solo de colesterol, sino de muchos metabolitos intermedios importantes, incluyendo entre otros, mevalonato pirofosfato, isopentanol pirofosfato, geranyl-geranyl pirofosfato y farnesil pirofosfato. La inhibición de estas sustancias significa que las estatinas realizan una serie de efectos no relacionados con la reducción del colesterol. Estudios *in vitro*, en animales y en humanos indican que estas acciones pleiotrópicas poseen un beneficio cardiovascular que ocurre independientemente de la reducción del colesterol.<sup>57,58</sup> Algunos de estos efectos colesterol-independientes consisten en:

***Inhibición o regresión del desarrollo de placas ateroscleróticas:*** Las estatinas revierten o impiden la progresión de la aterosclerosis en conejos, sin ningún cambio acompañante en el colesterol sérico.<sup>59,60</sup>

***Mejorías en la función arterial:*** En pacientes diabéticos de edad avanzada, el fármaco cerivastatina aumentó la dilatación de la arteria braquial (mejoría en el flujo sanguíneo) luego de tan solo tres días, antes de que ocurriera cualquier cambio en el colesterol.<sup>61</sup> En adultos jóvenes saludables con niveles normales de colesterol, se observó una mejora en la función endotelial dentro de las 24 horas de efectuado el tratamiento con atorvastatina; nuevamente, esta mejoría precedió cualquier caída en los niveles de colesterol sérico.<sup>62</sup>

***Mejorías en la función arterial a largo plazo:*** En voluntarios con colesterol levemente elevado, investigadores encontraron que 4 semanas de terapia con simvastatina incrementó significativamente el flujo sanguíneo en el antebrazo. El efecto aumentó con la administración continuada de simvastatina, a pesar de que no hubo reducción adicional en el colesterol sérico ni tampoco existió relación entre la caída de colesterol y la mejoría en la función endotelial.<sup>63</sup>

***Efecto anticoagulante:*** Se ha visto que las estatinas disminuyen la producción plaquetaria de tromboxano, un eicosanoide que promueve la coagulación de la sangre. Este efecto no se observaba con otros fármacos anteriores que reducían el colesterol total o el LDL, tales como colestiramina, colestipol y fibratos.<sup>64</sup> Puccetti y colaboradores registraron que la simvastatina, atorvastatina y fluvastatina decrecían la reactividad plaquetaria antes de que se produjeran caídas significativas en el colesterol LDL.<sup>65,66</sup>

***Efecto antiinflamatorio:*** En investigaciones con ratones, las estatinas disminuyen marcadamente tanto indicadores de la inflamación como de la aterosclerosis, pese a que hay poco cambio en el nivel de colesterol sérico.<sup>67</sup> En humanos, la terapia con estatinas produce reducciones significativas en los niveles de la proteína C reactiva (CRP), un indicador de la actividad inflamatoria que ha sido asociado repetidamente con un aumento del riesgo para enfermedad cardiovascular. Esta disminución en los niveles de CRP inducida por las estatinas no se encuentra asociada con ninguna caída en los niveles de colesterol LDL.<sup>68-71</sup> Las estatinas también bajan los niveles de moléculas de adhesión y

quimioattractantes, que juegan un rol clave en el proceso inflamatorio y la formación de placa, ya que promueven la migración de leucocitos y su adherencia a la pared de la placa arterial.<sup>72</sup> Weitz-Schmidt y sus colegas han mostrado que las estatinas ejercen propiedades antiadhesión *in vitro*. En un importante experimento, este grupo produjo una forma de lovastatina especialmente modificada para no inhibir la HMG-CoA reductasa. Esta “estatina de diseño” mantuvo sus potentes efectos antiadhesivos y antiquimioattractantes, a pesar de que le había sido anulada su capacidad para reducir el colesterol.<sup>73</sup>

**Efecto antioxidante:** En estudios animales, las estatinas disminuyen varios indicadores del stress oxidativo, incluso cuando los niveles de colesterol persisten sin cambios.<sup>74-76</sup> En humanos, la administración de atorvastatina (20 mg/día) durante solo nueve días disminuyó significativamente los niveles de LDL oxidado plaquetario. Estos cambios fueron observados antes de que alguna caída notoria en los niveles de LDL fuera evidente.<sup>69</sup> En pacientes asignados aleatoriamente a recibir 10 mg de pravastatina o 20 mg de fluvastatina durante 12 semanas, tuvieron lugar reducciones significativas de LDL oxidado en ambos grupos. La reducción fue significativamente mayor en el grupo de fluvastatina que en el de pravastatina (47,5% vs 25,2% respectivamente). Las disminuciones del colesterol total y LDL, sin embargo, no difirieron entre los dos grupos.<sup>77</sup>

**Inhibición de la migración y proliferación de células de músculo liso presentes durante la formación de placas:**<sup>78,79</sup> Este fenómeno, que es independiente de la reducción lipídica, fue confirmado por primera vez cuando investigadores observaron que la adición de mevalonato, geraniol, farnesol y geranylgeraniol, pero no de LDL, prevenían el efecto antiproliferativo de las estatinas.<sup>80-81</sup> La investigación con animales también muestra una desconexión entre la disminución lipídica y el efecto antiproliferativo de las estatinas. Cuando se colocaron collares en conejos alrededor de una de sus arterias carótidas, el tratamiento con lovastatina, simvastatina y fluvastatina redujo la formación de lesiones en la túnica íntima, aun cuando los niveles de colesterol de los animales no se modificaron.<sup>60</sup>

**Prevención de la ruptura de placas ateroscleróticas:** Se cree que la ruptura de placa es un instigador primario en gran parte de los eventos coronarios agudos.<sup>38</sup> En pacientes con aterosclerosis carotídea sintomática, 40 mg/día de pravastatina redujeron la cantidad de lípidos y LDL oxidado, pero a su vez incrementaron el contenido de colágeno de las placas respecto a los sujetos control. Estos cambios son como los que se manifiestan en placas estables menos propensas a la ruptura.<sup>82</sup> En ratones deficientes en apolipoproteína E, la simvastatina incrementó significativamente los niveles de colesterol sérico, pero a su vez indujo una reducción del 49% en la frecuencia de hemorragias intraplaca y disminuyó un 56% la frecuencia de calcificación (ambos indicadores de placas ateroscleróticas avanzadas e inestables).<sup>83</sup> Al compararlos con los controles, monos adultos machos alimentados con una dieta aterogénica a quienes se suministró pravastatina o simvastatina, manifestaron en sus placas una actividad inflamatoria significativamente inferior, mientras que el contenido de colágeno en las mismas se vio marcadamente incrementado. Este efecto fue independiente de la caída en el colesterol; los niveles sanguíneos de lípidos en los animales eran mantenidos constantes mediante la manipulación del colesterol ingerido en la dieta.<sup>84</sup> (En los monos, a diferencia de los humanos, la cantidad de colesterol dietario puede influenciar significativamente la concentración de colesterol sérico).<sup>85</sup>



**Prevención de hipertrofia cardíaca:** Takemoto y colaboradores demostraron la capacidad de las estatinas para prevenir la hipertrofia cardíaca en ratones. Esta ventaja se produjo pese a la ausencia de cambios en los niveles de colesterol sérico. Los trabajos de estos investigadores así como también de otros, sugieren que el efecto antihipertrofia de las estatinas se derivaría de sus propiedades antioxidantes.<sup>86,87</sup>

Las numerosas acciones de las estatinas no relacionadas con la reducción lipídica son sin duda una razón fundamental de por qué casi la totalidad de los principales ensayos clínicos controlados aleatorizados con estas drogas, no mostraron asociación entre el grado de disminución en el colesterol total o LDL y el índice de sobrevida para la ECC.<sup>50,88-92</sup> En la mayoría de estos estudios, el riesgo de ataque cardíaco fatal disminuyó de forma similar tanto si los niveles de colesterol total o LDL se reducían en una pequeña como en una gran cantidad.

Hay dos excepciones a este fenómeno: el estudio *PROSPER*, que registró los índices de sobrevida más elevados entre los individuos con los niveles de LDL más altos, tanto en el grupo asignado al tratamiento como en el control,<sup>54</sup> y el ensayo clínico *Japanese Lipid Intervention Trial (J-LIT)*. En este último, de 6 años de duración y con más de 47.000 pacientes tratados con simvastatina, aquellos cuyo nivel de colesterol total era de 200-219 mg/dL presentaron un menor índice de eventos coronarios que los sujetos con niveles por encima o por debajo de este rango. La tasa más baja de mortalidad por todas las causas se observó en los pacientes que registraban niveles de colesterol total y LDL entre 200-259 mg/dL y 120-159 mg/dL, respectivamente.<sup>93</sup>

### **Citación selectiva y evidencia contradictoria**

Al ser confrontada con evidencia que no avala su postura, la ortodoxia médica oficial recurre a una estrategia que consta de dos partes. En primer lugar, simplemente ignora evidencia contradictoria; y segundo, busca evidencia que sostenga sus ideas, sin importar cuán débil sea, y luego se embarca en una agresiva campaña publicitaria para “educar” la mayor cantidad de personas posible con la misma. El resultado final es que la población recibe una imagen distorsionada de la evidencia existente.

Un ejemplo clásico de este proceso se puso de manifiesto en Abril de 2004, cuando se publicaron los resultados del estudio *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy trial (PROVE-IT)*. Los investigadores aleatorizaron pacientes, que habían sido recientemente hospitalizados por un evento coronario agudo, a 40 mg de pravastatina (Pravachol) o a 80 mg de atorvastatina por día. De acuerdo a lo esperado, los niveles promedio de colesterol LDL se redujeron en mayor medida utilizando la alta dosis de atorvastatina. Tras un seguimiento promedio de 2 años, el grupo tratado con la alta dosis de atorvastatina se había beneficiado con una disminución del 30% en la mortalidad por ECC y con una reducción del 28% en la mortalidad debida a todas las causas.<sup>94</sup>

En la cobertura mediática, los “líderes de la opinión médica” aseveraron que el estudio *PROVE-IT* finalmente “probó” que cuanto más bajo sea el nivel de LDL, mejor. En realidad, *PROVE-IT* no probó tal cosa. Ni tampoco lo hizo *TNT (Treating New Targets)*, el ensayo clínico publicitado vigorosamente en Marzo de 2005, que alegadamente había probado el valor de la reducción agresiva del LDL. En este estudio, 10.001 pacientes con ECC y niveles de colesterol LDL inferiores a 130 mg/dL, fueron aleatoriamente asignados a 10 o a 80 mg de atorvastatina por día. En

los individuos recibiendo la dosis baja de atorvastatina, los niveles promedio de colesterol decrecieron hasta 101 mg/dL, comparado con 77 mg/dL en aquellos que habían recibido la dosis alta.

Luego de un seguimiento promedio de 4,9 años, el 2,5% del grupo asignado a la dosis baja había muerto de causas coronarias, comparado con el 2% del grupo que recibió la dosis alta, obteniendo así una disminución del 20% en el riesgo relativo (RR).<sup>95</sup> Nuevamente, los proponentes que lideraban la hipótesis lipídica dominaron la subsecuente y extensa cobertura mediática, acogiendo eufóricamente estos resultados como confirmación triunfal de los hallazgos de *PROVE-IT*. De acuerdo a estos prestigiosos comentaristas, la era “cuanto más bajo mejor” de reducción del LDL había oficialmente arribado. El hecho de que la mortalidad por todas las causas no difirió entre los dos grupos, debido a un aumento de las muertes no cardiovasculares entre los sujetos asignados a la dosis alta, evidentemente escapó inadvertido.

### **Explicación de los resultados cardiovasculares favorables**

Que las estatinas efectúan un gran espectro de acciones bioquímicas más allá de la disminución lipídica es incuestionable. Por lo tanto, es totalmente posible que los efectos pleiotrópicos de las estatinas, y no la reducción del LDL, produjeran los resultados cardiovasculares positivos obtenidos en los estudios *PROVE-IT* o *TNT*. El sostener otra idea, especialmente cuando se ha hecho poco intento en medir el impacto de estos efectos lípido-independientes, es un tanto ilógico.

La proteína C reactiva (CRP) ha ganado mucha atención desde que un gran estudio publicado en el 2002, sugirió que constituía un indicador predictivo significativamente superior para el riesgo de futuros eventos cardiovasculares al colesterol LDL.<sup>26</sup> Si bien todavía no está claro si la CRP es en sí misma directamente aterogénica, es bien sabido que sirve como indicador inflamatorio.

En enero de 2005, la revista *New England Journal of Medicine* publicó dos estudios analizando la interrelación entre uso de estatinas, niveles de CRP y subsecuente índice de eventos coronarios. El primero de ellos, utilizando datos del estudio *PROVE-IT*, encontró: “Pacientes que tienen niveles bajos de CRP luego de terapia con estatinas, obtienen mejores resultados clínicos que aquellos con niveles altos de CRP, sin importar el nivel resultante de colesterol LDL”.<sup>96</sup>

En el segundo estudio los investigadores utilizaron ultrasonografía intravascular para examinar la asociación entre LDL y CRP durante el desarrollo continuo de aterosclerosis en 502 pacientes con ECC. Encontraron que: “La aterosclerosis revirtió en los pacientes con la mayor disminución de niveles de CRP, pero no en aquellos con la mayor reducción en los niveles de colesterol LDL”.<sup>97</sup>

Estos dos estudios no fueron los únicos en recalcar la importancia de la inflamación y en establecer una desconexión entre los efectos antiinflamatorios de las estatinas, su acción de reducción lipídica y resultados clínicos obtenidos. Entre pacientes que habían sufrido un ataque cardíaco en el ensayo clínico *CARE (Cholesterol and Recurrent Events)*, los sujetos con niveles más altos de CRP y amiloide sérico A (otro indicador inflamatorio), presentaban un riesgo más alto de eventos coronarios posteriores y se beneficiaban más de terapia con pravastatina que aquellos cuyos niveles de estos marcadores no eran elevados. El riesgo relativo para un evento coronario recurrente se redujo un 54% y un 25% en los dos grupos, respectivamente, comparado con el placebo.

En un principio, ambos grupos poseían perfiles plasmáticos de lípidos y de lipoproteínas casi idénticos. Si bien los niveles iniciales promedio de CRP en el grupo tratado y en el placebo fueron similares, luego de 5 años el nivel promedio fue 21,6% inferior en el grupo tratado con pravastatina que en el grupo placebo.

El cambio en los niveles de CRP asociado con el tratamiento de pravastatina no se correlacionó con la reducción en los niveles de colesterol LDL. En el estudio *Effects of Atorvastatin vs Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP)*, los valores iniciales de CRP eran similares entre los pacientes que habían recibido simvastatina (40 mg/día) o atorvastatina (80 mg/día), pero durante los 2 años siguientes declinaron en un grado mayor en el último grupo. Se encontró una correlación significativa entre la disminución de CRP y la reducción del grosor de la túnica íntima-media (IMT) en segmentos de la arteria carótida. No se observó correlación entre el cambio de CRP y la variación de los lípidos.<sup>99</sup>

## Conclusión

El concepto de que el LDL es el “colesterol malo” no es más que una hipótesis simplista y científicamente insostenible.

El exorbitante enfoque en el colesterol, una sustancia perfectamente normal que realiza muchas funciones cruciales en el organismo, ha acaparado y continuado quitando valiosos recursos y atención a factores más íntimamente relacionados con la enfermedad cardíaca.

Los profesionales médicos que piensan de forma independiente, deben revisar la evidencia fácilmente disponible valiéndose por ellos mismos, en vez de confiar en la continua corriente de propaganda anticolesterol que emana de las “autoridades de la salud”. Haciendo ésto, se darán cuenta rápidamente que la hipótesis LDL es promovida agresivamente por razones ajenas a la salud pública.

## Referencias

1. Pfizer. 2004 Financial Report. Available at: [www.pfizer.com/pfizer/annual\\_report/2004/financial/financial2004.pdf](http://www.pfizer.com/pfizer/annual_report/2004/financial/financial2004.pdf) Accessed Jun 19, 2005.
2. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, et al. Trends in incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339: 861-867.
3. Centers for Disease Control Hospitalization rates for ischemic heart disease US, 1970-1986. *MMWR* 1989; 38: 275-276,281-284.
4. Lampe FC, Morris RW, Walker M, et al. Trends in rates of different forms of diagnosed coronary heart disease, 1978 to 2000: prospective, population-based study of British men. *BMJ* 2005; 330: 1046.
5. Sytkowski PA, Kannel WB, D Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1635-1641.
6. Gross LS, Li L, Ford ES, et al. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the US: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (5): 774-779.
7. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the US in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352: 1138-1145.

8. Hume R, Boyd GS. Cholesterol metabolism and steroid-hormone production. *Biochem Soc Trans* 1978; 6: 893-898.
9. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitaminD endocrine system. *Endocr Rev* 1995; 16: 200-257.
10. Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 3 ed. New York, N.Y.: Garland Publishing; 1994.
11. Girao H, Mota C, Pereira P. Cholesterol may act as an antioxidant in lens membranes. *Curr Eye Res* 1999; 18: 448-454.
12. Barres BA, Smith SJ. Cholesterol--making or breaking the synapse. *Science* 2001; 294: 1296-1297.
13. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
14. Klevay LM. Ischemic heart disease as deficiency disease. *Cell Mol Biol* 2004; 50: 877-884.
15. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 816-823.
16. Ambrose JA, Barua RS. Pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1731-1737.
17. Aguilar B, Rojas JC, Collados MT. Metabolism of homocysteine and its relationship with cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 18: 75-87.
18. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192-2217.
19. Ignarro LJ, Napoli C. Novel features of nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, and atherosclerosis. *Curr Diabetes Rep* 2005; 5: 17-23.
20. Shah SV, Alam MG. Role of iron in atherosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3 Suppl 1): S80-S83.
21. Muhlestein JB, Anderson JL. Chronic infection and coronary artery disease. *Cardiol Clin* 2003; 21: 333-362.
22. Belland RJ, Ouellette SP, Gieffers J, et al. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Cell Microbiol* 2004; 6: 117-127.
23. Kummerow FA, Zhou Q, Mahfouz MM. Effect of trans fatty acids on calcium influx into human arterial endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 832-838.
24. Ceriello A, Bortolotti N, Crescentini A, et al. Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 329-333.
25. Turpeinen AM, Basu S, Mutanen M. A high linoleic acid diet increases oxidative stress in vivo and affects nitric oxide metabolism in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998; 59: 229-233.
26. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565.
27. Sasahara M, Raines EW, Chait A, et al. Inhibition of hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in the nonhuman primate by probucol. I: is extent of atherosclerosis related to resistance of LDL to oxidation? *J Clin Invest* 1994; 94: 155-164.

28. Tangirala RK, Casanada F, Miller E, et al. Effect of the antioxidant N,N-diphenyl 1,4-phenylenediamine (DPPD) on atherosclerosis in apo E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1625-1630.
29. Carew TE, Schwenke DC, Steinberg D. Antiatherogenic effect of probucol unrelated to its hypocholesterolemic effect: evidence that antioxidants in vivo can selectively inhibit low density lipoprotein degradation in macrophage-rich fatty streaks and slow the progression of atherosclerosis in the Watanabe-heritable hyperlipidemic rabbit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7725-7729.
30. Daugherty A, Zweifel BS, Schonfeld G. Probucol attenuates the development of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Brit J Pharmacol* 1989; 98: 612-618.
31. Bjorkhem I, Henriksson-Freyschuss A, Breuer O, et al. The antioxidant butylated hydroxytoluene protects against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 15-22.
32. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in wellfunctioning elderly people in the Health, Aging, and Body Composition Cohort. *Diabetes* 2004; 53: 1068-1073.
33. Holvoet P, Harris TB, Tracy RP, et al. Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well-functioning elderly: Findings from the Health, Aging, and Body Composition Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1444-1448.
34. Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1649-1654.
35. Von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554-562.
36. Hecht HS, Harman SM. Relation of aggressiveness of lipid-lowering treatment to changes in calcified plaque burden by electron beam tomography. *Am J Cardiol* 2003; 92: 334-336.
37. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2389-2397.
38. Shah PK. Plaque disruption and coronary thrombosis: new insight into pathogenesis and prevention. *Clin Cardiol* 1997; 20 (11 Suppl 2): II-38-44.
39. Carpenter KL, Taylor SE, Ballantine JA, et al. Lipids and oxidised lipids in human atheroma and normal aorta. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1167: 121-130.
40. Felton CV, Crook D, Davies MJ, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and composition of human aortic plaques. *Lancet* 1994; 344: 1195-1196.
41. Felton CV, Crook D, Davies MJ, et al. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1337-1345.
42. Mensink RF, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992; 12: 911-919.
43. Kristenson M, Zieden B, Kucinskiene Z, et al. Antioxidant state and mortality from coronary heart disease in Lithuanian and Swedish men: concomitant cross sectional study of men aged 50. *BMJ* 1997; 314: 629-633.

44. Kristenson M, Kucinskiene Z, Schafer-Elinder L, et al. Lower serum levels of beta-carotene in Lithuanian men are accompanied by higher urinary excretion of the oxidative DNA adduct, 8-hydroxydeoxyguanosine. The LiVicordia study. *Nutrition* 2003; 19 (1): 11-15.
45. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105:1897-1903.
46. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-1459.
47. 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): multi-center randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
48. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151: 43-49.
49. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1308.
50. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
51. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
52. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. 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 (ASCOTLLA): a multi-center randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
53. Walsh JE, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243-2252.
54. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
55. Watts GF, et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas atherosclerosis regression study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-569.
56. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-761.
57. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, et al. Statin effects beyond lipid lowering are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003; 24: 225-248.

58. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109 (23, Suppl): III-39-III-43.
59. Kano H, Hayashi T, Sumi D, et al. A HMG-CoA reductase inhibitor improved regression of atherosclerosis in the rabbit aorta without affecting serum lipid levels: possible relevance of up-regulation of endothelial NO synthase mRNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 259: 414-419.
60. Soma MR, Donetti E, Parolini C, et al. HMG CoA reductase inhibitors: in vivo effects on carotid intimal thickening in normocholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993; 13: 571-578.
61. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within three days. *Circulation* 2001; 104: 376.
62. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, noncholesterolemic men. *AmJ Cardiol* 2001; 88: 1306-1307.
63. O Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function within one month. *Circulation* 1997; 95: 1126-1131.
64. Schror K. Platelet reactivity and arachidonic acid metabolism in type II hyperlipoproteinaemia and its modification by cholesterol-lowering agents. *Eicosanoids* 1990; 3: 67-73.
65. Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, et al. Time-dependent effect of statins on platelet function in hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 901-908.
66. Puccetti L, Sawamura T, Pasqui AL, et al. Atorvastatin reduces platelet oxidized-LDL receptor expression in hypercholesterolaemic patients. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 47-51.
67. Sparrow CP, Burton CA, Hernandez M, et al. Simvastatin has antiinflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 115-121.
68. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 230-235.
69. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001; 286: 64-70.
70. Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-1935.
71. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002; 106: 1447-1452.
72. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763-771.
73. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001; 7: 687-692.
74. Wilson SH, Simari RD, Best PJM, et al. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 546-554.

75. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001; 154: 87-96.
76. Inami S, Okamatsu K, Takano M, et al. Effects of statins on circulating oxidized low-density lipoprotein in patients with hypercholesterolemia. *Jpn Heart J* 2004; 45: 969-975.
77. Yasunari K, Maedi K, Minami M, Yosikawa J. HMG-CoA reductase inhibitors prevent migration of human coronary smooth muscle cells through suppression of increase in oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 937-942.
78. Hidaka Y, Eda T, Yonemoto M, Kamei T. Inhibition of cultured vascular smooth muscle cell migration by simvastatin (MK-733). *Atherosclerosis* 1992; 95: 87-94.
79. Raiteri M, Arnaboldi L, McGeady P, et al. Pharmacological control of the mevalonate pathway: effect on arterial smooth muscle cell proliferation. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 1144-1153.
80. Axel DI, Riessen R, Runge H, et al. Effects of cerivastatin on human arterial smooth muscle cell proliferation and migration in transfilter cocultures. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 619-629.
81. Corsini A, Mazzotti M, Raiteri M, et al. Relationship between mevalonate pathway and arterial myocyte proliferation: in vitro studies with inhibitors of HMG-CoA reductase. *Atherosclerosis* 1993; 101: 117-125.
82. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 926-933.
83. Bea F, Blessing E, Bennett B, et al. Simvastatin promotes atherosclerotic plaque stability in apoe-deficient mice independently of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1832-1837.
84. Sukhova GK, Williams JK, Libby P. Statins reduce inflammation in atheroma of nonhuman primates independent of effects on serum cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 ;22: 452-1458.
85. Eggen DA, Strong JP, Newman WP, et al. Regression of experimental atherosclerotic lesions in rhesus monkeys consuming a high saturated fat diet. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 125-134.
86. Takemoto M, Node K, Nakagami H, et al. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2001; 108: 1429-1437.
87. Nadruz W, Lagosta VJ, Moreno H, et al. Simvastatin prevents load-induced protein tyrosine nitration in overloaded hearts. *Hypertension* 2004; 43: 1060-1066.
88. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. 1996; 335: *N Engl J Med* 1001-1009.
89. Sacks FM, Moyer LA, Davis BR, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events Trial. *Circulation* 1998; 97: 1446-1452.
90. 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 a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
91. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
  92. Ravnskov U. Implications of 4S evidence on baseline lipid levels. *Lancet* 1995; 346: 181.
  93. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002; 66: 1087-1095.
  94. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
  95. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
  96. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-28.
  97. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
  98. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839-844.
  99. Van Wissen S, Trip MD, Smilde TJ, et al. Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. *Atherosclerosis* 2002; 165: 361-366.

***Muchas gracias a Juan para crear esta versión traducida.***