

Farmacología cardiovascular

De la molécula al paciente

Dislipemias y aterogénesis



Director Ernesto Miguel Ylarri

Ernesto Miguel Ylarri

Farmacología Cardiovascular

De la molécula al paciente
Dislipemias y aterogénesis



Editorial ScienS
BUENOS AIRES

Farmacología cardiovascular: de la molécula al paciente: dislipemias y aterogénesis / Ernesto Miguel Ylarri... [et al.]; dirigido por Ernesto Miguel Ylarri. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Sciens, 2017.

144 p.; 24 x 17 cm.

ISBN 978-987-3973-15-4

1. Medicina. 2. Cardiología. 3. Farmacología. I. Ylarri, Ernesto Miguel II. Ylarri, Ernesto Miguel, dir.

CDD 615.1

PRIMERA EDICIÓN
MARZO DE 2017

IMPRESO EN ARGENTINA

Queda hecho el depósito
que establece la Ley 11.723

ISBN 978-987-3973-15-4

© 2017, Editorial Sciens S.R.L. ®
Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax: (5411) 45439365
www.sciens.com.ar
info@sciens.com.ar

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

Agradezco al Laboratorio Roemmers
por ayudar a difundir este material

Índice

Autores	09
Prólogo.....	10
Presentación de la obra	12
 Capítulo 1 - Gerardo Damián Elikir	
Metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas	15
Introducción	15
Contribución de los diferentes lípidos y lipoproteínas al desarrollo de aterosclerosis	15
Inflamación e inmunidad	17
Metabolismo de las lipoproteínas	18
a) Vía lipolítica (en ayunas)	18
b) Absorción intestinal y metabolismo posprandial	21
c) Transporte reverso de colesterol	23
d) Intercambio de lípidos entre lipoproteínas. Papel de la CETP	23
Conclusiones	25
 Capítulo 2 - Fernando Filippini	
Lípidos y aterogénesis	27
Modificación del endotelio vascular en la aterosclerosis	28
Formación de estrías grasas	29
Formación de la capa fibrosa de las placas	30
El “core” lipídico	31
 Capítulo 3 - Ezequiel Zaidel	
Inflamación y aterogénesis	35
Inflamación y aterosclerosis	35
Biomarcadores	35
Fisiopatología y etiologías de inflamación – aterogénesis	36
Infección viral – bacteriana	36
Autoinmunidad	36
LDL oxidada y proteínas de choque térmico	37
Periodontitis	38
Resistencia a la insulina	38
Evidencias de la presencia de inflamación en el síndrome coronario agudo	39
Infiltrados inflamatorios en las coronarias	39
Microorganismos en las placas	40
Termografía de la placa coronaria	40
Dianas terapéuticas en la relación inflamación-aterosclerosis	40
Antibióticos	40
Vacunas dirigidas a gérmenes patógenos	40
Inmunomoduladores y vacunas	40
Estatinas y PCR	43
Dispositivos intracoronarios liberadores de fármacos	43
Conclusiones	43

Capítulo 4 - Gerardo Damián Elikir

Nutrición y dislipemias	45
Introducción	45
¿Somos lo que comemos?	45
Nutrientes y alimentos	46
Ácidos grasos	46
Colesterol	49
Alimentos funcionales y nutraceuticos	49
Fitoesteroles y fitoestanoles	49
Ácidos grasos omega 3	51
Fibra dietética	51
Soja	51
Berberina, policosanol, y levadura de arroz rojo	52
Patrones nutricionales	52
Tratamiento nutricional de las dislipemias	52
Efecto sobre el perfil lipídico del cambio de nutrientes	53
Composición de una dieta efectiva para tratar dislipemias	53
¿Qué hacer para vivir más (y mejor)?	55
Longevidad: zonas azules	55
Conclusiones	56

Capítulo 5 - Alfredo Lozada

Uso racional de las estatinas	57
Uso racional y ensayos clínicos	57
Uso racional y mecanismo de acción	58
Uso racional y farmacocinética	59
Biodisponibilidad	59
Eliminación renal y vida media	60
Metabolismo	60
Interacciones farmacológicas	60
Efectos adversos	60
Síntomas musculares	60
Elevación de transaminasas	61
Eficacia sobre el LDLc, los triglicéridos y la dislipemia aterogénica	62
Efectos sobre la morbilidad cardiovascular	63
Prevención primaria y secundaria	63
Subpoblaciones y poblaciones especiales	63
Ancianos	63
Diabetes incidente, o de novo, secundaria a las estatinas	63
Conclusiones	64

Capítulo 6 - Gerardo Damián Elikir

Uso racional de fibratos	65
Introducción	65
Mecanismos de acción	65
Papel de los factores de transcripción como mediadores de la acción de los fibratos	65
La familia PPAR de factores de transcripción	66
Efectos de los fibratos sobre el metabolismo lipídico	67

Efectos extralipídicos de los fibratos	68
Farmacocinética	69
Eficacia normolipemiente	70
Efectos colaterales	70
Aumento de la creatininemia	70
Recomendación	71
Cálculos biliares	71
Recomendación	72
Efectos adversos musculares y elevación de CPK	72
Recomendación	72
Enfermedad tromboembólica e hiperhomocisteinemia	72
Recomendación	73
Aumento del efecto de anticoagulantes orales	73
Recomendación	73
Otros	73
Contraindicaciones	73
Eficacia clínica	73
Indicaciones y uso clínico de los fibratos	75
Dislipemia diabética	75
Hipertrigliceridemia	75
Dislipemia aterogénica e hiperlipemia mixta	75
Combinación de fibratos con estatinas	76
Hipercolesterolemia	76
Disminución de HDLc	76
Fibratos en enfermedad renal	77
Conclusiones	77

Capítulo 7 - Alberto Mario Cafferata

Uso racional del ácido nicotínico o niacina	79
Mecanismos de acción de niacina	80
1. La modulación de la síntesis de triglicéridos en el nivel hepático incrementando la degradación de Apo B molecular	80
2. Modulación de la lipólisis de triglicéridos en el tejido adiposo	80
3. ¿Cuál es el mecanismo de la niacina para incrementar los niveles de Apo A I y HDLc?	80
4. Origen del <i>flushing</i> provocado por niacina	81
Nuevos mecanismos no lipídicos en la acción de la niacina sobre los procesos oxidativos e inflamatorios en la aterosclerosis	81
Sitios de acción de la niacina	81
Principales porcentajes de reducción de los valores lipídicos con el uso de niacina o ácido nicotínico	81
Efectos adversos de niacina	82
Conclusiones	83
Principales estudios clínicos aleatorizados con ácido nicotínico	83
<i>Coronary Drug Project</i>	83
<i>Stockholm Ischemic</i>	84
AIM-HIGH	84
HPS2-THRIVE <i>High-risk</i>	84

Otros estudios con niacina	85
CLAS	85
UCSF: SCOR	85
FATS	85
HATS	85
ARBITER 2-3	85
ARBITER 6 HALTS	86

Capítulo 8 - Ernesto Miguel Ylarri

Uso racional de hipolipemiantes de acción intestinal	89
Los ácidos biliares y la absorción de colesterol como <i>target</i> farmacológico	89
Formación de micelas, transporte y absorción de colesterol	89
Colesterol en el hígado	91
Mecanismo de acción de los secuestrantes de ácidos biliares	91
Mecanismo de acción del ezetimibe	91
Otros efectos del ezetimibe	92
Secuestrantes de ácidos biliares	92
Farmacología clínica de SAB	92
Efectos sobre lipoproteínas de SAB	93
Efectos adversos de SAB	93
Utilidad clínica de SAB	94
Ezetimibe	94
Farmacología clínica del ezetimibe	94
Efectos sobre lipoproteínas de ezetimibe	95
Efectos adversos de ezetimibe	95
Utilidad clínica ezetimibe	95
Ezetimibe en circunstancias especiales	97
Asociación con otros hipolipemiantes no estatínicos	97
Conclusiones	98

Capítulo 9 - Alfredo Lozada

Combinación de fármacos, interacciones y seguridad en el tratamiento de dislipemia	101
Introducción	101
Estrategias para reducir la distribución de estatinas en músculo y las posibilidades de miopatía	101
Combinación de fármacos para dislipemias	101
Estatinas y ezetimibe	102
Estatinas y colestiramina	102
Estatinas y niacina	103
Estatinas y fibratos	103
Fibratos y ezetimibe	104
Fibratos y niacina	104
Fibratos y colestiramina	104
Interacciones frecuentes entre estatinas y otras drogas de uso habitual en la práctica	104
Consideraciones sobre la vida media al combinar fibratos y estatinas	105
Nuevas drogas aprobadas para la hipercolesterolemia familiar	106
Conclusiones	106

Capítulo 10 - Daniel Aimone, Eduardo Esteban

Nuevas drogas para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar	109
Fisiopatología	109
Inhibidores de la PCSK9	109
Lomitapide	116
Inhibidores de la APOCIII	118
Conclusiones	119

Capítulo 11

Situaciones especiales	121
-------------------------------------	-----

A) Estatinas e hipertensión arterial - Fernando Filippini	121
Relación entre dislipidemias e hipertensión	121
Efectos de estatinas sobre la presión arterial. Experiencias básicas	122
Efectos de estatinas sobre la presión arterial. Experiencias clínicas	122
Mecanismos fisiopatológicos	123
Efecto sobre la disfunción endotelial:	123
Acción sobre la endotelina 1:	124
Modulación de la vía de la Rho-Kinasa	124
Acciones sobre el sistema renina angiotensina	124
Función renal y estatinas:	124
Efectos pleiotrópicos de estatinas	124

B) Manejo del riesgo residual

Fundamentos fisiopatológicos y farmacológicos - Alberto Mario Cafferata, Augusto María Lavalle Cobo	129
Definición del riesgo residual	129
Fisiopatología del riesgo residual	129
Colesterol-HDL	129
Hipertrigliceridemia	130
Apolipoproteína B	131
Lipoproteína (a)	131
Descenso insuficiente del LDLc	131
Tratamiento no farmacológico	131
Tratamiento farmacológico	132
Fibratos	132
Niacina	132
Ácidos grasos omega 3	133
Ezetimibe	133
Inhibidores de PCSK-9	133
Conclusiones	133

C) Tratamiento de la dislipidemia aterogénica de la diabetes y el síndrome metabólico - Pedro Saúl Lipszyc (QEPD)

LDLc pequeño y denso	135
Quilomicrones remanentes	137
Formación del quilomicron remanente	137
Tratamiento de la dislipidemia aterogénica de la diabetes y el síndrome metabólico	139
Conclusiones	141

Autores

Daniel Aimone

Médico Especialista en Medicina Interna, Cat E. Medicina Interna UNLP. Servicio de Medicina Interna Hospital Alta Complejidad en Red El Cruce.

Alberto M Cafferata

Cardiólogo Universitario. Codirector Diplomatura de Lípidos Universidad Barceló. MTFAC. Presidente Sociedad Argentina de Lípidos. Prevención Cardiovascular Sanatorio Finochietto Buenos Aires.

Gerardo Damián Elikir

Médico Clínico. Docente e investigador en dislipemias y aterosclerosis. Vicepresidente de la Sociedad Argentina de lípidos y asesor del Consejo de aterosclerosis y trombosis de la Sociedad Argentina de Cardiología. Miembro de la European Atherosclerosis Society y de la Red Iberoamericana de hipercolesterolemia familiar.

Eduardo Esteban

Médico Especialista en Cardiología. Asesor Área Dislipemias, Hospital el Cruce. Expresidente Sociedad Argentina de lípidos.

Fernando Filippini

Doctor en Medicina. Especialista Universitario en Clínica Médica. Magíster en Prevención Cardiovascular. Univ. De Barcelona. Profesor Titular de Fisiopatología Adultos 1 y 2, Práctica Clínica 3 y 4. Universidad Abierta Interamericana. Presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA). Médico en Hipertensión Arterial. SAHA y Academia Nacional de Medicina. Experto en Lípidos. Sociedad Argentina de Lípidos.

Augusto María Lavalle Cobo

Médico Cardiólogo. Médico de planta Sanatorio Finochietto.

Pedro Saúl Lipszyc (QEPD)

Exdirector del Departamento de Farmacología. Facultad de medicina. Universidad de Buenos Aires.

Alfredo Lozada

Médico Lipidólogo

Ernesto Miguel Ylarri

Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Héctor Cura – Olavarría. Profesor Adjunto. Departamento de Ciencias Biomédicas Escuela Superior de Ciencias de la Salud. UNICEN. Jefe de Trabajos Prácticos, Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Sección de Hipertensión Arterial, Servicio de Cardiología, Hospital Héctor Cura, Olavarría. emylarri@gmail.com

Ezequiel Zaidel

Jefe de Trabajos Prácticos, Primera cátedra de Farmacología, Universidad de Buenos Aires. Cardiólogo del Sanatorio Güemes, Buenos Aires.

Prólogo

El presente libro de Farmacología Cardiovascular describe el fundamental tema de las dislipidemias en relación con la aterogénesis y sus resultantes clínicos.

El nombre "De la molécula al paciente" que forma parte del título del libro, adscribe a la principal concepción de la biología de sistemas que es la **teoría de niveles**.

En todo sistema dinámico complejo como el sistema nervioso central (SNC) o el aparato cardiovascular (que recibe y emite información *bottom up* y *top down* al SNC) se considera en primer término el **nivel molecular** que se inicia en la estructura genética, el genoma o conjunto de genes (ADN) que conforman a cada individuo que luego se transcriben a ARN mensajeros (transcriptoma) para finalizar en la síntesis de proteínas (proteoma). El nivel molecular es en sí mismo, un sistema muy complejo ya que si bien una persona puede poseer un genoma normal, **los factores de transcripción** pueden activar o desactivar la transcripción genética (vía micro ARN's) y, por ende, la composición de proteínas, enzimas, transportadores, canales iónicos, segundos mensajeros, moléculas de señalización, etc.

De ahí que el segundo nivel o **nivel de procesamiento sistémico** es resultante del anterior (nivel molecular), pero con superior jerarquía en la concepción de niveles. Del procesamiento sistémico resultan los caracteres fenotípicos de cada persona que varían permanentemente (el genotipo es invariable, pero el fenotipo se adapta continuamente a la interacción de los genes con el entorno). El fenotipo, a su vez, incluye endofenotipos o fenotipos intermedios que son características heredables y la mayoría de las veces, invariables que pueden ocurrir en el nivel anatómico, bioquímico, fisiológico y organísmico (o del organismo entero), lo que se designa, al decir de Bunge, **nivel organísmico**.

Este libro describe con precisión esa fundamental relación de los lípidos con la aterogénesis y sus consecuencias en la aterosclerosis en la hipertensión arterial, el infarto del miocardio, la inflamación cardiovascular, el ACV isquémico, etc.

También la ingesta de nutrientes modifica en varios sentidos la fisiología cardiovascular y se generan prevalencias de enfermedades distintas en poblaciones diferentes con hábitos alimentarios distintos.

El desarrollo de las nuevas drogas modificadoras de los lípidos y la aterogénesis es hoy dominado por la **investigación clínica traslacional**, lo que implica un rápido vínculo entre los eventos moleculares que son modificados por los fármacos y la investigación clínica-experimental, esto se resume en el apotegma: "de la mesada del laboratorio a la cama del paciente" (*from bench to bed*). Esto complica y al mismo tiempo exige un extremado cuidado en la investigación clínica en sus fases I , II y III y también exige al médico prescriptor, una vez comercializado el producto (fase IV), extremar los recaudos necesarios para su correcta administración en tiempo y forma, previniendo de esta manera los eventos adversos serios y las interacciones medicamentosas. Ello requiere respetar los principios éticos básicos de la medicina: beneficencia, no maleficencia (ecuación beneficio-riesgo) y equidad-justicia.

El incremento de las patologías así lo exige para conseguir el propósito, no solo de vivir más sino también de conseguir una mejor calidad de vida.

Prof. Dr Luis María Zieher

Presentación de la obra

Capítulo 1

Metabolismo de proteínas plasmáticas

La hipercolesterolemia es una de las causas más importante de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la presencia de un evidente *riesgo residual* luego de tratarla hace pensar la responsabilidad de otras partículas o de cambios cualitativos de las mismas. El conocimiento del metabolismo de las lipoproteínas, de receptores, transportadores, enzimas, cofactores, etc., influenciados por los estados hormonales, fisiológicos y patológicos es esencial para comprender la enfermedad aterosclerótica y los efectos de los fármacos destinados al manejo de las dislipidemias.

Capítulo 2

Lípidos y aterogénesis

La relación entre las dislipidemias y la aterosclerosis es innegable. Pero la formación de la placa de ateroma es un fenómeno complejo que lleva muchos años -décadas- en producirse. En los fenómenos que van desde las primeras estrías grasas en la juventud hasta la placa complicada con un evento agudo, suceden una serie de fenómenos complejos como la disfunción endotelial, los acúmulos celulares, la oxidación de lipoproteínas, la desdiferenciación y proliferación celular, fenómenos inflamatorios y aterotrombosis.

Capítulo 3

Inflamación y aterogénesis

No se produciría una lesión aterosclerótica si solamente existieran acúmulos de grasa. Diversos fenómenos inflamatorios e inmunológicos con diversos antígenos desencadenantes fueron y siguen siendo estudiados, en la búsqueda de nuevos *targets* farmacológicos diferentes al tratamiento de los lípidos. Así se han descrito infecciones virales, bacterianas o fenómenos de autoinmunidad, manifestados por diferentes biomarcadores, responsables de resistencia a la insulina, aterosclerosis y aterotrombosis. Desde estatinas hasta antibióticos e inmunomoduladores fueron propuestos para el manejo de estas entidades.³

Capítulo 4

Nutrición y dislipemias

Una inadecuada nutrición es un factor importante en la génesis de la aterosclerosis a través de su influencia sobre los distintos factores de riesgo cardiovascular. Las grasas y los hidratos de carbono de la dieta presentan diferentes efectos sobre los niveles de lípidos plasmáticos, variables según sus características y sus orígenes; por ejemplo, las grasas saturadas elevan los niveles de colesterol y los carbohidratos simples deterioran la sensibilidad a la insulina. En los últimos años se fue incrementando la información sobre *nutra-céuticos*, como los fitoesteroles, fitoestanoles y ácidos omega 3, entre otros.

Capítulo 5

Uso racional de estatinas

La aparición de las estatinas, cambió el paradigma de prevención cardiovascular. Pocas drogas como ellas tienen indicaciones tan amplias, presentan resultados indudables tanto en modificación de los niveles lipídicos, protección contra la aterosclerosis y prevención de eventos, en un marco de seguridad. De todas maneras, deben tomarse ciertas precauciones al administrarlas en pacientes con insuficiencia renal, que toman fármacos con los que pueden interactuar, en los que tengan efectos adversos por ellas, mayormente la miopatía, no siempre fácil de diagnosticar adecuadamente, o cuando hay que asociarlas con otros hipolipemiantes cuando no se cumplen las metas.

Capítulo 6

Uso racional de fibratos

Muchos pacientes con dislipemias aterogénicas o con hipertrigliceridemia, no son manejados adecuadamente solo con estatinas. Los mismos, por su acción sobre receptores nucleares PPAR, que provocan diversos efectos por regulación genética reducen moderadamente el LDLc, con efectos predominantes sobre los TG y el HDLc. Sus diferencias cinéticas determinan la selección del fibrato especialmente cuando debe asociarse con estatinas o administrarse en algunas entidades como la insuficiencia renal. Su uso apropiado podrá ser útil en el manejo de algunos pacientes en lo que las estatinas no estén indicadas o no sean suficientes.

Capítulo 7

Uso racional de niacina

La niacina o ácido nicotínico fue uno de los primeros fármacos en el manejo de dislipidemias. Es muy eficaz en corregir tanto el LDLc, como los TG y subir el HDLc y es prácticamente la única molécula en mejorar los niveles de Lp (a) o que puede disminuir los niveles de TG muy elevados en la poco frecuente hiperlipoproteínemia V. Hay indicaciones propuestas en el manejo del riesgo residual en muchos pacientes, especialmente los que presenten HDLc bajo. Sin embargo, su perfil de seguridad y la falta de resultados en puntos finales “duros” le hizo perder terreno en la actualidad.

Capítulo 8

Uso racional e hipolipemiantes de acción intestinal

La inhibición de la absorción del colesterol, ya sea inhibiendo la formación de las micelas necesarias para su absorción por los secuestrantes de ácidos biliares, o la inhibición directa de la proteína NPC1L1 con ezetimibe, se utiliza hace tiempo como estrategia en el manejo de dislipidemias. Salvo la intolerancia a los secuestrantes, no presentan un perfil de seguridad adverso. La combinación con estatinas y mejorar la eficacia es su principal indicación al tener mecanismos de acción complementarios. Sin embargo, son útiles en algunas dislipidemias genéticas como hipercolesterolemia familiar o sitosterolemia.

Capítulo 9

Combinación de fármacos, interacciones y seguridad en el tratamiento de dislipemia

Es frecuente en la práctica médica actual que los adultos mayores estén tomando entre 7 y 10 drogas, con un uso muy frecuente de hipolipemiantes. El incremento de efectos adversos y las posibles interacciones deben ser considerados y prevenidos. El conocimiento del mecanismo de acción como de los aspectos farmacocinéticos ayudan mucho a esta prevención. La administración de dosis adecuadas, a intervalos convenientes, en horarios bien establecidos, la indicación concomitante de fármacos para lípidos y de otras categorías, la administración de asociaciones efectivas, etc. deben ser basadas en consideraciones farmacológicas y en los resultados de los ensayos clínicos.

Capítulo 10

Nuevas drogas para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

El conocimiento de los procesos metabólicos del colesterol en el organismo y los desarrollos farmacológicos, permitieron la identificación y desarrollo de nuevos agentes que actúan sobre sitios específicos como los anticuerpos monoclonales inhibidores de la proproteína convertasa de subtilisina/kexina (PCSK9), oligonucleótidos no codificantes contra el ARN mensajero de la Apo B100 como el mipomersen, moléculas inhibidoras de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP) como el lomitapide, y otras. Varios e importantes ensayos clínicos se están llevando a cabo para evaluar a estos agentes en las hiperlipidemias refractarias e hipercolesterolemia genética.

Capítulo 11

Situaciones especiales

El uso extenso de hipolipemiantes en prevención primaria y secundaria crea situaciones particulares, algunas de las cuales se comentan aquí. La concepción de un riesgo global, con factores de riesgo “entrelazados” obliga a pensar en casos como el uso de estatinas en hipertensión arterial (no solo en pacientes que sean concomitantemente dislipémicos), en la presencia de un *riesgo residual*, reconocido a través de la presencia de eventos con niveles de colesterol absolutamente “normales” y el enfoque fisiopatológico y clínico en la dislipemia aterogénica del diabético y del paciente con síndrome metabólico.

Metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas

Gerardo Damián Elikir

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en nuestro país, contribuyendo cada año a un tercio de las defunciones. Cerca de la mitad de los casos corresponde a cardiopatía isquémica como consecuencia principalmente de aterosclerosis de las arterias epicárdicas. Sabemos desde hace décadas que la aterosclerosis afecta a los lechos coronarios, cerebrales, renales, espláncnicos y de los miembros dando lugar a sus manifestaciones principales: infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular, claudicación intermitente, infarto mesentérico y enfermedades del riñón. Los estudios realizados tanto en animales como en humanos indican que la formación de las lesiones ateroscleróticas iniciales se debe a la acumulación de partículas lipoproteicas provenientes del plasma en el subendotelio de las arterias musculares y en el mesangio glomerular. Las alteraciones en la síntesis, circulación y catabolismo de las diferentes familias de lipoproteínas dan como resultado diversas dislipemias, a las que pueden atribuirse casi la mitad de los casos de IAM que ocurren en la población.

Para una mejor comprensión del tema, en este y en los dos capítulos subsiguientes se

analizará el metabolismo de las lipoproteínas y su relación con la aterosclerosis, se indicará en cada oportunidad la participación de los distintos fármacos en cada uno de estos procesos, y a lo largo de los siguientes capítulos del libro se revisarán los fundamentos farmacológicos y prácticos que sirven de base para el uso racional de los agentes normolipemiantes actuales y para conocer las perspectivas futuras.

Contribución de los diferentes lípidos y lipoproteínas al desarrollo de aterosclerosis

Está bien establecida la relación causal entre los niveles plasmáticos de colesterol y las enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico (ECVA). La relación más estrecha y directa se observa con el colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDLc): cuanto mayores sean sus niveles, y más duraderos, mayor será la incidencia de ECVA, independientemente de otros factores. Recíprocamente, las personas con hipolipemias en general son longevas. Así, los niveles de LDLc han emergido como el principal objetivo terapéutico para la prevención cardiovascular, al punto tal que la declaración de las Naciones Unidas sobre enfermedades no transmisibles propone como objetivo para el 2025

disminuir el 25% la enfermedad aterosclerótica prematura y para eso su meta es reducir 20% los niveles altos de colesterol total en la población. En este sentido, el uso de fármacos hipocolesterolemiantes (estatinas, ezetimibe, colestiramina) en pacientes seleccionados tiene un lugar reservado dentro de la estrategia terapéutica.

Sin embargo, la hipercolesterolemia no explica todos los casos. Entre los enfermos ingresados a la unidad coronaria por síndromes coronarios agudos, solo la mitad tiene elevaciones en los niveles de LDLc y las estatinas, fármacos que principalmente reducen la circulación de estas partículas, no logran reducir más que un tercio el riesgo de enfermedad coronaria, probablemente por su limitación para corregir un tipo específico de dislipemia denominado “aterogénica”.

El principal componente de esta dislipemia aterogénica es la hipertrigliceridemia, la cual aparece como resultado de alteraciones metabólicas complejas y se asocia con otras modificaciones lipídicas y lipoproteicas, incluyendo la aparición de partículas de LDL más pequeñas y densas que resultan más aterogénicas, la presencia de partículas de HDL disfuncionantes y el aumento de la circulación de lipoproteínas remanentes enriquecidas en colesterol, hallazgos comúnmente observados en pacientes con diabetes mellitus (DM), síndrome metabólico (SM) y obesidad, entre otros. La persistencia de los componentes de la dislipemia aterogénica en pacientes tratados con estatinas da cuenta, tal como se describe en el capítulo 6 y 11B, de una gran proporción del “riesgo residual” que presentan y puede ser corregida con el agregado de fibratos. El cálculo del colesterol no HDL permite estimar la contribución al riesgo de todas las lipoproteínas aterogénicas (y no solo de las LDL) prediciendo los eventos en forma más precisa que el nivel

de LDLc, particularmente en pacientes con hipertrigliceridemia.

La relación de los triglicéridos (TG) con la patología vascular es más notoria cuando sus niveles están moderadamente elevados (150 - 800 mg/dL). Cuando las elevaciones son severas (más de 1000 mg/dL) los TG se asocian más bien con la aparición de pancreatitis aguda y el objetivo del tratamiento para la prevención de esta complicación potencialmente fatal es la reducción de los TG circulantes por debajo de 500 mg/dL, un nivel considerado seguro. Para esto, se deben evitar aquellas condiciones asociadas que desencadenan aumentos exagerados de TG, como son el abuso de la ingesta de bebidas con alcohol, el mal control metabólico de las personas con DM y el uso de ciertos fármacos en personas predispuestas. En las hipertrigliceridemias severas generalmente se requieren fármacos hipotrigliceridemiantes como fibratos, niacina y ácidos grasos omega 3.

Los niveles de HDLc muestran una relación independiente aunque inversa con la patología aterosclerótica, reflejo en parte de las diferentes funciones que cumple esta partícula en el transporte reverso de colesterol. Sin embargo, su contribución causal fue puesta en duda a partir de recientes estudios de aleatorización mendeliana y no hay evidencia suficiente para considerar el aumento de sus niveles como un objetivo terapéutico en sí mismo.

Hay individuos con niveles extremadamente bajos de HDLc, mayormente debidos a dislipemias determinadas genéticamente que se caracterizan por disminución de alfa lipoproteínas en el lipodograma denominadas en su conjunto hipoalfalipoproteinemias. Estos pacientes tienen riesgo coronario aumentado, a pesar de tener niveles bajos de colesterol total.

Durante años fueron la niacina y, posteriormente, los fibratos los únicos tratamientos disponibles para tratar esta condición y la utilización del gemfibrozil, tanto en prevención primaria (estudio HHS) como secundaria (estudio VA-HIT), mostró que los fibratos podrían ser de utilidad en esta situación. Sin embargo, la aparición de las estatinas cambió el panorama y se prefieren estos fármacos para la prevención de las ECVA en la mayoría de los escenarios clínicos.

Por último, existe una lipoproteína llamada lipoproteína (a) cuya función biológica no está bien determinada y que se caracteriza por ser una partícula de LDL unida en forma covalente a una proteína denominada apolipoproteína (a). Esta lipoproteína tiene propiedades ateroscleróticas y protrombóticas y sus niveles circulantes están determinados genéticamente, respondiendo poco a las intervenciones terapéuticas. La niacina puede reducir sus niveles, pero la utilidad clínica de esta intervención demostró ser fútil. El efecto de las estatinas sobre sus niveles es mínimo. Fármacos desarrollados recientemente, como los inhibidores de PCSK9 y mipomersen, reducen sus niveles significativamente, pero todavía no fue evaluada suficientemente su eficacia ni están disponibles para su uso en nuestro país.

Inflamación e inmunidad

Ya hace décadas fue descrito que la aterosclerosis no es simplemente una acumulación pasiva de colesterol proveniente de las lipoproteínas aterogénicas. La participación de señales inflamatorias y de los diversos componentes de la inmunidad contribuyen al desarrollo y a las complicaciones de la enfermedad y las tres capas de las arterias están involucradas en estos procesos, los cuales serán analizados en detalle en los Capítulos 2 y 3.

Para ir adelantando podemos decir que las lesiones inflamatorias que aparecen en las placas ateroscleróticas se caracterizan por una cápsula fibrosa que cubre un núcleo central rico en lípidos y múltiples células de la inmunidad innata y adaptativa: linfocitos T y B, monocitos, macrófagos, células musculares lisas y otros tipos celulares, comprometiendo principalmente a la túnica íntima de las arterias musculares. Es poco común observar polimorfonucleares en las lesiones ateromatosas, a los cuales más bien se los encuentra en las vasculitis que involucran fenómenos inflamatorios agudos. La túnica media se remodela excéntricamente (“agrandamiento compensatorio”) para dar lugar a la placa de atero- ma, pero se ve poco comprometida en las lesiones ateroscleróticas ya que goza de una suerte de “privilegio inmunológico” que limita la inflamación a la túnica íntima. Una falla en este proceso de inmunoprotección se observa en los aneurismas que afectan a las arterias elásticas. La túnica adventicia también juega su papel proveyendo células progenitoras, miofibroblastos y células mononucleares que participan en la reacción inflamatoria. Además, contiene terminales nerviosas y ganglios linfáticos involucrados en la biología de las lesiones y provee el aflujo y eflujo de los componentes celulares y mediadores bioquímicos a través de vasa vasorum que atraviesan toda la pared arterial.

Parte de los beneficios clínicos que se obtienen con la utilización de fármacos normolipemiantes radica en su influencia sobre las señales inflamatorias y en la modificación de la respuesta inmune. Estos efectos no dependen en su mayoría de los cambios lipoproteicos que producen estos agentes y, como se describirá más adelante en los diferentes capítulos, son denominados

“efectos pleiotrópicos”, independientes de los lípidos.

A modo de ejemplo, con las estatinas se observa reducción de la migración de células musculares lisas a la capa íntima y su ulterior transformación a un fenotipo secretor, que afecta la estructura de la placa ateromatosa, a través de la disminución de la prenilación de proteínas por inhibición de la síntesis de mevalonato en el interior de las células. Además, aumentan la reparación endotelial a partir de células progenitoras medulares y reducen la producción de mediadores de la inflamación. Se cree que estos efectos, actuando junto con la modificación de los niveles lipídicos, contribuyen a la reducción de las complicaciones ateroscleróticas observada con el uso de estatinas.

Por su parte, los fibratos, actuando a través de receptores nucleares, modifican la transcripción de moléculas clave en la reacción inflamatoria desencadenada por la acumulación de lípidos en la pared arterial, como el NF- κ B. El uso de ezetimibe y resinas (colestiramina, colesvelam) reduce los niveles de la PCR. Si los efectos pleiotrópicos de los fármacos normolipemiantes son relevantes más allá de la mejoría lipídica está por demostrarse. Por lo pronto, se encuentran en marcha estudios con agentes antiinflamatorios de acción inespecífica (metotrexato) y específica (canakinumab) para testear esta hipótesis.

Metabolismo de las lipoproteínas

El metabolismo de las lipoproteínas requiere de la actividad de diferentes enzimas junto a la acción coordinada de cofactores específicos involucrados y es influenciado por el estado hormonal, fisiológico y patológico del individuo. El destino de las lipoproteínas circulantes es dirigido por

ciertas proteínas constituyentes, denominadas apoproteínas (Apo), las cuales son reconocidas por receptores específicos en la superficie celular de los diferentes tejidos y de esta manera regular el tráfico. Hay tres vías metabólicas principales que recorren las lipoproteínas: a) vía lipolítica, con diferencias sutiles entre el estado de ayuno y el posprandial; b) absorción intestinal y metabolismo posprandial; y c) transporte reverso de colesterol. Una cuarta vía, el intercambio de lípidos neutros vía CETP (Proteína de Transferencia de Ésteres de Colesterol; CETP, por sus siglas en inglés) se describe al final por su importancia en la fisiopatogenia de la dislipemia aterogénica.

La aparición de una dislipemia refleja la alteración de alguno de estos procesos y el perfil lipídico predominante estará determinado por el tipo de trastorno subyacente y, consecuentemente, por el tipo de lipoproteína acumulada. Comencemos con la descripción de la primera de las vías, señalando el papel que los diferentes fármacos ejercen en cada uno de los pasos metabólicos.

a) Vía lipolítica (en ayunas)

Durante el período del ayuno el hígado sintetiza y secreta VLDL, una lipoproteína rica en triglicéridos que contiene además ésteres de colesterol, normalmente en una proporción de 5:1, respectivamente, fosfolípidos y una molécula de ApoB, entre otras proteínas. VLDL es formada por lipidación de una molécula de ApoB dentro el retículo endoplásmico por acción de la Proteína Microsomal de Transferencia de Triglicéridos (MTP, por sus siglas en inglés). La inhibición competitiva de esta enzima, que se encuentra tanto en hígado como en intestino, puede lograrse con lomitapide y de esta manera se reduce la formación y secreción de lipoproteínas aterogénicas. Otra estrate-

gia para inhibir la síntesis de lipoproteínas es el uso de mipomersen, un oligonucleótido antisentido que se une a una secuencia complementaria del ARNm de ApoB humana, causando la degradación del mensajero. Como consecuencia, se disminuye la síntesis de ApoB y la producción y secreción de VLDL. Así, se reducen las lipoproteínas que contienen ApoB [IDL, LDL, Lp(a)], sin afectar la producción y secreción de quilomicrones en el intestino, que contienen ApoB-48 (ver más adelante).

La secreción de ApoB es regulada por degradación post traslacional y este mecanismo es promovido por la presencia de ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA). De esta manera, EPA y DHA reducen la secreción hepática de VLDL y las concentraciones plasmáticas de TG. Finalmente, niacina, reduce la lipólisis periférica en tejido adiposo y así disminuye la llegada al hígado de ácidos grasos libres y su disponibilidad para la síntesis de TG. De esta manera, disminuye la secreción hepática de VLDL y las concentraciones plasmáticas de TG.

La síntesis de colesterol está sometida a una regulación exquisita. La "llave maestra" es la Proteína de Unión al Elemento de Regulación de Esteroles (SREBP, por sus siglas en inglés). Se realiza a partir de acetil-CoA por medio de una cadena enzimática que incluye la enzima HMG CoA reductasa, paso limitante de la reacción. Esta enzima transforma HMG-CoA en mevalonato y es inhibida en forma competitiva por las estatinas. El mevalonato puede seguir una de dos vías biosintéticas: continuar hasta su transformación en colesterol o derivarse hacia la síntesis de isoprenoides. Las estatinas reducen así tanto la biosíntesis como la de derivados prenilados a partir del mevalonato. La depleción de colesterol hepático desen-

cadena una serie de acciones mediadas por SREBP tendientes a alcanzar nuevamente la homeostasis, aumentando la expresión de HMGCo-A reductasa (biosíntesis de colesterol) y del receptor de LDL (LDLR), que produce captación de LDL, responsable en definitiva de la reducción del colesterol circulante. La reducción de la síntesis de derivados prenilados (farnesil, geranil, etc.) es responsable de algunos de los efectos pleiotrópicos de las estatinas.

Ya en el plasma, las VLDL son sometidas a hidrólisis de sus triglicéridos por la lipoproteinlipasa (LPL). La acción de esta enzima lipolítica depende de la presencia de su cofactor, ApoC-II y es inhibida por la presencia de ApoC-III. Los fibratos estimulan la lipólisis de TG a través de dos mecanismos: por un lado, aumentan directamente la actividad de LPL y por otro inhiben ApoC-III, permitiendo de esta manera que las VLDL estén más accesibles a la lipólisis vía LPL. De demostrarse su utilidad, la inhibición farmacológica de APOC3 mediante volanesorsen podría ser de utilidad para el tratamiento de hipertrigliceridemias severas, incluyendo el síndrome de quilomicronemía familiar.

A medida que transcurre su tiempo de permanencia en el plasma las lipoproteínas van cambiando su composición relativa de lípidos y apoproteínas y van transformándose en remanentes lipoproteicos, relativamente enriquecidos en colesterol respecto de sus lipoproteínas nativas y muy aterogénicas (Figura 1). Estas lipoproteínas remanentes pueden ser captadas por el hígado a través del receptor de remanentes (LRP) que reconoce principalmente la ApoE en la superficie de las VLDL.

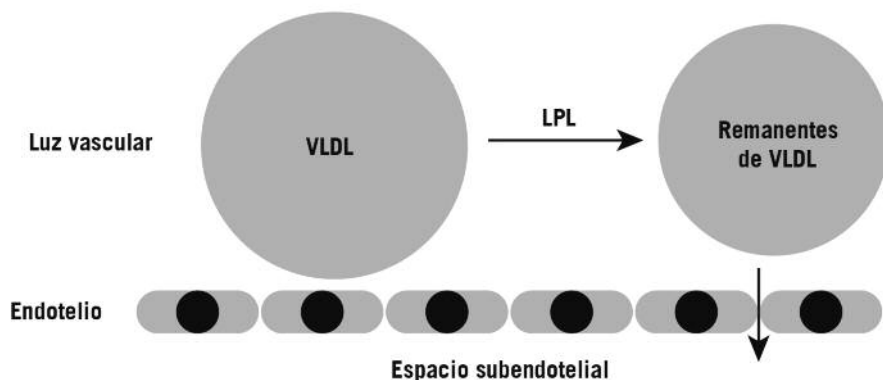
Una falla en la captación de remanentes puede observarse en la disbetalipoproteinemia, donde los pacientes son homocigotas para el fenotipo E2 de la ApoE y expresan esta isoforma de menor afinidad por el LRP que ocasiona una vida media prolongada de los remanentes, dando lugar a su acumulación en la pared arterial y a una mayor tasa de enfermedad aterosclerótica. Los fibratos son especialmente efectivos para controlar esta enfermedad.

Las VLDL que no contienen ApoE continúan en el plasma intercambiando lípidos y apoproteínas con otras partículas circulantes y sometiéndose a la hidrólisis de los TG que aún contienen por acción de la lipasa hepática. Así, se transforman en LDL para finalmente ser captadas a través de receptores específicos (LDLR) que reconocen la ApoB, tanto en los tejidos periféricos, donde llevan el colesterol necesario para la síntesis de hormonas, como en el hígado para su disposición final. El LDLR se encuentra principalmente en fositas de la membrana citoplasmática del hepatocito recubiertas interiormente por clatrina y su

expresión está sometida a un estrecho proceso de regulación. Su expresión aumenta cuando los niveles hepáticos de colesterol disminuyen, ya sea por disminución de la síntesis de novo (estatinas), de la disminución de la absorción intestinal (ezetimibe) o por derivación del colesterol hacia la síntesis de sales biliares para compensar pérdidas aumentadas (colestiramina), de lo cual se desprende que el efecto hipocolesterolemizante de estos fármacos es indirecto y requiere de la presencia de actividad del receptor (ver más adelante "hipercolesterolemia familiar").

La unión del LDL a su receptor lleva a la internalización del complejo así formado. Ya en el interior de la célula, el colesterol pasa a formar parte del pool intracelular, la ApoB se degrada y el receptor es reciclado y vuelve a la superficie celular. Este proceso se repite alrededor de 100 - 120 veces durante la vida útil del receptor. Existe una proteína secretoria denominada PCSK9 que se une al LDLR en el espacio extracelular. El complejo formado entre las LDL, el receptor y la proteína PCSK9 es internalizado como en el caso anterior, pero el receptor unido a la proteína PCSK9 es conducido

Figura 1



hacia la degradación lisosomal. Así, el aumento de actividad de PCSK9 aumenta la degradación del receptor, disminuyendo su expresión y la captación de las LDL circulantes. En consecuencia, aumenta los niveles plasmáticos de colesterol.

La hipercolesterolemia familiar se origina en mutaciones que afectan principalmente al LDLR dando lugar a disminución de la captación de LDL y a niveles elevados de colesterol circulantes. Dependiendo del tipo de mutación (proteína defectuosa o nula) y de la dosis génica (en homocigosis o en heterocigosis) será la magnitud del efecto, pudiendo llegar en los casos más severos a 1000 mg/dL, con aterosclerosis acelerada que produce enfermedad coronaria fatal incluso en la primera década de la vida. La ausencia de actividad del LDLR ocasiona una falta de respuesta a los fármacos hipocolesterolemiantes habituales (estatinas, ezetimibe, colestiramina), cuya acción depende en gran medida de la presencia de receptor activo. Mutaciones en la ApoB, el ligando natural del receptor, en la PCSK9 y en otras proteínas relacionadas con la función de aclaramiento de las LDL (LDLRAP1, ApoE), resultan asimismo en hipercolesterolemias severas clínicamente indistinguibles de las hipercolesterolemias producidas por mutaciones en el LDLR. El diagnóstico temprano de esta enfermedad en el caso índice y en sus familiares y el tratamiento oportuno es importante para modificar la historia natural de esta enfermedad.

Existen mutaciones naturales que otorgan ganancia o pérdida de función de esta proteína y tienen profundo impacto sobre los

niveles de colesterol y la sobrevivencia de los individuos que las portan. Como fue descrito, en ausencia de PCSK9, ya sea por una mutación con pérdida de función o por inhibición farmacológica, los receptores de LDL son reciclados eficientemente y retornan a la membrana plasmática para cumplir con su función de captación de lipoproteínas. Además, por estudios que surgieron recientemente, parecería ser que PCSK9 puede tener un papel en la síntesis y secreción de ApoB en forma independiente de su efecto sobre LDLR y modular la función de otros receptores. Debido a sus efectos sobre las lipoproteínas, la PCSK9 resulta un objetivo farmacológico y se diseñaron diferentes estrategias de inhibición de esta proteína que fueron aprobadas en otros países. Los inhibidores de PCSK9 reducen los niveles de LDLc, colesterol total, ApoB, Lp(a) y PCSK9 circulantes y reducen la mortalidad total y los eventos cardiovasculares, aunque podrían aumentar los eventos adversos neurológicos.

b) Absorción intestinal y metabolismo posprandial

Luego de la ingestión de alimentos, los triglicéridos ingeridos son hidrolizados por la lipasa pancreática y los ácidos grasos no esterificados, el glicerol y los beta-monoglicéridos resultantes de la digestión luminal de las grasas son absorbidos por el enterocito.

La mayoría del colesterol que se encuentra en el lumen intestinal es colesterol biliar, el resto proviene de la dieta. El colesterol luminal es incorporado en micelas mixtas que son captadas por el borde en cepillo del enterocito y de esta manera puede ser absorbido. Los fitoesteroles compiten con el colesterol por su incorporación en las micelas mixtas y su presencia luminal reduce su absorción.

El colesterol no esterificado es absorbido en forma selectiva a través de una proteína específica (NPC1L1) que se expresa en la membrana del ribete en cepillo y puede ser inhibida por el ezetimibe. Los esteroides marinos y vegetales también son absorbidos por el enterocito, pero son enviados de nuevo a la luz intestinal por acción de una serie de proteínas transmembrana (ABCG5/G8) para ser eliminados. Mutaciones en estas proteínas afectan a los pacientes con sitosterolemia, los cuales presentan concentraciones plasmáticas elevadas de fitoesteroides y aterosclerosis acelerada severa y precoz.

La colestiramina reduce la absorción de colesterol interfiriendo con la formación de las micelas y aumenta las pérdidas fecales de sales biliares, las cuales deben ser resintetizadas en el hígado a partir de colesterol. La utilización del colesterol hepático para la síntesis de sales biliares conduce en definitiva a una reducción de LDLc vía SREBP (ver antes).

Una vez que los TG y el colesterol son absorbidos, deben ser reesterificados en el enterocito por medio de diferentes enzimas del metabolismo intermedio y secretados a la circulación portal y linfática formando parte de los quilomicrones (Qm), los cuales contienen la ApoB-48, una proteína completamente homóloga al 48% N-terminal de la ApoB de secreción principalmente hepática. Los Qm también contienen ApoA-I recién sintetizada, además de otras proteínas y fosfolípidos. La utilización de ezetimibe reduce el contenido de colesterol disponible para ser incorporado en los Qm, pero no así de otros componentes, como los TG.

La secreción de Qm al espacio extracelular implica su pasaje a través de la membrana basocelular al espacio quilífero desde

donde se dirigen por vía del conducto torácico hasta la vena subclavia y donde entran a la circulación general. Cuando se le presentan al intestino grandes cantidades de grasa, la regulación del proceso lleva a que los Qm recién sintetizados contengan mayor cantidad de TG, sin prácticamente cambios en la síntesis de ApoB-48.

Durante el periodo posprandial coexisten en el plasma lipoproteínas ricas en TG provenientes de la secreción hepática y lipoproteínas sintetizadas en el intestino a partir de los lípidos absorbidos de la dieta. La LPL reconoce como sustrato a ambos tipos de partículas por lo que el aumento de su actividad mediante el uso de fibratos fomenta la hidrólisis de los TG provenientes tanto de las VLDL como de los Qm.

Una diferencia importante es el estado metabólico: luego de la ingesta hay concentraciones elevadas de insulina, enzima que junto con su efecto hipoglucemiante, estimula la lipogénesis, e inhibe la lipólisis periférica. Como es sabido, estas acciones de la insulina se ven afectadas en los estados de resistencia a la insulina, donde coexisten profundas alteraciones metabólicas. Los fibratos pueden compensar al menos parcialmente estas deficiencias en el nivel del tejido adiposo, inhibiendo la lipasa hormono-sensible y en el nivel hepático, reduciendo la producción de TG a través de modificaciones en la disponibilidad de ácidos grasos.

Resulta interesante agregar que en las hipertrigliceridemias debido a sobreproducción de VLDL o a disminución del catabolismo de lipoproteínas ricas en TG, típicas de DM2 y SM, se encuentra aumento de la circulación de remanentes ricos en colesterol y muy aterogénicos. En condiciones de TG elevados este mecanismo de aterogénesis llega a ser cuantitativamente muy importante y las estatinas tienen poco efec-

to sobre las lipoproteínas remanentes. Si bien ezetimibe puede reducir la cantidad de colesterol en los Qm, el mayor efecto lo ejercen los fibratos al reducir la lipemia posprandial y el número de lipoproteínas remanentes. Debido a que normalmente la determinación del perfil lipídico se realiza luego de un ayuno de 12 h esta situación no resulta tan evidente en los estudios de rutina.

c) Transporte reverso de colesterol

El transporte reverso de colesterol comienza con una partícula circulante de ApoA-I libre de colesterol, la cual puede provenir del hígado o ser producto del metabolismo de lipoproteínas remanentes durante el periodo posprandial. Estas partículas nacientes de HDL van captando el colesterol existente en los tejidos periféricos y en los macrófagos a través de receptores específicos que se encuentran en la superficie celular, como el transportador *ATP-binding cassette A1* (ABCA1) y el receptor *scavenger* clase B tipo I (SR-B1), entre otros. ABCA1 media el eflujo de lípidos desde las células hacia las lipoproteínas delipidadas y este mecanismo falla en la enfermedad de Tangier y es inhibido por el hipolipemiente probucol, que produce así un notorio efecto reductor de los niveles de HDLc, lo que llevó a su desuso. El colesterol captado es esterificado por la enzima LCAT y va migrando al centro de la partícula de HDL, con conversión de las pre- β HDL discoides en HDL maduras esféricas que migran en posición alfa en el lipidograma electroforético y constituyen la mayor parte de las HDL circulantes. El sustrato preferente de LCAT son las pre- β HDL discoides generadas a partir de la interacción de la ApoA-I con el transportador ABCA1. Las HDL maduras circulantes pueden ser con-

vertidas nuevamente en pre- β HDL por la acción conjunta de CETP y lipasas, o pueden ser captadas por el hígado a través de los receptores SR-B1 (receptores de tipo puerto *docking receptors*) dando lugar al “transporte reverso de colesterol” que consiste en a) captación por las HDL del exceso de colesterol proveniente de los tejidos periféricos; b) transporte hacia el hígado y, finalmente, c) eliminación fecal de esteroides. Las estatinas, niacina y fibratos aumentan la cantidad y la eficacia del proceso a través de la inducción de la expresión de ApoA-I y de SR-B1 lo cual fomenta el transporte reverso de colesterol, mientras que el ezetimibe disminuye la actividad de SR-B1.

d) Intercambio de lípidos entre lipoproteínas. Papel de la CETP

Durante el periodo posprandial existe un intercambio de lípidos neutros (ésteres de colesterol y TG) entre las VLDL y las HDL, proceso que por un lado enriquece a las HDL con TG provenientes de las VLDL y las transforma en sustratos más apetecibles para las triglicéridolipasas plasmáticas y, por el otro, depleciona a las VLDL de TG y las enriquece en colesterol proveniente de las HDL (Figura 2). Las VLDL así modificadas se transforman en lipoproteínas remanentes, las cuales son captadas por el receptor hepático LRP, que reconoce la ApoE presente en su superficie y es responsable de su aclaramiento. Este intercambio requiere la presencia de la enzima CETP y ocurre solamente en aquellas especies animales que la contienen, como son los primates. En situaciones en las que existe un aumento de las lipoproteínas remanentes especialmente durante el periodo posprandial, como son la DM, el SM y la obesidad, se encuentra en plasma una elevada

Figura 2

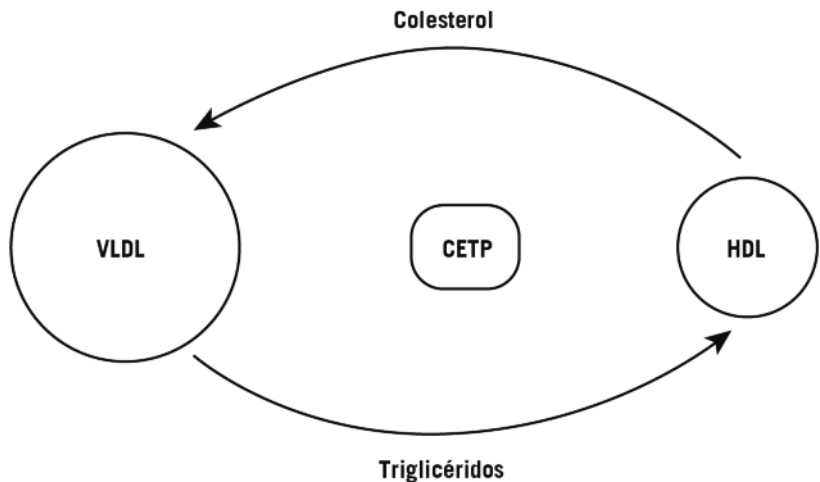
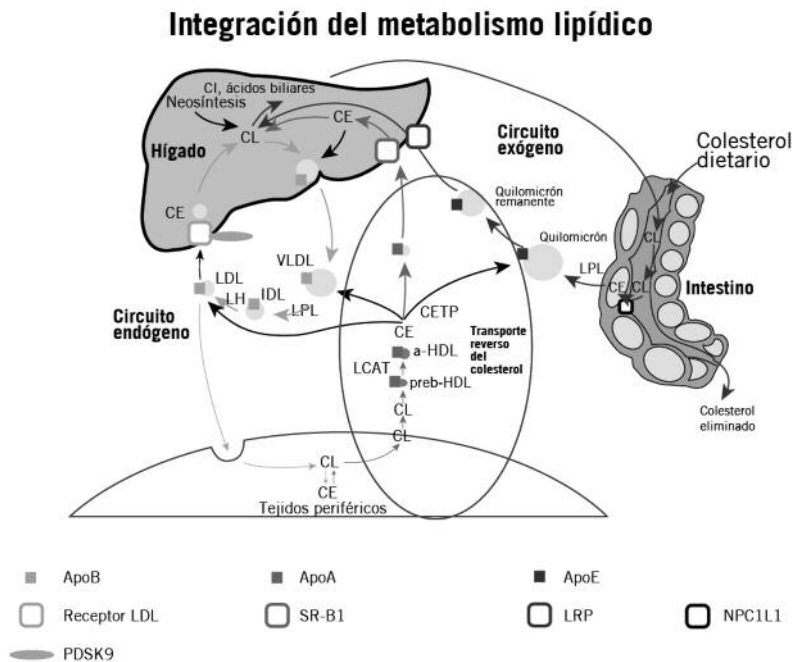


Figura 3



concentración de estas lipoproteínas aceptoras del colesterol proveniente de las HDL. En estas situaciones, la actividad de CETP se ve incrementada y las HDL pierden gran parte de su contenido de colesterol. Además, la permanencia por más tiempo de estos remanentes exacerba la acción de la lipasa hepática y las LDL se vuelven pequeñas y densas. Esta forma de dislipemia es muy aterogénica y no se ve modificada por las estatinas, lo cual explica en parte el elevado riesgo residual que tienen este tipo de pacientes. Fibratos y niacina disminuyen este intercambio entre las VLDL y las HDL, corrigiendo parte de las anomalías que caracterizan a la dislipemia aterogénica. Diferentes inhibidores de CETP fueron desarrollados en los últimos años (torcetrapib, dalcetrapib, evacetrapib), pero los resultados clínicos obtenidos hasta ahora fueron desalentadores a pesar del incremento en los niveles de HDLc que se obser-

va con estos fármacos. Queda por verse si anacetrapib resulta beneficioso, si definitivamente se considera que la inhibición de esta enzima por medios farmacológicos no es un mecanismo eficaz para prevenir la aterosclerosis, o si los niveles de HDLc no pueden considerarse un subrogante del riesgo cardiovascular.

Conclusiones

El conocimiento del metabolismo de las lipoproteínas permite identificar el sitio de acción de los fármacos y su posible efecto para modificar el proceso aterosclerótico. Es importante reconocer que no siempre las modificaciones de los niveles lipídicos se correlacionan con los efectos esperados para la prevención cardiovascular. En definitiva, son los resultados de los ensayos clínicos quienes nos dirán la verdadera utilidad clínica de los medicamentos.

Lecturas sugeridas

- Calabresi L, Simonelli S, Gomaraschi M, et al. Genetic lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2012;222:299-306.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eu Heart J* 2011. doi:10.1093/eurheartj/ehrl12.
- Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2015;373:438-47.
- Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:2200-2206.
- Haase A and Goldberg AC. Identification of people with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:282-289.
- Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* 2014;129:234-243.
- Lambert G, Sjouke B, Choque B, et al. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012;53(12):2515-2524.
- Li S and Li JJ. PCSK9: a key factor modulating atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:221-230.

- Libby P and Hansson GK. Inflammation and Immunity in Diseases of the Arterial Tree: Players and Layers. *Circ Res* 2015;116(2):307-311.
 - Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO. The impact of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eu Heart J* 2015.
 - Lorenzatti AJ and Retzlaff BM. Unmet needs in the management of atherosclerotic cardiovascular disease: Is there a role for emerging anti-inflammatory interventions?. *International J Cardiol* 2016;221:581–586. doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.061.
 - Lozada AF, Elikir GD. Dislipemias genéticas. Programa de actualización continua de la Sociedad Argentina de Cardiología (ProSAC) 2014. Disponible en www.sac.org.ar
 - Nicholls SJ, Lincoff A, Barter P, et al. Late-Breaking Clinical Trials II. The ACCELERATE trial: impact of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor evacetrapib on cardiovascular outcome. Presentado en 65th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, abril 2-4, 2016; Chicago, IL.
 - Nordestgaard B, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626-635.
 - Nordestgaard B, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal* 2010;31:2844–2853.
 - Olofsson SO, Wiklund O, and Borén J. Apolipoproteins A-I and B: biosynthesis, role in the development of atherosclerosis and targets for intervention against cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(4):491-502.
 - Parhofer KG. Mipomersen: evidence-based review of its potential in the treatment of homozygous and severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Core Evidence* 2012;7:29-38.
 - Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014;168:682-689.
 - The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499-2506.
 - Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380(9841):572-580.
 - Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952.
-

Lípidos y aterogénesis

Fernando Filippini

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el mundo. Aún en aquellas regiones de muy bajo nivel de desarrollo socio económico, en las que las enfermedades infecciosas son las responsables principales de muerte, se advierte un paulatino incremento de la aterosclerosis y sus complicaciones. Datos recientes de la OMS consideran a las enfermedades cardiovasculares como una verdadera pandemia, y las reportan, tanto a la enfermedad arterial coronaria como al accidente cerebro vascular como causas fundamentales de muerte en el mundo. Debe considerarse a ambos como la expresión de la aterosclerosis. En el desarrollo de este capítulo explicaremos porqué el ser humano vive con aterosclerosis, pero muere por aterotrombosis. Esta es una realidad insoslayable.

Es en la infancia cuando se inicia el proceso de génesis de placas, que serán silentes por muchos años. En determinado momento estas se complican, por ruptura de la capa fibrosa superficial, y sobre esa lesión se generará un trombo, que ocluirá total o parcialmente la luz del vaso. Ese es el momento preciso en que se produce el paso de un estadio a otro de la misma enfermedad.

El proceso ateromatoso se inicia en el nivel del endotelio que, como consecuencia del daño de los factores de riesgo, sufre un

intenso estrés oxidativo. Esto facilita el pasaje de lipoproteínas a la capa subendotelial, iniciándose un proceso de inflamación subclínica que llevará a la formación de la placa. En los párrafos siguientes describiremos en detalle el proceso de aterogénesis, tal como se lo interpreta actualmente, sobre la base de la teoría lipídica.

El endotelio es la túnica más interna o íntima de los vasos. Cubre el interior de las arterias y está constituido por una única capa celular. Es un órgano en el sentido cabal de la expresión, ya que sus células tienen múltiples funciones, procesando informaciones, mensajes químicos y reológicos, generando respuestas de distinto tipo.

Suele mencionarse que si fuese posible agrupar estas células (un trillón estimativamente), su peso sería de unos 1800 gramos, lo que supera al del hígado. Asimismo, su superficie equivaldría a unas seis canchas de tenis.

Durante muchos años se asignó al endotelio la función de capa deslizante y antiadherente. Se pensaba que facilitaba el tránsito eritrocitario en el interior vascular. Con el progreso del conocimiento se advirtió que la sangre fluye, en situaciones normales, en forma laminar, es decir, como múltiples capas separadas por delgadas láminas de plasma, constituyendo en conjunto un frente de progresión que se compara a un obús. En la periferia de dicho hipotético proyectil

se ubican los leucocitos y plaquetas.

Se había advertido, ya en las primeras décadas del siglo veinte, que algunos de esos glóbulos blancos se adherían ocasionalmente al endotelio, sin que se supiera en ese tiempo el significado y la importancia de esa unión. Como se explicará más adelante, es una etapa fundamental en la génesis de las placas.

En 1980, dos investigadores, Furchgott y Zawadzki descubrieron la existencia de un factor con capacidad vasorelajante. Su experiencia consistió en observar cómo reaccionaba un vaso en presencia de acetilcolina. La respuesta era vasodilatadora si la arteria estaba sana. En cambio, si deliberadamente se lesionaba la capa endotelial, se producía la contracción vascular. Se supuso que el endotelio liberaba alguna sustancia, que no pudo ser detectada entonces, pero se la denominó Factor de Relajación Derivado del Endotelio. Pasaron varios años para que se identificara a ese producto vasorelajante como el óxido nítrico (ON). La dificultad para la detección se originaba en que el ON es un gas de vida efímera (unos pocos segundos), que difunde tanto hacia la luz del vaso como hacia su pared.

En la luz arterial, entre muchas acciones, el ON tiene una función antiadherente y antiagregante, en tanto que, en el nivel de la pared su rol es antiproliferativo y regulador del tono vascular.

El ON se produce en forma continua, pero es técnicamente difícil de dosar, por lo que se evalúa la respuesta del vaso frente a distintos estímulos para decidir si el endotelio es *funcional*.

Esta expresión describe a esa capa íntima como capaz de producir ON en cantidad necesaria para neutralizar la constante avalancha de radicales libres y especies reactivas del oxígeno. Así se mantienen en equi-

librio perfecto las distintas funciones endoteliales. Cuando ese nivel de igualdad se rompe, el endotelio se torna *disfuncional* y se inicia el efecto deletéreo del estrés oxidativo, esto es el predominio de factores prooxidantes que no pueden ser neutralizados por el ON. Los distintos factores de riesgo actúan precisamente disfuncionalizando el endotelio.

En sangre circula una lipoproteína vital, como el LDL colesterol (LDLc). No habría vida sin colesterol, ya que es imprescindible para la formación de membranas celulares, sales biliares y también como base de hormonas esteroideas (por su ciclo pentanoperhidrofenantreno).

Por su tamaño y composición, el LDLc atraviesa fácilmente el endotelio, haciendo un aporte a la formación y constitución de las membranas celulares. El problema en sí no consiste en tener o no colesterol (ya se mencionó que es indispensable), sino en tener elevados niveles y con factibilidad de oxidación. El ser humano nace con bajos niveles de colesterol total y LDLc (aproximadamente 60 y 45 mg respectivamente) y a lo largo de la vida los incrementa notablemente, siendo el valor promedio de colesterol total en las poblaciones occidentales de unos 220 mg / dl. Esto explica la obligada disfunción endotelial y las consecuencias que de ello se generarán.

Modificación del endotelio vascular en la aterosclerosis

Luego del efecto deletéreo del estrés oxidativo y la consecuente disfunción endotelial, comenzará el proceso que llevará a la formación de placas. Los primeros efectos serán la disminución de la vasodilatación, junto con el aumento de permeabilidad y la adhesión de elementos circulantes. Este proceso se inicia en los primeros años de

vida, con la aparición de estrías grasas en aorta dorsal, y culminará en la etapa adulta con un “accidente de placa”, situación que generará graves complicaciones cardiovasculares o la muerte.

El LDLc circula libremente en el plasma, en mayores niveles que los deseables. Puede traspasar la barrera endotelial a través de las uniones intercelulares (se han descrito otros mecanismos adicionales) y alcanza la región subintimal. Allí puede sufrir una transformación que lo convertirá en “LDLc mínimamente modificado”, por acción de las interleuquinas 1 y 6. Se origina así una lipoproteína distinta, parcialmente “inflamada” u “oxidada” (Figura 1). Con un endotelio ya disfuncional por la acción de los distintos factores de riesgo, el estrés oxidativo generará una gran cantidad de radicales libres y especies reactivas del oxígeno, no factibles de neutralizar por el ON. Este cambio completa totalmente la oxidación de LDLc y le otorga gran potencial nocivo y aterogénico.

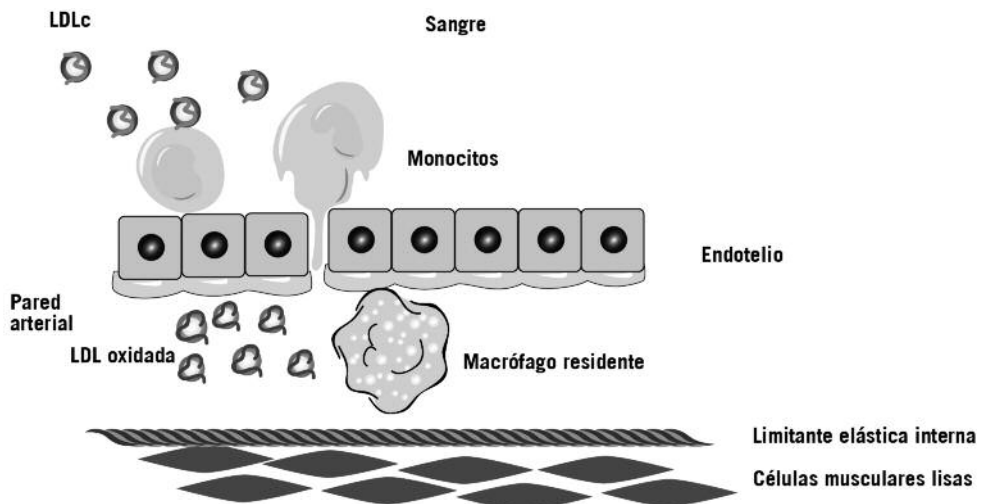
Desde este momento sucederán cambios

para intentar la neutralización de ese foco inflamatorio subendotelial, lo que se concreta por medio de la activación de varias familias de moléculas de adhesión en la superficie endotelial. Este proceso se inicia en etapas tempranas de la vida.

Formación de estrías grasas

Como se mencionó en párrafos previos, el LDLc continúa invadiendo la capa subendotelial, lo que generará una respuesta del organismo. Algunos *monocitos* circulantes serán atraídos hacia el endotelio, proceso facilitado por la acción de moléculas de adhesión, ICAM, VCAM y otras de la familia de las selectinas. Los monocitos ruedan sobre la íntima, fenómeno conocido como *rolling* y finalmente, a través de uniones intercelulares endoteliales, la transponen y se ubican en el espacio subyacente. Allí se transforman en *macrófagos residentes* e inician el proceso de eliminar partículas de LDL oxidadas. (Figura 2). Este proceso mediado por un receptor específico, que captura los lípidos modificados, se produce

Figura 1



sin *feedback*, es decir, que se fagocitarán en el interior del macrófago tantas partículas lipídicas oxidadas como haya. Como resultado de este proceso, las LDL oxidadas se ubicarán en el interior celular, y si cesara el ingreso lipídico a la capa subintimal, la aterosclerosis como la conocemos no se produciría o sería muy leve. Sin embargo, este mecanismo no se detiene nunca. Cada vez ingresa más colesterol que se oxida y más macrófagos que lo eliminan. En cierto momento, los macrófagos, repletos de LDL oxidadas se fusionarán, dando lugar a las denominadas *células espumosas*, acúmulo lipídico que se traduce macroscópicamente como estrías grasas en la aorta dorsal desde los ocho o diez años de vida (Figura 3). Se considera que estas estrías son la primera manifestación visible de aterosclerosis.

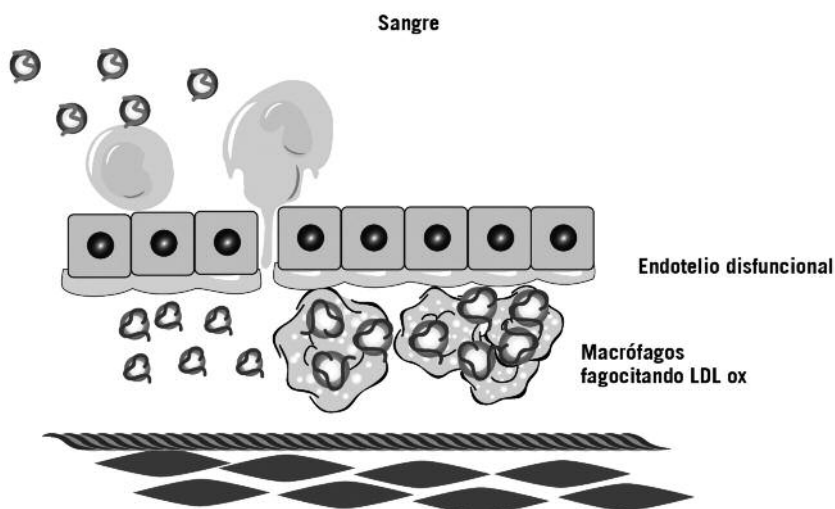
Formación de la capa fibrosa de las placas

Este proceso, que es en sí mismo inocente en apariencia, que no obstruye el flujo sanguíneo ni ocasiona cambios reológicos, continuará en forma progresiva y permanente. El acúmulo de células espumosas,

que sufrirán muerte por apoptosis, ocasionará un depósito ahora extracelular y subendotelial de LDL oxidada, además de la liberación de factores procoagulantes, factor tisular, mediadores de inflamación, metaloproteasas, etc. En este momento se advierte un cambio sustancial en la pared arterial: los monocitos macrófagos ya fueron superados en su función de limpieza, por lo que células musculares lisas, ubicadas normalmente debajo de la limitante elástica interna, comienzan a migrar a través de la misma. Estos elementos celulares, funcionalmente contráctiles, se transformarán ahora en fagocíticos y además, adquirirán capacidad sintética (Figura 3).

Por medio de estudios especiales pueden advertirse estas células musculares activadas como idénticas a los macrófagos y con su misma función, pero también se las identifica ubicándose estratégicamente debajo de la superficie endotelial, donde sintetizarán colágeno y elastina. Su función es decisiva para impedir que modificaciones del flujo circulante puedan lesionar la placa.

Figura 2



El “core” lipídico

A medida que el proceso de acúmulo subendotelial de colesterol y factores proinflamatorios avanza, la placa se estructurará definitivamente y crecerá gradualmente. Transcurrieron varios años desde la estría grasa, y ahora ya pueden generarse modificaciones de la luz vascular por su presencia.

Un investigador, de nombre Glagov, advirtió hace ya muchos años que en un intento de preservar la luz arterial, el crecimiento de la placa será excéntrico, por lo que puede pasar inadvertida en estudios contrastados. Sin embargo, la capacidad de deformación arterial es limitada, y el incremento del volumen de la placa determinará su crecimiento intraluminal. Este tipo de placas se puede detectar en elevado porcentaje de individuos adultos, sin que se advierta en ellos ningún signo de alarma.

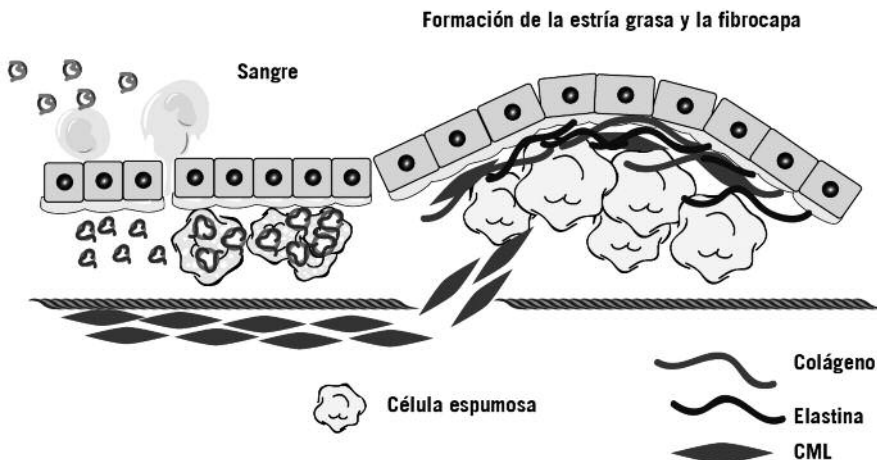
En aquellas personas que tienen adecuados niveles de HDLc, con buena funcionalidad, puede agregarse un fenómeno conocido como *transporte reverso del colesterol*. En efecto, esta partícula, luego de varios cambios estructurales, puede penetrar a las

placas, y mediante receptores específicos (ABCA1, SRB1) cargarse de colesterol oxidado, al que transportará al hígado para su destrucción. Es fácil entender que esta partícula, popularmente conocida como “colesterol bueno” tenga gran importancia en disminuir o atenuar el proceso ateromatoso. Además, entre otras funciones, puede atenuar la oxidación de LDL, sin embargo, como elemento decisivo en la génesis de placas prevalecerán los niveles aumentados LDLc antes que los HDLc en valores elevados.

Dado que el proceso seguirá su destino inexorable, la placa adquirirá un volumen considerable y ocasionará importantes cambios en el flujo sanguíneo. Aparecerán turbulencias, que pueden tener gran importancia en la complicación de las placas.

La presencia de elementos celulares y mediadores de inflamación puede iniciar el proceso de lesión de placas. En las regiones contiguas a los hombros de las placas puede producirse un acúmulo de linfocitos T activados y macrófagos. Asimismo, la presencia de Factor Tisular (FT), IL6 y Factor

Figura 3



de Necrosis Tumoral alfa ($\text{FNT}\alpha$) participará activamente del proceso de inflamación.

Los linfocitos T producirán *interferón gamma*, que modificará negativamente la producción de colágeno y elastina de las

células musculares lisas. A su vez, los macrófagos generarán collagenasa y elastasa que alterarán enzimáticamente las cualidades funcionales de sus sustratos específicos.

La IL6 liberada enviará señales al hígado,

Figura 4

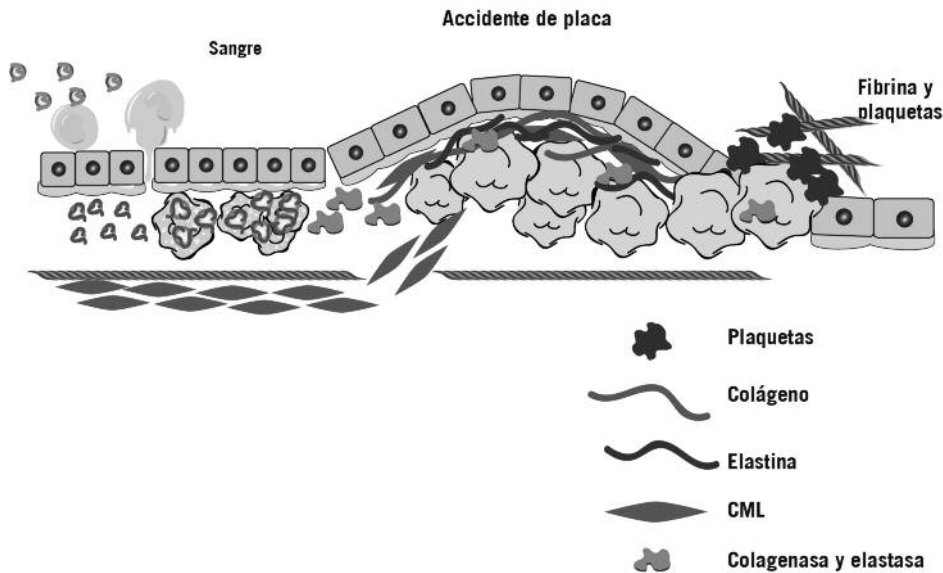
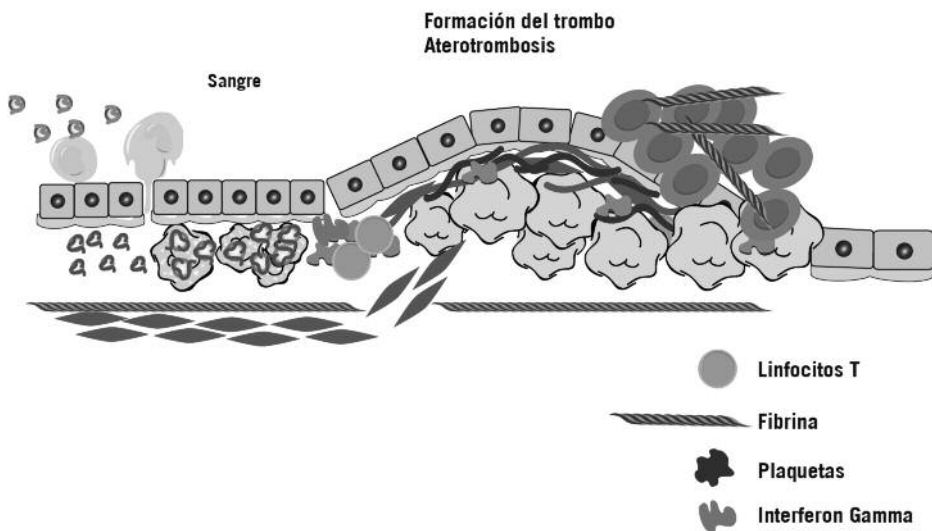


Figura 5



que preanunciarán la posible complicación de las placas. Este órgano producirá en respuesta reactantes de fase aguda y Proteína C Reactiva (PCRus), detectables por técnicas de laboratorio

En determinado momento, por los cambios mencionados en las placas, a los que se sumarán las modificaciones reológicas (flujo turbulento), podrá producirse la *ruptura de la placa*, conocida también como *accidente de placa*. Este es el preciso momento de la transformación del proceso de aterosclerosis, con el que se vivió muchos años, en el de aterotrombosis, capaz de culminar en un evento cardiovascular, como un infarto agudo de miocardio, un accidente cerebro vascular, una obstrucción arterial periférica o bien arritmias graves o aún la muerte repentina de una persona.

En el momento en que la superficie de la placa se lesiona, pueden tener lugar distintos procesos fisiopatológicos. A veces las lesiones son pequeñas y pueden curar con posterior endotelización, aunque con incremento del tamaño de la placa.

En otros caso cuando el daño es importante entrará en contacto con la sangre el FT, el core lipídico y los detritus apoptóticos. Esto determinará el comienzo del proceso trombótico. El mecanismo que intentará detener esta lesión pasará por la activación y agregación plaquetaria, seguido por el

depósito de fibrina (coágulo blanco) (Figura 4) y el posterior atrapamiento de eritrocitos entre las mallas de fibrina (coágulo rojo) (Figura 5).

Debe tenerse presente que el FT es un elemento clave en la activación de la vía extrínseca de la coagulación, y que el endotelio disfuncional elabora mayores cantidades de PAI1 (inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1) que de tPA (activador tisular del plasminógeno), por lo que la tendencia a la formación de trombos se ve facilitada.

Se considera que varias son las condiciones que determinan la ruptura de la placa. Se sabe que a mayor tamaño del contenido lipídico del core, más chance de ruptura. Cuando dicho núcleo es de un 40% del volumen de la placa, el riesgo de complicación es alto.

También las características de la capa fibrosa, la intensidad del proceso inflamatorio y el daño permanente del jet de sangre y su turbulencia sobre la superficie de la placa (en especial en los denominados "hombros") tienen gran importancia.

En resumen, puede decirse que el ser humano tiene la edad de sus arterias, y que del modo en que haya convivido con sus factores de riesgo y su estilo de vida dependerá el pasaje de aterosclerosis a aterotrombosis.

Lecturas sugeridas

- Blasi C. The autoimmune origin of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;201:17-32.
 - Brown M, Golstein J. Lipoprotein metabolism in the macrophage. Implications for cholesterol deposition in atherogenesis. *Ann Review Biochem* 1983; 52: 223-61.
 - Campbell J, Campbell G. The role of smooth muscle cells in atherogenesis. *Curr Opin in Lipidol* 1994; 5: 323-30.
 - Di Coleto P, Soyombo A. The role of the endothelium in atherogenesis. *Curr Opin in Lipidol* 1993; 4: 364-72.
 - Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: 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;106:3143-3421.
 - Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part I). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
 - Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Part II). *N Engl J Med* 1992; 326: 310-318.
 - Hansson G, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a doubled edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006;6:508-18.
 - Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
 - Libby P, Clinton S. The role of macrophages in atherogenesis. *Curr Opin in Lipidol* 1993; 4: 355-63.
 - Libby P, Geng Y, Aikawa M, Schoenbeck U. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin in Lipidol* 1996; 7: 330-5.
 - Luscher M, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* 1995; 118: 81-90.
 - Moore K, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell* 2011;145:341-55.
 - Russell R. Atherosclerosis - An inflammatory disease". *New Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
 - Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D. Atherosclerosis: enfermedad inflamatoria y autoimmune. *Trends in Immunol* 2001; 22:180-1.
 - Stein O, Stein Y. Smooth muscle cells and atherosclerosis. *Curr Opin in Lipidol* 1995; 8: 269-74.
 - Steinberg D, Parthasarathy S, Crew T, Khoo J, Witztum J. Beyond cholesterol: modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
 - Tabas I, Williams K, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;116:1832-44.
 - Virmani R, Burke A, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-C18.
 - Witztum J, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-92.
 - Ylä-Herttuala S, Häkkinen T, Leppänen P, Pakkanen T. Oxidized low-density lipoproteins and atherosclerosis. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 2000; 3 (2), 87-88.
 - Yokota T, Hansoon G. Immunological mechanisms in atherosclerosis. *J Int Med* 1995; 238: 479-89.
-

Inflamación y aterogénesis

Ezequiel Zaidel

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en el mundo. Este fenómeno ocurre tanto en países desarrollados como en países de bajos recursos, y tanto en zonas urbanas como rurales. Es por ello que se hizo imperioso detectar los factores predisponentes. La aterosclerosis sistémica es uno de sus principales determinantes, por lo que la ciencia ha tratado de reconocer en las últimas décadas los mecanismos fisiopatológicos que la desencadenan. Una de las teorías aceptadas en la actualidad es la presencia de actividad inflamatoria tanto como génesis o como consecuencia de la aterosclerosis (Figura 1). Se revisarán aquí los mecanismos de la inflamación, el vínculo con la aterosclerosis, y las potenciales dianas terapéuticas.

Inflamación y aterosclerosis

La inflamación puede ser provocada por noxas agudas, como una infección bacteriana o un traumatismo, o por noxas crónicas, como las enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas, la obesidad y el síndrome metabólico. Se describen a continuación los biomarcadores y las etiologías.

Biomarcadores

Proviene de diferentes células de los sistemas inmune y hematológico.

- Monocitos/Macrófagos: proteasas, especies reactivas del oxígeno, óxido nítrico, factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquina-1 (IL-1), factor transformante beta (TGF- β), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

- Células dendríticas: moléculas del antígeno de histocompatibilidad (HLA), antígeno CD40.

- Mastocitos: histamina, leucotrienos, quimasa, triptasa, interleuquina-6 (IL-6), interferón gamma.

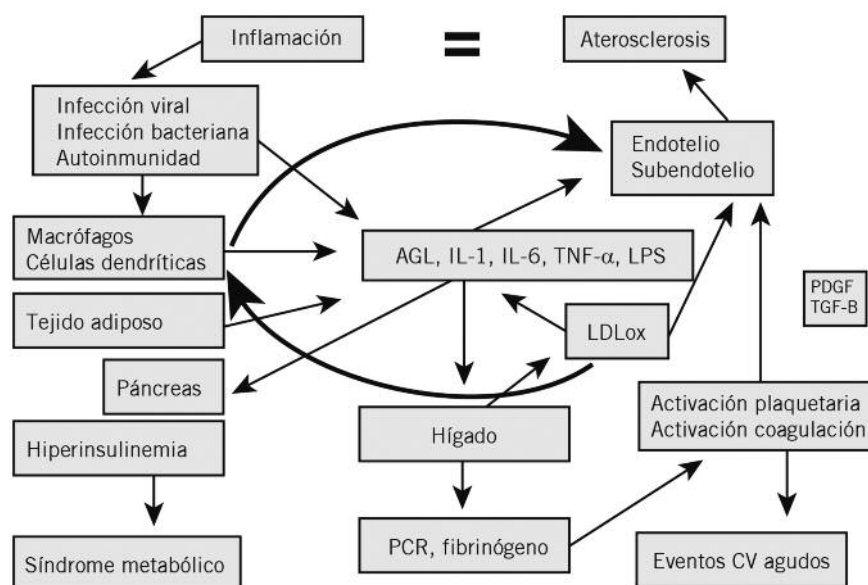
- Plaquetas activadas: CD40 ligando, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), TGF- β .

- Hepatocitos: fibrinógeno, proteína C reactiva.

- Adipocitos: inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), IL-1, IL-6, TNF- α , leptina.

Paul Ridker, uno de los principales investigadores de la teoría inflamatoria relacionada con la aterosclerosis, evaluó en diversos ensayos clínicos el poder predictivo de cada uno de los biomarcadores. En una publicación en *New England Journal of Medicine* en el 2000, comparó a diversos marcadores: proteína C reactiva (PCR ultrasensible -PCRus), amiloide A sérico, molécula de adhesión soluble intracelular ICAM-1, IL-6, colesterol total, LDL, HDL, Apo A1, Apo B100, lipoproteína A, el índice de

Figura 1



Castelli, y la homocisteína. La mayoría de ellos demostraron una correlación con la aparición de eventos cardiovasculares, pero el de mayor poder predictivo fue la PCRus. Posteriormente se reconfirmó dicho poder predictivo en el estudio ARIC, del mismo autor, al comparar PCRus con otros biomarcadores como IL-6 y receptor soluble de TNF- α .

Fisiopatología y etiologías de inflamación – aterogénesis

Infección viral – bacteriana

En estudios pequeños con histopatología e inmunoquímica se detectó la presencia de chlamydias en las placas coronarias, pero estos hallazgos no se validaron en cohortes grandes. Más adelante se planteará el efecto de los antibióticos para reducir el riesgo de eventos coronarios. Por otro lado, existe una clara correlación entre las infecciones respiratorias y la aparición de eventos cardiovasculares agudos, relacionados con una inflamación sistémica

aguda, aumento del gasto cardíaco, del estrés de cizallamiento sobre la placa aterosclerótica (*shear stress*), hipoxemia con disfunción endotelial, y activación de elementos protrombóticos. El tratamiento de la gripe por el virus de la influenza como de la neumonía por *streptococcus pneumoniae* demostró reducir eventos cardiovasculares (ver sección tratamientos).

Autoinmunidad

Los pacientes con enfermedades autoinmunes presentan un estado inflamatorio sistémico, con el potencial desarrollo de placas ateroscleróticas y eventos cardiovasculares. La mayor evidencia proviene de estudios de pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide (un ensayo clínico demostró una mayor tasa de aterosclerosis carotídea y difusa en dichos pacientes comparados con controles sin enfermedades autoinmunes). Por otro lado, en las vasculitis existe inflamación sistémica

ca y daño directo vascular que puede llevar a aneurismas y oclusiones de grandes o pequeños vasos y engrosamiento subendotelial, pero no se presentaría como las típicas placas ateroscleróticas. Finalmente, investigaciones recientes describen que la aterosclerosis en sí misma sería un proceso autoinmune (descrito en el siguiente apartado).

LDL oxidada y proteínas de choque térmico

Las LDLox y las HSP (*Heat Shock Proteins*, proteínas de choque térmico) podrían funcionar como antígenos, y unidos a la beta-2 glicoproteína, serían “atacados” por autoanticuerpos. Dicha teoría resalta que la aterosclerosis sería una enfermedad autoinmune. Se describió en plasma de pacientes con aterosclerosis la presencia de autoanticuerpos anti LDLox. Por otro lado, las LDL oxidadas, pequeñas y densas, son captadas por receptores “basureros” o *scavengers* de los macrófagos, y la unión al receptor activa diversas cascadas de segundos mensajeros inflamatorios, oxidativos, y trombogénicos. Como se describe en el capítulo 2, los monocitos migran y se transforman en macrófagos activados, que se acumulan en el subendotelio y acumulan cada vez más lípidos (se transforman en células espumosas o *foam cells*) y a través de quimoquinas endócrinas o parácrinas atraen a otras células inmunológicas como las células dendríticas, los linfocitos T y B (los cuales secretan sustancias descritas en el apartado “biomarcadores”).

Uno de los principales mecanismos propuestos en el vínculo inflamación-aterosclerosis es el que se refiere a que la LDL inicia la inflamación. Uno de los componentes de las LDL es la ApoB100, y las moléculas de LDL que se acumulan en la íntima de los vasos se unen a los proteoglicanos de la matriz extracelular mediante

puentes iónicos. Las mieloperoxidasas y lipooxigenasas, así como las especies reactivas del oxígeno, oxidan al LDL. Los fosfolípidos oxidados y truncados activan a las células endoteliales y a los macrófagos, a través de las vías de señalización Jak-STAT, y de los receptores tipo Toll (TLR). La oxidación de las LDL provoca alteraciones en la carga, el tamaño, y el contenido de lípidos, entre otras modificaciones. La oxidación de los residuos lisilo es inmunogénica, y se demostró que la inoculación de anticuerpos dirigidos a dichos residuos tendría un efecto antiaterosclerótico. Estos anticuerpos también reaccionan contra los residuos de fosfocolina del *streptococcus pneumoniae*, lo cual podría atribuirse al fenómeno de mimetismo molecular. La activación de las células endoteliales provoca la expresión de moléculas de adhesión como la E selectina y VCAM-1 en la superficie endotelial. Esto actúa en conjunto con ciertas quimioquinas como CCL2, CCL5, CXCL10 y CX3CL1, que atraen a los macrófagos, células dendríticas, y linfocitos T hacia la íntima. Los monocitos son activados por el factor estimulante de macrófagos sintetizado por las células endoteliales, para convertirse en macrófagos, y estos realizan una regulación en más de los receptores basureros o *scavengers* capaces de endocitar a las LDLox como se mencionó previamente. Las células dendríticas por su parte, habitualmente silencian a las células T; sin embargo, cuando por diversas vías de señalización en la aterosclerosis se activan las células dendríticas pasan a activar la inmunidad adaptativa. Los linfocitos T son reclutados de manera similar a los macrófagos, pero en menor cantidad. Los mastocitos y linfocitos T no se encuentran en las placas ateroscleróticas. Con los receptores *scavengers* y Toll, se demuestra el rol principal que

tiene la inmunidad innata. Secundariamente se expresa la inmunidad adaptativa, y los linfocitos T CD4 serían responsables de varios de los efectos observados, aunque también se detectan células T CD8, y la citoquina patrón de los linfocitos T helper 1, el interferón gamma, que se encuentra presente en placas ateroscleróticas.

Periodontitis

Fue reconocida más recientemente como un marcador de inflamación sistémica y predictor de la aparición de eventos cardiovasculares (coronarios, carotídeos y ACV). Los mecanismos fisiopatológicos propuestos son la invasión del endotelio coronario por microorganismos orales (se halló en cultivos de endarterectomías coronarias, ARN de *porphyromonas gingivalis*, *porphyromonas gingivalis*, *aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *prevotella* intermedia, *fusobacterium nucleatum*, y *tannerella forsythia*), los efectos dañinos de los biomarcadores inflamatorios (se observó en periodontitis elevación de leucocitos y fibrinógeno), y el efecto que provocan ciertos microorganismos sobre el sistema hemostático, predisponiendo a la trombosis. Un estudio poblacional incluso relacionó la cantidad de piezas dentales faltantes en adultos con la prevalencia de eventos coronarios, hallando a dicho factor como un predictor incluso más fuerte que el nivel de colesterol LDL. Sin embargo, los resultados de una cohorte grande de individuos incluidos en el estudio americano NHANES 1 no demostraron una fuerza de asociación suficiente como para considerar a la periodontitis como un factor de riesgo cardiovascular mayor. Un gran limitante en los estudios que evaluaron la correlación entre periodontitis y eventos cardiovasculares fue el tiempo de seguimiento, el tiempo de perio-

donitis y el efecto de los tratamientos de la misma, así como las lesiones concomitantes (caries, lesiones periapicales, pericoronaritis, gingivitis). A pesar de la evidencia conflictiva, varios autores destacan que la relación entre la periodontitis y la aterogénesis cumple los criterios de causalidad propuestos por Bradford Hill (consistencia, fuerza de asociación, temporalidad, especificidad, dosis-efecto o gradiente biológico, y plausibilidad biológica). Una revisión más reciente sugiere que existe un daño inicial por la flora habitual, una invasión por patógenos, y finalmente una “subversión inmune” por la exposición reiterada a antígenos bacterianos, con activación del complemento y de los receptores Toll. Finalmente, una revisión y metanálisis reciente en Cochrane evaluó la evidencia acerca del tratamiento de la periodontitis, concluyendo que no existe una sólida evidencia acerca del beneficio del tratamiento de la periodontitis en la prevención de eventos cardiovasculares.

Resistencia a la insulina

Hace ya años que se describió al síndrome metabólico como consecuencia de la resistencia a la insulina. En dicho estado, existe un incremento en los marcadores de inflamación IL-1, IL-6, y TNF- α . También se describió que la inflamación sistémica es la que provocaría la insulinoresistencia.

En el nivel intracelular, el receptor de insulina presenta dos vías de señalización: la vía de la MAPKinas (con efectos genómicos) y la vía del IRS-1 (insulin receptor substrate-1) que se activa tras la fosforilación del IRS-1. Es la vía responsable de las acciones metabólicas de la insulina, como la movilización de vesículas que contienen GLUT 4 y FAT's (transportadores de membrana de ácidos grasos, *fatty acid transporters*) para la incorporación de glucosa y áci-

dos grasos, de la estimulación de la glucógeno sintasa, de la acumulación de triglicéridos y de la síntesis de proteínas, como la iNOS (óxido nítrico sintasa inducible).

Esta vía también es la que media los efectos antiinflamatorios de la insulina. En los últimos años se descubrieron efectos de la insulina mediante la inducción y supresión génica; uno de ellos es el efecto antiinflamatorio: la insulina suprime la expresión de factores nucleares proinflamatorios tales como el Egr-1 (*early growth response gene*), el AP-1 (*activation protein 1*), y el NFκB (*nuclear factor kappa B*), aumentando la expresión de IκB (*kappa B inhibitor*) y, al parecer, actuando sobre los macrófagos, inhibiría en consecuencia la expresión de interleuquinas 1 y 6, así como de TNF-α. Así, la insulinoresistencia lleva a un estado proinflamatorio sistémico, con efectos a nivel del endotelio (menor producción de óxido nítrico), de la placa aterosclerótica (síntesis de citoquinas, de moléculas de adhesión y activación de monocitos), y del tejido adiposo (síntesis de citoquinas). La fosforilación inhibitoria del IRS-1 en residuos serina sería uno de los pasos clave en la relación insulinoresistencia-inflamación, ya que se inhibe tanto la fosforilación en residuos tirosina como la unión del IRS-1 al receptor de insulina.

Como consecuencia, ante un estímulo hiperglucémico, la liberación habitual de insulina no será suficiente para movilizar los GLUT e incorporar la glucosa a las células y, como consecuencia, se desarrollará una hiperinsulinemia. La fosforilación inhibitoria en el residuo serina 307 sería el paso inicial de la insulinoresistencia. Los responsables de la fosforilación inhibitoria son tres serina/treonina quinasas: JNK, IKκB, y PKCθ. La JNK (c-Jun NH2-terminal quinasa) pertenece a la familia de las MAP

(*Mytogen activator and proliferator*) quinasas, y es activada por ácidos grasos libres, TNF-α, así como por estrés del retículo endoplasmático. Por otro lado, el IKκB (quinasa inhibidora del IκB) además de producir la fosforilación inhibitoria de IRS-1, fosforila inhibitoriamente al IκB, permitiendo la acción del NFκB, que induce la expresión de TNF-α, IL-1 e IL-6.

Finalmente, la PKCθ (proteína quinasa C theta) presenta una expresión inducida durante la hiperlipemia mediante el DAG (Diacilglicerol) y el AcilCoA. Además de los ácidos grasos libres y el TNF-α, ciertas hormonas tendrían la capacidad de inducir estas quinasas y, de esta manera generar insulinoresistencia. Entre ellas podemos nombrar al lactógeno placentario, la prolactina, la somatotrofina (GH) y la leptina (todas ellas con estructura similar, de tipo citoquina dimérica), la resistina, la progesterona y los glucocorticoides. El tejido adiposo es fuente de marcadores inflamatorios, tales como el TNF-α (responsable de insulinoresistencia), el PAI-1 (proaterosclerótico), la leptina (estimula el sistema inmune y eleva la presión arterial), las IL-1 y 6 (inducen en el nivel hepático a los reactantes de fase aguda como el fibrinógeno y la proteína C reactiva, marcadores de riesgo cardiovascular), y el angiotensinógeno. Por ello, el tejido adiposo es clave en la fisiopatología del síndrome metabólico y del vínculo inflamación-insulinoresistencia-aterogénesis.

Evidencias de la presencia de inflamación en el síndrome coronario agudo

Infiltrados inflamatorios en las coronarias

Un estudio relevante fue realizado en Argentina, donde se evaluaron por necropsia todas las arterias coronarias de 58 pacientes que habían fallecido en dicho centro por un infarto agudo de miocardio.

Los autores describen que en las arterias no relacionadas con el infarto se hallaron tanto accidentes de placa como infiltrados inflamatorios. Se observaron en diversos estudios la presencia fundamentalmente de linfocitos T activados, pero también neutrófilos y macrófagos.

Microorganismos en las placas

Se han descrito previamente, en reportes de casos y series pequeñas, la presencia de bacilos gram negativos, chlamydias, bacterias de la cavidad bucal, así como anticuerpos en sangre elevados de citomegalovirus. Sin embargo, en la actualidad no se reconoce un único microorganismo como el responsable de todos los eventos cardiovasculares, ni se acepta que todos los accidentes de placa sean provocados por bacterias o virus.

Termografía de la placa coronaria

Su fundamento es el mencionado previamente, la aterosclerosis se acompaña de inflamación: las placas vulnerables presentan incremento en la actividad macrofágica con aumento del metabolismo e inflamación. Los macrófagos activados podrían producir energía térmica, detectable con técnicas como la termografía infrarroja o por termistor. En un estudio en pacientes con eventos coronarios agudos se detectó una temperatura basal 1.5 °C mayor que en las arterias coronarias sanas.

Dianas terapéuticas en la relación inflamación-aterosclerosis

Se desarrollan en este segmento los fármacos dirigidos a modular la inflamación en pacientes que tuvieron eventos cardiovasculares (Tabla 1).

Antibióticos

Fueron evaluados diferentes esquemas antibióticos para la prevención primaria o secundaria, principalmente de eventos coronarios. Los ensayos clínicos se desarrollaron luego de la aparición de estudios que demostraron la presencia de chlamydias en las placas coronarias. Uno de ellos fue la roxitromicina (estudio ROXIS, Lancet 2005) y el otro fue el ACADEMIC (con azitromicina, Circulation 1999), presentando resultados desalentadores en ambos casos.

Vacunas dirigidas a gérmenes patógenos

Como se describió previamente, las infecciones respiratorias por virus o bacterias provocan activación de la cascada inflamatoria, predisponiendo a los accidentes de placa y la trombosis. Es por ello que se han diseñado ensayos clínicos, que demostraron la eficacia de la vacuna antigripal y de la vacuna antineumocócica no solo en la reducción de infecciones sino de nuevos eventos cardiovasculares. Con la vacunación antigripal, tres estudios relevantes fueron publicados: FLUVACS, FLUCAD, y el de Phrommintikul, con resultados positivos en cuanto a reducción de recurrencia isquémica en pacientes con enfermedad coronaria. Por su parte, estudios pequeños con la vacuna antineumocócica demostraron reducción de eventos, y finalmente la doble vacunación (antigripal y antineumocócica) se asoció con reducción de la mortalidad, de las hospitalizaciones y de todos los eventos isquémicos en una cohorte grande de adultos > 65 años en Hong Kong (Hung y col).

Inmunomoduladores y vacunas

Se describen a continuación todos los tratamientos evaluados para modular la respuesta inflamatoria como mecanismo de reducción de eventos cardiovasculares:

Tabla

Fármaco	Mecanismo de acción
Veliflapon	Inhibe la proteína activadora de lipooxigenasa.
Montelukast	Inhibe al receptor tipo 1 de leucotrienos.
Terutroban	Inhibe al receptor de tromboxanos.
Varespladib	Inhibe a la fosfolipasa A2 soluble (aumentó el riesgo de eventos).
Darapladib	Inhibe a la fosfolipasa A2 unida a lipoproteínas (Lp-PLA2), efectos neutrales.
Estatinas	Inhiben a la HMG-CoA reductasa.
MLN1202	Anticuerpo monoclonal que bloquea la unión de MCP-1 al receptor de monocitos CCR-2.
Ustekinumab y briakinumab	Anticuerpos monoclonales anti subunidad p40 de la IL-12 y 23.
Canakinumab	Anticuerpo monoclonal neutralizante de la IL-1.
Infliximab y Adalimumab	Anticuerpos monoclonales anti TNF.
Etanercept	Bloquea el receptor de TNF.
Allopurinol	Inhibe la xantino oxidasa.
Colchicina	Inhibe polimerización de microtúbulos.
Metotrexato	Antagonista del ácido fólico. Suprime linfocitos T, metaloproteasas de matriz y liberación de citoquinas.
Sirolimus, Everolimus, Zotarolimus	Suprimen linfocitos T. Administrados en los stents coronarios.

- **AINES y corticoides:** se utilizaron a dosis altas en pacientes con enfermedades reumatológicas. Si bien provocan reducción de los marcadores inflamatorios, no se pudo demostrar un claro beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares por el incremento en los sangrados, principalmente en el nivel gastrointestinal. Por otro lado, el efecto dañino sobre la circulación renal, con inhibición de prostaglandinas y desarrollo de hipertensión, predisponen a la aparición de eventos. Las dosis de aspirina recomendadas en la actualidad para prevenir eventos cardiovasculares en pacientes en riesgo son muy bajas, entre 75 y 200 mg al día. Esas dosis no son “antiinflamatorias” pero sí “antitrombóticas”, ya que logran inhibir totalmente a las ciclooxigenasa plaquetaria (en la circulación portal), aunque la canti-

dad de ácido acetilsalicílico que atraviesa el hígado y llega a cumplir funciones sistémicas es ínfima.

- **Metotrexato:** a bajas dosis presenta efecto inmunosupresor, mediante el receptor de adenosina A2a, el incremento de los niveles de AMPcíclico, y la supresión de la proliferación de linfocitos T. Además, reduce la expresión de diversas proteínas de adhesión, de ciclooxigenasas y lipooxigenasas, y modula la expresión citoquinas y metaloproteasas de la matriz extracelular. La información acerca de sus efectos cardiovasculares es retrospectiva y proviene de pacientes en tratamiento por artritis reumatoide, donde el metotrexato se asoció con una reducción significativa de eventos cardiovasculares, de infarto de miocardio y de mortalidad de causa cardíaca. Se encuen-

tra en desarrollo un ensayo clínico para evaluar la eficacia de este fármaco en reducir eventos en pacientes diabéticos o con síndrome metabólico.

- **Colchicina:** se utiliza en patologías inflamatorias como la pericarditis y la gota. Al inhibir la polimerización de los microtúbulos, reduce la fosforilación de tirosina y la síntesis de leucotrieno B₄. La inhibición de la inflamación macrofágica provocada por cristales y de la secreción de IL-1B fueron los fundamentos para evaluar su papel como agente antiaterogénico. En estudios retrospectivos en pacientes con gota se demostró una reducción de eventos, y un ensayo clínico que utilizó dosis bajas de colchicina (0.5 mg/d) demostró reducción del riesgo relativo de eventos cardiovasculares de un 77%, pero se observó una gran tasa de efectos adversos.

- **Allopurinol:** se propuso su utilización dado que la xantino-oxidasa produce especies reactivas del oxígeno con potencial aterogénico, y se demostró una reducción de eventos en ciertos estudios; sin embargo, sus acciones en el nivel cardiaco dificultan la comprensión acerca de su rol como antiinflamatorio.

- **Inhibición del TNF:** se utilizan antagonistas TNF en diversas patologías reumatológicas. Los anticuerpos humanizados son el infliximab y el adalimumab, mientras que la proteína de fusión etanercept bloquea al receptor de TNF. Aún se encuentra bajo evaluación el papel de estos agentes biológicos en la reducción de eventos.

- **Inhibición de la IL-1:** se utilizan anticuerpos monoclonales neutralizantes de la IL-1 en otras patologías (canakinumab), y actualmente se encuentra en evaluación en un ensayo clínico a gran escala para analizar si reduce eventos cardiovasculares, ya que en estudios clínicos pequeños había

demostrado reducir los niveles de PCR y de otros marcadores inflamatorios.

- **Inhibición de la IL-12:** la subunidad p40 de la IL-12 es compartida con la IL-23, y su rol biológico es la diferenciación de linfocitos hacia T helper 1 o T helper 17. Los anticuerpos monoclonales ustekinumab y briakinumab se dirigen específicamente a la subunidad p40 y demostraron beneficios en pacientes con psoriasis. El uso de dichos agentes se asoció con efectos neutrales a negativos en la tasa de eventos cardiovasculares.

- **Quimioquinas:** la proteína quimiotáctica de monocitos MCP-1 es responsable del pasaje de los monocitos a las lesiones ateroescleróticas, mediante la unión al receptor CCR-2. Se desarrolló un anticuerpo monoclonal que bloquea la unión proteína receptor, y demostró reducir los niveles de PCR en modelos murinos.

- **Inhibidores de las fosfolipasas:** la fosfolipasa A2 secretada o soluble provoca hidrólisis de la fosfatidilcolina de las LDL. Un antagonista de las mismas, el varespladib, demostró reducción de LDL y de parámetros inflamatorios, pero un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con síndromes coronarios agudos tuvo que interrumpirse por el aumento de eventos. La fosfolipasa A2 unida a lipoproteínas (LpPLA2) es un marcador de riesgo cardiovascular, y un antagonista llamado darapladib, no demostró beneficios clínicos.

- **Antagonistas de leucotrienos:** fueron evaluados los antagonistas de receptores y de diversos mediadores, con efectos antiinflamatorios pero sin resultados concretos antiaterogénicos.

- **Moduladores de la señalización de la MAPK:** dilmapiomod y losmapimod son antagonistas de la p38-MAPKinasa, que es uno de los efectores nucleares de las interleuqui-

nas 1 y 6 y del TNF, así como de las prostaglandinas. Se encuentran bajo investigación.

- **Inhibición de fosfodiesterasas:** bloquear la hidrólisis del AMPc o del GMPc podría presentar efectos antiinflamatorios beneficiosos. El cilostazol bloquea la fosfodiesterasa 3 y demostró efectos antiinflamatorios y retraso en la reestenosis en pacientes con enfermedad vascular periférica. El roflumilast es inhibidor de la fosfodiesterasa 4 que se encuentra en evaluación. Los antagonistas de la fosfodiesterasa 5 que se usan para la hipertensión pulmonar y la disfunción eréctil, demostraron efectos antioxidantes y dadores de óxido nítrico.

- **Vacunas:** se propuso la inmunización pasiva con IgG1 humana recombinante anti LDLox; estudios animales demostraron efectos positivos en (regresión de lesiones ateroscleróticas). También se evaluó la utilización de vacunación con anticuerpos contra la fosforilcolina (la zona oxidada de las LDLox, y además idéntica estructuralmente a un epitope del *streptococcus pneumoniae*); en modelos murinos demostró evitar la progresión de las placas ateroscleróticas. Finalmente se evaluaron la administración de vacunas dirigidas a LDL oxidada, LDL modificada con malondialdehído y la proteína de choque térmico HSP 65, todos con resultados positivos en modelos murinos y conejos, donde se observó que también la vacuna BCG presenta efectos antiinflamatorios. Se encuentra en evaluación una vacuna dirigida directamente a las LDL.

Estatinas y PCR

El estudio Jupiter seleccionó pacientes de riesgo cardiovascular moderado, pero con presencia de PCRus elevada. Los aleatorizó a recibir rosuvastatina o placebo, y demostró una franca reducción de los even-

tos cardiovasculares en el grupo de tratamiento activo. Dichos beneficios fueron independientes del nivel de colesterol LDL alcanzado. Ese estudio analizó dos aspectos. Por un lado, la presencia de PCRus como marcador de riesgo (si bien fue criticado por no contar con un grupo de pacientes con PCR normal) y, por otro, los beneficios de la rosuvastatina en pacientes no considerados previamente para el tratamiento con estatinas. Los beneficios se atribuyeron tanto al descenso del LDLc como a efectos pleiotrópicos, principalmente antiinflamatorios, pero también antioxidantes y anti-trombóticos, como se ven en los capítulos respectivos. Dicho ensayo clínico fue una de las piedras fundamentales para el uso de estatinas en prevención primaria, y jerarquizó el interjuego aterogénesis-inflamación.

Dispositivos intracoronarios liberadores de fármacos

Hace aproximadamente dos décadas se inició el desarrollo de stents recubiertos con biofilms de fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores. La ciclosporina fue uno de los primeros en utilizarse, ya que inhibe a los linfocitos T y además la proliferación de las células musculares lisas, con lo que se logró evitar la reestenosis de los stents. Posteriormente se incorporaron a la terapéutica la rapamicina, el everolimus y el zotarolimus, se desarrollaron stents de diferentes características técnicas, polímeros biodegradables, y balón recubierto con drogas, y se extendió su indicación no solo a las arterias coronarias sino a otros vasos.

Conclusiones

A lo largo de este capítulo revisamos el interjuego entre la aterogénesis, la inflamación, los lípidos, la trombosis y los eventos cardiovasculares. La investigación básica

pudo demostrar muchos de los mecanismos biológicos, pero aún queda mucho más por comprender. En función de los datos provistos por investigaciones clínicas, es posible que sean muchas las causas que incrementen los biomarcadores inflamatorios (infecciones, autoinmunidad, las propias LDL), y en la actualidad parece ser útil el análisis de algunos de los biomarcadores como la PCR ultrasensible para predecir la aparición de eventos cardiovasculares.

Entre los diversos y muy heterogéneos tratamientos propuestos para modular la inflamación/aterogénesis, los que mayor evidencia de beneficio presentaron fueron las estatinas y la vacunación contra la gripe y el neumococo. Dichos tratamientos deberían ser administrados en los grupos de riesgo para reducir aún más los eventos cardiovasculares, que siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo.

Lecturas sugeridas

- Aguirre, V. The C-Jun Nh (2)-Terminal Kinase Promotes Insulin Resistance During Association With Insulin Receptor Substrate-1 And Phosphorylation Of Ser(307). *J. Biol. Chem.* 2000;275: 9047-9054.
 - Aljada A, Ghanim H, Mohanty P et al. Insulin Inhibits The Pro-Inflammatory Transcription Factor Early Growth Response Gene-1 (Egr)-1 Expression In Mononuclear Cells (Mnc) And Reduces Plasma.
 - Arkan, M.C. Ikk-Beta Links Inflammation To Obesity-Induced Insulin Resistance. *Nat Med.* 2005;11:191-198.
 - Beck Jd, Offenbacher S, Williams R, et al. Periodontitis: A Risk Factor For Coronary Heart Disease? *Ann Periodontol.* 1998;3:127-141.
 - Caplan Jd, Waxman S, Nesto Rw, Muller Je. Near-Infrared Spectroscopy For The Detection Of Vulnerable Coronary Artery Plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 92-6.
 - Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al. Insulin Inhibits Intranuclear Nuclear Factor Kappab And Stimulates Ikappab In Mononuclear Cells In Obese Subjects: Evidence For An Anti-Inflammatory Effect? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3257-3265.
 - Ferrari R, Zaidel, E. Insulinorresistencia E Inflamación: Implicancias Fisiopatológicas Y Terapéuticas.: *Farmacología Cardiovascular.* 2006;6: 10-13.
 - Hajishengallis G. Periodontitis: From Microbial Immune Subversion To Systemic Inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015 Jan; 15(1): 30-44.
 - Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. Irs-1-Mediated Inhibition Of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity In Tnf-Alpha- And Obesity- Induced Insulin Resistance. *Science.* 1996;271: 665- 668.
 - Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman Bm. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha: Direct Role In Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science.* 1993;259:87-91.
 - Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C et al. Periodontal Disease And Coronary Heart Disease Risk *JAMA.* 2000;284:1406-1410.
 - Hung IF, Leung AY, Chu DW, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Disease* 2010; 51 (9): 1007-1016.
 - Li C1, Lv Z, Shi Z et al. Periodontal Therapy For The Management Of Cardiovascular Disease In Patients With Chronic Periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 15;8.
 - Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, et al. Oxidative Modification Of Low-Density Lipoprotein And Immune Regulation Of Atherosclerosis. *Progr Lipid Res* 2006;45:466-86.
 - Ozcan, U. Endoplasmic Reticulum Stress Links Obesity, Insulin Action, And Type 2 Diabetes. *Science.* 2004;306: 457-461.
 - Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-Reactive Protein, Interleukin 6, And Risk Of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Med Assoc.* 2001;286:327-334.
 - Sarmiento R, Blanco F, Parisi C et al. Actividad Inflamatoria En Múltiples Placas Ateroscleróticas En Pacientes Fallecidos Por Infarto Agudo De Miocardio. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:81-87.
 - Rodríguez-Granillo GA, Regar E, Schaack JA, Serruys PW. Nuevas Tendencias En La Evaluación De La Placa Vulnerable Mediante Técnicas De Cateterismo. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1197-206.
 - Schmitz-Peiffer, C. Protein Kinase C And Lipid-Induced Insulin Resistance In Skeletal Muscle. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002;967: 146-157.
-

Nutrición y dislipemias

Gerardo Damián Elikir

Introducción

La necesidad de comer es un hecho biológico evidente. La forma de saciar esta necesidad es el resultado de diversos factores biológicos, ecológico-demográficos, tecnológico-económicos, sociopolíticos y culturales y determina la influencia de la alimentación sobre nuestra fisiología y la aparición de enfermedades. Frente a las antiquísimas teorías grecorromanas de la influencia de los miasmas (emanaciones fétidas) y la alteración de los humores (flema, bilis amarilla, bilis negra y sangre), el reconocimiento cabal de la contribución de los trastornos de la alimentación al origen de las enfermedades se ha puesto de manifiesto “recién” en los últimos dos siglos.

Por un lado, los alimentos pueden generar enfermedades por contener o vehicular agentes dañinos, no solo biológicos, dando lugar a toxoinfecciones alimentarias (shigella, hepatitis A, etc.), sino también químicos (aditivos, sodio), físicos (isótopos radiactivos), tóxicos, tanto naturales (flavotoxina) como artificiales (pesticidas) y, además, pueden dar origen a alergias. Por otro lado, en lo concerniente a las enfermedades metabólicas más importantes, los trastornos alimentarios pueden deteriorar la salud actuando en dos sentidos muy diferentes: por carencias y por excesos.

La malnutrición carencial puede ocurrir cuando no hay suficientes alimentos y

recursos para proveer de alimentos a la población: las hambrunas fueron frecuentes durante la Edad Media y todavía hoy la desnutrición calórica-proteica y el kwashiorkor siguen demandando soluciones eficaces. También puede ocurrir cuando existen carencias de un elemento esencial, como en los casos de escorbuto, beri beri, pelagra y otras, identificadas a partir trabajos epidemiológicos clásicos sobre carencias específicas de nutrientes.

La malnutrición por exceso ganó lugar recientemente como causa de enfermedades, por alteración de la cantidad, ocasionando obesidad, y de la calidad, afectando la armonía y la adecuación de la dieta (Tabla 1).

Los alimentos pueden causar enfermedades, pero también curarlas. El enfoque nutricional de las dislipemias es una pieza clave de las modificaciones terapéuticas que podemos implementar para corregir las alteraciones lipídicas presentes en nuestros pacientes. Comencemos por identificar el problema.

¿Somos lo que comemos?

Es conocido desde hace muchos años que una inadecuada nutrición es un factor importante en la génesis de la aterosclerosis a través de su influencia sobre los distintos factores de riesgo cardiovascular, como dislipidemias, obesidad, hipertensión

arterial y otros factores menos conocidos. Por ello resulta de gran importancia la implementación de un patrón alimentario saludable.

Pero, además, existe un interjuego entre los factores externos y los determinantes genéticos y está bien establecido que ocurren interacciones gen-ambiente y modificaciones epigenéticas que modulan la influencia que la alimentación ejerce sobre la salud. Como ejemplo de esto, las personas que portan ambos alelos de la isoforma 4 en el gen de la apoproteína E ven aumentados sus niveles de colesterol plasmático cuando consumen una dieta rica en colesterol, y este efecto es cuantitativamente mayor que en las personas que presentan otros fenotipos de ApoE. Un interjuego similar ocurre en la sitosterolemia, la cual se expresa cuando sujetos con mutaciones en los transportadores ATPG5/G8 consumen esteroides vegetales en su alimentación habitual (ver capítulo 1: “Metabolismo de

las lipoproteínas plasmáticas” y 8: “Uso racional de fármacos de acción intestinal”). Seguramente, en un futuro la nutrigenómica permitirá la individualización de las recomendaciones nutricionales, tomando en cuenta los factores de susceptibilidad individual.

Nutrientes y alimentos

Los nutrientes de mayor influencia sobre el perfil lipídico son las grasas y desde el punto de vista nutricional incluimos aquí a los ácidos grasos y al colesterol.

Ácidos grasos

Los ácidos grasos (AG) son un grupo de compuestos orgánicos de gran importancia biológica, denominados así por la presencia de un grupo químico orgánico ácido y una untuosidad característica otorgada por la larga cadena lateral. Tienen funciones energéticas y estructurales y algunos son precursores de compuestos biológicos, como los eicosanoides, con importantes

Tabla 1

Las leyes de la alimentación (Pedro Escudero)

Ley de la cantidad: lo fundamental es comer lo suficiente, en cuanto a calorías y nutrientes, dependiendo de las características de cada persona. De acuerdo con la edad, sexo, talla, peso y la actividad que desarrolla se requiere de un aporte calórico específico. Si no se cumple esta ley, la alimentación es insuficiente o excesiva.
Ley de la calidad: todo plan debe ser completo en su composición, esto es, que debe aportar hidratos de carbono, proteínas, grasas, vitaminas y minerales. El valor calórico total debe tener una distribución adecuada y tener en cuenta, además, los alimentos protectores. Si no se cumple con esta ley se dice que estamos teniendo una alimentación carente, pero si se cumple tenemos una alimentación completa.
Ley de la armonía: esta ley se refiere a la relación de proporcionalidad entre los distintos nutrientes: carbohidratos 50-60%, proteína 10-20% y 30% de grasas. La alimentación que no cuenta con esta condición, es disarmónica.
Ley de la adecuación: la alimentación se debe adecuar al momento biológico, a los gustos y hábitos de las personas, a su situación socio-económica y a la/s patología/s que pueda presentar. Ley que debe aplicarse a todas las personas, en todo momento biológico, en enfermedad o salud. Fuera de esta ley, la alimentación es inadecuada o incorrecta.

funciones de señalización. Aquellos AG que el organismo no puede sintetizar y debe obtenerlos de los alimentos se consideran “esenciales”.

La longitud y el tipo de enlaces de la cadena de átomos de carbono determina las propiedades de los diferentes ácidos grasos. Se denominan saturados aquellos compuestos cuya cadena lateral no tiene dobles enlaces y está “saturado” de átomos de hidrógeno. La rigidez de estas moléculas hace que sean prácticamente sólidos a temperatura ambiente (cera, sebo).

Los ácidos grasos saturados (AGS) provienen de alimentos como los embutidos, la manteca y la grasa de las carnes y de aceites como el de palma o coco e incrementan los niveles de LDLc a través de una disminución de la expresión del receptor de LDL y, en menor medida, los de HDLc (Tabla 2). Por cada aumento de 1% del valor calórico total (VCT) en la ingesta de AGS, LDLc aumenta 1,5% y HDLc 0,5 mg / dL.

Los AG insaturados contienen uno (mono) o más (poli) dobles enlaces en su cadena lateral, son moléculas menos rígidas y, por ello, son fluidas (como aceite) a temperatura ambiente. Los monoinsaturados (AGMI) de importancia nutricional pertenecen a la serie omega 9 (el doble enlace está en el noveno carbono) y están representados principalmente por el ácido oleico, el cual se encuentran en el aceite de oliva y canola y en las nueces. A diferencia de los AGS, el ácido oleico no genera incremento de los niveles de LDLc y puede incrementar moderadamente el HDLc.

Los poliinsaturados (AGPI) omega 6 representados principalmente por el ácido linoleico se encuentran en los aceites de maíz y girasol y es un componente esencial de la dieta, pero su consumo excesivo se asocia con disminución de todas las fracciones lipídicas, incluyendo los niveles de

HDLc.

La serie omega 3 incluye diferentes compuestos de origen animal (peces de aguas frías y profundas: arenque, salmón, sardina, caballa) y vegetal (algas, semillas, frutos secos, aceites). Estos AG son de gran importancia biológica y la mayoría de ellos son esenciales. Los omega 3 de origen marino (DHA: ácido docosahexaenoico y EPA: ácido eicosapentaenoico) disminuyen significativamente los niveles de triglicéridos al reducir la secreción hepática de VLDL (ver capítulo 1) y tienen múltiples propiedades beneficiosas sobre el aparato cardiovascular (Tabla 3).

El ácido alfa linolénico (ALA) es obtenido de fuentes vegetales, principalmente semillas de chía, lino y canola, nueces y soja. En el organismo, una pequeña proporción del ALA (<5%) es convertido a EPA y DHA, no obstante el ALA tiene propiedades no relacionadas con su conversión en estos compuestos.

Los ácidos grasos trans (AGT) son una serie de compuestos representados principalmente por el ácido elaídico especialmente perjudiciales por su efecto sobre HDLc (disminución) y sobre el colesterol (aumento). Se considera que por cada 2% de incremento de su consumo el riesgo coronario aumenta 23%.

El ácido elaídico se produce naturalmente en el rumen de los animales herbívoros y podemos encontrarlo en pequeñas cantidades (0,5-1%) en carnes y leches. Además, los AGT son producidos a través de procesos industriales químicos y enzimáticos a los fines de obtener sustancias grasas de interés comercial con propiedades organolépticas apropiadas para la fabricación de productos alimenticios. Los encontramos en grasas parcialmente hidrogenadas, aceites refinados y productos derivados como son las margarinas, comidas rápidas, productos

Tabla 2

Efecto de diferentes nutrientes sobre el perfil lipídico

Grasas saturadas						
Nombre	Fórmula	Fuentes	Efecto			
			CT	TG	LDL	HDL
Colesterol	C ₂₇ H ₄₆ O	Carnes, lácteos, huevo, mariscos	↑↑	-	↑↑	↑
Esteárico	18:0	Manteca de cacao, mante- ca, grasa vacuna, coco	-	-	-	-
Palmítico	16:0	Manteca de cacao, grasa vacuna, lácteos, palma, coco	↑↑↑↑	-	↑↑↑↑	↑
Mirístico	14:0	Manteca, coco, palma	↑↑↑↑↑	-	↑↑↑↑↑	-
Láurico	12:0	Coco, manteca	↑↑	-	↑↑	-
AG de cadena media	8:0 y 10:0	Manteca	↑	↑	↑	-
Grasas monoinsaturadas						
Nombre	Fórmula	Fuentes	Efecto			
			CT	TG	LDL	HDL
Oleico	18:1, n-9 (cis)	Oliva, girasol, canola, soja, avellanas, almendras, palta	-	-	-	-
Elaídico	18:1, n-9 (trans)	Margarina y aceites parcialmente hidrogenados	↑↑	-	↑↑	↓
Grasas poliinsaturadas						
Nombre	Fórmula	Fuentes	Efecto			
			CT	TG	LDL	HDL
Linoleico	18:2, n-6	Girasol, maíz	↓	↓	↓	↓
Linolénico (ALA)	18:3, n-3	Semillas de chía y de lino	↓	↓↓↓	-	-
Timnodónico (icosapento, EPA)	20:5, n-3	Pescados, microalgas, bacterias (spirulina)				
Cervónico (doconexento, DHA)	22:6, n-3	Pescados, microalgas				
Carbohidratos						
Nombre	Fórmula	Fuentes	Efecto			
			CT	TG	LDL	HDL
Simples	(CH ₂ O) _n	Azúcares, bebidas	-	↑↑	-	↓
Complejos / fibra	Varía según el compuesto	Cereales integrales, legumbres, almidón	↓	-	↓	-
Alcohol	CH ₃ COOH	Bebidas	-	↑↑	-	↑

de pastelería y copetín, helados cremosos y sándwiches.

Colesterol

Contrariamente a lo establecido en décadas pasadas, el contenido de colesterol de los alimentos tiene poca influencia sobre el perfil lipídico. Además, los alimentos ricos en colesterol, como el seso y el hígado, no son alimentos de consumo masivo por lo que su contribución no es significativa. Con respecto al huevo y los mariscos, si bien tienen un contenido elevado de colesterol, el mismo solo es absorbido mínimamente y proveen proteínas de alto valor biológico y al ser reducidos en grasas saturadas no incrementan el LDLc en forma significativa.

Alimentos funcionales y nutraceuticos

Más allá de los nutrientes que contienen, algunos alimentos también pueden proveer un beneficio para la salud por su contenido de distintos compuestos activos que impactan sobre la salud modificando diversos factores de riesgo cardiovascular y se los distingue como “alimentos funcionales” (Tabla 4).

Se denomina nutraceuticos a productos que se consumen oralmente con el propósito de suplir la dieta habitual y contienen algún ingrediente proveniente de los alimentos al que se le reconocen beneficios clínicos. Existen suplementos nutricionales que contienen extractos vegetales o principios activos que fueron ensayados para el tratamiento de las dislipidemias, como el policosanol, la levadura roja de arroz, el aceite de chía y el aceite de pescado. Así como los alimentos funcionales, estos suplementos se prescriben no como alimento, sino que se utilizan más allá de su valor nutritivo y en adición a la dieta normal a los fines de obtener el compuesto bioactivo con acciones sobre la salud. Al momen-

to de evaluar su utilidad en cada paciente particular hay que considerar la dosis efectiva, los efectos adversos, las interacciones con otros medicamentos, sus costos y el grado de evidencia disponible.

Fitoesteroles y fitoestanoles

Los fitoesteroles (sitosterol, campesterol, stigmasterol, brassicasterol) y fitoestanoles (sitostanol, campestanol) son compuestos de origen vegetal que se encuentran naturalmente en las legumbres y los cereales. Estas sustancias compiten con el colesterol por su incorporación en las micelas mixtas, paso requerido para su absorción intestinal, y por su transporte intestinal, aumentando su excreción por las heces. Además, inhiben la ACAT, enzima involucrada en la esterificación del colesterol dentro del enterocito. Como consecuencia de estas acciones, se reduce el circuito enterohepático de colesterol, con la consiguiente disminución del contenido hepático de colesterol. Esto impulsa la expresión de receptores para LDL vía SREBP con el objetivo de captar más LDL y compensar la pérdida y por este mecanismo se reducen los niveles de LDLc

Tabla 3

Propiedades de los ácidos grasos omega 3

- Función energética
- Función estructural (membranas celulares más flexibles y permeables)
- Precursores de eicosanoides “beneficiosos”
- Efectos antiinflamatorios
- Inhibición de la agregación plaquetaria
- Reducción de los triglicéridos
- Disminución de la hiperlipemia posprandial
- Mejoría de la función endotelial
- Estabilización de la placa aterosclerótica
- Efectos antiarrítmicos
- Funciones neuronales y visuales

plasmáticos.

El aporte de estos compuestos a través de una alimentación habitual es relativamente bajo: 150 - 400 mg / d con una dieta típicamente occidental y puede llegar a los

400 - 600 mg / d con una dieta vegetariana, y no alcanza para obtener una reducción significativa del colesterol. En la búsqueda de una fuente que aporte la dosis recomendada, desde hace años se elaboran

Tabla 4

Alimentos funcionales, sus compuestos y los efectos beneficiosos cardiovasculares

Alimento	Compuesto activo	Acciones
Nueces	Tocoferol, ácidos grasos omega 3, polifenoles	Inhibición de oxidación de LDL y reducción de colesterol y homocisteína, acción antiinflamatoria, función endotelial.
Semillas	Vitamina E	Disminución de homocisteína, acción antiinflamatoria.
Legumbres	Fibra, polifenoles	Disminución de colesterol y PA, acción antiinflamatoria.
Frutas y vegetales	Fibra (pectina), carotenoides, vitamina C, polifenoles, folatos, fitoquímicos	Inhibición de oxidación de LDL y reducción de colesterol y homocisteína, acción antioxidante, función endotelial.
Cítricos	Vitamina C, polifenoles	Inhibición de oxidación de LDL y reducción de PA y homocisteína, acción antioxidante.
Margarina, leche, yogur	Fitoesteroles	Disminución de colesterol.
Cereales integrales	Fibra, fitoquímicos	Disminución de colesterol, PA y homocisteína.
Proteína de soja	Genisteína y daidzeína	Disminución de colesterol y oxidación de LDL, acción antioxidante.
Cacao	Flavonoides	Inhibición de oxidación de LDL y reducción de colesterol y PA, función endotelial.
Tomate	Licopeno	Inhibición de oxidación de LDL, acción antioxidante.
Aceite de oliva extra virgen	Polifenoles	Inhibición de oxidación de LDL.
Tés (verdes y negros)	Polifenoles del té	Inhibición de oxidación de LDL y reducción de PA, acción antioxidante.
Pescado	Ácidos grasos omega 3	Inhibición de oxidación de LDL y reducción de TG y PA, acción antiinflamatoria, función endotelial, antiagregación plaquetaria.
Ginseng	Ginsenoides	Reducción de presión arterial.
Ajo y cebolla	Quercetina	Reducción de presión arterial.
Uvas y vino	Polifenoles de la uva	Reducción de presión arterial, acción antioxidante, acción antiinflamatoria, función endotelial, antiagregación plaquetaria.
Aceites vegetales	Tocoferol, tocotrienol	Acción antioxidante y reducción de homocisteína.

Abreviaturas: PA, presión arterial

lácteos, margarinas y otros alimentos enriquecidos con fitoesteroles. En la actualidad disponemos de nutracéuticos que proveen 2 - 3 g / d de esteroides y estanoles vegetales, dosis que reducen los niveles de colesterol 10 - 20%, con buena tolerancia y seguridad: no se han descrito efectos colaterales gastrointestinales o déficit en vitaminas liposolubles o en hormonas gonadales o cortico-suprarrenales. Pueden disminuir los niveles de β -caroteno, los cuales se normalizan consumiendo frutas y verduras. Si bien estos productos conteniendo fitoesteroides son efectivos para reducir el LDLc en adición a dieta y estatinas, hasta la fecha no se realizaron estudios con puntos finales clínicos.

Ácidos grasos omega 3

Se conoce desde hace tiempo que los efectos beneficiosos de los AG omega 3 están directamente relacionados con sus propiedades antiinflamatorias, estabilizantes de la membrana celular, antitrombóticas e hipotrigliceridemiáticas, entre otras (Tabla 3). El aumento de la ingesta de alimentos conteniendo AG omega 3 de origen marino (EPA y DHA) mostró beneficios clínicos en personas sanas y su suplementación mediante fármacos de prescripción reduce la recurrencia de infarto agudo de miocardio. Su utilidad terapéutica se extiende a otras enfermedades inflamatorias como asma y psoriasis. Existen datos epidemiológicos que también respaldan un efecto beneficioso del ALA. Un reciente metaanálisis identificó 27 estudios que incluyeron más de 250 000 individuos y más de 15 000 eventos cardiovasculares y el riesgo relativo hallado fue 0.86 (IC 95% = 0.77-0.97).

A pesar de los efectos cardiometabólicos y variadas acciones beneficiosas para el

organismo que se vieron con los AG omega 3, la demostración cabal de su eficacia clínica aún presenta reticencias y se esperan los resultados de estudios en marcha para avanzar hacia un conocimiento profundo de sus efectos.

Fibra dietética

Se conoce como fibra dietética a un conjunto de diferentes macromoléculas de origen vegetal no digeribles por las enzimas humanas que pueden ser parcialmente fermentadas por las bacterias colónicas y tienen características diferentes según sea la especie vegetal de su procedencia. La presencia en el intestino de fibra, especialmente lignina y algunas solubles, como las pectinas, gomas y mucílagos que provienen de legumbres, hortalizas, frutas y cereales integrales, forman mezclas viscosas y son capaces de secuestrar sales biliares y eliminarlas con las heces. Así, se reduce la absorción de grasas y, al interrumpirse la circulación enterohepática de las sales biliares, estas deben ser resintetizadas en el hígado a partir de colesterol. Por un mecanismo dependiente de SREBP, se produce un aumento de la expresión del LDLR que conduce a la reducción de los niveles plasmáticos de LDLc (ver capítulo 1). Además, el *turnover* aumentado de sales biliares reduce el contenido de ácidos biliares secundarios y la litogenicidad de la bilis.

La ingesta de 3 g/d de fibra soluble disminuye 5 mg / dL el colesterol y un metaanálisis reciente vinculó su consumo con una reducción de la incidencia de enfermedad coronaria.

Soja

Los productos derivados de la soja contienen AG poliinsaturados, fibra, vitaminas, minerales y son una fuente de isoflavonoides

(genisteína, daidzeína glicitina) y de proteínas. La ingesta de cantidades moderadas de proteína de soja (25 g / d) fue asociada con reducciones de colesterol y LDLc entre 6 y 10%. Además, algunos estudios mostraron que la proteína de soja rica en isoflavonas puede reducir la susceptibilidad de las LDL a la oxidación, contribuyendo a su efecto beneficioso. Sin embargo, existen discrepancias cuando se comparan los resultados de diferentes estudios. La falta de estandarización en la nomenclatura de los productos de la soja, los datos contradictorios y la ausencia de estudios que muestren una mejoría de resultados clínicos lleva a que en la actualidad la mayoría de las guías de prevención de las enfermedades cardiovasculares no incluyan a los derivados de la soja entre sus recomendaciones.

Berberina, policosanol, y levadura de arroz rojo

Berberina aumenta la expresión del LDLR e inhibe la síntesis de TG vía la activación de proteinkinasa activada por AMP. Además de la reducción de LDLc y de TG, berberina mostró inhibir la agregación plaquetaria y mejora el control glucémico y puede ayudar a corregir la esteatosis hepática en pacientes con dislipemia mixta.

La levadura de arroz rojo contiene monacolina, un inhibidor competitivo de la enzima HMG Co-A reductasa, que reduce la síntesis de mevalonato, precursor del colesterol. Monacolina es químicamente idéntica a lovastatina y tiene propiedades hipolipemiantes que pueden ser de utilidad en casos de intolerancia a las estatinas. Los efectos adversos son similares, dada la similitud del mecanismo de acción.

Un metaanálisis evaluó en forma sistemática un producto que combina estos com-

puestos naturales activos junto con policosanol (antiplaquetario), ácido fólico (reduce homocisteína), coenzima Q10 y astaxantina (antioxidante). Su efecto sobre el perfil lipídico fue -10% para el colesterol total, -14% para el LDLc, +4% para el HDLc y -7% para los triglicéridos, sugiriendo que la utilización de productos nutracéuticos con berberina, policosanol y arroz de levadura roja es un medio eficaz para mejorar el perfil lipídico.

Patrones nutricionales

Es habitual que se describan los efectos de los nutrientes por separado: las grasas saturadas elevan los niveles de colesterol o los carbohidratos simples deterioran la sensibilidad a la insulina.

Pero el acto de comer es sumamente complejo y cumple una función social esencial. Para comprenderlo, resulta más preciso, y también más complejo, el análisis de los efectos de los patrones nutricionales más que de los nutrientes en forma aislada.

Los patrones nutricionales se caracterizan por la especial combinación de alimentos que ingiere un individuo como parte de su comportamiento alimentario específico y difieren en la composición de macronutrientes, minerales y vitaminas, formas de cocción, comensalidad y otras características relevantes. Los patrones más comúnmente estudiados por sus beneficios sobre la aparición de enfermedades crónicas incluyen la dieta vegetariana, las dietas bajas en grasas o en carbohidratos, la dieta mediterránea y la dieta DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*), aunque existen otros (Tabla 5).

Tratamiento nutricional de las dislipemias

La prescripción de una dieta debe adaptarse a las necesidades calóricas del indivi-

duo, sus preferencias y posibilidades y la presencia de otros trastornos médicos (diabetes, enfermedad renal, etc.). En los niños, además, debe tenerse en cuenta que reciban una dieta adecuada para cubrir sus requerimientos nutricionales de manera de mantener el nivel de desarrollo y crecimiento esperado para su edad.

Efecto sobre el perfil lipídico del cambio de nutrientes

Si bien al momento de prescribir una intervención nutricional resulta más realista guiarse por el patrón alimentario (ver más adelante), resulta de utilidad conocer el efecto específico que ejerce la modificación de nutrien-

tes sobre el perfil lipídico (Tabla 5).

Debe tenerse en cuenta que los efectos de los nutrientes pueden diferir entre las personas. Esta variabilidad en la respuesta puede deberse a diferencias en la adherencia al tratamiento y también a determinantes genéticos que influyen la respuesta individual.

Composición de una dieta efectiva para tratar dislipemias

El primer objetivo de la modificación de la composición de la dieta consiste en reducir la ingesta de grasas que aumentan el colesterol y reemplazarlas por otros macronutrientes (Tabla 6). Para conseguirlo, se recomienda asignar a las grasas un 30 - 35%

Tabla 5

Efectos y recomendación de diferentes patrones de dietas saludables

Patrón nutricional	Características	Recomendación
Dieta baja en grasas	15-20% del VCT proviene de grasas.	Mejora calidad y expectativa de vida tanto en personas saludables como en pacientes con sobrepeso, DM y enfermedad cardiovascular.
Dieta baja en carbohidratos	30-40% de las calorías provienen de carbohidratos. Preferentemente, los carbohidratos deben reemplazarse por grasas insaturadas.	Es preferible a la dieta baja en grasas para reducir TG y aumentar HDLc y para conseguir mayores descensos de peso. Demostró ser segura y efectiva en personas saludables y pacientes con sobrepeso.
Dieta DASH	Rica en vegetales, frutas, lácteos descremados, cereales integrales, aves, pescados y nueces. Pobre en dulces, bebidas azucaradas y carnes rojas. Es baja en colesterol y grasas saturadas y totales y alta en potasio, magnesio, calcio, proteínas y fibra.	Recomendada para prevenir HTA y para disminuir la presión arterial. Debe ser acompañada de reducción de peso en pacientes con sobrepeso, incremento de actividad física, restricción sódica y de alcohol.
Dieta mediterránea	Alta ingesta de frutas, vegetales, legumbres, cereales integrales, pescados y ácidos grasos insaturados (aceite de oliva), consumo moderado de alcohol (vino) con las comidas y consumo reducido de carnes (rojas), lácteos y ácidos grasos saturados.	Mejora calidad y expectativa de vida tanto en personas saludables como en pacientes con sobrepeso, DM y enfermedad cardiovascular. Es preferible a la dieta baja en grasas para reducir TG y aumentar HDLc y para mejorar la sensibilidad a la insulina.

Abreviaturas: HTA, hipertensión arterial; VCT, valor calórico total.

del VCT, dando a las grasas saturadas un 7%, a las poliinsaturadas 10% y a las monoinsaturadas hasta 13%.

Para la prevención de las enfermedades cardiovasculares el tipo de AG es más importantes que el contenido total de grasa. Se considera que el riesgo de enfermedad coronaria se reduce 2 - 3% cuando 1% del VCT procedente de AGS es reemplazado por otros nutrientes. Los efectos sobre el perfil lipídico son mayores cuando las grasas saturadas son reemplazadas por poliinsaturadas, seguidas por monoinsaturadas y, en menor medida, por carbohidratos preferentemente provenientes de cereales integrales. Los aceites aportan componentes beneficiosos para la salud y cuando reemplazan a las grasas saturadas puede reducirse el riesgo cardiovascular. Se estima que por cada 5% de incremento en la ingesta de AGPI en reemplazo de AGS se reduce 10% (RR = 0.90, IC 95% = 0.83–0.97) el riesgo coronario (IAM y muerte cardiaca).

Tabla 6

Efecto de diferentes intervenciones de reemplazo de macronutrientes sobre el perfil lipídico (ver texto para una explicación más detallada)

Nutriente reemplazado	Nutriente reemplazante	Efecto (mg/dL)		
		LDLc	HDLc	TG
AGS 1%	CHO	-1,2	-0,4	+1,9
	AGMI	-1,3	-1,2	+0,2
	AGPI	-1,8	-0,2	-0,4
CHO 1%	AGMI	-0,3	+0,3	-1,7
	AGPI	-0,7	+0,2	-2,3
AGT 1%	CHO	-1,5	0	0
	AGMI	-1,5	+0,4	-1,2
	AGPI	-2,0	+0,5	-1,3
	AGS		+0,5	

Abreviaturas: AGMI, ácidos grasos monoinsaturados; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; AGS, ácidos grasos saturados; AGT, ácidos grasos trans; CHO, carbohidratos.

Debe restringirse la ingesta de AGT a 1% del VCT debido a su efecto deletéreo sobre el perfil lipídico, por lo que debe restringirse la ingesta de los alimentos procesados que las contienen. Asimismo, incorporar 2 g/d de fitoesteroles vegetales.

Los carbohidratos aportan la mitad de las calorías y preferentemente deben ser complejos y de bajo índice glucémico, incluyendo en la dieta 10 - 25 g/d de fibra soluble, que aporta saciedad y mejora el perfil lipídico (ver antes). La cantidad y calidad de los carbohidratos influencia los niveles de TG y HDLc. La ingesta de azúcares simples y bebidas endulzadas debe estar limitada y es necesario restringir el consumo de etanol a 20 - 30 g/d en el hombre y a la mitad en la mujer, aunque en las hipertrigliceridemias, la abstención debe ser total.

Las proteínas representan el 15% del VCT y se recomienda que sean obtenidas de alimentos con bajo índice de aterogenicidad (i.e. contenido de láurico, mirístico y palmítico en relación al contenido de AGMI y AGPI). En función de esto se prefieren las proteínas provenientes de pescados, huevos, carnes magras y vegetales para limitar la ingesta de AGS nocivos para la salud.

Conviene alcanzar y mantener un peso lo más cercano posible al teórico ideal. Se debe tener en cuenta el aporte de los alimentos de alta densidad calórica al momento de diseñar un plan de alimentación para conseguir un balance energético óptimo. En las hipercolesterolemias en general se considera que por cada kilogramo de disminución en el peso corporal desciende 0,8 mg / dL el c-LDL. Y por cada 10 Kg de pérdida de peso se reduce 30% la grasa visceral, lo cual mejora no solo el perfil lipídico, sino también la sensibilidad a la insulina y la función endotelial y se reducen la susceptibilidad a la trombosis y los marcadores de inflamación. Las dislipemias

genéticas (ej.: hipercolesterolemia familiar) responden en menor grado, pero igual se recomienda la implementación de un plan de nutrición adecuado con el objetivo de influir positivamente en la salud del paciente.

En resumen, al momento de prescribir un plan nutricional en un individuo con dislipidemia se recomienda un patrón de alimentación saludable que haga hincapié en la ingesta de:

- Vegetales
- Frutas
- Frutos secos
- Cereales integrales
- Legumbres
- Lácteos descremados
- Aves y pescados
- Aceites vegetales

¿Qué hacer para vivir más (y mejor)?

El tratamiento del individuo con dislipidemia comienza con la implementación de modificaciones terapéuticas del estilo de vida: nutrición saludable, adecuación del peso corporal, cesación tabáquica, práctica regular de ejercicio y abordaje de los factores psicosociales que puedan estar involucrados (estrés, aislamiento social, ira, depresión y otros). Además de mejorar el perfil lipídico alterado, y muchas veces ser suficientes para normalizarlo, estas medidas son beneficiosas en sí mismas para la salud de las personas.

Las modificaciones terapéuticas del esti-

lo de vida son efectivas y se debe ayudar al paciente a concienciar que no compiten con, ni excluyen, el uso de fármacos, sino que son un recurso adicional en la búsqueda de descenso de los niveles lipídicos a los fines de disminuir la morbimortalidad que traen aparejadas las dislipemias.

Longevidad: zonas azules

Las influencias del ambiente se llevan la mayor parte de la responsabilidad en la aparición de enfermedades. Los alimentos que consumimos, así como la cantidad de actividad física que realizamos, la exposición a contaminantes ambientales y la disposición anímica determinan en gran medida nuestra calidad de vida y longevidad.

Con la identificación de las llamadas “zonas azules”, lugares del planeta donde se agrupan personas longevas, un enfoque nuevo para llevar un estilo de vida saludable parece incluir algo más que la dieta (Tabla 7):

- Dieta principalmente vegetariana, consumo ocasional de proteína animal y alimentación de bajas calorías. Siempre dejar espacio en el estómago: no atiborrarse de comida (concepto japonés del *hara hachi bu*).
- Ejercicio cotidiano
- Ambientes libres de polución. Reducción de la contaminación (visual, sonora)
- Acceso a fuentes de agua limpia
- Abstención tabáquica
- Relaciones afectivas duraderas
- Sentido de la utilidad y un claro propósito

Tabla 7

Las claves de la longevidad en las zonas azules

- Okinawa, en el archipiélago de Japón: dedicación a la familia y a los amigos.
- La isla de Cerdeña en Italia: vino y alegría.
- La isla de Icaria en Grecia: siestas diarias, ayuno ocasional y beber leche de cabra.
- Loma Linda, en el sur de California: bajo nivel de estrés y dieta saludable.
- Nicoya, en la costa pacífica de Costa Rica: aguas naturalmente ricas en magnesio y calcio.

en la vida

- Vida productiva hasta el final.

Conclusiones

Para una vida más sana hay que hacer algunos cambios modestos: evitar aquellos alimentos que se han convertido en productos de uso diario que aportan calorías en exceso e introducir otros nutrientes y así hacemos una dieta saludable en la que también perderemos algo de peso. Y puede que ese sea el secreto para desarrollar una

actitud mucho más integral hacia los alimentos que todavía no sabemos determinar a ciencia cierta si son salvadores o pecadores.

En un mundo de desigualdades donde conviven la desnutrición extrema junto a la epidemia de obesidad, gordos desnutridos y flacos saludables son nociones que parecían controvertidas y, tanto ahora como antaño, el equilibrio parece ser la clave. En definitiva, somos lo que comemos, o más bien, somos lo que hacemos en nuestras vidas para estar mejor cada día.

Lecturas sugeridas

- Aguirre P. Ricos flacos y gordos pobres. 1º edición, Buenos Aires, Capital intelectual 2004. Colección Claves para todos, dirigida por José Nun.
 - Alissa EM and Ferns GA. Functional Foods and Nutraceuticals in the Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. J Nutr Metab 2012, Article ID 569486. doi:10.1155/2012/569486.
 - Brusco O. Compendio de nutrición normal. Buenos Aires, Lopez Libreros editores, 1980.
 - Campos A, Mozaffarian D, et al. Alpha-Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2012;96:1262-1273.
 - Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2960-84.
 - Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, y cols; en nombre del Comité de consensos y normatizaciones de la Sociedad Argentina de Lípidos. Consenso de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Hipercolesterolemia Familiar (Versión 2015 revisada y corregida). Disponible en www.lipidos.org.ar
 - Elikir G, Lorenzatti A, Lozada A. Registro sobre el uso de cápsulas de aceite de Chía en pacientes con perfil lipídico alterado mediante la modalidad de casos clínicos. Disponible en <https://www.researchgate.net/publication/308397266>.
 - Mazzei ME. Alimentación y otros factores dietarios para el tratamiento de la dislipemia. En: Lipidología: presente y futuro. Del metabolismo y la biología vascular a la práctica clínica. Vilaríño JO, Lorenzatti A, eds. Ediciones médicas del sur, 1ª ed., Buenos Aires, 2013, pp. 225-262.
 - Meco López JM, Fuster VP y Solà Alberich R. La utilización de los esteroides vegetales en la práctica clínica: de la química a la clínica. Clin Investig Arterioscler 2016. doi.org/10.1016/j.arteri.2016.04.001.
 - Millán J, Cicero AFG, Torres F, Anguera A. Effects of a nutraceutical combination containing berberine (BRB), policosanol, and red yeast rice (RYR), on lipid profile in hypercholesterolemic patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. Clin Investig Arterioscler 2016;28(4):178-187.
 - Ministerio de salud de la Nación. Obesidad: determinantes, epidemiología y su abordaje desde la salud pública. Boletín de Vigilancia. Enfermedades No Transmisibles y Factores de Riesgo, febrero de 2016
 - Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. J Am Coll Cardiol 2011;58:2047-2067.
 - Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on Coronary Heart Disease of Increasing Polyunsaturated Fat in Place of Saturated Fat: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS Med 2010;7(3):e1000252. doi:10.1371/journal.pmed.1000252
 - Organización Panamericana de la Salud. El desafío de la epidemiología. Problemas y lecturas seleccionadas. Buck C, Llopis A, Nájera E y Terris M, recopiladores. Publicaciones OPS, 1988. ISBN 92-75-31505-1.
 - Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. Br J Nutr 2014;112:214-219
 - Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013;347:f6879.
-

Uso racional de las estatinas

Alfredo Lozada

Uso racional y ensayos clínicos

¿Qué es el uso racional de las estatinas? Es brindar el máximo beneficio a los pacientes, con el grupo de las drogas más importante, debido a su impacto en la tan frecuente patología cardiovascular (CV). Las estatinas también son muy seguras como lo han mostrado los incontables estudios clínicos y los cientos de millones de personas que las toman habitualmente.

El costo beneficio fue claramente probado y una gran cantidad de estados nacionales ahorran dinero en revascularizaciones y cuidados intensivos, al brindarle cobertura de estatinas a los pacientes con riesgo cardiovascular alto.

Las estatinas mostraron, con los estudios clínicos, tener la mejor información médica disponible. Existen estudios aleatorizados en una gran cantidad de situaciones clínicas diferentes, tales como dislipemia asociada a hipertensión, a diabetes, en ancianos, en insuficiencia renal y múltiples estudios en riesgo CV alto, intermedio y bajo.

Recientemente, el estudio West of Scotland demostró el efecto *legado* del tratamiento con estatinas. Este efecto favorable sobre la morbilidad CV se mantiene luego de quince años de suspendida una estatina. Los cinco primeros años de tratamiento se continuaron con el seguimiento a veinte años de la cohorte de pacientes. Las curvas de supervivencia continuaban separadas

para una gran variedad de puntos finales. Estos datos tienen una gran importancia para los tratamientos crónicos.

Las estatinas también demostraron, a través de diferentes métodos de imágenes para aterosclerosis, regresión de la misma y estabilización de las placas. También demostraron que la regresión y la estabilización de las placas se correlaciona con reducción de los eventos CV.

Las estatinas también son útiles en pacientes que no tienen el colesterol elevado, pero que tienen presentes factores de riesgo tradicionales o emergentes. Esto lo demostró el estudio Hope 3, en pacientes que tenían disglucemia, insuficiencia renal, índice cintura cadera alterado, y que tuvieron beneficio en eventos con 10 mg de rosuvastatina.

Los frecuentes rumores o información legítima sobre efectos adversos de las estatinas son muy dañinos. El grupo de Estudios de Oxford, liderado por Collins, informó que por estos rumores hubo 200 000 personas de alto riesgo que suspendieron su tratamiento con estatinas en Inglaterra. Esto se acompañó además de 1 000 eventos cardiovasculares, que podrían haber sido evitados si los pacientes no suspendían el tratamiento. Collins hizo una fuerte declaración por este motivo.

La combinación de estatinas con otros agentes con mecanismo de acción diferente, no habían dado resultados concluyentes en estudios de morbilidad cardiovascular.

El estudio IMPROVE IT demostró sinergia entre simvastatina y ezetimibe lo que además se acompañó de una reducción de eventos CV. Esta sinergia o potenciación es especialmente importante en pacientes de alto riesgo, como los que se incluyeron en este estudio, y así también en los hiporrespondedores o en la hipercolesterolemia familiar.

Las recomendaciones 2013 de ACC-AHA sugerían no medir la respuesta a las estatinas y enfocarse únicamente en dar la dosis recomendada en esa guía. Esto estaba expresado en el dicho popular "dispare y olvídense" o *fire and forget*. Muchos autores no estuvieron de acuerdo con esta estrategia recomendada.

El metaanálisis de los valores de lípidos de grandes estudios clínicos publicado por Boekhold, demostró que hay una gran variabilidad en la reducción de las lipoproteínas en los pacientes tratados con estatinas. Este metaanálisis demostró que existen hiperrespondedores, y aun respondedores paradójales, a quienes les sube el LDL cuando reciben estatinas. Teniendo en cuenta estos resultados reportados parece importante ahora medir la respuesta de cada paciente, y adecuar la dosis a dicha respuesta.

Las estatinas cambiaron la prevención cardiovascular desde que se publicó el estudio 4S en 1994, el primer estudio clínico de morbimortalidad cardiovascular con estatinas. En los estudios subsiguientes se observó una reducción de la morbimortalidad cardiovascular que aumentaba cuanto mayor era la reducción del LDL.

Los estudios clínicos realizados mostraron una alta eficacia terapéutica en múltiples situaciones clínicas diferentes. Nos enfocaremos en este capítulo en cómo usar los conocimientos farmacológicos para el mayor beneficio posible de los pacientes.

Uso racional y mecanismo de acción

Uso racional es también usar los conocimientos de farmacodinamia para el mayor beneficio del paciente.

Todos los esteroides del cuerpo provienen del mevalonato, que es producido por la enzima HMG-coA reductasa. Todas las estatinas inhiben este proceso compitiendo con su sitio de unión catalítico. Las estatinas son inhibidores competitivos con alta afinidad por la HMG-coA. La afinidad varía según las diferentes estatinas, y esto influencia la reducción del LDL.

La unión de la estatina HMG-coA produce una reducción de la síntesis hepática del colesterol y, por otro lado, la síntesis de factores de transcripción nucleares, específicamente el SREBP (Figura 1).

La proteína SREBP es el regulador central de la concentración de colesterol y esteroides en el hígado. El colesterol es una sustancia muy importante, pero su exceso genera aterosclerosis. Por lo tanto, el control de los niveles de colesterol debe ser muy preciso. Los receptores al LDL y la PCSK9 son las herramientas que usa el SREBT para regular la captación del LDL de la sangre.

Podríamos hacer una analogía con la regulación de la temperatura de un motor de auto. El motor funciona mal si la temperatura es muy baja o muy alta. El motor la puede regular cerrando la entrada de agua fría, o encendiendo el ventilador para enfriarla. El hígado tiene este sensor central, la SREBP. Esta proteína hepática sensa la concentración de colesterol y tiene tres mecanismos para regularla, que son los receptores al LDL, la PCSK9, y la HMG CoA reductasa.

Estos tres mecanismos de regulación del colesterol hepático pueden parecer antagónicos o superponerse, pero logran una precisa regulación del colesterol hepático y compuestos relacionados. Esta regulación tan precisa es esencial en pacientes coro-

narios o con enfermedades genéticas, que deben mantener muy bajo su LDL, debido a la severidad de estas condiciones. Las estatinas aumentan la PCSK9 y ya hay drogas antagonistas de la PCSK9.

Uno de los procesos más importantes que genera la SREBP es el aumento de la transcripción de receptores LDL, que luego migran a la superficie. Estos receptores se unen a la Apo B de las LDL y las VLDL, que son luego ingresadas en el hepatocito. Cuanta más captación hay de estas lipoproteínas, más se reduce el LDL de la sangre.

Desde el descubrimiento de la proteína PCSK9, aumentó mucho el conocimiento sobre cómo son afectadas estas proteínas cuando hay reducción del colesterol hepático. La PCSK9 se produce en el hígado, y luego es secretada a la circulación, donde se une a los receptores LDL en la membrana del hepatocito.

Los receptores al LDL aumentan siempre que hay una reducción del colesterol hepático, producida por la dieta, las estatinas o los agentes intestinales que hacen perder colesterol en el intestino. Todos estos agen-

tes mencionados tienen sinergia con las estatinas. Esto puede dramatizarse diciendo $1+1=4$ en lugar de 2.

Uso racional y farmacocinética

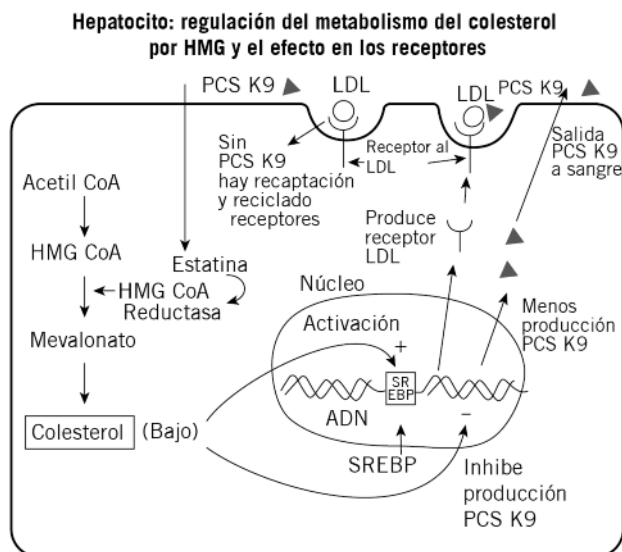
¿Qué es también el uso racional de las estatinas? Es brindar el máximo beneficio al paciente y el menor riesgo. Es también aprovechar al máximo las características farmacocinéticas para evitar los efectos adversos (aunque poco frecuentes) que producen las estatinas.

Lovastatina y simvastatina son prodrogas que deben activarse, el resto de las estatinas no deben activarse para actuar. Las estatinas difieren en la solubilidad en los lípidos, y cuanto más solubles, más fácilmente atraviesan las membranas. Todas entran al hígado, a través de péptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP).

Biodisponibilidad

Solo una pequeña proporción de la estatina administrada llega a la circulación sistémica. Esto es importante porque la concentración-

Figura 1



plasmática correlaciona con la probabilidad de efectos adversos, por ejemplo, cuanto más alto el pico plasmático, mayor es la difusión y la concentración en el músculo y, por lo tanto, las chances de miopatía.

Eliminación renal y vida media

Luego de la absorción de las estatinas, más del 80% se elimina por el hígado y el intestino, pero una pequeña porción se elimina en el nivel renal, siendo simvastatina y pravastatina las que tienen mayor eliminación renal. En pacientes con *clearance* de creatinina menor a 30 ml/min, es mejor elegir aquellas con baja eliminación renal como fluvastatina y atorvastatina.

La vida media de las estatinas varía entre dos horas para lovastatina y simvastatina, a más de 12 horas para atorvastatina y rosuvastatina. Pero debido a la cinética intrahepática y de las lipoproteínas, todas las estatinas se pueden administrar una vez por día. Siempre es preferible administrarlas a la noche porque el ritmo circadiano aumenta la síntesis de colesterol y tienen entonces mayor eficacia.

Metabolismo

Las estatinas liposolubles se metabolizan convirtiéndose en sales hidrosolubles y también conjugándose con glucuronido para ser más fácilmente eliminados por los citocromos (CYP). Las estatinas más antiguas se eliminan por el CYP 3A4, y las otras por el 2C9. El 3A4 es importante porque muchas drogas lo utilizan como vía metabólica y pueden competir, alterando las concentraciones sanguíneas de las estatinas.

Interacciones farmacológicas

Todas las drogas que inhiben el citocromo P-450 3A4 pueden interferir con el metabolismo de lovastatina y simvastatina. Esto

puede aumentar las concentraciones plasmáticas lo cual se asocia con más efectos adversos. Las drogas antifúngicas son las más frecuentes inhibidoras del 3A4 junto con eritromicina, claritromicina y varios de los inhibidores de proteasa usados para el tratamiento de HIV. También los bloqueantes cálcicos como diltiazem y verapamilo son inhibidores.

Las concentraciones plasmáticas altas aumentan la difusión y entrada de estatina al músculo y, por consiguiente, el riesgo de miopatía y rabdomiolisis. Por lo tanto, cuando usamos estatinas como lovastatina y simvastatina debemos evitar otras drogas que usen el mismo citocromo o evitar aquellas drogas muy potentes inhibidores, como los antifúngicos.

El jugo de pomelo también es un potente inhibidor del citocromo 3A4 y debería evitarse o tomarse en muy pequeñas cantidades y no a la noche, en los pacientes que toman lovastatina y simvastatina.

La ciclosporina usada como inmunosupresor interfiere con el transporte OATP que utilizan la mayoría de las estatinas con la excepción de la fluvastatina.

La más importante interacción de las estatinas es con el gemfibrozil, que interfiere con la entrada en el hepatocito, vía OATP. El gemfibrozil también inhibe las enzimas de la glucuronidación de las estatinas. Por lo tanto, esta inhibición puede aumentar la concentración de las estatinas hasta ocho veces.

Un aumento tan importante de la concentración plasmática eleva las posibilidades de miopatía y rabdomiolisis por mayor entrada de la estatina del músculo y sus efectos deletéreos en el músculo.

Efectos adversos

Síntomas musculares

La mialgia es el EA más frecuente con las estatinas, que no tenía hasta ahora una clasificación diagnóstica adecuada. Entonces

era común confundirla con otros dolores osteomusculares. También puede ser el “*chivo expiatorio*” de mialgias y los traumatólogos, que decían a sus pacientes que el dolor era por la estatina.

La NLS clasificó los síntomas musculares asociados a estatinas (SMAE) por un sistema de puntaje (Tabla 1):

Los puntos centrales del diagnóstico están dados por:

- La secuencia de aparición y desaparición de síntomas.
- La bilateralidad o simetría.
- La falta de relación con ejercicio intenso previo.
- La clara localización muscular.
- La utilización de una clasificación habitual de efectos adversos para otras drogas, la clasificación de Naranjo según secuencia.

De esta clasificación se desprende que la mialgia o debilidad tiene relación con la concentración sanguínea máxima de estatina (pico) y su difusión y entrada a músculo.

De ahí se desprende que a reducir la dosis a la mitad el pico sérico se reducirá y lo mismo la entrada a músculo.

Menos entrada a músculo en general correlaciona con menor intensidad de mialgia o debilidad muscular. Esta última manifestación es menos frecuente que la mialgia. Se puede volver a reducir la dosis a la mitad nuevamente y monitorear los síntomas, esto puede volver a repetirse hasta llegar a mialgias tolerables para el paciente.

Una vez alcanzado un nivel tolerable de mialgia o debilidad, si el paciente no llega a la reducción deseada se puede agregar ezetimibe. El ezetimibe reduce el LDL entre 15 a 18%, lo que es equivalente a la dosis inicial o el equivalente de duplicar 3 veces la estatina. Es muy posible que esto ayude a lograr el LDL deseado.

Elevación de transaminasas

Este es uno de los motivos más frecuentes

Tabla 1

SMAE: Síntomas musculares asociados a estatinas

Síntomas clínicos, nuevos o aumentados e inexplicables	
Distribución regional / patrón	Simétrico, flexor en cadera, ingle. Simétrico, gemelos. Simétrico proximal superior. No específico, asimétrico, intermitente.
Patrón temporal	Inicio de síntomas < 4 semanas. Inicio de síntomas 4 - 12 semanas. Inicio de síntomas > 12 semanas.
Suspensión estatina	Mejora al suspender < 2 semanas. Mejora al suspender 2 - 4 semanas. NO mejora al suspender (> 4 semanas).
Reinicio de estatina	Iguals síntomas al reiniciar < 4 semanas. Iguals síntomas al reiniciar (4 - 12 semanas).
Score clínico de mialgia por estatina	
Probable 9 - 11 Posible 7 - 8 Improbable < 7	

de preocupación de pacientes y médicos. Es causa de suspensión del tratamiento y esto es un problema en pacientes de alto riesgo.

La elevación de transaminasas de más de 3 veces el máximo normal se observa en 1% de los pacientes tratados con dosis bajas en 2,5% con dosis máximas. En los estudios clínicos la incidencia es solo un poco más alta que en el grupo placebo. Tan pequeña es esta diferencia que la Sociedad de Lípidos Americana sugirió no monitorear transaminasas en los pacientes tratados y solo monitorear síntomas de hepatopatía como ictericia, anorexia, astenia, etc.

Si el paciente tiene síntomas de hepatopatía más elevación de transaminasas > 3 veces y también elevación de la bilirrubina > a 2 veces el normal, se debe suspender la estatina y seguir al paciente. En el caso mencionado hay 3 alteraciones simultáneas de la función hepática. Los casos de falla hepática son muy raros y se ven en 1 de cada millón de pacientes / años. Pocos casos pudieron demostrar una relación causal con la estatina.

Eficacia sobre el LDLc, los triglicéridos y la dislipemia aterogénica

La reducción del LDL es el efecto más importante de las estatinas y el que se relaciona directamente con la reducción de la morbimortalidad cardiovascular (Tabla 2).

Se realizaron muchos estudios para com-

parar la eficacia de las diferentes estatinas, tales como el estudio Stellar. Estos resultados fueron confirmados en múltiples estudios clínicos posteriores.

Las estatinas reducen los triglicéridos alrededor de un 20%, y esta reducción está relacionada con la potencia de cada una de ellas. Casi todos los pacientes con triglicéridos mayores a 200 tienen dislipemia aterogénica, que es una condición con HDL bajo, remanentes y LDL pequeñas y densas asociados.

En estos pacientes con dislipemia aterogénica hay que reducir el riesgo cardiovascular reduciendo el LDL y también el VLDL, lo cual simultáneamente reduce el número y la composición de las partículas, incluido los remanentes. El número de partículas es un buen predictor de la enfermedad cardíaca y las estatinas reducen el número total de estas partículas aterogénicas.

La atorvastatina reduce en un 45% las partículas pequeñas y densas. Una buena meta terapéutica en esta situación es usar el colesterol no-HDL, que incluye todas estas partículas aterogénicas. Las estatinas aumentan el HDL, entre un 5 y 10% siendo la rosuvastatina la que más lo eleva y la atorvastatina la que menos. Los mecanismos potenciales para este efecto son la suprarregulación del sistema de transporte *ATP Binding Casette*, y otro mecanismo, la transferencia de colesterol entre HDL y VLDL.

Tabla 2

Definición del tipo de tratamiento con estatinas en función de su capacidad para reducir el colesterol

Estatinas de baja intensidad Descenso del LDLc < 30%	Estatinas de moderada intensidad Descenso del LDLc 30 – 50%	Estatinas de alta intensidad Descenso del LDLc 50%
Simvastatina 10 mg Pravastatina 10 – 20 mg Fluvastatina 20 – 40 mg	Simvastatina 20 – 40 mg Atorvastatina 10 – 20 mg Rosuvastatina 5 – 10 mg Pravastatina 40 – 80 mg Fluvastatina 40 mg bid / 80 mg XL	Atorvastatina 40 – 80 mg Rosuvastatina 20 – 40 mg

Efectos sobre la morbimortalidad cardiovascular

Una larga lista de estudios clínicos con puntos finales positivos demostró una muy robusta reducción de la morbimortalidad CV. Treinta estudios clínicos con estatinas, en casi 200000 pacientes, son la evidencia de que se ha trasladado a múltiples recomendaciones de tratamiento con ellas para reducir el riesgo CV.

Muchas de las manifestaciones de la enfermedad cardiovascular mejoran con su uso, tanto en pacientes de bajo riesgo, moderado, alto y muy alto riesgo. También hay beneficios en ambos sexos, en pacientes con diabetes, hipertensión, ACV, y diversos grados de insuficiencia renal.

El metaanálisis del grupo CTT se utiliza para evaluar el agrupado de todos los datos de las estatinas en los puntos finales cardiovasculares.

Los eventos coronarios mayores (muerte coronaria e infarto no fatal) se reducen en un 24% cada 40mg de reducción de LDL. La reducción de eventos aumenta aún más con mayores reducciones del colesterol LDL. La mayoría de los estudios tuvo un promedio de cinco años de duración, por lo tanto, una mayor duración de tratamiento podía reducir aún más los eventos cuando se trata a los pacientes.

Las estatinas también reducen otros eventos tales como revascularización, accidente cerebro vascular, y mortalidad total. La mortalidad de todo tipo de causas fue reducida en un 10% por esa misma reducción del LDL. Las muertes no cardiovasculares no son afectadas por el tratamiento con estatinas. La hipótesis de mayores muertes por cáncer durante la etapa inicial de las estatinas no pudo ser demostrada y en realidad fue descartada en el estudio IMPROVE IT.

Prevención primaria y secundaria

Durante la primera década del uso de las estatinas hubo un predominio de estudios de riesgo cardiovascular compuesto. Estos últimos diez años tuvieron un predominio de estudios con dosis altas de estatinas en situaciones de alto riesgo cardiovascular.

El estudio West of Scotland, el AFCAPS y el ASCOTT y el JUPITER incluyeron personas sin enfermedad cardíaca, pero con varios factores de riesgos cardiovasculares asociados. Basados en todos estos resultados es que la Guía 2013 ACC/AHA recomendó estatina de moderada y alta intensidad en este tipo de pacientes con más de 7,5% de riesgo calculado y con una edad entre 40 y 75 años. La IAS y la NLA, recomendaron un LDL óptimo de 100 mg/dL en estos pacientes.

Subpoblaciones y poblaciones especiales

Ancianos

Los estudios clínicos demostraron beneficios en personas mayores de 65 años hasta los 80 años. La preocupación después de esa edad se debe a la cantidad de medicamentos que dichas personas reciben habitualmente.

Un nuevo medicamento siempre tiene un potencial de interacciones medicamentosas y efectos adversos. Los ancianos suelen tener reducida su función renal y hepática, pero estas insuficiencias generalmente no son un problema con las estatinas.

Diabetes incidente, o de novo, secundaria a las estatinas

Esto fue descrito por primera vez en el estudio JUPITER y se realizaron metaanálisis debido a la preocupación que causó. Estos concluyeron que la frecuencia era más alta con las estatinas potentes como rosuvastatina y atorvastatina. La frecuencia también era más elevada con las dosis más altas.

Muchos investigadores concluyeron que

la reducción del riesgo CV muy alto en los pacientes que reciben dosis altas es sobrepasado por el riesgo aumentado de diabetes. Los grupos más vulnerables son los pacientes que tienen disglucemia, antecedente familiares de diabetes y los obesos.

Conclusiones

El uso racional de las estatinas es brindar el máximo beneficio a los pacientes con estas drogas tan importantes por su impacto en la enfermedad CV. También es racio-

nal no privar a los pacientes de las dosis que fueron testeadas en los estudios clínicos para cada condición clínica específica.

Uso racional también es comunicar a los pacientes que estas son drogas de por vida y que no son medicamentos para reducir el colesterol, sino para reducir las probabilidades de eventos coronarios y ACV. La información y motivación del paciente para mantener la compliance es una parte muy importante del tratamiento.

Lecturas sugeridas

- Ballantyne, C. Et al. ClinicalLipidology. 2015 by Saunders ISBN 978-0-323-28786-9
- Brown AS. Primary prevention of coronary heart disease: implications of the Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS). *Curr Cardiol Rep.* 2000 Sep;2(5):439-44.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes *N Engl J Med.* 2015;372:2387-97.
- Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet.* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5).
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.
- Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy. *Circulation.* 2016;133:1073-1080.
- Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther.* 2004;26:1388-99.
- Mampuya WM, Frid D, Rocco M, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience. *Am Heart J.* 2013;166:597-603.
- Miller PE, Martin SS. Approach to Statin Use in 2016: an Update. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18:20.
- Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe / Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Feb 2;67(4):353-61.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-87.
- Qian C, Wei B, Ding J, et al. Meta-analysis comparing the effects of rosuvastatin versus atorvastatin on regression of coronary atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol.* 2015;116:1521-6.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
- Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8:S58-71.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have a verage lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1149-58.
- 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;333:1301-7.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-934.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al. HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2021-31.

Uso racional de fibratos

Gerardo Damián Elikir

Introducción

Como fue mencionado en capítulos precedentes, la primera causa de mortalidad en nuestro país es la enfermedad cardiovascular, encabezada por la enfermedad coronaria cuyo origen es principalmente aterosclerótico. El colesterol que se encuentra en los ateromas proviene en su mayor parte de las LDL y su reducción mediante estatinas es la piedra angular del tratamiento de las dislipemias. Sin embargo, los pacientes en tratamiento con estatinas mantienen un riesgo residual inaceptablemente elevado debido, entre otros factores y como se ve en los capítulos 1 y 11B de este volumen, a la persistencia de alteraciones lipoproteicas asociadas a la dislipemia aterogénica. Es en este escenario que los fibratos tienen su principal utilidad. Además, los fibratos pueden prevenir la pancreatitis asociada con niveles extraordinariamente elevados de TG y mejorar la retinopatía y reducir la progresión de microalbuminuria en individuos con diabetes mellitus (DM), a través de múltiples efectos que ejercen sobre el metabolismo lipídico y lipoproteico (Tabla 1).

Para comprender mejor las acciones de los fibratos vamos a adentrarnos en el mecanismo de acción que subyace estos efectos.

Mecanismos de acción

Los fibratos modifican la actividad de diferentes proteínas y enzimas involucradas en el metabolismo lipoproteico. Además, afectan otros procesos en forma independiente del efecto que tienen sobre los lípidos y estos efectos se denominan “pleiotrópicos”. Todos estos efectos ocurren por acción sobre receptores nucleares PPAR, de los cuales existen tres tipos: PPAR alfa, beta y gamma. Los fibratos se unen específicamente al alfa, salvo el bezafibrato que se une a los tres, y actuando como agonistas modifican la transcripción de diferentes proteínas.

Papel de los factores de transcripción como mediadores de la acción de los fibratos

Se conoce desde hace años que los fibratos inducen en roedores la proliferación de peroxisomas y reducen los lípidos plasmáticos. Este proceso va unido a la inducción de la transcripción de genes involucrados en la beta-oxidación de peroxisomas y es mediada por factores de transcripción específicos, llamados así “receptores activados por factores de proliferación peroxisomal” (PPAR, por sus siglas en inglés). Es de notar que en humanos este efecto, que da el nombre a los receptores, no ocurre.

Tabla 1

Efectos de los fibratos sobre el metabolismo lipídico y lipoproteico

- Inducción de lipólisis de lipoproteínas: el incremento de la lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG podría ser debido a un cambio en la actividad intrínseca de la LPL o a un incremento en la accesibilidad de las lipoproteínas ricas en TG para la lipólisis vía LPL debido a una reducción en su contenido de ApoC-III.
- Inducción de la captación hepática de ácidos grasos y reducción de la producción hepática de TG: en roedores, los fibratos incrementan la captación de ácidos grasos y su conversión a acetil-CoA por el hígado debido a la inducción de la FATP (proteína de transporte de ácidos grasos) y a la actividad de la Acetil-CoA sintetasa. La inducción de la vía de la beta-oxidación con una concomitante disminución en la síntesis de AG por los fibratos resulta en una menor disponibilidad de AG para síntesis de triglicéridos, un proceso que está amplificado por la inhibición de la LHS en tejido adiposo.
- Remoción acelerada de LDL: el tratamiento con fibratos resulta en la formación de LDL con mayor afinidad por el LDLR, su receptor específico, las cuales son así catabolizadas más rápidamente.
- Reducción de las lipoproteínas de baja densidad: al estimular no solo la LPL, sino que también la lipasa hepática, efecto observado con los fibratos más modernos como el bezafibrato y el gemfibrozil.
- Reducción en el intercambio de lípidos neutros (CE y TG) entre VLDL y HDL puede dar como resultado menores niveles plasmáticos de lipoproteínas ricas en TG.
- Incremento en la producción de HDL y estimulación del transporte reverso de colesterol. Los fibratos incrementan la producción de ApoA-I y de ApoA-II en el hígado, lo cual puede contribuir al incremento de las concentraciones plasmática de HDL y a un transporte reverso de colesterol más eficiente.
- Aumento de la excreción de colesterol por la bilis: mediante este efecto, el clofibrato puede favorecer la litogénesis razón por la cual está prácticamente en desuso.

Abreviaturas: AG: Ácidos grasos; Apo: Apolipoproteína; HDL: Lipoproteína de alta densidad; LDL: Lipoproteína de baja densidad; LHS: Lipasa hormono sensible; LPL: Lipoproteínlipasa; TG: Triglicéridos; VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad.

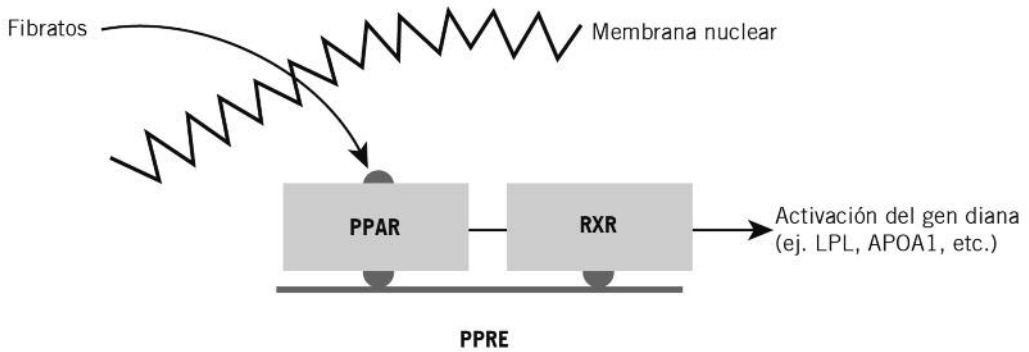
La familia PPAR de factores de transcripción

Los PPAR son miembros de la superfamilia de receptores nucleares de hormonas los cuales son factores de transcripción que transmiten al genoma señales traída por moléculas liposolubles (ej.: hormonas, vitaminas y ácidos grasos). En términos generales, los receptores nucleares se unen a sitios específicos del ADN, denominados “elementos de respuesta”, que consisten en derivados de una secuencia AGGTCA. Una vez unido el receptor nuclear a su elemento de respuesta, el complejo puede activar o reprimir la expresión de un gen diana (Figura 1).

Específicamente, cuando los PPARs son activados por sus agonistas se unen al receptor para retinoides X (RXR) formando heterodímeros que reconocen en el ADN unas secuencias repetidas separadas por un nucleótido, denominados “elementos de respuesta para el proliferador de peroxisomas” (PPRE, por su sigla en inglés) y actúan como promotores o represores, dependiendo el gen.

Hasta el momento fueron identificados tres tipos diferentes de PPAR, alfa, delta y gamma, que tienen diferentes patrones de expresión tisular y, por ende, diferentes efectos. Los PPAR alfa se expresan predo-

Figura 1

Mecanismo de acción de los fibratos como ligandos de receptores nucleares

Los receptores nucleares disponen de un sitio de unión al ligando y un sitio de unión al ADN. Los fibratos son agonistas del receptor nuclear denominado PPAR alfa, el cual forma un complejo funcional con una molécula del Receptor para Retinoides X (RXR) y actúa como factor de transcripción dependiente de ligandos. Este complejo funcional constituido por una molécula del PPAR alfa y una molécula del RXR se denomina heterodímero. Los heterodímeros así formados se unen a un sitio específico del ADN denominado Elemento de Respuesta para el Proliferador de Peroxisomas (PPRE), que se localiza en la región del promotor del gen diana. En ausencia del ligando, se promueve la interacción del receptor con correpresores y se bloquea el acceso del gen a la maquinaria de transcripción. En cambio, con la unión de un fibrato al dominio de unión ligando-receptor se desencadena un cambio conformacional que activa al heterodímero PPAR-RXR y ocasiona el reclutamiento de la maquinaria de transcripción al promotor para comenzar la transcripción del gen.

Abreviaturas: APOA1, gen de la Apo AI; LPL, gen de la lipoproteín lipasa; PPAR, receptores activados por factores de proliferación peroxisomal; PPRE, elemento de respuesta para el proliferador de peroxisomas; RXR, receptores para retinoides X.

minantemente en tejidos y órganos que metabolizan grandes cantidades de ácidos grasos, tales como hígado, riñón, corazón y músculos. La expresión de PPAR gamma es elevada en tejido adiposo, donde inducen la expresión de genes cruciales para la adipogénesis y la diferenciación de los adipocitos.

Efectos de los fibratos sobre el metabolismo lipídico

Los fibratos actuando como ligandos sintéticos de los PPAR alfa, inducen la expresión de LPL a nivel transcripcional y reducen la síntesis de Apo C-III a través de la

represión del gen APOC3, acelerando por ambos mecanismos el catabolismo de las partículas de VLDL (Tabla 2). Estudios en humanos sugieren que los fibratos también incrementan la captación hepática de ácidos grasos libres por proteínas transportadoras específicas (FATP) y la generación de ésteres de acil-CoA por la acil-CoA sintetasa. Mediante el incremento de la beta-oxidación y la reducción de la actividad tanto de la acetil-CoA carboxilasa como de la sintetasa de ácidos grasos, el metabolismo de los ácidos grasos libres se traslada desde la síntesis de triglicéridos a su catabolismo. Algunos fibratos reducen también la pro-

ducción de Apo B e inducen cambios en la densidad de las LDL, convirtiéndolas en partículas más grandes y boyantes que son menos susceptibles a la oxidación y tienen mayor afinidad por el receptor de LDL, reduciendo así la proporción de LDL pequeñas y densas, más aterogénicas.

Como consecuencia, la reducción en la secreción de VLDL junto con el aumento en el catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos dan cuenta de los efectos hipolipemiantes de los fibratos.

Estudios *in vitro* demostraron que la inducción de la expresión genética de APOA1 por fibratos está mediada por la interacción de PPAR con un PPRE funcional, localizado en el sitio A del promotor de Apo AI. Las concentraciones plasmadas de Apo AII en humanos aumentan siguiendo un tratamiento con fibratos. Esto es consecuencia de la inducción de la síntesis hepática de Apo AII por fibratos y es mediada a través de heterodímeros PPAR/RXR. El efecto neto de los fibratos es un incremento de los niveles plasmados de HDL y de sus

mayores constituyentes, Apo AI y Apo AII, en grado variable. Además, gemfibrozil mostró incrementar el número de las partículas de HDL, reduciendo simultáneamente su tamaño, cambios asociados con beneficios cardiovasculares.

Efectos extralipídicos de los fibratos

Los resultados de los estudios clínicos han sugerido que los fibratos, además de los cambios en el perfil lipídico, exhiben efectos pleiotrópicos en la pared arterial y pueden modificar otros factores que contribuyen a sus efectos beneficiosos para la prevención cardiovascular (Tabla 3). La activación de los PPAR-alfa inhibe la transcripción de NFκB mediante los cual se atenúa la producción de citoquinas y se consiguen efectos antiinflamatorios. También, mejoran significativamente la dilatación mediada por flujo, ya que aumenta la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) en las células endoteliales y la bioactividad del óxido nítrico, reparando el estrés oxidativo.

Tabla 2

Regulación genética mediada por PPAR-alfa inducida por fibratos

Gen	Función del producto génico	Expresión génica
APOC3	Inhibición del aclaramiento de VLDL	▼
LPL	Lipólisis de lipoproteínas ricas en TG	▲
APOA1	Formación de HDL, transporte reverso de colesterol	▲
APOA2	Formación de HDL, transporte reverso de colesterol	▲
ABCA1	Eflujo celular de colesterol / formación de HDL	▲
FABP	Captación celular de ácidos grasos	▲
Acetil CoAsintetasa	Activación de ácidos grasos, ésteres de acil-CoA	▲
Vía de la beta oxidación	Oxidación de ácidos grasos	▲
Acetil CoAcarboxilasa	Síntesis de ácidos grasos	▼
Fibrinógeno	Formación de coágulos	▼
PCR y IL-6	Reactantes de fase aguda / inflamación	▼
COX2	Metabolismo de ácido grasos	▼
VCAM1	Moléculas de adhesión endotelial	▼

Fenofibrato, bezafibrato y ciprofibrato reducen la concentración de fibrinógeno en un 20%, los complejos trombina-antitrombina y el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). Sin embargo, estos efectos fibrinolíticos positivos pueden estar contrabalanceados por un posible estado de hipercoagulabilidad que resulta del aumento observado en los niveles de homocisteína con fenofibrato (DAIS, FIELD) y en menor medida con bezafibrato y gemfibrozil. El resultado neto es variable dependiendo del fibrato, pero existe un exceso, pequeño aunque significativo, del riesgo de enfermedad tromboembólica (TVP/EP). El mecanismo de acción que subyace al incremento de los niveles de homocisteína no está bien establecido. Los fibratos no alteran los niveles de las vitaminas determinantes ni afectan la función renal de manera tal que pudiera explicar tales incrementos. A través de los estudios en animales se cree que el efecto es mediado por acción de los PPAR-alfa.

Finalmente, estudios experimentales han confirmado que fenofibrato puede limitar la esteatosis hepática asociada con la dieta rica en grasas, la DM2 y la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad y,

junto con clofibrato, reducir los niveles de uricemia, probablemente por competición a nivel de la excreción renal.

Farmacocinética

En la tabla 4 se resumen las principales características farmacocinéticas de los fibratos. Si bien todos los agentes de este grupo tienen propiedades similares, a lo largo de los diferentes apartados, especialmente en el de efectos adversos, se destacan algunas características diferenciales de relevancia clínica que diferencian a cada uno de los miembros de este grupo.

Es de notar que debido a que la absorción del fenofibrato resulta incompleta se han desarrollado diferentes formas farmacéuticas a los fines de mejorar esta propiedad. Así, se encuentran disponibles en el mercado diferentes sales y formulaciones de este compuesto (micronizado, ultramicronizado, fenofibrato de colina, ácido fenofíbrico, etc.). De todas maneras, las diferentes dosis (en mg) de cada forma garantizan que las concentraciones plasmáticas obtenidas del principio activo (ácido fenofíbrico) sean prácticamente las mismas:

- Fenofibrato de liberación prolongada

Tabla 3

Efectos extralipídicos (pleiotrópicos) de los fibratos

- Reducción de la expresión de la endotelina 1, potente vasoconstrictor, lo cual determina una mejoría de la función endotelial.
- Reducción de la expresión de citoquinas, especialmente de interleuquina 1 e interleuquina 6 (efecto antiinflamatorio).
- Reducción de la expresión del fibrinógeno (efecto antitrombótico).
- Inhibición de la transcripción de NFκB.
- Aumento de la expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) en las células endoteliales y de la bioactividad del óxido nítrico.
- Reducción de la esteatosis hepática.
- Reducción de la retinopatía diabética.
- Aumento de homocisteinemia.

Tabla 4

Características farmacológicas de los fibratos

Sustancia	Pro fármacos	Absorción	BD	UPP	Metabolismo	Excreción	Vida 1/2 (h)
Bezafibrato	NO	Completa	-	95%	CYP3A4	Orina 50%	2
Ciprofibrato	NO	-	-	>95%	CYP3A4	Orina 55%	80
Clofibrato	SÍ	Completa	-	95%	CYP3A4	Orina 97%	17
Fenofibrato	SÍ	Incompleta	-	90%	-	Orina 60%; Bilis 20%	22
Gemfibrozil	NO	Completa	98%	95%	CYP3A4	Orina 70%	1,5

300/350 = fenofibrato micronizado 200 = fenofibrato de colina 180 (ácido fenofíbrico 135) = fenofibrato ultramicronizado 160 = ácido fenofíbrico 105

El tiempo hasta la concentración máxima de los fibratos se alcanza en pocas horas, entre 2 y 6 dependiendo el fármaco. Esto determina que, en caso de combinarlos con estatinas, se recomienda la separación de la ingesta de ambos fármacos para disminuir posibilidad de efectos adversos. La unión a proteínas plasmáticas es elevada y desplazan a los hipoglucemiantes y anticoagulantes del sitio de unión, aumentando su eficacia, por lo que estas combinaciones deber realizarse con precaución. La eliminación requiere de diferentes pasos metabólicos, que involucran la glucuronización y la oxidación microsomal. Estos son sitios de potenciales interacciones que deben ser tenidos en cuenta (ver “Efectos adversos musculares y elevación de CPK”).

En pacientes con enfermedad renal se incrementa la vida media plasmática de los fibratos y a medida que el deterioro del filtrado se intensifica, aumenta la exposición y puede existir acumulación. El uso de fibratos en estos casos requiere ajustar la dosis, el intervalo o ambos y en la Tabla 5 se muestra la forma de hacer el ajuste. De todas maneras, estos son agentes que conviene evitarlos en pacientes que estén en etapas avanzadas de su patología (ver

“Fibratos en enfermedad renal”) y esto es especialmente relevante en individuos sometidos a diálisis ya que algunos agentes, como el fenofibrato, no dializan.

Eficacia normolipemiente

El efecto principal de los fibratos es la reducción de las concentraciones de TG y aumento de los niveles de HDLc con un efecto variable sobre los niveles de LDLc que depende del fármaco utilizado, del tipo de dislipemia que presenta el paciente y de los niveles lipídicos al inicio del tratamiento. En términos generales, los fibratos reducen los niveles plasmáticos de TG entre 20 y 50%, incrementan los niveles de HDLc 5-15% y reducen los niveles de no-HDLc entre 6% y 16%. Respecto de LDLc, en general los fibratos reducen sus niveles entre el 8 y el 20% en aquellos pacientes con niveles bajos TG (<150 mg/dL), pero pueden aumentar las concentraciones de colesterol en los pacientes con hipertrigliceridemia. Por último, aportan cambios cualitativos de las partículas LDL y HDL, efectos que contribuyen a la capacidad antiaterogénica observada.

Efectos colaterales

Aumento de la creatininemia

Se ha observado un incremento reversible de la creatininemia con fenofibrato, bezafi-

Tabla 5

Ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal

Fibrato	Dosis (mg) según filtrado glomerular (mL/min/1,73 M ²)			
	>90	60-90	15-59	<15
Bezafibrato	200 tres veces al día	200 dos veces al día	200 al día	Evitar
Ciprofibrato	100 al día	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Clofibrato	1000 dos veces al día	1000 al día	500 al día	Evitar
Fenofibrato	200 al día	134 al día	67 al día	Evitar
Gemfibrozil	600 dos veces al día		600 al día	Evitar

brato, ciprofibrato y menos frecuentemente, con gemfibrozil. En el estudio FIELD, la elevación promedio de creatininemia con fenofibrato fue del 12%, la cual fue reversible una vez que el fenofibrato fue suspendido. Este incremento parece ser debido al aumento en la producción metabólica de creatinina sin disminución del filtrado glomerular, como puede ser determinado midiendo directamente el *clearance* de inulina o de creatinina y no indicaría un daño renal intrínseco. De hecho, en el estudio DAIS fenofibrato mostró reducir la tasa de progresión a microalbuminuria en sujetos con DM.

Sin embargo, la disminución reversible del filtrado glomerular es también un posible mecanismo de acción, probablemente debido a la reducción de la generación de prostaglandinas vasodilatadoras a través de la activación de los PPARs, y fenofibrato puede inducir toxicidad tubular en transplantados renales, por lo que un control cuidadoso de la función renal está indicado, especialmente cuando los fibratos se combinan con fármacos para los cuales la función renal disminuida excluye su uso (ej.: metformina).

Recomendación

Al inicio de un tratamiento con fibratos debe determinarse la función renal. Si los niveles de creatininemia se elevan signifi-

cativamente a lo largo del tratamiento y no hay otra explicación evidente, entonces debe interrumpirse el tratamiento con fibratos o reducir la dosis. Además, está indicado un monitoreo más cuidadoso de los niveles de creatininemia si los fibratos son usados concomitantemente con drogas que requieren ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada.

Cálculos biliares

Los fibratos tienen como efecto de clase un aumento de la aparición de trastornos relacionados con enfermedades de las vías biliares. Aumentan el índice de saturación de colesterol en la bilis, primariamente por estimular la secreción biliar de colesterol desde el comienzo de su uso y este efecto parece no mermar con el tiempo. El clofibrato parecería ser el más litogénico, aumentando entre 2 a 3 veces la incidencia de colecistectomías (estudios WHO y CDP). El aumento de la litogenicidad de la bilis observado con fenofibrato y gemfibrozil parecería tener menor relevancia clínica y sería preferible elegir estos fármacos a la hora de utilizar un fibrato en individuos con riesgo incrementado de patología biliar. Las estatinas pueden reducir, y el ezetimibe aumentar, la secreción biliar de colesterol, pero la significación clínica de este hallazgo no es clara.

Recomendación

Si bien es casi imposible diferenciar la colelitiasis que aparece por fibratos de la que aparece por otras causas, en sujetos de alto riesgo para enfermedad vesicular sería apropiado realizar una evaluación más profunda antes de recibir hipolipemiantes. Si aparece litiasis biliar en el curso de un tratamiento con fibratos, debe considerarse la suspensión de estos fármacos.

Efectos adversos musculares y elevación de CPK

Aunque raramente ocurre, los fibratos pueden causar miopatía. El mecanismo de miotoxicidad es complejo y multifactorial e involucra predisposición genética (mitocondriopatías), interacciones farmacológicas y efectos tóxicos directos. La falta de reconocimiento de este problema puede llevar a la aparición de rabdomiolisis si no se suspende el fibrato. El riesgo de una miopatía es mayor con gemfibrozil que con fenofibrato y la incidencia de este serio efecto adverso aumenta marcadamente cuando se utilizan en combinación con una estatina.

Gemfibrozil utiliza la misma familia de enzimas de glucuronización que las estatinas y aumenta el área bajo la curva de la concentración plasmática de la mayoría de ellas, con excepción de fluvastatina. El gemfibrozil también inhibe CYP2C8, vía metabólica que usa cerivastatina (fuera del mercado desde 2001 justamente por rabdomiolisis fatal), rosiglitazona y repaglinida. Fenofibrato no altera significativamente la farmacocinética de las estatinas y aparece como la elección en caso de necesitar un uso combinado. El riesgo de miopatías parece incrementarse en individuos con DM, enfermedad renal o hepática, hipotiroidismo, trauma, cirugías, consumo excesivo de bebidas alcohólicas, personas ancianas,

mujeres, utilización de inhibidores del metabolismo de las estatinas y ejercicio vigoroso.

Recomendación

En los pacientes bajo tratamiento con fibratos debe realizarse un estrecho monitoreo en busca de síntomas musculares. En caso de necesitar combinarlos con estatinas es preferible fenofibrato. Aun así, deben evitarse las dosis máximas de estatinas y su uso en aquellas condiciones que aumentan el riesgo de miopatías. Si el paciente desarrolla síntomas musculares, dolores, debilidad, calambres, debe obtenerse una determinación de CPK.

Enfermedad tromboembólica e hiperhomocisteinemia

Observaciones realizadas en el estudio FIELD, mostraron un incremento pequeño, aunque significativo, de los eventos tromboembólicos (TVP/EP) en los pacientes bajo tratamiento con fenofibrato. Ya hace 30 años lo mismo que fue observado con clofibrato (Estudio CDP) y los factores que estarían involucrados podrían ser la hiperhomocisteinemia y la aparición de neoplasias.

Por un lado, está bien establecido que los fibratos incrementan los niveles de homocisteína aunque la relevancia clínica de este hallazgo observado con fenofibrato no es clara. En el estudio DAIS la homocisteína se incrementó 55% sin que esto disminuya los beneficios del fenofibrato en la progresión angiográfica de lesiones coronarias. Respecto del segundo factor, la observación en los primeros estudios con fibratos (WHO, HHS) de que ciertos tipos de cáncer podrían ser más frecuentes dio lugar a un profundo estudio sobre el tema y finalmente los investigadores adjudicaron este hecho al azar. Ni en VA-HIT ni en FIELD

hubo un incremento significativo de patologías malignas y al momento actual no hay evidencias para sostener que los fibratos aumenten la incidencia de cáncer.

Recomendación

El uso de vitaminas con la intención de reducir los niveles de homocisteína no mostraron ser efectivos para la prevención de las complicaciones tromboembólicas (estudios HOPE-2 y NORVIT), por lo que es poco probable que mejoren los resultados obtenidos con fenofibrato a través de este mecanismo.

Aumento del efecto de anticoagulantes orales

Los fibratos interfieren con la farmacocinética de los dicumarínicos y aumentan el efecto anticoagulante. Esta combinación debe realizarse con cuidado y en caso necesario, aumentar la frecuencia de los controles hematológicos.

Recomendación

Está indicada la determinación de RIN al inicio del tratamiento con fibratos en pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Se debe monitorear y adaptar la dosis para evitar complicaciones hemorrágicas.

Otros

Se ha descrito la aparición de alopecia, reactivación de úlcera péptica, síntomas digestivos (dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, malestar epigástrico, dolor abdominal, flatulencia), alteración de las pruebas de función hepática, disminución de la libido, y manifestaciones alérgicas cutáneas (rash, urticaria, prurito). Menos frecuentemente, alteraciones hematológicas (leucopenia, eosinofilia, anemia, agranulocitosis), polifagia, aumento de peso corporal, arrit-

mias cardíacas, somnolencia, fatiga, debilidad, visión borrosa, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y angioedema.

Contraindicaciones

- Lactancia y embarazo.
- Hipersensibilidad.
- Enfermedad hepática severa.
- Pacientes con función renal disminuida (requiere ajuste de la dosis y evitar en la insuficiencia renal o en transplantados renales).
- Antecedentes de patología biliar.
- Uso concomitante de anticoagulantes orales (requiere ajuste de la dosis del anticoagulante).
- Uso concomitante de sulfonilureas (requiere ajuste de la dosis del hipoglucemiante).
- Asociación con estatinas (la contraindicación es absoluta para el gemfibrozil).

Eficacia clínica

Los fibratos se utilizaron por casi 50 años para el manejo de las dislipemias y la prevención de enfermedad cardiovascular. Su eficacia clínica fue evaluada por numerosos ensayos clínicos.

En conjunto, los principales resultados de los fibratos pueden resumirse en los hallazgos de un reciente metaanálisis, que reunió los datos de 18 ensayos clínicos realizados en un total de 45 058 participantes, incluyendo 2870 eventos cardiovasculares mayores, 4552 eventos coronarios y 3880 muertes. La terapia con fibratos redujo 10% (IC 95%, 0–18%) los eventos cardiovasculares mayores ($p=0,048$) y 13% (IC 95%, 7–19%) los eventos coronarios ($p<0,0001$), pero no hubo beneficios sobre el ACV (–3%; –16 a 9%; $p=0,69$). No hubo efecto sobre mortalidad por todas las causas, ni sobre la mortalidad cardiovascular y no vascular. Los fibratos en su conjunto redujeron el riesgo de progresión de albuminuria

un 14 % (2–25%; $p=0,028$), sin incremento significativo de los efectos adversos serios ($n=225$; RR 1,21; 0,91-1,61; $p=0,19$).

Los fibratos difieren en sus efectos y esto puede observarse cuando se analizan los estudios por separado (Tabla 6). Aquí presentamos los principales resultados obtenidos con cada uno de los fármacos y, en la siguiente sección se señalan las consecuencias clínicas de estos hallazgos y su

utilidad en diferentes situaciones que pueden presentarse en la práctica clínica.

Los primeros estudios realizados con clofibrato (WHO, CDP) demostraron reducción de los eventos coronarios, pero aumento de la mortalidad general por un exceso de complicaciones biliares y pancreáticas.

El gemfibrozil demostró una reducción significativa de los eventos coronarios: en el estudio HHS redujo 23% el riesgo de enfermedad coronaria y en el estudio VA-HIT,

Tabla 6

Resumen de estudios de intervención con fibratos

Estudio	Tratamiento	Nº total de sujetos	Objetivos primarios	Resultados
Prevención primaria				
WHO	Clofibrato	7194 hombres	IAM no fatal	↓25% vs. PBO, $p<0,05$
Helsinki Heart Study	Gemfibrozil	4081 hombres	IAM no fatal / muerte coronaria	↓34% vs. PBO, $p<0,05$
Prevención secundaria				
Coronary Drug Project	Clofibrato	8341 hombres	Reinfarto no fatal / mortalidad	Diferencia no significativa vs. PBO
Stockholm Prevention Study	Clofibrato + niacina	555 hombres y mujeres post IAM	Mortalidad total	↓26% vs. PBO, $p<0,05$
			Mortalidad por cardiopatía isquémica	↓36% vs. PBO, $p<0,01$
VA-HIT	Gemfibrozil	2531 hombres con enfermedad coronaria	IAM no fatal / muerte coronaria	↓22% vs. PBO, $p<0,006$
BIP	Bezafibrato	3090 hombres y mujeres post IAM	IAM fatal y no fatal / muerte súbita	Diferencia no significativa vs. PBO
Primaria / secundaria				
FIELD	Fenofibrato	9795 hombres y mujeres (2.131 con historia previa de ECVA)	Muerte coronaria / IAM no fatal	Diferencia no significativa vs. PBO
				↓25% vs. PBO en pacientes sin ECVA; diferencia no significativa vs. PBO en pacientes con ECVA

22%, pero la reducción de la mortalidad total demandó 15 años de un seguimiento que se extendió más allá del período de duración de los estudios.

El bezafibrato es el único derivado del ácido fíbrico que mostró reducir las lesiones coronarias y los síntomas de claudicación intermitente (BIP), pero falló en demostrar una reducción en el punto final primario de IAM y muerte súbita.

El fenofibrato redujo la incidencia de infarto de miocardio no fatal y la necesidad de revascularización coronaria (DAIS), especialmente en pacientes con DM y en el subgrupo con dislipemia aterogénica (ACCORD), pero la interferencia de las estatinas utilizadas en el grupo placebo (FIELD) no permitió demostrar estos hallazgos dentro del análisis general. La disminución de la progresión de la microalbuminuria (DAIS) y de la retinopatía vascular (FIELD) abren la puerta a la posibilidad de un papel del fenofibrato y de la activación de los PPAR para la prevención de la enfermedad microvascular en los individuos con DM.

Finalmente, sobre ciprofibrato no hay más que información sobre resultados lipídicos, por lo que no se pueden sacar conclusiones respecto de resultados clínicos con el uso de este fármaco.

Indicaciones y uso clínico de los fibratos

Dislipemia diabética

El uso de fenofibrato en pacientes con diabetes fue evaluado en diferentes estudios y si bien su eficacia clínica no pudo ser demostrada en el estudio, en el subgrupo de pacientes con dislipemia aterogénica (TG elevados y HDLc disminuido) se observaron beneficios clínicos (ACCORD). Quizá el efecto más destacable de fenofibrato sea el enlentecimiento de la progresión de la retinopatía diabética, independiente del

control glucémico y lipídico, alargando en un 30 - 40% el tiempo hasta hacer necesaria la primera sesión de láser (FIELD, ACCORD-Eye). Además, estos ensayos sugieren que fenofibrato juega un papel protector en la nefropatía y en la neuropatía diabéticas. La evidencia provee un argumento convincente para justificar la adición de fenofibrato al tratamiento con estatinas en individuos con DM que persisten con dislipemia residual y retinopatía.

Hipertrigliceridemia

Además de su importancia como factor de riesgo cardiovascular, la hipertrigliceridemia severa puede ocasionar pancreatitis aguda, sobre todo cuando los niveles de triglicéridos superan los 1000 mg / dL. El tratamiento de estos pacientes requiere de restricción calórica, reducción de la ingesta de grasas, abstinencia absoluta de la ingesta alcohólica y un control de todas las causas de hipertrigliceridemia secundaria presentes. El uso de fármacos hipotrigliceridémiantes es la regla y los fibratos son la opción farmacológica más utilizada por eficacia como por tolerancia. El descenso promedio de triglicéridos es de 20 - 30% y, al igual que ocurre con otros fármacos, el efecto puede ser mayor ante valores basales más elevados y alcanzar reducciones del 40 - 50%.

Dislipemia aterogénica e hiperlipemia mixta

Aunque las estatinas disminuyen la incidencia de enfermedad cardiovascular en múltiples escenarios clínicos, un inaceptable riesgo residual persiste cuando no se corrigen todos los componentes de la dislipemia aterogénica, especialmente, TG elevados, exceso de partículas remanentes y niveles reducidos de HDLc. Cuando persisten

elevados los triglicéridos a pesar del tratamiento con estatinas el agregado de fibratos o niacina corrige la dislipemia, aunque la evidencia en cuanto a disminución de ECVA con esta combinación es insuficiente y está limitada a los individuos con DM.

El efecto más llamativo de los fibratos en individuos con hiperlipemia mixta ocurre cuando está presente la disbetalipoproteínea, una dislipemia ocasionada por la alteración del clearance de remanentes de VLDL y de Qm. En estos pacientes, los xantomas tuberosos desaparecen y hay evidencia de mejoría del flujo arterial en los miembros.

Combinación de fibratos con estatinas

La combinación de hipolipemiantes requiere poner atención a las potenciales interacciones farmacológicas. La adición de un fibrato a pacientes bajo tratamiento con estatinas debe ser hecho con precaución por el potencial de efectos adversos y el único que fue aprobado por la FDA para su uso combinado es el ácido fenofíbrico. El gemfibrozil en tanto que inhibe la glucuronización de las estatinas reduce su metabolización y aumenta notablemente la posibilidad de efectos adversos musculares por lo que estos fármacos nunca deben combinarse entre sí.

Debido a que fenofibrato no interfiere con el metabolismo de las estatinas es el fibrato preferente para usar en combinación.

Hipercolesterolemia

En esta situación las estatinas son los fármacos de elección y deben preferirse por sobre otros agentes por su probada eficacia en la reducción de eventos, en forma independiente de los niveles lipídicos. Sin embargo, existen pacientes que no alcanzan las metas de LDLc con estatinas, por resistencia o intolerancia, y pueden requerir la

utilización de un segundo o tercer fármaco cuando su riesgo resulta muy elevado.

El efecto cuantitativo de los fibratos sobre el colesterol es variable y como se mencionó, depende de los niveles lipídicos iniciales y del tipo de fibrato utilizado. La influencia de la combinación estatina más fibrato sobre el LDLc varía entre una elevación del valor conseguido por la estatina del 1,5 al 14% hasta una disminución del 2 al 20%. Además, el fenofibrato modifica la densidad de las LDL, reduciendo hasta el 50% la proporción de LDL pequeñas y densas, más aterogénicas. Así, la combinación induce un marcado incremento en la proporción de subespecies de LDL grandes, en comparación con la monoterapia estatínica que puede ser relevante cuando las concentraciones de TG están alejadas de su nivel óptimo.

Disminución de HDLc

Las HDL son partículas de composición compleja y diversas funciones. Los niveles de HDLc no reflejan exactamente todas las funciones de las HDL. Un transporte reverso de colesterol más eficaz puede aparejar cantidades reducidas de HDLc y el efecto del tratamiento con fibratos puede no reflejarse fehacientemente en los cambios que se observan en el perfil lipídico con su uso. El aumento de los niveles reducidos de HDLc no es un objetivo en sí mismo pues su contribución al riesgo fue puesta en duda. Si se estima que el individuo tiene riesgo cardiovascular aumentado, las estatinas son los fármacos de primera elección. El agregado de un fibrato al tratamiento con estatinas es responsable de un aumento adicional del 2 - 20%. En este sentido, la combinación más eficaz se da entre fluvastatina y fenofibrato. En caso de no poder utilizarse una estatina, una alternativa sería el uso de gemfibrozil.

Fibratos en enfermedad renal

La dislipemia que aparece como consecuencia de la enfermedad renal (elevación de TG y de no-HDLc y HDLc disminuido, sin alteraciones evidentes en los niveles de LDLc) tiene las características que sugerirían beneficios con la terapia con fibratos. Sin embargo, en pacientes con alteración de la función renal no está confirmado que los fibratos consigan disminuir significativamente el riesgo cardiovascular y la posibilidad de pancreatitis aguda es realmente baja.

Cuando se utilizan en pacientes con enfermedad renal debe preferirse gemfibrozil y adaptar la dosis a la función renal. En pacientes en estadio 5 (VFG <15 ml/min) solo utilizarlos si existe una necesidad elevada de tratar la hipertrigliceridemia. En estos casos, la intensificación de las modificaciones terapéuticas del estilo de vida probablemente sea una mejor opción. Debe evitarse el uso de fenofibrato en diálisis y posiblemente también en transplantados renales. El uso combinado de fibratos con estatinas debe realizarse con extrema cautela, si debiera hacerse. El fenofibrato no debería exceder la dosis de 48 mg y evitar

alcanzar dosis máxima de estatinas y la combinación con gemfibrozil.

Conclusiones

Los ensayos con fibratos demostraron una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores, principalmente a través de la reducción significativa de eventos coronarios, y podrían tener un papel en individuos de alto riesgo, especialmente con TG elevados y HDLc disminuido. La capacidad de los fibratos para reducir la aparición de pancreatitis aguda garantiza su uso en individuos con hipertrigliceridemia severa. Así, cuando son utilizados apropiadamente podría esperarse obtener la mayor relación riesgo-beneficio.

Al día de hoy no hay un estudio exclusivamente llevado a cabo en pacientes con dislipemia aterogénica, por lo que el futuro de los fibratos dependerá de la realización de estudios destinados a aclarar específicamente su papel en estos individuos. Hasta entonces, las estatinas siguen siendo los fármacos de elección para la reducción del riesgo cardiovascular en la gran mayoría de situaciones clínicas.

Lecturas sugeridas

- Brea A, et al. Terapia con fibratos: uso racional del fenofibrato 2016. Resumen ejecutivo. Clin Investig Arterioscler 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2016.06.001>.
- Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: A systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Pharmacol 2011;57:267-72.
- Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975;231:360-381.
- Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. Safety considerations with fibrate therapy. Am J Cardiol 2007;99(suppl):3C-18C.
- Elikir G, López González E, et al. Hipolipemiantes en nefropatía por diabetes. Nefrología Argentina 2010;8(sup 1):67-70.
- Elikir G, Cafferata A, Lorenzatti A, y cols.; en nombre del Consejo de Consensos y Normas (CCN) de la Sociedad Argentina de Lípidos. Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en adultos 2016. 1a ed. Córdoba: Sociedad Argentina de Lípidos, 2016. ISBN: 978-987-46395-0-9. (Disponible en www.lipidos.org.ar).

- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
- Ginsberg H, Elam MB, Lovato LC, et al; on behalf of The ACCORD Study group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
- Guía de prevención de las enfermedades cardiovasculares del Ministerio de Salud de la Nación. Disponibles en www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000075cnt-2012-11-27_guia-prevencion-enfermedades-cardiovasculares.pdf
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al; on behalf of the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(8):655-666 doi:10.1016/S0140-6736(08)61345-8.
- Jun M, Foote C, Ly J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013;3:284-285.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al; The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
- Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2016 doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis, *JAMA* 2012;308:804-811.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of highdensity lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-418.
- Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al., VA-HIT Study Group. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1585-91.
- Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-8.
- Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al. Mechanism of Action of Fibrates on Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-2093.
- Stamler J. The Coronary Drug Project - Findings with regard to estrogen, dextrothyroxine, clofibrate, and niacin. *Adv Exp Med Biol* 1977;82:52-75.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, 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. *J Am Coll Cardiol* 2013 doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
- The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:21-7.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380(9841):572-580.
- Watts G, Karpe F. Triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient. *Heart* 2011;97:350-356. doi:10.1136/hrt.2010.204990.
- WHO. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate: Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978;40:1069-1118.

Uso racional del ácido nicotínico o niacina

Alberto Mario Cafferata

En 1955, Altschul y colaboradores describieron cómo el ácido nicotínico (niacina) podía descender los niveles de colesterol tanto en los individuos normales como en los hipercolesterolémicos, en vistas de reconocer la asociación entre los elevados valores lipídicos y el desarrollo de enfermedad cardiovascular dentro del conjunto de factores que intervienen en su aparición.

Este fármaco provoca la disminución del LDLc, VLDLc triglicéridos, Lp (a), e incremento del HDLc siendo en la actualidad el más potente en provocar este efecto; así ayuda a corregir el denominado perfil lipídico.

De manera selectiva incrementa los niveles de Apo A1 vs Apo A2 contenida en las partículas de HDLc, como así también aumenta las partículas de HDL2 con poder antiaterogénico, como la lipoproteína AI con un mecanismo interviniente en el transporte reverso de colesterol.

Numerosos efectos y acciones fueron descritos sobre la niacina: metabolismo de las lipoproteínas a nivel hepático, el papel de la lipólisis de los triglicéridos en el adipocito y la presencia de un receptor a tal fin y la producción del efecto *flush*. Nuevos aspectos se mencionaron como un rol antiinflamatorio y antioxidante (propiedades que podrían conducir a interpretar sus efectos pleiotrópicos), la presencia de receptores específicos a nivel hepático e intestinal que harían que el transporte de este depen-

da del PH ácido, la temperatura y la energía siendo ese transporte sodio dependiente.

La niacina es un derivado de la vitamina B3. El déficit crónico de esta última es capaz de producir pelagra. La niacina ha sido utilizada por más de unos 50 años como único tratamiento de las dislipidemias y constituye una opción para las personas con intolerancia a las estatinas, su uso vio limitado por el efecto adverso más incómodo, el *flushing*. No obstante, presenta un efecto interesante sobre el metabolismo, recién conocido en 2003 cuando es descubierto el receptor en humanos denominado HUM74A. Este receptor también conocido como GPR 109 A es activado por la niacina mediando los efectos lipolíticos y de *flushing*. El interés en el uso de niacina se vio incrementado por la necesidad de tratamiento del denominado riesgo residual, aunque los estudios relacionados al uso de niacina fallaron en demostrar su eficacia en reducción drástica de eventos cardiovasculares.

Los efectos de este fármaco sobre los niveles de lípidos consisten en incremento de HDL2 al igual que el descrito para los inhibidores de CTEP, generando descenso de los niveles de LDLc, VLDLc y triglicéridos. A su vez puede provocar descensos en los niveles de Lp(a), sugerida como un marcador independiente en el desarrollo de aterosclerosis.

Mecanismos de acción de niacina

Existen cuatro tópicos básicos en la comprensión de los mecanismos de acción y eficacia en el uso de la niacina.

1. La modulación de la síntesis de triglicéridos en el nivel hepático incrementando la degradación de Apo B molecular

El hígado es el mayor productor de Apo B ligado a los lípidos y subsecuentemente VLDL, LDL y Lp(a). El procesamiento hepático de Apo B tiene un rol central en la regulación del contenido de Apo B de las lipoproteínas secretadas. La tasa de síntesis de triglicéridos y su disponibilidad para agregar partículas lipídicas a la Apo B juega un rol crítico para la translocación de Apo B resultando en secreción o degradación intracelular.

Diversos estudios demostraron que la niacina de manera directa y no competitiva inhibe la actividad de la diacilglicerolaciltransferasa -2 (DAGAT) una enzima clave en el catabolismo de la reacción final en la síntesis de triglicéridos; su inhibición juega un rol en el efecto farmacológico de la niacina. La inhibición de la enzima DAGAT disminuye la síntesis de triglicéridos y su biodisponibilidad para el ensamble de VLDL resultando en un incremento pos traslacional intrahepático de la degradación de Apo B. EL incremento en el hepatocito de la degradación de Apo B por efecto de la niacina puede disminuir el número de partículas de VLDLc y el producto de su catabolismo y consecuentemente el número de partículas de Apo B y partículas de LDLc, lo que se observan clínicamente con el uso de niacina. Por otro lado, la niacina media la inhibición de la síntesis de triglicéridos produciendo una disminución en su concentración y de partículas grandes ricas en triglicéridos y VLDL.

2. Modulación de la lipólisis de triglicéridos en el tejido adiposo

El tejido adiposo es un reservorio de triglicéridos en forma de combustible para ser movilizado hacia el hígado como ácidos grasos y glicerol. Uno de los mecanismos de acción de la niacina es la lipólisis de los triglicéridos desde su envoltorio en el adipocito disminuyendo su concentración en plasma; esta acción tendría un rebote precoz (Carlson). Por otro lado, Carlson y Oro mostraron la disminución en minutos de una importante cantidad de ácidos grasos libres; este mecanismo tendría también un rebote precoz en menos de una hora en humanos. Estudios *in vitro* demostraron que la niacina disminuye la liberación de los triglicéridos por inhibir la lipólisis de ácidos grasos. Esta inhibición en la lipólisis de los ácidos grasos secundaria podría ser la causa de incremento en la insulino-resistencia generada por la niacina y el incremento de peso registrado en humanos por el aumento en la concentración de triglicéridos en el tejido adiposo. Finalmente, el principal mecanismo registrado en el efecto de la niacina es el de inhibición de la diacilgliceroltransferasa descrito previamente el cuál disminuye la inhibición de esta enzima por fármacos antisentido, provocando un efecto similar al descrito y reafirmando el mecanismo anterior.

3. ¿Cuál es el mecanismo de la niacina para incrementar los niveles de Apo A I y HDLC?

Los sitios de mayor producción y secreción de Apo AI y HDL son el hígado e intestino. La niacina inhibe selectivamente la recaptación de HDL-Apo AI, pero no de esteres de colesterol, sin afectar la síntesis de novo de Apo AI en la célula Hepática G2, lo que podría ser el mecanismo rele-

vante para incrementar estas fracciones de Apo AI en el contenido de las partículas de HDL. Este mecanismo no estaría efectuado mediante la acción en el receptor BI *scavenger* el cual es selectivo para los esteres de colesterol.

Algunos datos sobre portadores de niveles bajos de LP AI sugieren que la niacina por inhibición de la eliminación y recaptación selectiva de partículas de LP AI puede conducir al aumento selectivo y la retención de partículas de LP AI en la circulación con un gran efecto en la función del transporte reverso del colesterol.

La niacina puede disminuir el efecto inflamatorio por atenuar la producción de especies oxidativas, la oxidación de LDL y las subsecuentes células de adhesión vascular, disminuyendo la concentración y acumulación de monocitos y macrófagos de adhesión. Estos mecanismos, críticos en eventos tempranos de aterosclerosis son independientes de sus efectos sobre los lípidos.

4. Origen del *flushing* provocado por niacina

El estímulo de la producción de prostanoides cutáneos, prostaglandinas D2 y E2 son las encargadas de mediar el efecto *flushing*. Diversos estudios demostraron que las células de Langerhans de la piel son las primarias responsables por el efecto inducido de liberación de prostaglandina D2 en la repuesta al tratamiento con niacina encargadas de provocar el efecto *flushing*.

Los mediadores PUMA-G y la GPR 109A son los responsables de la producción de prostaglandinas D2 y E2 en las células de Langerhans y macrófagos.

Nuevos mecanismos no lipídicos en la acción de la niacina sobre los procesos oxidativos e inflamatorios en la aterosclerosis

La niacina puede incrementar de manera

significativa adenina, nicotinamida y dinucleótido fosfato reduciendo el glutatión y sus niveles, a su vez inhibiendo la angiotensina II la cual induce especies reactivas de oxígeno que conducen a oxidación de LDL, incremento en el factor de necrosis tumoral, formación de potenciales redox-sensitivos, moléculas de adhesión vascular-1 y monocitos quimio atrayentes de proteínas—expresión de ácido ribonucleico mensajero, y factor de necrosis tumoral—finalmente induce y oxida LDL—conduciendo a las células monocíticas a la adhesión. Estos hallazgos responsabilizaron de indicar que la niacina por primera vez es capaz de refrenar la inflamación vascular decreciendo las especies oxidativas de producción de LDL.

Sitios de acción de la niacina

(Tabla 1)

Principales porcentajes de reducción de los valores lipídicos con el uso de niacina o ácido nicotínico

La niacina o ácido nicotínico por sus efectos sobre los niveles lipídicos (no así la niacinamida con efectos sobre la vitamina B) debe ser administrada con las comidas preferentemente y no a la hora de acostarse donde los efectos sobre las catecolaminas se incrementan pudiendo producir daño cardiovascular. A nivel del colesterol total provoca un descenso del mismo en promedio del 8% a 21% en hombres y 25% a 26% en mujeres, los triglicéridos pueden caer hasta 29% y 59%. Cuando el tratamiento con niacina alcanza los 4 gr/d el colesterol total puede disminuir en un valor cercano al 14% y los triglicéridos un 26%, el VLDLc 47%, LDLc 16% y Lp (a) 40%. La niacina es la única molécula capaz de reducir los niveles de Lp (a). Otro único

Tabla 1

Tejido	Célula	Enzima	Efecto primario	Efecto clínico
Adiposo	Adipocito	1GPR109A	Lipolisis	↓VLDL.TGL
			Lipolisis	
Hígado	Hepatocito	↓DAGAT2	Disminución de síntesis de TG	
			Movilización de TG	
Arteria	Endotelio	↑NAHD fosfato	Secreción de APO B	
			↓Catabolismo APO A1	
Piel	Célula de Langerhans	↓Genes Redox GPR109A	↓Oxidación LDL	
			↓VCAM 1-MCP1	
			↑PGJ2; D2.E2	
			Eflujo de colesterol	
			Flushing	HDL

efecto de esta es la potente reducción de los niveles extremadamente elevados de triglicéridos en la poco frecuente hiperlipoproteinemia V, esto asociado a la desaparición de los ataques frecuentes de pancreatitis, en este grupo de individuos.

Efectos adversos de niacina

La niacina es un fármaco que puede ocasionar intolerancia a la glucosa e incremento de la glucemia de hasta en 10% luego de 3 a 4 semanas de tratamiento. Los valores de HBA1c pueden variar hasta en un 6% con el uso de niacina a largo plazo. Algunos estudios sugieren que luego de un año de tratamiento el 1% de los pacientes con tratamiento con niacina de liberación prolongada desarrollan nueva diabetes; sin embargo, en el estudio HPS2 THRIVE un porcentaje elevado de pacientes eran diabéticos y mostraron buena tolerancia al tra-

tamiento. Solo el 2,5% de los pacientes debieron abandonarlo por desmejora de su diabetes de base.

El uso de ácido nicotínico puede incrementar hasta en un 8% los valores de las transaminasas hepáticas sin mayor repercusión en la tasa de abandono del tratamiento por mal funcionamiento hepático.

El efecto *flushing*, enrojecimiento principalmente facial, pero que puede comprometer otras regiones del cuerpo fue siempre un obstáculo para el uso de niacina, este trato de ser mitigado por la coadministración de laropiprant, un derivado de los antiinflamatorios no esteroides. Este fármaco actúa mediante el antagonismo del receptor PGD2, 1 (DP1) bloqueándolo de manera anticipada a la llegada de la niacina, disminuyendo por esta vía el fenómeno *flushing*, pero a su vez provocando caída en la eficacia de la primera. Tal vez fue respon-

sable del fracaso de los estudios AIM AIGH.

La presencia de miopatías con el uso de este fármaco fue inferior al 1,2% y ocurrieron especialmente en el uso combinado con estatinas. Estas últimas pueden interferir en su pasaje hepático aumentando la concentración periférica de niacina con incremento en la toxicidad muscular. Otros efectos como irritación ocular, acantosis nigricans, náuseas y vómitos, gastritis reagudizada en pacientes con antecedentes de patología gástrica. Finalmente, con el uso de niacina puede observarse incremento en la concentración de hasta 10% de ácido úrico en sangre.

Conclusiones

La niacina, un potente hipolipemiante y modulador de los niveles lipídicos, constituye una alternativa terapéutica, hoy ya no de primera elección. La FDA la quitó como opción terapéutica para incrementar los niveles de HDLc por no haber demostrado disminución de eventos en algunos de los estudios que se mencionaron con anterioridad para la prevención de eventos cardiovasculares. A partir de los estudios CDP,

HATS y AIM HIGH se dudó de sus beneficios. Los efectos de incremento de riesgo cardiovasculares con la administración a la hora de acostarse hablan de la acción anti-lipolítica y el estrés hormonal que aún debe ser caracterizado.

Tal vez en el futuro, nuevas reevaluaciones vuelvan a considerarla como una alternativa viable para la combinación terapéutica con el enfoque de patologías metabólicas y tratamiento del riesgo residual. Actualmente la niacina posee efectos sobre el perfil lipídico, como descenso de LDLc, incremento de hasta 26% de HDLc, y descenso en triglicéridos de hasta un 30%. Su utilidad fue cuestionada por la FDA, luego de los estudios mencionados en este párrafo, aunque el análisis pormenorizado de las características de las poblaciones tomadas para los estudios hace pensar en diferentes errores en el diseño, tamaños de muestra y otras características de los mismos.

Hoy en día la evidencia publicada con niacina no es utilizada o valorizada para su uso terapéutico, a pesar de los descensos en los niveles de LDLc.

Principales estudios clínicos aleatorizados con ácido nicotínico

Coronary Drug Project

Características y diseño: hombres con IAM previo fueron aleatorizados a niacina (1110) vs placebo (2789). Otras ramas fueron clofibrato, levotiroxina y estrógenos conjugados.

Resultados: la niacina no redujo la mortalidad por todas las causas en el período de seguimiento (24,8% vs 25,9%). Sin embargo, redujo significativamente el IAM no fatal (10,7% vs 14,8%; [RR] 0,72; $p=0.001$), como así también accidente cerebrovascular fatal o no fatal o ataque isquémico transitorio (TIA) (8,8% vs 11,1%; RR: 0,79; $p=0.029$). En el grupo niacina se observó mayor tasa de fibrilación auricular (5,3%) vs (3,4%) $p=0.009$ y la aparición de otras arritmias cardíacas 37% vs 32,6%. Se comprobó reducción de mortalidad total del 11% en: 15 años de tratamiento (P 1/4 0.0004).

Comentarios: aunque la niacina podría ser de utilidad en el IAM, no se demostró el objetivo primario que fue la mortalidad a 5 años. Presentó mayor frecuencia de arritmias, problemas gastrointestinales y bioquímica anormal inclusive mayor glucemia en la rama de niacina.

Stockholm Ischemic

Características y diseño: 558 individuos con IAM reciente fueron asignados a niacina (3g / d) + clofibrato vs ningún tratamiento (no controlado por placebo).

Resultados: en el seguimiento a 5 años se observó reducción de la mortalidad total y mortalidad cardiovascular en el grupo de tratamiento de niacina – clofibrato en 26% ($p<0.05$) y 36% ($p<0.01$), respectivamente. El beneficio fue visto solamente en 215 de 276 pacientes tratados que tenían triglicéridos basales mayores a 1.5 mmol/L (143 mg/dL). En el análisis a 5 años el grupo tratado redujo la incidencia de IAM no fatal en un 50%.

AIM-HIGH

Características y diseño: 3014 hombres y mujeres con enfermedad arterioesclerótica establecida y bajos niveles HDLc y TG moderadamente elevados (150 – 400 mg / dL) asignados a niacina ER vs. placebo adicionado al tratamiento de base. El LDLc fue ajustado a un objetivo de 40 a 80 mg / dl con simvastatina con o sin ezetimibe.

Resultados: no hubo efectos sobre el *endpoint* primario combinado de la ocurrencia de IAM no fatal, muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular isquémico, hospitalización como parte de síndrome coronario agudo o revascularización basada en el síntoma. El estudio finalizó a principios de mayo de 2011 de forma prematura por falta de eficacia.

Comentarios: se han inferido varias razones para explicar la falta de eficacia de la niacina, además de la terapia con estatinas, que incluyen: estabilización de la placa provocada por el tratamiento con una estatina previamente al estudio, la disposición de 100 a 150 mg de niacina IR diariamente en los comprimidos de placebo; la duración insuficiente del seguimiento; o el suministro de la niacina a la hora de acostarse.

HPS2-THRIVE High-risk

Características y diseño: 25.673 pacientes para probar si el tratamiento combinado de simvastatina más niacina ER-laropirant sería superior a la simvastatina sola en la reducción de eventos vasculares para pacientes con enfermedad aterosclerótica.

Resultados: el objetivo primario fue definido como la primera ocurrencia de un evento vascular mayor (IAM no fatal, muerte coronaria, accidente cerebrovascular fatal o no fatal o revascularización arterial). Los valores de lípidos basales después de la fase inicial de estabilización con estatina fueron 63 LDLc mg / dL, C -HDL44 mg / dL y TGs 125 mg / dL. En promedio, durante el estudio, el CHDL se incrementó en 6mg / dL (15%), los TGL disminuyeron en 33 mg / dL (26%) LDLc disminuyó 10mg (16%) en grupo niacina-laropirant.

Durante el seguimiento promedio de 4 años no se observaron beneficios vasculares mayores en el grupo niacina-laropirant vs placebo (RR 0,96 IC 0,90 1,03).

Para la rama tratamiento combinado se observó un exceso de complicaciones de efectos adversos, como incremento en el sangrado gastrointestinal, diabetes de novo y empeoramiento en la diabetes.

Otros estudios con niacina

CLAS

Características: pacientes con antecedentes de cirugía de revascularización coronaria, hipercolesterolémicos.

Tamaño de la muestra: N =162

Método: asignados a 2 a 4 años de tratamiento.

Resultados: Se observó < Progresión de lesiones p 0,03, < evolución de ateromas, p=0,03 regresión total= p 0,002 a 2 años de seguimiento.

UCSF: SCOR

Características: pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar:

Tamaño de muestra: N =72

Método: asignados a niacina, colestipol mas lovastatin vs placebo o colestipol

Resultados: se observó una regresión en angiografía coronaria en la rama de tratamiento intensivo vs el incremento de progresión en grupo control ;p =0,039 en 2 a 4 años de seguimiento.

FATS

Características: estudio en pacientes hombres con Apo B elevada o historia familiar de enfermedad coronaria.

Tamaño de muestra: N =146

Método: niacina SR e IR más colestipol vs lovastatin – colestipol vs placebo.

Seguimiento: se realizó un seguimiento promedio a 2,5 años.

Resultados: se observó una regresión de lesión coronaria en el grupo de tratamiento intensivo vs progresión en el grupo control (p < 0,003). Hubo una reducción de eventos clínicos en 73% de los pacientes incluidos.

HATS

Características: evaluación de pacientes con enfermedad coronaria y bajo nivel de HDL

Tamaño de muestra: N=160

Método: fueron asignados a niacina LP y simvastatina vs placebo a (3 años) de seguimiento.

Resultados: se observó regresión coronaria en el grupo estatina /niacina (p 0,001) vs placebo La reducción de eventos clínicos fue cercana al 70% y se obtuvo una (p 0,003).

ARBITER 2-3

Característica: estudio en pacientes con niveles bajos de HDLc

Tamaño de muestra: 167 pacientes

Método: fueron asignados a niacina LR más simvastatina (1-2 años) de seguimiento.

Resultados: se observó un promedio de regresión de Espesor Íntima Media Carotideo (p= 0,001) vs los valores basales.

ARBITER 6 HALTS

Características: evaluación en individuos con enfermedad coronaria, LDLc<100mg / dl y HDLC bajo.

Tamaño de la muestra: 208 pacientes. Seguimiento 14 meses

Método: fueron asignados a niacina ER más simvastatina vs. simvastatina/ezetimibe con un seguimiento de 14 meses.

Resultados: fue observada una regresión de Espesor Íntima Media Carotideo en una $p = 0,001$. a favor de niacina en el resultado.

Abreviaturas:

EC (enfermedad coronaria) Niacina LP (laropiprant).

LR Liberación prolongada.

CRM: Cirugía de revascularización coronaria.

CIM: Espesor carótida íntima media.

Lecturas sugeridas

- Acton S, Rigotti A, Landschutz KT, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. Science 1996;271:518-520.
- Acharjee S, Boden WE, Hartigan PM, et al. Low levels of high density lipoprotein cholesterol and increased risk of cardiovascular events in stable ischemic heart disease patients: a post hoc analysis from the COURAGE trial [published online August 8, 2013]. J Am CollCardiol. 2013.
- Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein (a) to cardiovascular outcomes in the AIM-HIGH trial. J Am CollCardiol. 2013;111(3):352-355.
- Altschul R, Hoffer A, Stephen JD. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. Arch BiochemBiophys1955;54:558-559.
- Backes JM, Gibson CA. Effect of lipid lowering drug therapy on small-dense low-density lipoprotein. Ann Pharmacother2005;39:523-526
- Blankenhorn DH, Johnson RL, Nessim SA, et al. The cholesterol lowering atherosclerosis study (CLAS): design, methods, and baseline results. Control Clin Trials. 1987;8(4):356-387
- Blum CB, Levy RI, Eisenberg S, et al. High density lipoprotein metabolism in man. J Clin Invest 1977;60:795-80
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin. J Am CollCardiol. 1986;8(6):1245-125
- Carlson LA, Oro L. The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acids. Acta Med Scand1962;172:641-645.
- Carlson LA. Studies on the effect of nicotinic acid on catecholamine stimulated lipolysis in adipose tissue in vitro. Acta Med Scand 1963; 173:719-7.
- Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. J Intern Med 2005;258:94-114.
- Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction in mortality in the Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. Acta Med

Scand1988;223:405-414.

- Capuzzi DM, Baksh RI. Effects of extended-release niacin on lipoprotein subclass distribution. *Am J Cardiol* 2003;91: 1432-143.
- Davis RA. Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim Biophys Acta*1999;1440:1-31.
- Ganji SH, Zhang L-H, Kamanna VS, Kashyap ML. Effect of niacin on lipoproteins and atherosclerosis. *Future Lipidol* 2006;1:549-557.
- Ganji SH, Qin S, Liu Y, et al. Niacin inhibits LDL oxidation and redox-sensitive VCAM-1 and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells [abstract]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:E-125.
- Ginsberg HN. Synthesis and secretion of apolipoprotein B from cultured liver cells. *Curr Opin Lipidol* 1995;6:275-280.
- Grundy SM, Mok HYI, Zech L, Berman M. Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. *J Lipid Res* 1981;22:24-36.
- Morgan JM, SH, Tavintharan S, Zhu D, et al. Niacin non-competitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells. *J Lipid Res* 2004;45:1835-1845.
- Ganji SH, Qin S, Liu Y, et al. Niacin inhibits LDL oxidation and redox-sensitive VCAM-1 and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells [abstract]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:E-125.
- HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25,673 high-risk patients of ER niacin/loropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1279-1291.
- Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin decreases removal of high density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol ester by Hep G2 cells. Implications for reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*1997;17:2020-2028.
- MolBenyo Z, Gille A, Bennett CL, et al. Nicotinic acid-induced flushing is mediated by activation of epiderma Langerhans cells. *MolPharmacol* 2006;70:1844-1849.
- Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *J Am CollCardiol*. 2013;61(4):440-446
- Maciejewski-Lenoir D, Richman JG, Hakak Y, et al. Langerhans cells release prostaglandin D2 in response to nicotinic acid. *J Invest Dermatol*2006;126:2637-264.
- Meyers CD, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin therapy in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:659-665.
- Morgan JM, Capuzzi DM, Baksh RI. Effects of extended-release niacin on lipoprotein subclass distribution. *Am J Cardiol* 2003;91: 1432-1436.
- Nabokina SM, Kashyap ML, Said HM. Mechanism and regulation of human intestinal niacin uptake. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;289: C97-C103.
- Nicholls SJ, Dusting GJ, Cutri B, et al. Reconstituted high-density lipoproteins inhibit the acute pro-oxidant and proinflammatory vascular changes induced by a periarterial collar in normo-cholesterolemic rabbits. *Circulation* 2005;111:1543-50.
- Phan BA, Munoz L, Shadzi P, et al. Effects of niacin on glucose levels, coronary stenosis progression, and clinical events in subjects with normal baseline glucose levels (stenosis progression, and clinical events in subjects with normal baseline glucose levels < 100mg/dl a combined analysis of the familial atherosclerosis treatment study (FATS), HDL-atherosclerosis treatment study (HATS), armed forces regression study (AFREGS), and carotid plaque composition by MRI during lipid-lowering (CPC) study. *Am J Cardiol* 2013;111(3):352-355.
- Said HM, Nabokina SM, Balamurgan K, et al. Mechanism of nicotinic acid transport in human liver cells:

studies with HepG2 cells and primary hepatocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:C1773–C1778.

- Sakai T, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin but not gemfibrozil, selectively increases LP-AI, a cardioprotective subfraction of HDL, in patients with low HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1783-1789.
 - Schachter M. Strategies for modifying high-density lipoprotein cholesterol: a role for nicotinic acid. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):415-42.
 - Taylor AJ, Sullenberger HJ, Lee H. 2006 The Effect of 24 months combination statins and extended release niacin on carotid intima thickness. *ARBITER 3 Curr. Med Res Op* 22: 2243-2250.
 - Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER)2. *Circulation* 2004;110:3512–3517.
 - Yu XX, Murray SF, Pandey SK, et al. Antisense oligonucleotide reduction of DGAT2 expression improves hepatic steatosis and hyperlipidemia in obese mice. *Hepatology* 2005;42:362–371.
 - Zhang Y, Zanotti I, Reilly MP, et al. Overexpression of apolipoprotein a-I promotes reverse transport of cholesterol from macrophages to feces in vivo. *Circulation* 2003;108:661-3.
-

Uso racional de hipolipemiantes de acción intestinal

Ernesto Miguel Ylarri

El colesterol es un componente estructural y funcional esencial de las membranas celulares, una molécula de señalización y el precursor de la síntesis de diversas hormonas esteroideas y de ácidos biliares (AB).

Los niveles de colesterol plasmáticos están determinados no solo por su síntesis hepática, sino también por su absorción intestinal (del proveniente de la dieta y del biliar) y su eliminación (remoción) del plasma.

En una dieta típica se ingieren de 300 a 500 mg de colesterol, que llegan al intestino a sumarse a los 80 – 1200 mg que se excretan diariamente por bilis. Si se considera que la absorción fraccional promedio del colesterol es del 50%, entonces aproximadamente 500 mg de colesterol proveniente de la bilis es reabsorbido a hepatocitos (circulación enterohepática de colesterol). El resto de colesterol que llega al intestino, proveniente de los sitios mencionados (además de una posible secreción intestinal) es eliminado por las heces.

Por su parte, los AB sintetizados en hígado son secretados por la bilis y en el intestino interactúan con las moléculas liposolubles favoreciendo la digestión y absorción de grasa dietética, que es mal absorbida si no es previamente solubilizada por estos AB. Son absorbidos (hasta en el 95%) y captados por el hígado desde la circulación

portal y se vuelven a secretar a hacia el intestino (circulación enterohepática de AB) sin pasar normalmente a la circulación sistémica (Figura).

Los ácidos biliares y la absorción de colesterol como *target* farmacológico

Formación de micelas, transporte y absorción de colesterol

En la luz intestinal el colesterol libre (CL) de la dieta y de la secreción biliar es solubilizado en micelas mixtas con AB y fosfolípidos, lo que es crítico para que pueda difundir a través de la capa acuosa inmóvil (no mezclada) para alcanzar el borde en cepillo donde el colesterol es introducido a la célula intestinal (Figura).

El transporte de membrana del colesterol en el intestino o en el hígado depende de varias proteínas de transporte, que pueden ser afectadas por enfermedades o ser *targets* de diversos fármacos. Una de ellas es la Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1), que es el sitio de acción del ezetimibe. Por ello la inhibición de la NPC1L1 con ezetimibe altera la mencionada circulación enterohepática de colesterol provocado importante pérdida de colesterol endógeno y *up regulation* de la síntesis de colesterol que es crucial en el entendimiento del mecanismo.

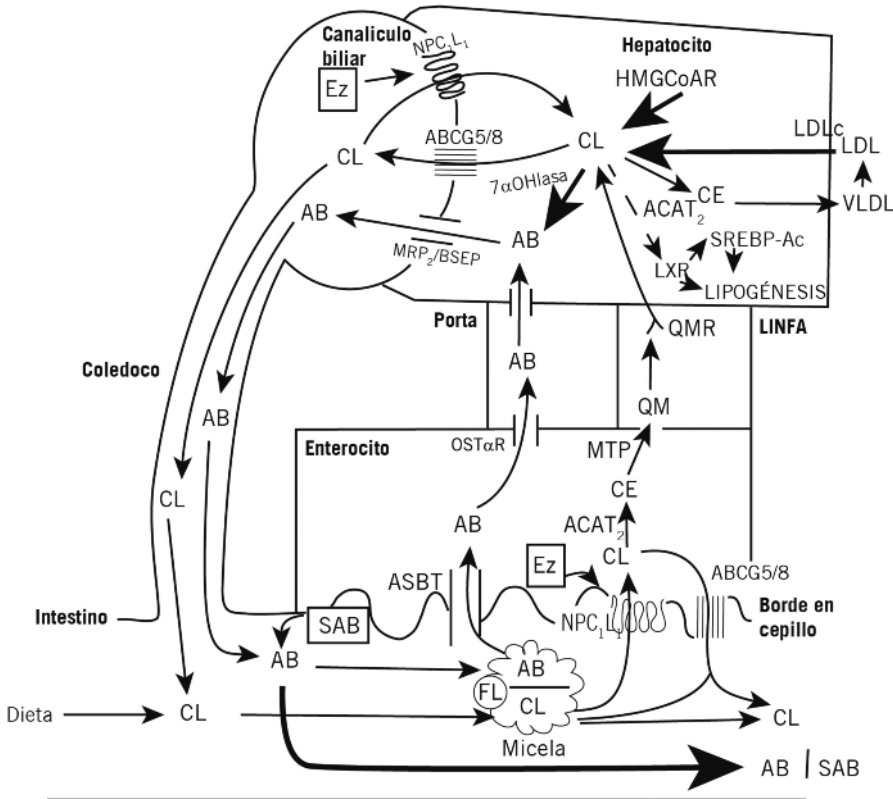
La NPC1L1 es un homólogo de la proteína NPC1 cuya mutación causa la enfermedad de Niemann-Pick, un trastorno genético caracterizado por acumulación lisosomal de colesterol y otros lípidos.

El CL que es introducido al enterocito es transportado al retículo endoplasmático donde es convertido en ésteres de coleste-

rol (CE) por la acyl-CoA:colesterol acyltransferasa 2 (ACAT2) y luego ensamblado a QM por la transferasa microsomal de triglicéridos (MTP) y transferido a la linfa. Parte del CE es transportado de nuevo a la luz intestinal por los heterodímeros transportadores de esteroides ABCG5/ABCG8 [ATP-binding cassette (ABC) G5 and G8] mientras que el

Figura 1

Esquema de la circulación enterohepática de ácidos biliares y colesterol y mecanismo de acción de ezetimibe y secuestrantes de ácidos biliares



El colesterol y los ácidos biliares presentan una activa circulación enterohepática. El pasaje de membrana se realiza a través de transportadores específicos como la proteína NPC1L1, ABC, ASBT y otros, situados tanto en el ribete en cepillo del enterocito como en su membrana apical y en las membranas sinusoidales y canaliculares del hepatocito. La inhibición de la absorción del colesterol por el ezetimibe, como la disminución de la disponibilidad de AB e inhibición de formación de micelas por los SAB, llevan a un aumento de la síntesis hepática de colesterol y aumento de la remoción de LDL del plasma por aumento de la expresión de los LDLR. Además, por acción de los SAB aumenta la eliminación de AB por intestino y el colesterol hepático es derivado a la síntesis de AB en lugar de otros destinos como la síntesis de VLDL. Las flechas gruesas indican las consecuencias de los efectos de estos fármacos. En flecha discontinua, la disminución de la estimulación de LXR y SREBP por la disminución del colesterol intrahepático.

CL puede ser transportado en la circulación como un constituyente de las HDL por un ABCA1 localizado en la membrana basolateral de los enterocitos (esto último no mostrado en la figura).

Colesterol en el hígado

Por su parte, en el hígado el colesterol puede ser sintetizado o ser tomado de la circulación desde las LDL, HDL o remanentes de QM vía el receptor de LDL (LDLR) y otros, en la membrana basolateral de hepatocitos. Gran parte de este CL es convertido en AB para la secreción hepatobiliar, una proporción es esterificada por la ACAT2 e incorporada a las VLDL. También puede ser transportado a la ABCA1 de la membrana sinusoidal del hepatocito para la génesis de HDL o bien puede ser manejado por ABCG5/ABCG8 de la membrana canalicular para secreción directa a bilis.

La NPC1L1 de la membrana apical del hepatocito puede contrarrestar la función de ABCG5/ABCG8 transportando el nuevo colesterol secretado de nuevo a los hepatocitos, evitando la pérdida excesiva de colesterol endógeno. Esta NPC1L1 hepática también es blanco del ezetimibe.

Mecanismo de acción de los secuestrantes de ácidos biliares

Hasta el advenimiento de estatinas, las resinas secuestrantes de ácidos biliares (SAB) fueron de primera elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, sin (o con leve) hipertrigliceridemia concomitante en pacientes que no responden al tratamiento dietético. De hecho, fue uno de los primeros hipolipemiantes en utilizarse. La intolerancia de los primeros compuestos (colestiramina y colestipol) ha hecho disminuir el interés por estos fármacos, aunque el advenimiento del coleseve-

lam, un secuestrante con especificidad de unión a los AB presenta menos efectos colaterales gastrointestinales y menor malabsorción de vitaminas o interacciones con drogas que sus primeros congéneres, al igual que el colestimide/colestilan un SAB de nueva generación.

Debido a las fuertes cargas positivas de los SAB, se unen a las cargas negativas de los AB. El complejo químico formado entre AB y SAB es excretado en heces y así se evita que los AB entren en la circulación enterohepática y así sean eliminados del organismo. La disminución de la concentración hepática de AB tiene varios efectos:

- desinhibe a la enzima colesterol 7 hidroxilasa, paso limitante en la síntesis de AB, haciendo que gran parte del colesterol hepático se dirija a este fin.
- aumenta su actividad la fosfatasa de ácido fosfatídico, responsable de la conversión de alfa glicerol fosfato a TG. Esto último provoca una disminución de la producción de fosfolípidos aumentando el contenido de TG y el tamaño de las VLDL (no mostrado).
- aumento de la actividad de la HMG-CoA reductasa, lo que aumenta la síntesis de colesterol. De todas maneras, a pesar de este aumento, no aumenta el colesterol en plasma, sino que este se deriva a la mayor producción de AB. Es la base de la muy efectiva combinación con estatinas.
- aumenta el número de receptores de LDL del hepatocito (y con aumento de la afinidad para las LDL), lo que las disminuye en plasma.

Mecanismo de acción del ezetimibe

Ezetimibe, una 2-azetidiona aprobada en 2002, es el primer y por ahora único miembro de una clase de drogas que inhiben selectivamente la absorción intestinal de

colesterol (dietético y biliar) y de los fitosteroles relacionados (como el sitosterol y campesterol), incrementando, por ende, su eliminación fecal y reduciendo su circulación enterohepática. La reducción de la absorción de sitosterol es la base de su utilización en el tratamiento de la sitosterolemia.

Como se mencionó actúa sobre la proteína transportadora NPC1L1, inhibiendo el 50% de su actividad, lo que determina una disminución de la absorción de colesterol aproximadamente en un 54%. La consecuencia de su inhibición por lo que se desarrolló más arriba, es la disminución de la disponibilidad del colesterol y de sus depósitos en hígado y el aumento de su *clearance* sanguíneo.

Al interferir en la absorción del colesterol produce una disminución de:

- los QM y sus remanentes potencialmente aterogénicos
- del VLDLc
- del colesterol hepático
- y produce, al igual que la dieta reducida en colesterol
 - una *up regulation* de los receptores de LDL
 - con reducción del CT (15%)
 - y del LDLc (20%).

Esta reducción en los niveles de colesterol plasmático no guarda relación proporcional con el grado de inhibición de la absorción del mismo, probablemente por el incremento secundario de su síntesis hepática, que llega a un 53%, medida por la relación latosterol/colesterol, un marcador de la actividad de la enzima HMG CoA reductasa.

Este aumento secundario de la síntesis de colesterol es la base racional del efecto complementario de la asociación de ezetimibe con estatinas en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

El ezetimibe no inhibe la absorción de triglicéridos, de nutrientes y vitaminas liposolubles (carotenoides y vitaminas A, D y E) ni de la vitamina K.

El efecto inhibitorio de la absorción de colesterol es significativamente mayor y diferente que otros inhibidores conocidos como los fitosteroles/fitoestanoles o los inhibidores de enzimas específicas como la ACAT y la MTP.

Otros efectos del ezetimibe

También se le han adjudicado efectos adicionales “pleiotrópicos” como disminución de la inflamación, de la insulino-resistencia, coleditiasis e hígado graso. Aunque los mecanismos no son claros, está propuesto que la reducción de colesterol hepático reduce la activación del receptor nuclear hepático X (LXR), lo que disminuye la lipogénesis hepática inducida por este y por la proteína de regulación *sterol regulatory element-binding protein* (SREBP-1c) (Figura). Esta reducción de lípidos hepáticos (y de lipotoxicidad, de estrés del retículo endoplasmático y de la producción de citocinas proinflamatorias y ROS) disminuye la progresión de esteatosis a esteatohepatitis no alcohólica, disminuye la insulino resistencia y el desarrollo de hiperinsulinemia.

Secuestrantes de ácidos biliares

Farmacología clínica de SAB

Los SAB no son absorbidos y, por lo tanto, el perfil de efectos colaterales sistémico es escaso, lo que lo hace indicado en la hipercolesterolemia en embarazadas y en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

No son modificados ni alterados por las enzimas digestivas y son eliminados en forma inalterada y total por vía intestinal. Las interacciones de estos fármacos ocurren exclusivamente en el nivel intestinal

con alimentos o fármacos que se administran simultáneamente. Un ejemplo importante son las vitaminas liposolubles que ven alterada su absorción como la vitamina K, (por lo que el uso de resinas fue asociado con hipoprotrombinemia) y la vitamina D. La colestiramina y el colestipol pueden interactuar con fármacos como fenilbutazona, warfarina, tiazidas, furosemida, propranolol, hormona tiroidea y digital entre otros. Por ello, se recomienda administrar drogas concomitantes 1 hora antes o 3 - 4 horas posteriores a las resinas.

Dada la especificidad del colesevelam por los AB estas interacciones no ocurren, aunque se han descrito alteraciones en la absorción del verapamilo.

Como son polímeros catiónicos unidos al calcio como ion cloro, la ingestión prolongada de dosis elevadas puede aumentar la carga de cloro del organismo, disminuir el PH urinario y aumentar concomitantemente la excreción de calcio, por lo que se debe tener precaución en la osteoporosis.

La colestiramina y el colestipol son resinas de intercambio aniónico, hidrofílicas, aunque insolubles en agua. Se administran por vía oral, en suspensión en agua o jugos. El colesevelam fue diseñado para unirse a AB específicamente, y se administra en forma de tabletas.

Efectos sobre lipoproteínas de SAB

Las resinas reducen el LDLc de una forma dosis dependiente. 8 a 12 gr de colestiramina o bien 10 a 15 gr de colestipol están asociados con 12 - 18% de reducción en el LDLc. Dosis mayores (25 o 30 gr respectivamente) pueden reducir el LDLc en 25%, pero en general con efectos colaterales muy marcados. Los efectos máximos se manifiestan alrededor de la segunda semana. El colesevelam disminuye el LDL

también de una manera dosis dependiente, entre el 9 y 19% con una dosis de 3 a 3.75 gr, que es mucho mejor tolerada.

Las resinas pueden aumentar los triglicéridos transitoriamente en pacientes con TG normales. El HDLc es aumentado hasta 4 - 5%.

Efectos adversos de SAB

Dado que las resinas de intercambio no se absorben, sus efectos colaterales están limitados al tracto gastrointestinal.

Por un lado, la sensación subjetiva al ingerir estos medicamentos puede ser desagradable por su particular sabor, textura y volumen que puede ser importante por las dosis necesarias, especialmente de colestiramina.

La constipación se ve en el 10% de los pacientes con colestipol y 28% con colestiramina, aunque es menos frecuente con colesevelam. Es dosis dependiente y más frecuente en adultos mayores. Puede ocurrir distensión abdominal, flatulencia, náuseas, vómitos y diarrea y más raros son la úlcera péptica, colecistitis y coledolitiasis.

Muy pocos pacientes desarrollan reacciones de hipersensibilidad, dolores musculares, mareos y vértigos. En ocasiones se vio elevación de enzimas hepáticas.

La absorción de cloro, con las dosis altas de resinas raramente provoca problemas importantes, aunque se han descrito acidosis hiperclorémica en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Relacionados con la malabsorción de vitaminas, se han descrito casos de hipoprotrombinemia por malabsorción de vitamina K, hipotiroidismo por fijación intestinal de la T4, aumentando su eliminación intestinal evitando el circuito enterohepático.

Las resinas de intercambio probaron ser efectivas en la reducción de los niveles de LDLc, con la posibilidad, según algunos

estudios, de limitar el progreso de aterosclerosis y limitar las consecuencias crónicas de la enfermedad. Están indicadas como de segunda elección en pacientes refractarios, especialmente en combinación.

También pueden utilizarse en el prurito secundario a colestasis y en la diarrea por malabsorción de ácidos biliares.

Las resinas están contraindicadas en pacientes con hipertrigliceridemia.

Utilidad clínica de SAB

Los SAB presentan un efecto aditivo cuando se asocian a estatinas del 14%. Sin embargo, se discute aún si esto se asocia a reducción en morbilidad cardiovascular y no hay muchos trabajos importantes que la analicen.

En 1978 se publica un estudio con colestipol, en pacientes con >250 mg/dl de colesterol encontrándose reducción significativa en los niveles de colesterol y aumento de las cifras de TG. Se asoció el uso de colestipol a una reducción de la mortalidad CV solo en hombres, pero que fue más significativa en los pacientes con enfermedad CV previa (prevención secundaria), los que tenían >150 mg / dl de TG y en los más jóvenes.

El *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* evaluó en uso de 24 gr de colestiramina comparado con placebo en hombres de menos de 60 años con hiperlipoproteinemia tipo II (prevención primaria). Los pacientes con tratamiento activo redujeron la incidencia de muerte y enfermedad CV en un 19% (a los 7,4 años), atribuibles al descenso de descenso de colesterol total en 8% y LDLc en 11%.

Por otra parte, se realizaron varios estudios buscando puntos subrogantes comparando la combinación de dosis bajas de estatinas y SAB con estatinas a dosis altas. La efectividad de la combinación fue mayor

en descenso de LDLc, pero sin datos de puntos finales duros.

Ezetimibe

Farmacología clínica del ezetimibe

La eficacia óptima se logra con la dosis de 10 mg. El comienzo de la acción es rápido, llegando al 80% la primera semana y a su máximo la segunda semana.

La administración en ayunas a la mañana o a la hora de acostarse no fue relevante respecto a la eficacia en reducir el LDLc. Tampoco hubo diferencias en la eficacia en pacientes que hacían dieta hipograsa o no la hacían.

El ezetimibe se absorbe y glucuroniza en el enterocito inmediatamente después de la administración oral; también sufre este metabolismo en el hígado. El metabolito glucuronizado del ezetimibe es farmacológicamente activo y mucho más potente que la droga madre y es excretado en mayor medida hacia la luz intestinal, donde persiste más tiempo. De esta forma la exposición sistémica a estos compuestos, tanto el ezetimibe como su metabolito, es muy baja.

Ambos componentes sufren una extensa circulación enterohepática, lo que produce múltiples picos de concentración plasmática a las 4 - 6 horas y a las 10 - 12 luego de su ingestión y que guardan cierta relación con la ingesta alimentaria. En este sentido los alimentos ricos en grasas incrementan estos picos de concentración plasmática, probablemente por su liberación en la bilis como resultados del vaciamiento de la vesícula con la alimentación.

La biodisponibilidad de la droga es variable, entre el 35 y el 60% y la unión con proteínas tanto para el ezetimibe como para su glucurónido es elevada (mayor del 90%). En plasma se encuentra principalmente como su metabolito (80 - 90%) y solo el 10

- 20% se encuentra como droga madre.

Las concentraciones plasmáticas de la droga y su metabolito declinan muy lentamente, pudiendo medirse más allá de las 48 h de haberse administrado el fármaco. La vida media tanto del ezetimibe como del ezetimibe - glucurónido, debido al alto grado de recirculación hepática, es de 22 horas (20 a 30), lo que permite su administración una vez por día.

La eliminación es básicamente por vía fecal (cerca del 90% de la droga) eliminándose el resto por vía urinaria.

Es improbable, por lo mencionado, que el ezetimibe inhiba o induzca las distintas isoenzimas del citocromo P450 (1A2, 2D6, 2C8/9 o 3A4) ni interfiera con el sistema de N - acetiltransferasa, por lo que no se demostró que interactúe farmacológicamente con drogas que se metabolizan por dichas enzimas. No se han descrito interacciones con estatinas, cimetidina, digoxina, glipizida, anticonceptivos o anticoagulantes orales, dextrometorfán, cafeína, tolbutamida o midazolam.

Otros fármacos hipolipemiantes como el fenofibrato y el gemfibrozil pueden incrementar significativamente la concentración plasmática del ezetimibe, mientras que la colestiramina (al igual que los antiácidos) la disminuyen.

En las mujeres y los ancianos la dosis recomendada de ezetimibe produce una concentración plasmática más elevada que la de los adultos varones.

El área bajo la curva de la droga y su metabolito aumentan en forma significativa en la insuficiencia hepática, llegando en sus formas más severas a aumentar entre 3 a 6 veces. Como se desconoce el efecto farmacológico de este aumento del área bajo la curva es prudente no administrarlo en estos pacientes. La insuficiencia renal

severa la aumenta solo 1,5 veces.

Efectos sobre lipoproteínas de ezetimibe

El ezetimibe como monoterapia reduce el LDLc en un 13 - 20%, el colesterol No HDL del 14 al 19% y los TG en un 5 - 11%, mientras que aumenta los niveles de HDLc del 3 - 5%. Asociado a estatinas incrementa la reducción provocada por ellas en el LDL entre 12,1 y 13,8%, en los TG del 8,4% y en el incremento del HDL en 2,4%. Finalmente, la asociación con estatinas (dependiendo de qué estatina y de su dosis) provoca disminuciones en el LDLc entre 44 y 60%, en TG del 25 al 35% y aumento de HDLc entre 5 - 11%. De esta forma la combinación de 10 mg de ezetimibe con 10 mg de simvastatina tuvo la misma eficacia en reducir el LDLc que 80 mg de simvastatina como monoterapia (46 y 45 % respectivamente).

También reducen el CT y la Apo B. Las metas correspondientes a los niveles de LDLc fueron logradas con la asociación en el 76% vs el 27% con estatinas y placebo.

Efectos adversos de ezetimibe

Los efectos colaterales y la elevación de enzimas hepáticas y musculares no fueron diferentes a placebo y la tolerancia de la combinación fue igual a la de la estatina sola. Tampoco hubo evidencias de que el agregado de ezetimibe incremente los niveles de enzimas musculares o hepáticas.

Utilidad clínica ezetimibe

Varios ensayos clínicos controlados se realizaron evaluando los efectos del ezetimibe sobre puntos finales "duros" cuyos resultados se disponen en forma relativamente reciente.

El estudio *SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis)* aleatorizó en pacientes

con estenosis aórtica por 4 años la combinación 10/40 de ezetimibe/simvastatina vs placebo. El tratamiento no modificó la progresión de estenosis aórtica (objetivo primario) aunque se redujeron los eventos cardiovasculares mayores, redujo el LDLc en 61%. Sin embargo, no se dispuso de una rama de estatina sola.

El estudio *ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression)*, no encontró diferencias en el espesor íntima-media carotídeo en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota tratados con 80 mg de simvastatina con 10 mg de ezetimibe o placebo.

Por su parte, el estudio *SHARP (Study of Heart and Renal Protection)* que aleatorizó ezetimibe/simvastatina 10/20 con placebo demostró una reducción significativa del 17% en eventos CV mayores en pacientes con enfermedad renal, sin demostrarse cambios en la progresión de enfermedad renal, el objetivo secundario. Al menos 1/3 de los pacientes discontinuaron el tratamiento, y como en el estudio SEAS no hubo una rama estatina sola, lo que limita la evaluación de los beneficios del ezetimibe.

En 2012, Kovelos investigó los efectos de rosuvastatina con o sin ezetimibe en los pacientes que se realizaban cirugía vascular. La tasa de eventos no fue reducida por la combinación en el primer mes, pero sí en forma subsecuente.

El estudio reciente *IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)*, es el más grande en investigar el beneficio de un fármaco diferente a la estatina, asociado al tratamiento con esta. El mismo demostró que la combinación de simvastatina con ezetimibe fue superior en reducir eventos coronarios mayores (muerte CV, IM, admisión por

angina inestable y revascularización coronaria o ACV) en pacientes de alto riesgo con síndromes coronarios agudos cuando se inician dentro de los 10 días (6,4 - 7,6 % menos de eventos en la rama activa a expensas de eventos no fatales fundamentalmente), además de los puntos secundarios (mortalidad global y cardíaca, y procedimientos de revascularización) y terciarios. Es interesante que el análisis de un subgrupo demostró mayores efectos en diabéticos. Además, es el primer estudio que demuestra la diferencia del ezetimibe asociado a estatinas; en los años anteriores se había aumentado la prescripción en forma importante (al menos en Estados Unidos), sin una demostración adecuada de beneficios más allá de puntos subrogantes (descenso del LDLc) debate que se incrementó luego de los resultados negativos del estudio ENHANCE.

Sin embargo, se criticaron algunos aspectos del estudio. Si bien la reducción en los puntos finales fue estadísticamente significativa (32.7% vs 34.7%; HR= 0.936; CI= 0.89– 0.99; P=0.016), se debate sobre si esta diferencia tiene un impacto clínico de significación, especialmente por el hecho de que no hubo menos muertes en el grupo con la combinación. Otra duda es que se utilizaron estatinas de moderada intensidad (simvastatina 40 y 80 mg) mientras que las guías actuales recomiendan utilizar de alta intensidad en estos pacientes. También se cuestionó el hecho de que el 42% de la rama activa suspendió la combinación antes del fin del trabajo. Los aspectos de costo beneficio no están claros, aunque es un fármaco que está cerca de expirar la patente.

Otra consideración importante es la reintroducción del concepto de que “cuando más bajo mejor”, que fue minimizado por

las últimas guías. La indicación del ezetimibe en el IMPROVE-IT también se aleja de la vida real, ya que se administró aun a pacientes con LDLc bajo, que no lo recibirían de alcanzar las metas, logradas en muchos casos solo con la estatina.

En 2015 fue publicado un estudio con IVUS que demostró que el ezetimibe asociado a atorvastatina induce mayor regresión de volumen de placa coronaria comparado con estatina sola.

Ezetimibe en circunstancias especiales

Existen algunas condiciones en las que la hipercolesterolemia no responde a drogas lo que se asocia en algunos casos, con aterosclerosis precoz.

En los pacientes con *hipercolesterolemia refractaria* severa asociada a enfermedad coronaria y otros factores de riesgo y en los pacientes con *hipercolesterolemia familiar heterocigótica* se evaluó la asociación de ezetimibe con estatinas. En estos casos, la asociación de 10 mg de ezetimibe con dosis crecientes de atorvastatina (hasta 40 mg) es mejor que dosis crecientes de atorvastatina sola (hasta 80 mg) logrando que un mayor número de pacientes logre al objetivo de LDLc menor a 100 mg/dl y una mayor reducción en las concentraciones de LDLc.

La *hipercolesterolemia familiar homocigótica* es muy rara (cerca de 1:1.000.000 de individuos). Estos pacientes presentan valores de colesterol muy elevados, con enfermedad coronaria temprana. Estos pacientes vuelcan al intestino a través de la bilis alrededor de 2500 mg de colesterol contra los 1200 eliminados en pacientes normales. De este hecho surge la efectividad del ezetimibe al inhibir la absorción del colesterol y permitir su eliminación reduciendo la circulación enterohepática. Se analizó la efectividad y la eficacia de la aso-

ciación de ezetimibe con atorvastatina o simvastatina en estos pacientes, junto con dieta y aféresis de LDL en casos que lo requieran. La reducción de los niveles de LDLc fue significativamente mayor en los pacientes que recibían la combinación (ya sea con 40 u 80 mg de estatinas), que los que recibían 80 mg de estatinas solamente (cualquiera sea ella) en 20,7% vs 6,7%, sin cambios en las demás fracciones estudiados. No hubo efectos colaterales de significación. En el caso de la hipercolesterolemia familiar homocigótica, donde el mecanismo es la ausencia de receptores hepáticos para LDL, las drogas que reducen la síntesis de colesterol y provocan fundamentalmente una *up regulation* de aquellos parecen tener poco efecto, a diferencia de las que actúan por un mecanismo básicamente diferente, como es la reducción de la absorción de colesterol.

La *sitosterolemia homocigótica* es una enfermedad heredada rara, producida por disminución del transporte desde el enterocito hacia la luz intestinal del sitosterol absorbido, producido por mutaciones de las proteínas transportadoras responsables denominadas *ATP binding cassette* (la ABCG5 y la ATCG8). Esto produce una mayor concentración plasmática de fitosteroles (sitosterol y campesterol), que lleva a aterosclerosis precoz. En estos pacientes el ezetimibe, al inhibir la absorción del sitosterol, disminuyó las concentraciones plasmáticas de sitosterol en un 21% y de campesterol en un 24.3%, aunque no están evaluados los resultados clínicos a largo plazo.

Asociación con otros hipolipemiantes no estatínicos

Ya fue comentada la racionalidad y eficacia la asociación de ezetimibe con estatinas. La combinación con ellas, produce

efectos sinérgicos muy importantes en la reducción del LDLc, de TG y en el aumento del HDLc, con efectos colaterales comparables al placebo, sin evidencias de nefro o hepatotoxicidad.

Algunos trabajos analizaron la asociación de ezetimibe con agonistas del receptor activador de proliferación de peroxisomas alfa (PPAR-alfa) como el fenofibrato. La combinación fue más efectiva que el fenofibrato solo o el ezetimibe solo en la reducción de los niveles de LDLc, TG y en el aumento de HDLc (36.3%, 22.3% y 13.5% respectivamente), además de lograr la máxima reducción de triglicéridos (32.4%), una reducción en la Apo C-III y en las LDL pequeñas y densas (LDL III). La eficacia y seguridad de estos hallazgos debe ser confirmada, especialmente por la elevación de las concentraciones plasmáticas de ezetimibe por el fenofibrato mencionada más arriba.

También se analizó la combinación con agonistas del receptor activador de proliferación de peroxisomas gamma (PPAR-gamma) como rosiglitazona y pioglitazona, incrementan los niveles de LDLc (aunque disminuyen los de las LDL pequeñas y densas), pero los resultados deben ser confirmados.

La asociación de ácido nicotínico con estatinas demostró efectos favorables. La asociación de ezetimibe con ácido nicotínico con o sin estatinas puede ser una opción en el manejo agresivo de los lípidos que debe ser estudiada.

La asociación con colestiramina produce, como se ha dicho, una reducción en los

niveles plasmáticos de ezetimibe, probablemente por afectar su absorción.

Conclusiones

En la práctica clínica el ezetimibe es usado con más frecuencia para disminuir los niveles de LDLc en pacientes que no han alcanzado las metas con dosis óptimas de estatinas, en combinación con estatinas en pacientes de alto riesgo y, después del IMPROVE IT en pacientes con síndromes coronarios agudos o en pacientes con intolerancia a las mismas.

La monoterapia con ezetimibe parece tener un lugar en el tratamiento de los pacientes que no toleren estatinas y en la sitosterolemia homocigótica, mientras que la asociación con estatinas parece ser muy efectiva en el tratamiento de hipercolesterolemia refractaria a estatinas y dieta solamente, en el de la hipercolesterolemia familiar heterocigótica y en los raros casos de hipercolesterolemia familiar homocigótica. El agregado de ezetimibe a las estatinas permite alcanzar las metas de LDLc en un mayor número de pacientes.

Queda por evaluar la combinación con otras drogas como los fibratos, rosiglitazona o ácido nicotínico.

Por su parte, los SAB pueden disminuir eventos en monoterapia, pero su uso más importante está ligado a la combinación con estatinas, donde es conocida la marcada mejoría en los valores de lipoproteínas, aunque no se conoce si tienen efecto adicional sobre el pronóstico.

Lecturas sugeridas

- Ballantyne CM. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. Eur Heart J Supplements 2002;4(Suppl J): J9-J18.
- Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a preprospective, randomized, double blind trial. Circulation 2003;107:2409-15.

- Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-2192.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-2134.
- Dorr AE, Gundersen K, Schneider J, et al. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients: effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis*. 1978;31:5-14.
- Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092-1097.
- Ezzet F, Krishna G, Wexler DB et al. A population pharmacokinetic model that describes multiple peaks due to enterohepatic recirculation of ezetimibe. *Clin. Ther*. 2001 Jun. 23 (6):871-85.
- Gagné C, Bays HE, Weiss SR, mta P, Quinto K, Melino M et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
- Gagné C, Gaudet D, Bruckertr E et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469-2475.
- Jia L, Betters JL, Yu L. Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) protein in intestinal and hepatic cholesterol transport. *Ann Rev Physiol*. 2011;73:239-59.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.
- Knapp HH, Schrott H, Ma P, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colessevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med*. 2001;110:352-360.
- Kouvelos GN, Arnaoutoglou EM, Matsagkas MI, et al. Effects of rosuvastatin with or without ezetimibe on clinical outcomes in patients undergoing elective vascular surgery: results of a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012;18:5-12.
- Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2001;320:861-864.
- McKenney J. Combination therapy for elevated low-density lipoprotein cholesterol: the key to coronary artery disease risk reduction. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl):8K-20K.
- Patrick JE, Kosoglou Tauber K, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *DMD* 2002;30:430-437.
- Rossebo AB, Pedersen TR, Allen C, et al. Design and baseline characteristics of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study. *Am J Cardiol*. 2007; 99:970-973.
- Sudhop K and von Bergman. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. *Drugs* 2002;62:2333-2347.
- Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943-1948.
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251:365-374.
- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al; PRECISE-IVUS Investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:495-507.
- Van Heek M and Davis H. Pharmacology of ezetimibe. *Eur Heart J Supplements* 2002;4(Suppl J): J5-J8.
- Ylarri Ernesto M, Igliki Matías, Lipszyc Pedro. Inhibición de la absorción del colesterol en el manejo de la hipercolesterolemia: Efecto de las 2 – azetidionas. *Farmacología Cardiovascular* 1, Ed. Sciens.

Combinación de fármacos, interacciones y seguridad en el tratamiento de dislipemia

Alfredo Lozada

Introducción

Las estatinas fueron durante bastante tiempo las drogas más utilizadas en el mundo. Las nuevas guías de ACC/AHA 2013 las han recomendado fuertemente y su uso probablemente continuará siendo muy extendido. Son utilizadas por pacientes que suelen tener otras enfermedades crónicas que requieren también una o más drogas para tratarlas.

La mayor longevidad hace que sean muy frecuentes las personas mayores a 65 años que tienen más de 5 enfermedades crónicas simultáneas. Muchas de estas enfermedades requieren tratamiento farmacológico. Los antihipertensivos y las estatinas son las más utilizadas.

Es frecuente en la práctica médica actual que los pacientes mayores a 50 años estén tomando entre 7 y 10 drogas. A los médicos nos preocupan los efectos adversos y las posibles interacciones medicamentosas, que crecen exponencialmente cuando se usan múltiples drogas. Este capítulo revisará estos dos temas en relación con las drogas usadas para las dislipemias.

Estrategias para reducir la distribución de estatinas en músculo y las posibilidades de miopatía

El efecto adverso más habitual de las estatinas y los fibratos, y de su combina-

ción, son las mialgias y la miopatía. Podemos utilizar “a nuestro favor” conocimientos farmacocinéticos y farmacodinámicos para evitar los efectos adversos y las interacciones farmacológicas.

Los pacientes que tienen mialgias persistentes o elevaciones de CPK menores a 500 mg/dL suelen mejorar las mialgias al reducir la dosis. Esto se debe a que la penetración en el músculo se produce preferentemente en el pico sérico máximo. Esta penetración al músculo es la característica farmacocinética llamada *distribución* y es la equiparación de las concentraciones de los dos lados de una membrana.

Cuando reducimos la dosis de estatina, disminuye el pico sérico máximo y, por ende, la entrada al músculo. También lo hacemos cuando administramos dos tomas al día. Usando un cuarto de la dosis inicial y en dos tomas diferentes podemos bajar hasta a un cuarto el pico sérico máximo obtenido. Esta reducción de los picos séricos es una buena estrategia para reducir el efecto adverso de mialgias, al reducir la cantidad de estatina que entra al músculo (Figura 1).

Combinación de fármacos para dislipemias

La combinación de fármacos para dislipemias es una estrategia habitual en las dislipemias severas, en las que NO podemos

llegar a la reducción deseada a pesar de usar las dosis altas de las estatinas. Tenemos que usar, entonces, combinaciones de drogas. El ideal es que las drogas sean sinérgicas entre ellas y no solo la sumatoria de los efectos de cada una de las drogas.

Estatinas y ezetimibe

Las estatinas como el ezetimibe tienen baja probabilidad de interacciones. Pero ambas pueden causar mialgias, por lo que es razonable administrarlas separadas para evitar la sumatoria de sus efectos. El ezetimibe tiene recirculación enterohepática, por lo cual, se puede tomar en el desayuno o almuerzo, alejado de la estatina.

Estatinas y colestiramina

La colestiramina es un secuestrante de bilis y tiene un alto contenido en colesterol. La digestión de las grasas es facilitada y emulsionada por la bilis. La colestiramina se debe tomar con una comida que contenga grasas que favorezcan la secreción de bilis para su secuestro por parte de la coles-

tiramina. Se produce pérdida intestinal del colesterol de la bilis y esto potencia la acción de las estatinas, un efecto sinérgico. Así se suman dos mecanismos de reducción del LDL que son sinérgicos, uno intestinal y otro hepático.

Por otra parte, la colestiramina es también un secuestrante de otras drogas. Por ese motivo se debe administrar preferentemente alejada de la estatina nocturna, a la que puede secuestrar. El horario ideal es el almuerzo, lo cual la separa varias horas de los antihipertensivos de uso matinal.

El siguiente sería un ejemplo:

- Desayuno: levotiroxina, un antihipertensivo y otras drogas.

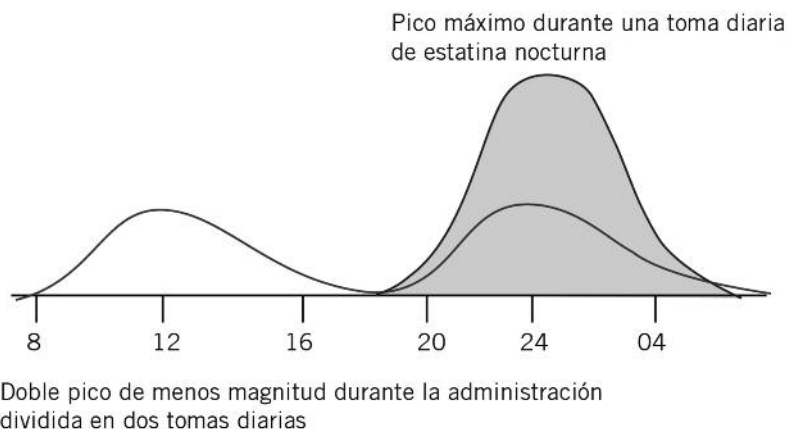
- Almuerzo: colestiramina y ninguna otra droga.

- Cena: estatina y otras drogas simultáneas.

Como se dijo, la combinación de estatinas con los agentes intestinales como colestiramina y ezetimibe es sinérgica, es decir, mayor a la sumatoria del efecto de cada una. Por ejemplo, el efecto reductor

Figura 1

Dos tomas diarias de estatina: matutina y vespertina y sus concentraciones séricas en comparación a una toma diaria nocturna



de LDL de combinar ezetimibe con 10 mg de estatina es equivalente al uso de 40 mg de la estatina sola. Esto es más que la sumatoria de efectos, es una sinergia farmacodinámica (Figura 2).

Estatinas y niacina

Las estatinas y la niacina tienen baja probabilidad de interacciones. Pero ambas pueden causar mialgias, por lo que es razonable administrarlas separadamente, para evitar la sumatoria de este EA compartido por ambas drogas. Por ejemplo, la niacina con la cena y la estatina al acostarse.

Estatinas y fibratos

Esta es la terapia combinada de estatinas con más probabilidad de interacciones graves tales como la rabdomiolisis. La rabdomiolisis se produce, como se ve enseguida, por aumento de pico sérico de hasta 6 veces y, así, por distribución entre sangre y músculo se produce una gran entrada de estatina al músculo, que aumenta las pro-

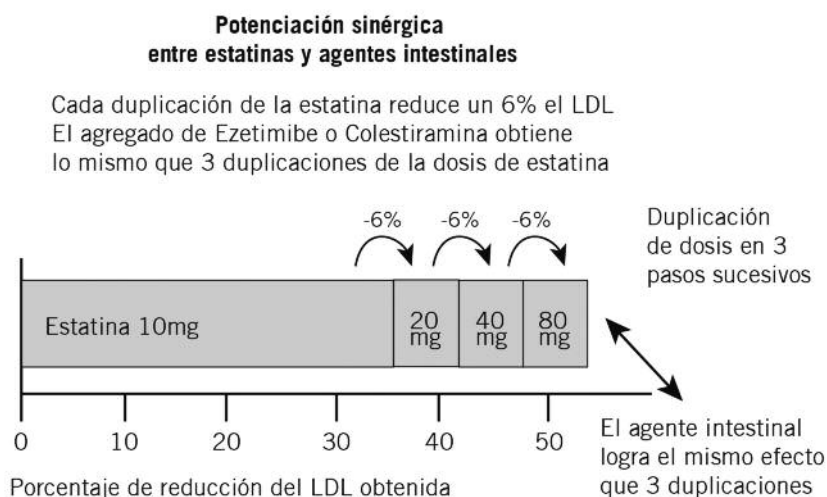
babilidades de rabdomiolisis.

La interacción se da por que ambas drogas son metabolizadas por glucuronidación y ambas compiten por este proceso. La mayor competencia se produce con el gemfibrozil, que tiene la más alta probabilidad de interacciones. Esta combinación está contraindicada.

Se recomienda el uso de fenofibrato para la combinación ya que el estudio clínico ACCORD observó una baja frecuencia de miopatía y rabdomiolisis cuando se combinó fenofibrato con simvastatina. Esta última rama de tratamiento combinado tuvo casi la misma frecuencia de rabdomiolisis y elevaciones de CPK que el grupo que recibió solamente simvastatina.

En el caso de gemfibrozil con cerivastatina, la concentración plasmática de cerivastatina se elevaba hasta 6 veces, penetrando más a músculo y produciendo los conocidos casos de rabdomiolisis. Otras estatinas como la fluvastatina y pravastatina compiten menos con la glucuronidación y son

Figura 2



preferibles cuando hay que combinar.

En la figura 3 se puede observar la forma ideal de administrar ambas drogas para evitar la interacción. La estatina produce mayor reducción de LDL si se toma a la noche; por lo tanto, si se toma el fibrato en la mañana se evita la superposición de los picos séricos y, por lo tanto, la posibilidad de interacciones.

Para combinar se recomienda el uso de fenofibrato que tiene vida media corta y como se observa en el gráfico, al llegar la noche la concentración plasmática de fenofibrato es muy baja y con escasa posibilidad de competencia por la glucuronidación con la estatina.

Fibratos y ezetimibe

La combinación de fibratos con ezetimibe tiene baja probabilidad de interacciones. Pero ambos fármacos pueden causar mialgias, por lo que es razonable administrarlas separadas.

Fibratos y niacina

Esta combinación tiene baja probabilidad de interacciones. Pero ambas pueden causar mialgias, por lo que también es razonable administrarlas separadas.

Fibratos y colestiramina

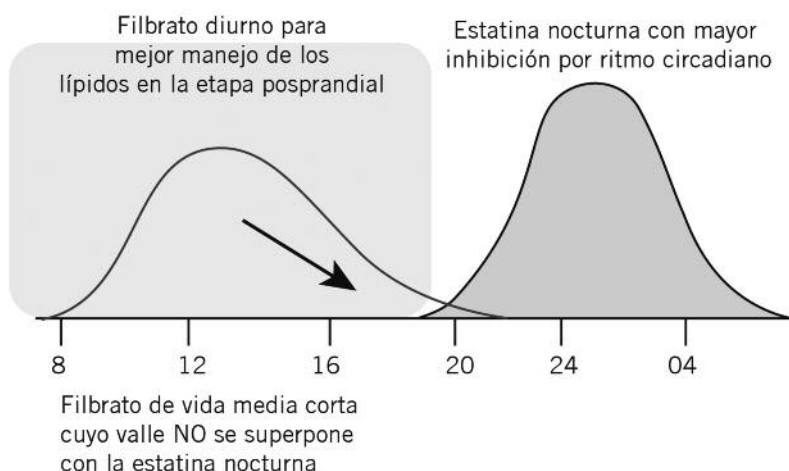
Si utilizamos fibratos para reducir los triglicéridos, la colestiramina los puede aumentar, por lo cual, tendremos un efecto antagónico entre las dos drogas. Es una combinación solo utilizada en pacientes intolerantes a otras drogas.

Interacciones frecuentes entre estatinas y otras drogas de uso habitual en la práctica

Las interacciones más frecuentes entre estatinas y otras drogas de uso habitual en la práctica es la competencia por la eliminación de las estatinas. Como hay competencia y otros fenómenos farmacocinéticos la resultante es el aumento de los niveles séricos de alguna de las drogas.

Figura 3

Filbriato más estatinas: administración distanciada y sus concentraciones séricas



Lo que más nos debe preocupar es que pueda aumentar el nivel de la estatina, ya que sabemos que, a mayor concentración plasmática, más entrada a músculo, como ya se señaló. Más entrada de estatina a músculo significa mayor probabilidad de miopatía.

Las estatinas utilizan el sistema del citocromo P-450 y sus diferentes variantes para ser metabolizadas. Las otras drogas que van a competir con las estatinas por la eliminación son aquellas que utilizan la misma variante del citocromo P-450. En la tabla 1 se pueden observar las variantes de P-450 que usan las diferentes estatinas para ser metabolizadas. También se muestran las otras drogas que usan el mismo citocromo P-450. En este caso ponemos una tabla con los fármacos que interaccionan con el cito-

cromo P- 450 3A4, el que utilizan la mayoría de las estatinas.

Entonces si el paciente está recibiendo una estatina y debe recibir un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (IRSS) por depresión, debe bajar la dosis de una de las dos drogas para evitar el aumento de la concentración plasmática de estatina y la potencial miopatía.

Lo mismo nos va ocurrir con los antifúngicos orales que deben usarse durante varios meses. Cuando usemos simultáneamente un macrólido o claritromicina debemos prestar atención a la posible interacción.

Consideraciones sobre la vida media al combinar fibratos y estatinas

Cuando se combina fibratos con estati-

Tabla 1

Fármacos que interaccionan con la CYP3A4 (IRSS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina)

Potentes	Otros
<ul style="list-style-type: none"> - Antibióticos macrólidos: Eritromicina Telitromicina Claritromicina - Inhibidores de la proteasa Saquinavir Indicavir Ritonavir - Antifúngicos azólicos Ketoconazol Itraconazol Fluconazol - Nefazodona 	<ul style="list-style-type: none"> - Bergamotina (componente del jugo de pomelo) - Quercetin - Amiodarona - Aprepitán - Cimetidina - Ciclofloxacinó - Diltiazem - Imatinib - Equinácea - Enoxacina - Ergotamina - Metronizadol - Mifepristona - Tofisopam - Gestodene - Mibefradil - Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos Efavirenz Nevirapina - Fluoxetina y otros IRSS - Verapamilo

nas, es conveniente tener en cuenta la vida media de las últimas. Administramos el fibrato a la mañana y usamos uno de vida media corta, como el fenofibrato, y no uno como ciprofibrato que la tiene más prolongada. Si la vida media es prolongada, se superpondrán las concentraciones séricas.

Para las estatinas conviene evitar las de vida media prolongada, tales como rosuvastatina y atorvastatina. La de la simvastatina es intermedia, pero es la que fue estudiada en el ACCORD con baja frecuencia de miopatía. Las de vida media corta son la pravastatina y fluvastatina, que además tienen baja probabilidad de interacciones.

Nuevas drogas aprobadas para la hipercolesterolemia familiar

El mipomersen fue aprobada por la FDA en enero de 2013 para los homocigotas. Es un nucleótido antisentido que bloquea la transcripción de la Apo B. Se reducen entonces los niveles de LDLc interfiriendo con la producción de la Apo B, por lo tanto, reduce las VLDL y LDL más de un 35%.

Es utilizado en combinación con estatinas y los efectos son sinérgicos, llegando hasta una reducción de 80% del LDL. Un efecto adverso es la esteatosis hepática. Si hay elevación de transaminasas esto no contraindica las estatinas, pero puede limitar la dosis. Otro de los efectos adversos de este medicamento es la aparición de síntomas similares a un cuadro de influenza.

El lomitapide es un compuesto aprobado por la FDA en diciembre de 2012 que produce reducción de las LDL y VLDL. Su mecanismo de acción es la inhibición de la proteína de transferencia a los microsomas en el hígado. De esta manera, se reduce la incorporación de triglicéridos a las VLDL y a los quilomicrones y se traduce en una reducción LDL mayor al 40%.

Tiene la ventaja de que se administra por vía oral y carece de las reacciones cutáneas observadas con el uso de las drogas inyectables. También es utilizado en combinación con estatinas y los efectos son sinérgicos, llegando hasta una reducción de 80% del LDL. Un efecto adverso es la esteatosis hepática. Si hay elevación de transaminasas esto no contraindica las estatinas, pero puede limitar la dosis.

Hay estudios clínicos en fase III con varios anticuerpos bloqueadores de la PCSK9. Son anticuerpos monoclonales que interfieren con la unión de la proteína PCSK9 al receptor de LDL. Esto ocasiona que el receptor sea reciclado a mayor velocidad hacia la superficie celular y, de esta manera, aumenta la cantidad de receptores para las LDL.

La reducción del LDLc es dosis dependiente, alcanza hasta el 70% y se reportaron reducciones de hasta 90% si se utilizan en combinación con estatinas. No se reportaron interacciones entre estas dos drogas.

En noviembre de 2012, la *European Medicines Agency* aprobó la primera terapia genética para la trigliceridemia severa. Este tratamiento, mediante múltiples inyecciones en el muslo, introduce el gen de la LPL faltante mediante un vector viral. Las copias del gen se incorporan a las células del músculo y con esa intervención el paciente queda curado de su condición. La mayor barrera en la actualidad es el elevadísimo costo. No se demostraron interacciones con los fibratos ni niacina, pero hay menos de 50 pacientes tratados hasta ahora.

Conclusiones

La combinación de un grupo de medicamentos para los lípidos con otro grupo de agentes, con mecanismo de acción diferente, dieron resultados concluyentes con

reducción de la morbimortalidad cardiovascular en el estudio IMPROVE IT. Se demostró sinergia entre simvastatina y ezetimibe. Esta sinergia o potenciación es especialmente importante en pacientes de alto riesgo y así también en los hiporrespondedores o en el hipercolesterolemia familiar.

Otras combinaciones de agentes demostra-

ron beneficio en eventos, pero solo en subgrupos específicos de pacientes. A pesar de ello muchas guías de sociedades científicas siguen recomendando las combinaciones para aquellos pacientes de alto riesgo con dislipemia aterogénica, ya que esta les impone un riesgo adicional a los pacientes.

Lecturas sugeridas

- Aronow WS, Frishman WH, Cheng-Lai A. Cardiovascular drug therapy in the elderly. *Cardiol Rev.* 2007 Jul-Aug;15(4):195-215.
- Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs.* 2003;63(4):367-78.
- Backman JT, Kyrklund C, Kivistö KT, et al. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Aug;68:122-9.
- Cerra M, Luo WL, Li SX, et al. The effects of simvastatin on the pharmacokinetics of sitagliptin. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012;19(3):e356-60.
- Filippatos T, Milionis HJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008 Oct;17(10):1599-614.
- Florentin M, Elisaf MS. Simvastatin interactions with other drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 May;11(3):439-44.
- Fonseca FA. Pharmacokinetics of statins. *Arq Bras Cardiol.* 2005 Oct;85 Suppl 5:9-14.
- Frishman WH, Horn J. Statin-drug interactions: not a class effect. *Cardiol Rev.* 2008 Jul-Aug;16(4):205-12.
- Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm.* 1995 Aug 1;52(15):1639-45.
- Goodman y Gillman's The Pharmacological basis of Therapeutics. 12th Ed. McGraw-Hill Companies. 2011.
- Heerey A, Barry M, Ryan M, Kelly A. The potential for drug interactions with statin therapy in Ireland. *Ir J Med Sci.* 2000 Jul-Sep;169(3):176-9.
- Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, et al. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Dec;45(12):3445-50.
- Hu M, Tomlinson B. Evaluation of the pharmacokinetics and drug interactions of the two recently developed statins, rosuvastatin and pitavastatin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 Jan;10(1):51-65.
- Hu M, To KK, Mak VW, Tomlinson B. The ABCG2 transporter and its relations with the pharmacokinetics, drug interaction and lipidlowering effects of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011 Jan;7(1):49-62.
- Iglesias P, Díez JJ. New drugs for the treatment of hypercholesterolaemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003 Nov;12(11):1777-89.
- Kokudai M, Inui N, Takeuchi K, et al. Effects of statins on the pharmacokinetics of midazolam in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(5):568-73.
- Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO et al. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(5):467-94.
- Lozada A. F., Dujovne C. The combination of low dose Lovastatin and Cholestyramine is as effective as double dose of Lovastatin. *Clin. Pharm. Ther.* 1993; 53 (2) 230-31.
- Lozada A. F., Dujovne C. Drug interactions with fibric acids. *Pharmac. Ther.* 1994; 63:163-176.
- Moutzouri E, Kei A, Elisaf MS, Milionis HJ. Management of dyslipidemias with fibrates, alone and in combination with statins: role of delayed-release fenofibric acid. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Aug 9;6:525-39.
- Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin

Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 2;67(4):353-61.

- Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Dec;80(6):565-81.
 - Schmitz G, Schmitz-Madry A, Ugocsai P. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of cholesterol-lowering therapy. *Curr Opin Lipidol*. 2007 Apr;18(2):164-73.
 - Strauss V, Mellert W, Wiemer J, et al. Increased toxicity when fibrates and statins are administered in combination a metabolomics approach with rats. *Toxicol Lett*. 2012;211:187-200.
 - Thomas JE, Tershakovec AM, Jones-Burton C et al. Lipid lowering for secondary prevention of cardiovascular disease in older adults. *Drugs Aging*. 2010;27:959-72.
 - Tomlinson B, Chan P, Lan W. How well tolerated are lipid-lowering drugs? *Drugs Aging*. 2001;18(9):665-83.
 - Vadlapudi AD, Vadlapatla RK, Kwatra D, et al. Targeted lipid based drug conjugates: a novel strategy for drug delivery. *Int J Pharm*. 2012;434:315-24.
 - Voûte MT, Winkel TA, Poldermans D. Safety of fluvastatin in patients undergoing high-risk non-cardiac surgery. *Expert Opin Drug Saf*. 2010<9:793-800.
 - Wang E, Casciano CN, Clement RP, Johnson WW. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein. *Pharm Res*. 2001;18:800-6.
 - Watanabe H, Kosuge K, Nishio S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Life Sci*. 2004 Dec 3;76(3):281-92.
-

Nuevas drogas para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

Daniel Aimone, Eduardo Esteban

La disminución de los niveles de colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad (LDLc) demostró ser muy eficaz en la reducción de las tasas de eventos cardiovasculares mayores en numerosos estudios. Por esta razón, la reducción del LDLc se incorporó en las guías de práctica como un medio fundamental para reducir la morbilidad cardiovascular y mortalidad.

Fisiopatología

Con el proceso de captación del LDLc por parte de receptor hepático específico el sistema mantiene una regulación que permite proveer al hígado la cantidad de colesterol que este requiere para las múltiples funciones que cumple.

Cuando hace falta colesterol, el hígado aumenta la producción de receptores por mecanismos que aumentan la expresión genética de síntesis, pero también inhibe el estímulo para la producción de una enzima, la proproteína convertasa de subtilisina/kexina, en este caso la número 9 (PCSK9).

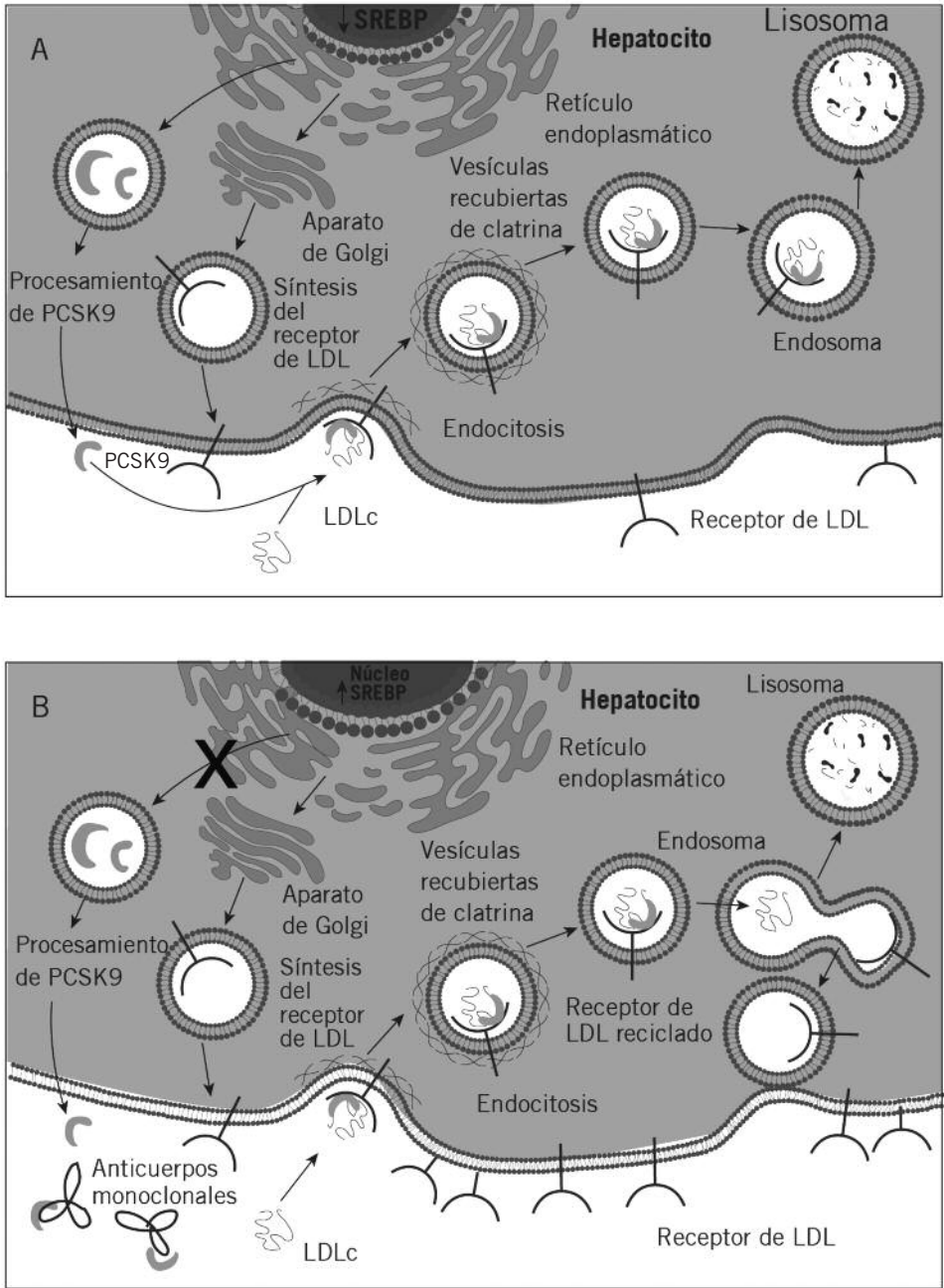
En ausencia de la PCSK9 los receptores que captan LDLc son introducidos en el hepatocito; luego el receptor es liberado y los lisosomas se encargan del metabolismo del LDLc. El receptor liberado vuelve a la membrana del hepatocito a captar más LDLc; este ciclo puede hacerlo hasta cien

veces, lo cual provoca una disminución del colesterol LDLc en plasma. Cuando ya hay suficiente colesterol, los hepatocitos (por factores nucleares), estimulan la producción de la PCSK9. Se inicia así una nueva regulación: las PCSK9 forman con el receptor y las LDLc una unión que no permitirá que el receptor se libere del LDLc, por lo cual el lisosoma se encargará de la lipoproteína, del receptor y de la PCSK9; como consecuencia la cantidad de receptores que reciclen será mucho menor. El LDL circulará por más tiempo haciendo que aumenten las posibilidades de desarrollar aterosclerosis (Figura 1A).

Inhibidores de la PCSK9

La inhibición de la PCSK9 se estudia como un blanco para lograr la reducción del colesterol desde la década de los ochenta, cuando los anticuerpos monoclonales comenzaron a mostrar su potencial terapéutico en otras patologías. Recordamos su mecanismo de acción: el fármaco es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano que se une selectivamente a la PCSK9 circulante, evitando así la degradación de los receptores de LDL mediada por PCSK9. Como consecuencia, se produce un aumento de los receptores de LDL lo que llevará a una disminución en los niveles de LDLc en plasma (Figura 2B).

Figura 1



El avance en el conocimiento y estudio de los inhibidores de la PCSK9 fue vertiginoso. Hoy, solo una década después, tenemos en nuestro poder por lo menos tres moléculas en condiciones de ser utilizadas y algunas ya aprobadas en EE. UU. y Europa: alirocumab fue aprobado por la FDA el 24 de julio de 2015, y evolocumab fue aprobada el 27 de agosto de 2015. Un tercer fármaco, bococizumab, se encuentra actualmente en ensayos de fase 3.

Las actuales indicaciones aprobadas por la FDA son como adyuvante de la dieta y la terapia con máxima dosis de estatinas toleradas para el tratamiento de adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH) o enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica, que requieren la reducción adicional del LDLc. La FDA también aprobó evolocumab para su uso como un complemento a otras terapias en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HcFH) que requieren reducción adicional de LDLc.

La redacción de la FDA: "el tratamiento con estatinas máximo tolerado" no es equivalente a "estatina intolerantes." Esta es una distinción importante en términos de cobertura y uso seguro. La determinación de la incapacidad de tolerar la terapia con estatinas es complejo y exige evaluar si los síntomas son reales o percibidos, así como si las terapias alternativas (es decir, el cambio a otra estatina, la dosificación alternativa o el uso de la medicación sin estatinas) puede tratar la dislipidemia. La FDA evitó que incluyera el término "estatina intolerantes" en la etiqueta debido a preocupaciones de que este "podría promover una condición que no se entiende bien y animar a algunos pacientes a abandonar prematuramente las estatinas."

En los estudios de preaprobación de los

inhibidores de la PCSK9 hubo pocos efectos secundarios preocupantes o problemas de seguridad. Se notificaron reacciones del sitio de inyección, aunque los fármacos fueron tolerados con seguridad y eficacia similar entre los dos fármacos aprobados. Las moléculas de los medicamentos biológicos son complejas, por lo cual, su vía de administración en todos los casos es inyectable y la frecuencia semanal quincenal e incluso mensual, pero en este caso la dosis debe ser más elevada y la estabilidad de la curva de acción muestra mayor variabilidad.

Los inhibidores de PCSK9 demostraron claramente reducir el LDLc en ensayos en fase 3 (Figuras 2 y 3).

El estudio ODYSSEY COMBO II en pacientes con alto riesgo cardiovascular y niveles elevados de LDLc asignó al azar, a pesar de las dosis máximas de estatinas, para alirocumab o ezetimibe (sobre un fondo de la terapia con estatinas). En la semana 24, en el grupo alirocumab, se observó una reducción del 50,6% en el LDLc en comparación con 20,7% para el grupo de ezetimibe. En el ensayo Gauss-2, los pacientes con alto riesgo cardiovascular que fueron estatina intolerantes fueron asignados al azar a evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 420 mg mensuales) o ezetimibe. Después de 12 semanas, la reducción de LDLc en los grupos evolocumab osciló entre el 53% y el 56% en comparación con el 37% - 39% de ezetimibe.

Los inhibidores de PCSK9 también se investigaron en pacientes con HeFH. Los ensayos ODYSSEY FH I y FH II incluyeron a pacientes que tenían un control inadecuado de LDLc en la terapia con la dosis de estatina máxima tolerada. Los niveles de LDLc se redujeron respectivamente en un 57,9% y 51,4% en la semana 24 y se mantuvieron

en la semana 78. Del mismo modo, evolocumab demostró reducir los niveles de LDLc en aproximadamente un 60% a las 12 semanas en pacientes con HeFH que habían estado en regímenes estables de estatinas en el ensayo RUTHERFORD-2.

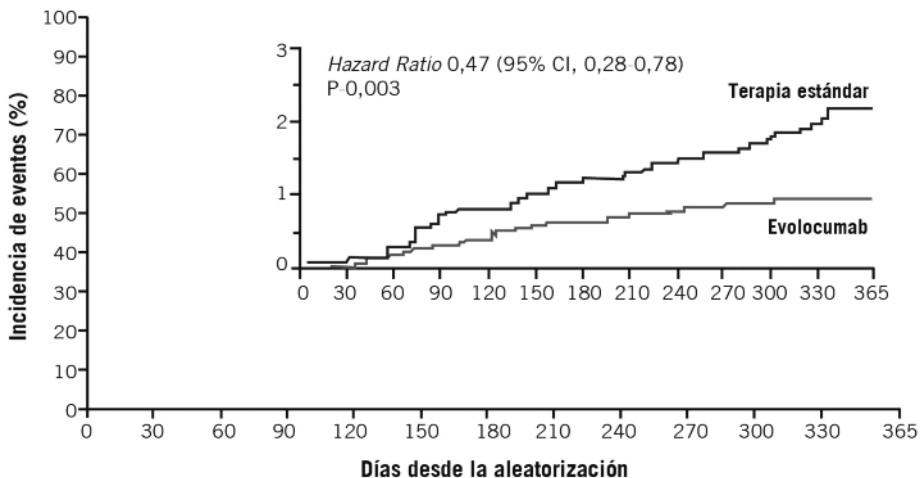
Los inhibidores de PCSK9 pueden ser eficaces también en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota que tiene actividad de receptor de LDL. En un estudio de 33 pacientes, evolocumab redujo el LDLc en un 30,9% a las 12 semanas en comparación con el placebo. En el ensayo ODYSSEY COMBO II, no hubo un exceso de eventos adversos emergentes del tratamiento con alirocumab. Los eventos adversos relacionados con los músculos se registraron en el 12% de los pacientes evolocumab tratados en comparación con el 23% de los pacientes tratados con ezetimibe en el

estudio de Gauss-2, sin diferencias en los eventos adversos emergentes o anomalías de laboratorio entre los grupos de estudio y de placebo.

En el estudio ODYSSEY FH I y FH II las reacciones en el sitio de la inyección se produjeron en el 12,4% y el 11,4% en comparación con el 11,0 y el 7,4% en los grupos de placebo, respectivamente. Nasofaringitis y los eventos adversos relacionados con los músculos son más frecuentes en los grupos evolocumab (9% y 5%) respectivamente, que en los grupos de placebo (5% y 1%) en el RUTHERFORD-2.

Se plantearon dudas acerca de la posibilidad de efectos secundarios cognitivos con amplia reducción de los lípidos. Los efectos neurocognitivos reportados fueron mayores en el estudio ODYSSEY a largo plazo después de 78 semanas de tratamiento con ali-

Figura 2



Nº en riesgo

Terapia estándar	1489	1486	1481	1473	1467	1463	1458	1454	1447	1438	1428	1361	407
Evolocumab	2973	2970	2962	2949	2938	2930	2920	2910	2901	2885	2871	2778	843

Evolocumab e incidencia acumulada de eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, angina inestable que requiere hospitalización, ACV, ataque isquémico transitorio e internación por insuficiencia cardíaca) en pacientes con diversas características clínicas.

rocumab (1,2% frente a 0,5% para el placebo). En el ODYSSEY COMBO II se informaron eventos neurocognitivos en el 0,8% de los pacientes tratados con alirocumab y el 1,2% del grupo de ezetimibe. Los eventos neurocognitivos fueron reportados en menos del 0,2% de los pacientes, tanto en el evolocumab y placebo de la fase 2 y 3. La FDA solicitó que los efectos adversos neurocognitivos sean monitoreados y la función cognitiva debe ser evaluada en un subgrupo de participantes en estudios en curso a largo plazo desinhibidores de PCSK9. Estos datos de seguridad a largo plazo también informarán a los médicos en lo que se refiere a las reacciones de sitio de la inyección y el posible desarrollo de anticuerpos contra las drogas.

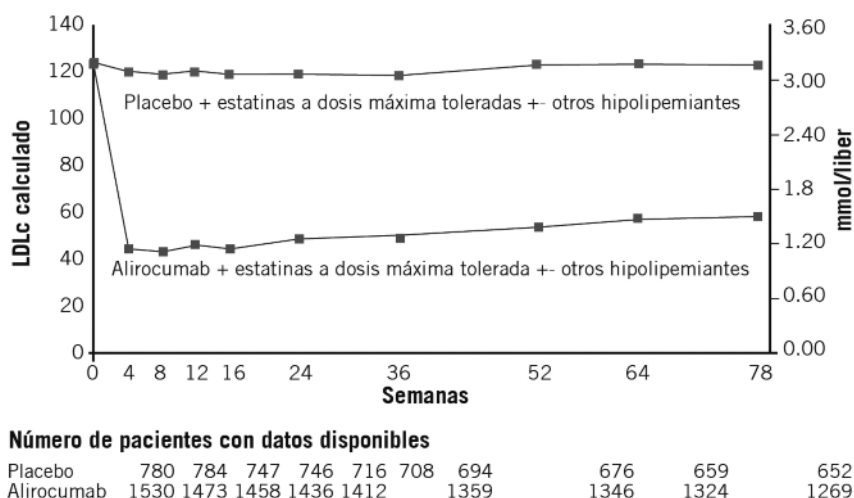
En la Figura 4 podemos ver la serie de estudios realizados en diferentes fases de investigación y los que se esperan resultados con gran número de pacientes, en periodos prolongados en reducción de eventos. Para el 2017 y 2018 tendremos los resultados de

los estudios ODYSSEY OUTCOME, FURIER y SPIRE I Y II que tienen el objetivo de responder estas dudas (Tabla 1).

El costo de estos medicamentos es mayor a US\$ 13,000 al año por paciente y su indicación es de por vida. A pesar de que no se han desarrollado para el tratamiento de la amplia gama de pacientes con niveles elevados de LDLc, sigue preocupando el costo a cargo de los pacientes, los seguros y el estado, pues aún no se determinaron sus beneficios de morbilidad y mortalidad y no existe una adecuada evaluación farmacoeconómica.

En resumen, los inhibidores de PCSK9 son una nueva clase de fármacos muy potentes para la reducción del LDLc que pueden ofrecer tratamiento a un grupo de pacientes con hiperlipidemia genética que estén en alto riesgo de enfermedad cardiovascular y no sean capaces de reducir su nivel de LDLc con las terapias existentes. Los ensayos clínicos en curso y los datos posteriores a la

Figura 3



Efectos el Alirocumab sobre los niveles de LDLc.

Modificado de N Engl J Med 2015;372:1489-99.

comercialización proporcionarán más información sobre cómo estos fármacos deben usarse en el tratamiento de la dislipidemia y la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Mipomersen

El mipomersen es un oligonucleótido no codificante contra el ARN mensajero de la apolipoproteína B-100 (Apo B100) y otras lipoproteínas aterogénicas. La Apo B100

tiene un papel crucial en la producción de las LDL. Al interferir el mipomersen con la síntesis de Apo B100 impide que estas se carguen de lípidos en el hígado y se transformen en VLDL para luego de la acción de las lipasas terminar en LDL (Figura 5). Los estudios preclínicos también sugirieron que la inhibición de la Apo B100 se asocia con efectos antiinflamatorios.

La biodistribución del mipomersen es amplia, alcanza su mayor concentración a

Tabla 1

ODYSSEY OUTCOMES Alirocumab	FOURIER Evolocumab	SPIRE 1 y 2 Bococizumab
Tiempo de inicio y final		
Inicio octubre 2012 Fin marzo 2018	Inicio junio 2013 Fin enero o febrero 2018	Inicio octubre 2013 Fin agosto 2017
Motivos de inclusión		
Evento cardiovascular ocurrido dentro de las últimas 4 a 52 semanas	Historia de enfermedad cardiovascular IAM, ACV, Angor. Alto riesgo para recurrencia	Alto riesgo para ECVA que recibe tratamiento para reducir LDL
Parámetros de lípidos al ingreso mg/dl		
LDL 70 NO HDL 100 o ApoN 80	LDL 70 mg/dl NO HDL 100	SPIRE I LDL 70 y 100 NO HDL 100 SPIRE II LDL 100 o NO HDL 130
Tipo y dosis de estatina		
Atorvastatina 40 u 80 Rosuvastatina 20 o 40	Atorvastatina 20 - 28 o equivalente	NO ESPECIFICADO
Número de pacientes		
18000	22500 con 9000 mayor de 65 años	SPIRE I 12000 SPIRE II 6300
Puntos finales primarios		
MEAC, IAM, ACV, Angina inestable	MCV, IAM, ACV, Hospital Angina, revascularización	MCV, IAM ACV no fatal, intervención por angina que requiere revascularización urgente.
Régimen de dosis		
75 a 120 mg cada dos semanas	140 mg de evolocumab por vía subcutánea cada dos semanas o 420 mg una vez por mes	150 mg cada dos semanas

Diseño de los estudios FOURIER, SPIRE 1 Y 2 Y ODYSSEY OUTCOMES (con Evolocumab, Bococizumab y Alirocumab respectivamente), cuyos resultados estarán disponibles desde 2017. IAM: Infarto agudo de miocardio, ACV: Accidente cerebrovascular, ECVM: Eventos cardiovasculares mayores, MCV: Mortalidad cardiovascular.

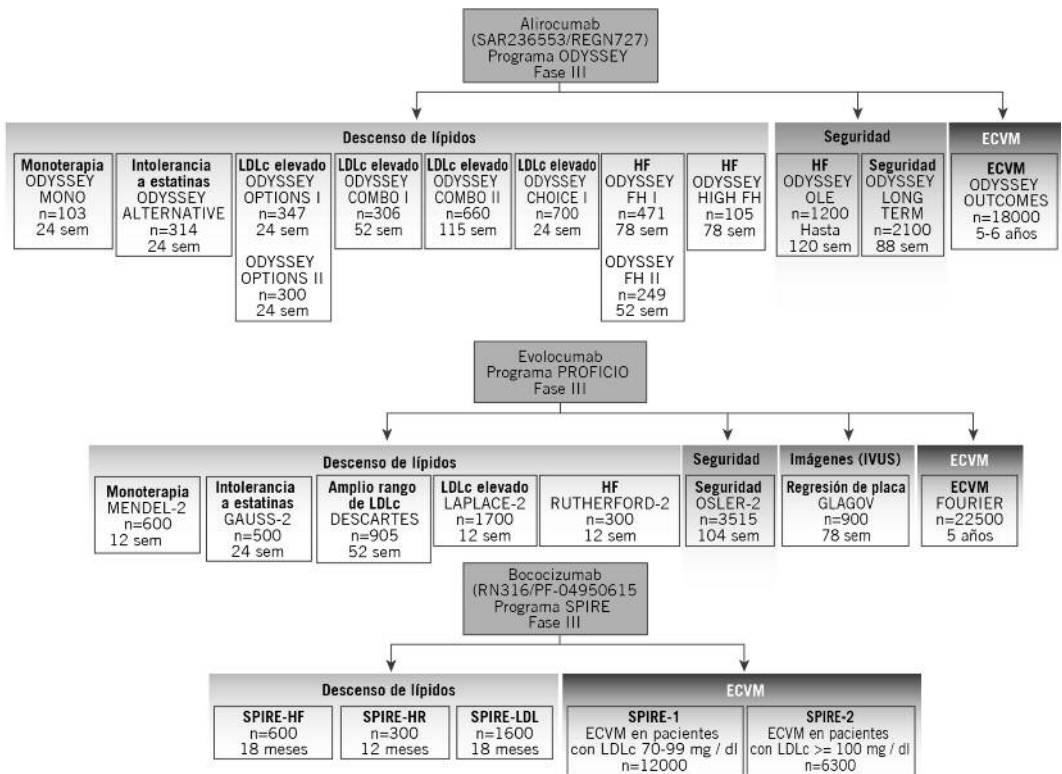
nivel renal y hepático. En este último no produce inhibición del citocromo P450, por lo que no se esperaría interacción con otras drogas hipolipemiantes como estatinas o ezetimibe. Posee una vida media que oscila entre 23 a 46 días, y su eliminación es principalmente renal.

Los niveles de reducción del LDLc y Apo B100 dependen de la dosis y tiempo de tratamiento. Con una dosis de 200 mg subcutánea semanal la reducción se observa en promedio a la 5ª semana de comenzado el tratamiento. Esta forma de dosificación surgió de los estudios de fase 2 que permitieron evaluar su seguridad y eficacia y así

podieron establecer los intervalos de administración. En todos los estudios la reducción del LDLc fue dosis dependiente y varió entre 24% en HFH y 47% en el estudio que evaluó a intolerantes a estatinas. También se observó una disminución de la Lp(a) de 25%. El mecanismo por el cual se observó la reducción no está bien aclarado.

Los efectos adversos más frecuentemente descriptos son dolor en el sitio de inyección, acompañado de cambio de coloración de la piel y prurito (80 a 100%), síndrome gripal que puede prolongarse a 48 h posterior a la inyección (30 a 50% de los casos). Estos dos efectos en conjunto fueron en

Figura 4



Síntesis de los estudios con 3 inhibidores de la PCSK9, con sus objetivos y duración. ECVM: Eventos cardiovasculares mayores, HF: Hipercolesterolemia familiar, IVUS: Ultrasonido Endovascular.

todas las series la causa principal de abandono del tratamiento. La movilización de enzimas hepáticas, igual o mayor a tres veces el valor basal varió en los diversos estudios, entre 12% y 33% como así también la esteatosis hepática (evaluada por TAC y RNM). El mipomersen no puede utilizarse en fallo renal o proteinuria significativa. Todas estas conclusiones surgen de los 8 estudios de evaluación, resumidos en la Tabla 2.

No se ha establecido con seguridad su utilización pediátrica, al igual que su utilización conjunta con aféresis de LDL.

Se mencionó en un alto porcentaje de estudios el desarrollo de anticuerpos contra el mipomersen. Si bien no está informado que estos disminuyan el efecto terapéutico del fármaco, se requerirá seguimiento a largo plazo ya que su efecto en el tiempo se desconoce.

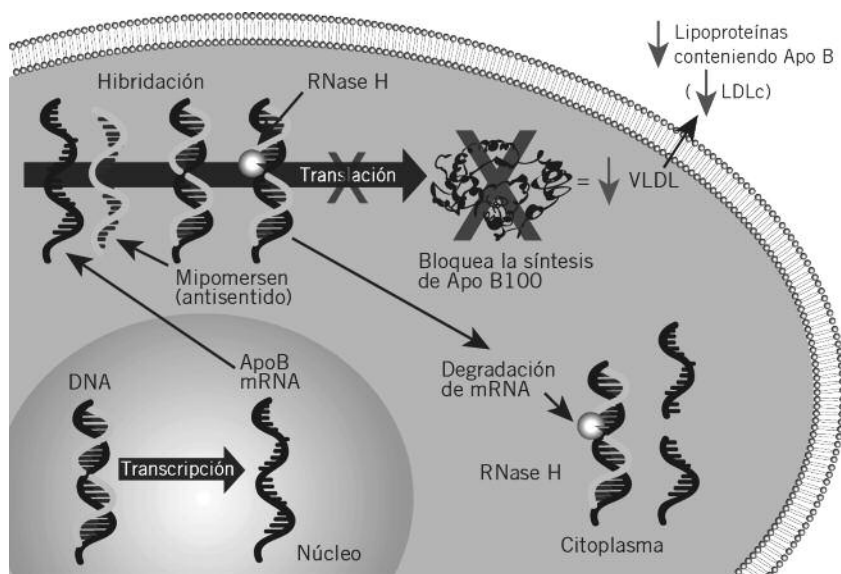
Lomitapide

El lomitapide es una molécula inhibidora de la MTP (proteína de transferencia de triglicéridos microsomales), que da como resultado la disminución de producción de LDLc y triglicéridos plasmáticos. Regula el ensamblaje de VLDL en el hígado y de los quilomicrones de origen intestinal (Figura 6).

El mecanismo se relaciona en lo que ocurre en la abetalipoproteinemia, una enfermedad rara donde hay una mutación de la MTP, mostrando los pacientes afectados una severa disminución de lipoproteínas que contengan Apo B.

En estudios en hipercolesterolemia familiar homocigota mostró poder de reducción del LDLc del 51% (titulando dosis a 1mg / Kg / d). También se observó disminución de Apo B100 56% y triglicéridos 65%. Los pacientes además siguieron una dieta estricta y suplementación de vitaminas y

Figura 5



Mecanismo de acción del mipomersen.

Tomado de J Am Coll Cardiol 2013;62:2178-84.

ácidos grasos esenciales.

Los efectos adversos más frecuentes fueron en el nivel gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal y náuseas), asociado al consumo de grasa de la dieta.

Un estudio fase III abierto no aleatorizado evaluó seguridad y eficacia en la utilización

de lomitapide como terapia coadyuvante en adultos con HFH, en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes (incluyendo aféresis de LDL), utilizando una dosis media de 40 mg / d. A las 26 semanas se observó una disminución de 50% en el colesterol total (de un promedio de coleste-

Tabla 2

Autor	Fármaco	Población	Duración	Reducción en	
				LDLc	Lp (a)
Akdim F et al.	Mipomersen 50 a 300 mg sc/ semana	44 HeFH tratamiento hipolipemiente.	6 semanas	13% - 34%	3% - 24%
Akdim F et al.	Mipomersen 200 mg sc/ sem x 12 semanas	74 Hcol, LDLc 100-200 mg/ dL con tratamiento estable con estatinas.	30 días desde la última dosis	35,7%	No disponible
Akdim F et al.	Mipomersen 50 a 400 mg sc/ semana	50 Hcol, LDLc 110-226 mg/ dL sin tratamiento hipolipemiente	13 semanas	7% - 71%	49%
Raal F et al.	Mipomersen 200 mg sc/ sem vs placebo	51 HFH \geq 12 años con máximo tratamiento hipolipemiente	26 semanas	24,7% vs 3,3%	31,8% vs 7%
Stein EA et al.	Mipomersen 200 mg sc/ sem vs placebo	124 HeFH con EC, LDLc \geq 100 mg/dL.	26 semanas	28% vs + 12,5%	21% vs 0%
McGowan M et al.	Mipomersen 200 mg sc/ sem vs placebo	58 hipercolesterolemia severa (LDLc \geq 300 mg/dL o \geq 200 mg/dL con ECV, máximo tratamiento hipolipemiente.	26 semanas	36% vs + 12,5%	32,7% vs 1,5%
Visseres M et al.	Mipomersen 200 mg sc/ sem vs placebo	34 Hcol intolerantes a estatinas y alto riesgo car- diovascular.	26 semanas	47,3% vs 2%	27,1% vs 0%
Thomas GS et al.	Mipomersen 200 mg sc/ sem vs placebo	158 sujetos con enfer- medad coronaria o alto RCV (incluye DM2) y LDLc \geq 100 mg/dL en tratamien- to hipolipemiente.	26 semanas	27,1% vs 0%	25,6% vs 0%

Estudios de evaluación con mipomersen. HFH: Hipercolesterolemia Familiar Homocigota, HeFH: Hipercolesterolemia familiar heterocigota, HCol: Hipercolesterolemia, EC: Enfermedad Coronaria, ECV: Enfermedad cardiovascular, RCV: Riesgo Cardiovascular, DM2: Diabetes mellitus tipo 2. SC: Subcutáneo.

rol total basal de 336 mg/dL a 166 mg/dL). Este efecto evaluado a la semana 78 se modificó a 38%, probablemente por cambio en la terapia hipolipemiante concomitante durante la fase de seguridad. (Figura 7). Ninguno de los pacientes debió discontinuar por efecto gastrointestinal o hepático. La movilización de enzimas hepáticas se resolvió al disminuir la dosis. El aumento de la grasa hepática evaluada por Resonancia magnética nuclear estuvo en el orden del 8,6% lo que se resolvió al discontinuar el fármaco.

El lomitapide se metaboliza a nivel del citocromo P450 3A4 por lo que debe prestarse especial atención de no utilizar en forma conjunta con macrólidos, antifúngicosimidazólicos, bloqueantes de canales de calcio o con inhibidores de proteasa.

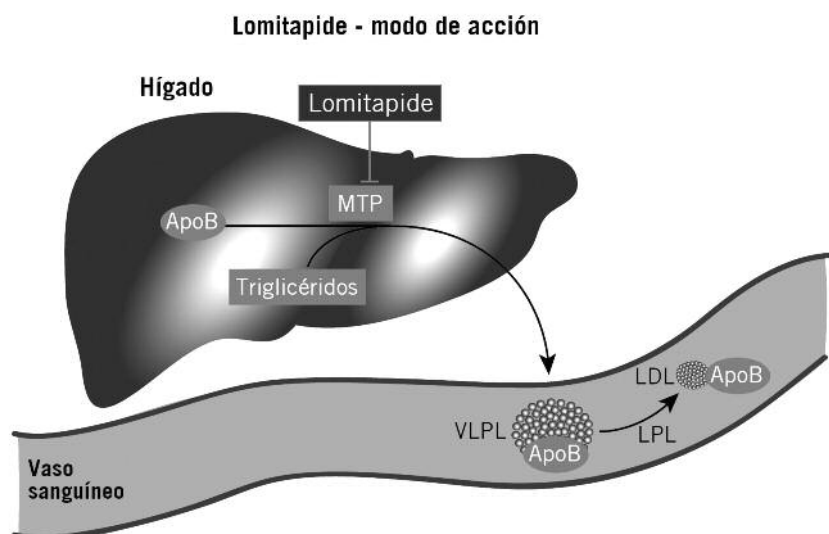
Para la utilización clínica, en pacientes portadores de HFH, población de indicación del lomitapide se sugiere comenzar con 5 mg en una dosis diaria preferente-

mente 2 horas luego de la cena e ir realizando titulación de dosis cada cuatro semanas (dosis máxima 60 mg/d) Debe acompañarse de una dieta cuyo aporte calórico en grasa sea menor del 20%, suplementando Vit E (por ser liposoluble) y también ácidos grasos esenciales. Debe monitorearse periódicamente transaminasas y contenido graso del hígado.

Inhibidores de la APOCIII

Apo CIII es un potente modulador de los muchos factores de riesgo intervinientes en la enfermedad cardiovascular establecida. Estudios recientes muestran que en los seres humanos, los niveles de Apo CIII son un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares, y su presencia en las lipoproteínas puede promover su aterogenicidad como factor inflamatorio modulador de la apoptosis celular en el endotelio.

Figura 6



Mecanismo de acción del lomitapide.

Modificado de Reiner, Ž. Management of patients with familial hypercholesterolaemia Nat. Rev. Cardiol. 2015;12:565-75.

Dos estudios epidemiológicos a gran escala relacionaron las mutaciones en la Apo CIII con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares y la hipertrigliceridemia. Esta última a través de la elevación de los triglicéridos en plasma por intermedio de la inhibición de la Lipoprotein Lipasa (LPL) y la estimulación de la secreción de VLDL.

Los roles emergentes de la Apo CIII incluyen un papel en la dirección de la aterogenicidad de HDL, los triglicéridos a nivel intestinal y la modulación de la supervivencia de las células β del páncreas. La combinación de estas funciones hace de la Apo CIII una importante diana terapéutica para el tratamiento y la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Los ensayos clínicos en los oligonucleótidos antisentido Apo CIII están en curso.

Los agentes específicos por la expresión del gen de la Apo CIII (antisense) también están en desarrollo clínico y, basándose en resultados en animales se espera que sean muy eficaces. Uno de ellos está en fases clínicas más avanzadas (Fase 3). El volanesorsen (ISIS 304801) se une al ARN men-

sajero que codifica la APOC3, acarreado su degradación y, a su vez, la inhibición de la síntesis de la APOC3. Todavía ninguno de estos agentes esta comercializado.

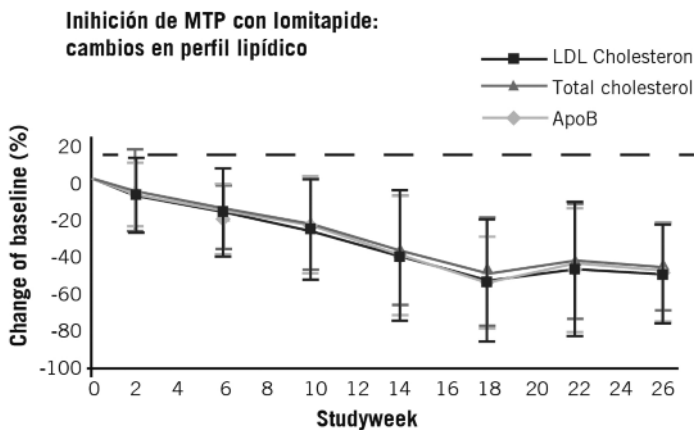
Conclusiones

Algunas situaciones clínicas especiales de alto riesgo vascular, como lo son las severas hiperlipemias primarias, requieren intervenciones terapéuticas altamente efectivas en la reducción del LDL, que ha demostrado ser la medida más efectiva en el control de la enfermedad vascular aterosclerótica.

El conocimiento más detallado de la compleja fisiología y fisiopatología de los lípidos como así nuevas técnicas de modificaciones sobre moléculas de ARN, o inhibición de determinadas enzimas dio lugar a una serie de nuevos blancos terapéuticos y al consiguiente desarrollo de nuevas drogas.

Los resultados actuales requerirán el tiempo para demostrar que pueden ser una nueva y promisorio página en el camino terapéutico de las dislipemias graves.

Figura 7



Modificado de Cuchel M et al. Lancet. 2013 Jan 5;381(9860):40-6.

Lecturas sugeridas

- Akdim F, Stroes E, Sijbrands E, et al. Efficacy and safety of Mipomersen, an Antisense Inhibitor of Apolipoprotein B, in hypercholesterolemia subjects receiving stable statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1611-8.
- Akdim F, Tribble DL, Flaim JD, et al. Efficacy of apolipoprotein B synthesis inhibition in subjects with mild-to-moderate hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2011; 32: 2650-9.
- Bennett CF and Swayze EE. RNA targeting therapeutics: molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 259-93.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-72.
- Cuevas A, Fariás MM, Alonso R, et al: New lipid lowering agents cardiovascular risk reduction. *Rev Med Chile* 2014;142:880-8.
- Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM, et al. Effects of AMG 145 on low density lipoprotein cholesterol levels: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1888-98.
- Eventos adversos con Mipomersen. Página web de Mipomersen (Kynamro, Gensyme, A Sanofi company) Disponible en <http://www.kynamro.com/>
- Long Term, follow-up study of Lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Disponible en <http://clinicaltrials.gov/>
- Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68:92-125.
- Marais D, Blom DJ, Petrides F, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 511-7.
- Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: 2408-17.
- Raul FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375: 998- 1006.
- Raul FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;223:262-8.
- Rizzo M. Lomitapide, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia. *Drugs* 2010; 13: 103-11.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.
- Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 1891-1900.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al., Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.
- Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, et al. Inhibition of microsomal Triglycer transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:497-505.
- Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012; 366: 1108-18.
- Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 2497-506.
- Visser ME, Witztum JL, Stroes ES, Kastelein JJ. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J* 2012; 33: 1451-8.

Situaciones especiales

A) Estatinas e hipertensión arterial

Fernando Filippini

Las estatinas como efecto de clase de drogas comparten efectos claramente definidos, como la modificación de los niveles lipídicos y la estabilización de placas ateromatosas. Ambos efectos contribuyen a la disminución de eventos cardiovasculares.

Dado su mecanismo de acción y la modificación del perfil lipídico, es fácil entender que esta familia de fármacos posee otras acciones biológicas que exceden en mucho la mera modificación del perfil lipídico alterado (en especial el aumento de colesterol total y LDLc). Así, se comprobaron acciones beneficiosas sobre el endotelio disfuncional, la acción específica de células inflamatorias, la proliferación de células musculares lisas, la adherencia y actividad plaquetaria y atenuación de factores hemostáticos que contribuyen a incrementar fenómenos trombóticos. También se describieron acciones sobre células progenitoras endoteliales, reparación y refuncionalización endotelial.

No obstante, es controversial su utilidad como fármacos capaces de influir beneficiosamente sobre la hipertensión arterial (HTA). En el estudio ASCOT LLA (19342 pacientes) se comprobó mayor número de

complicaciones si coexisten ambos factores de riesgo. El empleo de atorvastatina demostró una reducción del 36% de cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal.

Desde el terreno de las ciencias básicas se han aportado evidencias que demuestran descenso mínimo de las cifras tensionales por estatinas. En el campo de la clínica no hay uniformidad de criterios. Trataremos en este capítulo de aportar la evidencia disponible y delimitar las situaciones en que es útil agregar estatinas al tratamiento antihipertensivo.

Relación entre dislipidemias e hipertensión

La hipótesis de utilizar estatinas como un antihipertensivo adicional proviene de observaciones clínicas, epidemiológicas y básicas.

1. Son dos de los factores de riesgo que muy frecuentemente se asocian:
 - En individuos normotensos portadores de hipercolesterolemia se puede observar una respuesta excesiva en la presión arterial a los test de estrés.
 - Frecuentemente, más del 40% de hipertensos esenciales no tratados y también

muchos de los considerados hipertensos límitrofes o prehipertensos expresan niveles elevados de colesterol total y LDLc, así como descenso de HDLc.

- La hipertensión es uno de los criterios acompañantes de la dislipidemia aterogénica y de la disglucemia en el síndrome metabólico, cuyo común denominador, la insulina resistencia, participa en la fisiopatología de ambos factores de riesgo.

- En trabajos de investigación se comprobó que la asociación de una estatina a losartán optimiza el porcentaje de disminución de marcadores de estrés oxidativo (Niveles de Malonildialdehído), mejora la dilatación mediada por flujo y descende los niveles de marcadores inflamatorios en forma más significativa que cada droga por separado.

- Estudios genéticos en animales y humanos sugieren la existencia de factores genéticos hereditarios compartidos para ambas patologías.

2. Las interacciones del Sistema Renina Angiotensina (SRA) y las lipoproteínas son importantes en la reactividad vascular y el daño estructural.

- La angiotensina II (AII) puede facilitar la oxidación de LDLc.

3. La dislipidemia y el receptor AT1 se vinculan estrechamente.

- LDLc sobre regula la expresión de AII en células musculares lisas.

- La sobreexpresión del receptor AT1 puede liberar Especies Reactivas de Oxígeno (ERO's).

Estas vinculaciones fisiopatológicas generaron la hipótesis del efecto hipotensor de las estatinas.

Efectos de estatinas sobre la presión arterial. Experiencias básicas

Desde la aparición de la primera estatina, lovastatina, se iniciaron estudios que aboraron la hipótesis. Utilizando ratas espontáneamente hipertensas, se observó que lovastatina, en bajas dosis, podía disminuir cifras tensionales en un ensayo de tan solo un mes de duración. Se observaron cambios en la función renal, como mayor excreción de sodio, incremento del flujo sanguíneo medular y de la tasa de filtrado glomerular. También cambios positivos en las arteriolas renales, en forma de disminución de la relación pared/luz. Diversas experiencias confirmaron estas observaciones, y se aceptó que el empleo de una estatina podría atenuar el desarrollo de HTA, así como el daño inducido por cifras tensionales elevadas sobre el riñón.

Con pravastatina, en ratas Dahl sal sensibles se demostró una menor severidad de la HTA y del daño renal, por menor daño glomerular y proteinuria.

La atorvastatina, en un estudio aleatorizado mostró reducción significativa de la presión sistólica.

También la rosuvastatina, la droga más potente y reciente demostró en distintas cepas de ratas cambios hemodinámicos sistémicos y regionales que conducían a menores cifras tensionales y disminución de la resistencia periférica. Estos cambios eran independientes de las modificaciones lipídicas observadas.

Efectos de estatinas sobre la presión arterial. Experiencias clínicas

Dados los efectos observados en el nivel experimental, y la gran utilización de las estatinas en pacientes cardiovasculares comenzó un período de estudio en individuos normotensos e hipertensos, con o sin dislipidemia, y también en quienes eran diabéticos. En todos los casos, los efectos

observados fueron independientes de las acciones hipolipemiantes, pero los resultados como antihipertensivos no fueron concluyentes. En muchos estudios el efecto fue neutro, en tanto que en otros pudo comprobarse, tal como en el terreno experimental, un descenso de cifras tensionales de distinta magnitud especialmente en la presión sistólica, aunque dicho descenso es de escasa magnitud y no consistente.

En un metaanálisis publicado en 2006 se analizaron 20 ensayos clínicos controlados disponibles en ese momento. En ellos se especificaban los valores tensionales al comienzo y fin de cada ensayo. Se utilizaron pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina y lovastatina. Los pacientes eran hipercolesterolémicos en 18 de los estudios e hipertensos en 11 ensayos. La duración fue de un mes a un año, y el resultado de dicho metaanálisis concluyó en que se verificaba un descenso de 1,9 mm Hg (-3,8 a 0,1) en la presión sistólica, alcanzando significación estadística. No se obtuvo descenso significativo en la presión diastólica. Estos resultados tienen cierta lógica teniendo en cuenta los efectos de las estatinas sobre la función endotelial, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y los beneficios conocidos y reportados en varios estudios sobre la distensibilidad y rigidez arterial.

Hace pocos años se llevó a cabo un estudio similar a los previos, con hipertensos en estadio 1 (PAS 140 a 159 mm Hg, o PAD 90 a 99 mm Hg, o ambas) y al mismo tiempo hipercolesterolémicos (colesterol en ayunas > 200 mg/dL). Todos los pacientes incluidos habían estado bajo tratamiento antihipertensivo durante al menos 6 meses. Quienes habían recibido estatinas por al menos medio año (82 pacientes) se consideraron como grupo estatinas, en tanto que los hipertensos sin ellas (28 personas) constitu-

yeron un grupo control. Se compararon los valores tensionales de ambas poblaciones de hipertensos con y sin estatinas. Ambas poblaciones eran similares estadísticamente. Se consideró como hipertensión controlada a quienes tenían valores menores a 140/90 mm Hg al final del estudio (130/80 para hipertensos diabéticos o renales crónicos). La adhesión al tratamiento fue cuidadosamente controlada y se recurrió a un modelo de regresión logística para ajustar el índice de probabilidad de la presión arterial controlada asociada con la terapia con estatinas a lo largo del tratamiento. Las drogas usadas fueron: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina, según la prescripción que tenían al ingresar al estudio. Como era predecible, los niveles de colesterol total y de LDLc fueron significativamente más bajos en el grupo con estatinas. Este grupo también evidenció mejor control de la HTA (54.9%) en comparación con el grupo control (21.4%). Se observaron menores niveles de PA sistólica (-6.7 mm Hg) y de PA diastólica (-6.4 mm Hg) en el grupo tratado con estatinas.

Considerando que algunas variables podrían confundir el análisis, la conclusión final fue que el tratamiento con estatinas incrementó la tendencia a tener la PA controlada, lo que confirmó la hipótesis de que la terapia con estatinas podría ser útil para el control de la PA en la población estudiada.

Mecanismos fisiopatológicos

Más allá de las incógnitas que aún deben despejarse, se cree que el efecto de las estatinas sobre la presión arterial puede deberse a los siguientes mecanismos.

Efecto sobre la disfunción endotelial:

Todos los factores de riesgo ejercen una

acción nociva sobre el endotelio, conocida como estrés oxidativo. Se genera un desbalance entre la producción de óxido nítrico por el endotelio, y la presencia de especies reactivas del oxígeno (radicales libres, superóxidos, etc.). Ese desequilibrio conduce a un deterioro de las funciones fisiológicas endoteliales, lo que facilita el pasaje de LDLc y su posterior oxidación en la capa subendotelial. Así se inicia el proceso de aterosclerosis.

Si se considera que numerosos hipertensos son además dislipémicos, la acción de las estatinas, al refuncionalizar el endotelio permitirían la acción vasodilatadora y anti proliferativa del ON, con lo que no solo mejorarían cifras tensionales sino también se detendría el envejecimiento y deterioro acelerado de la pared vascular.

Acción sobre la endotelina 1:

En determinadas circunstancias, el endotelio disfuncional puede aumentar la producción de endotelina 1, poderoso vasoconstrictor. Habitualmente no se verifican incrementos notables en hipertensos esenciales, pero podría cambiar la sensibilidad de la pared arterial a esta sustancia. Algunas estatinas han demostrado *in vitro* disminuir la síntesis de endotelina 1.

Modulación de la vía de la Rho-Kinasa

Característicamente la HTA cursa con un incremento de la resistencia periférica. Este mecanismo estaría influenciado por la sensibilización al calcio, con la participación de la vía intracelular de la rho kinasa, que además participa del mecanismo de daño de la pared celular. A nivel experimental se comprobó que fluvastatina puede bloquear esta vía y reducir la respuesta contráctil, lo que redundaría en beneficios en el tratamiento antihipertensivo.

Acciones sobre el sistema renina angiotensina

Desde hace muchos años se conoce la importancia de la angiotensina II (ATII) para incrementar la contractilidad arterial, predisponer a la HTA y también a la inestabilidad de las placas aterosclerosas. En personas jóvenes, con sensibilidad incrementada a ATII y además hipercolesterolémicos, el empleo de una estatina puede revertir el proceso hipertensivo. A nivel experimental se vio que altos niveles de LDLc se asocian con una sobreexpresión de receptores AT1, por lo que el bloqueo estatínico puede redundar en menor presión arterial. Asimismo, ATII participa en la oxidación de LDLc.

Las estatinas pueden reducir en parte los niveles de aldosterona circulante.

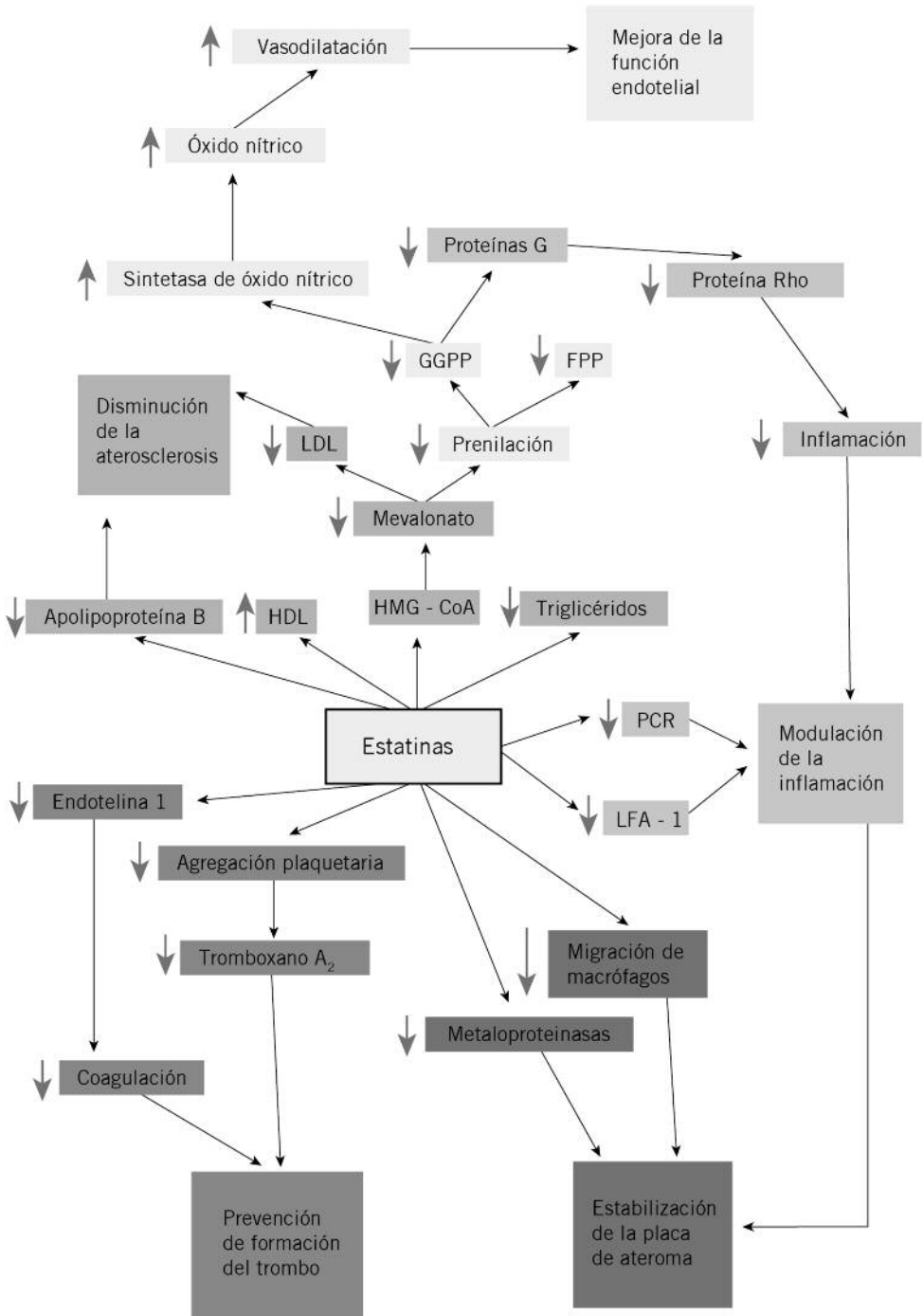
Función renal y estatinas:

La asociación HTA y daño renal es clásica en el conocimiento médico. A la luz de estudios actuales, algunas estatinas pueden mejorar los niveles de creatinina, uratos y filtración glomerular. No es bien conocido aún el mecanismo íntimo de este proceso.

Efectos pleiotrópicos de estatinas

Desde hace años se sabe que las estatinas no son meramente agentes hipolipemiantes, sino verdaderas drogas con múltiples efectos, que han merecido el nombre de pleiotrópicos. En los primeros años de uso de estatinas, se consideraba fundamental el bloqueo parcial de la enzima de conversión (HMGCo A Reductasa) para obligar al hepatocito a expresar más receptores de superficie para LDL. Ya se conocía la altísima afinidad del complejo LDL - Apo B por su receptor específico. Con ello se retiraba colesterol circulante y disminuían fenómenos aterogénicos.

Figura



Mecanismo de las acciones pleiotrópicas de estatinas

En poco tiempo se advirtió que la acción cardioprotectora de las estatinas superaba ampliamente al de otros hipolipemiantes, lo que redundaba en franca disminución del riesgo cardiovascular. Esas acciones o efectos pleiotrópicos de las estatinas se producían al bloquear las proteínas preniladas y geranil geraniladas, con los que disminuía la inflamación subclínica de bajo grado del proceso ateroscleroso.

Dado que tanto la hipertensión como la hipercolesterolemia dañan y disfuncionalizan al endotelio, esta modificación “antinflamatoria” de las estatinas (evaluable por el descenso de la Proteína C Reactiva ultrasensible o PCRus) genera cambios arteriales que influyen en las cifras tensionales (Figura 1).

Entre los múltiples efectos pleiotrópicos de las estatinas, evidenciados por la investigación básica, se citan acciones tendientes a optimizar el flujo sanguíneo, disminuir las complicaciones trombóticas y conse-

cuentemente los eventos cardiovasculares. Los principales mecanismos de estos efectos pleiotrópicos se describen en la tabla 1.

Entre las críticas más frecuentes al fenómeno de pleiotropía se citan:

- se desconoce si los efectos pleiotrópicos son un fenómeno de clase de las estatinas
- si algunas de ellas poseen estas cualidades y otras no
- si es igual para las estatinas hidrofílicas que las lipofílicas
- cuál es la dosis con la que se consiguen estos efectos.

También se ha mencionado que el uso de estatinas en hipertensos podría ejercer acciones a través de mecanismos adicionales como:

- Incremento de la síntesis de ON.
- Disminución de la síntesis de aldosterona.
- Disminución de la expresión del receptor AT1.
- Incremento de la excreción urinaria de

Tabla 1

Efectos pleiotrópicos de las estatinas

Función endotelial	Propiedades antioxidantes	Propiedades antiinflamatorias	Propiedades antitrombóticas y pro fibrinolíticas
↑ Producción y biodisponibilidad de óxido nítrico ↓ Síntesis endotelina-1 ↑ Perfusión miocárdica en áreas isquémicas ↑ Respuesta vasodilatadora a la acetilcolina	↓ Generación de EROs ↓ Actividad de la xantino-oxidasa Inhibición de la peroxidación lipídica	↑ Estabilidad de la placa ↑ Biodisponibilidad de ON Inhibición de IL 6 ↓ PCR us ↓ Acumulación de macrófagos en las placas	Modular la agregación plaquetaria ↓ Factor tisular ↓ formación de trombina y fibrinógeno ↓ de PAI 1 y mantenimiento relación con tPA

sodio.

- Inhibición del ingreso de calcio a las células musculares lisas de los vasos.

En muchos artículos se menciona que el efecto pleiotrópico se obtendría con dosis plenas de estatinas, y que sería una acción independiente del descenso del LDLc. Otros autores insisten en que los beneficios son secundarios a la modificación lipídica.

Como puede inferirse de los párrafos previos, no existe todavía una clara visión de la utilidad de las estatinas en el hipertenso. En cambio, sí se tiene en claro quienes, por su

cuadro clínico, deberían recibir estatinas en presencia de hipertensión (Feldstein C. et al):

- HTA en individuos con hipercolesterolemia.
- Hipertensos con HTA no controlada por el tratamiento, aún sin hipercolesterolemia.
- Pacientes en prevención secundaria.
- Hipertensos con múltiples factores de riesgo.

Serán necesarios estudios prospectivos para confirmar la real utilidad de las estatinas como agentes coadyuvantes del tratamiento antihipertensivo.

Lecturas sugeridas

- Alderman MH. ALLHAT and beyond. *Am J Hypertens* 2003; 16: 512-514.
- Appel, L. J. (2002). The verdict from ALLHAT—thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *Jama*, 288,3039-3042.
- Badimon L, Vilahur G. Beneficio clínico de las estatinas: ¿hemos cubierto todo el espectro? *Rev Esp Cardiol Supl.* 2011;11(B):3-13.
- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering — are they clinically relevant? *Eur Heart J.* 2003;24:225-48.
- Burmeister JE, Miltersteiner DR, Campos BM. Rosuvastatin in hemodialysis: short-term effects on lipids and C-reactive protein. *J Nephrol* 2009; 22 (1): 83-89.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376. doi: 10.1136/bmj.b2376.
- Feldstein C. Statins in hypertension. Are they a new class of antihypertensive agents? *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 2008;3(2):33-38.
- Fernández de Bobadilla J, Moreno R, Fernández C, Martínez A, et al. Effect of intensive treatment with atorvastatin versus standard doses of statins on the risk of stroke. A meta-analysis from five randomized trials including 25.709 patients. *Rev Neurol* 2009; 48 (11): 561-5.
- Gomes ME, Tack CJ, Verheugt FW, et al. Sympathoinhibition by atorvastatin in hypertensive patients. *Circ J* 2010; 74 (12): 2622-6.
- Grassi G, Taddei S. Antihypertensive mechanisms of lipid-lowering drugs: decoding the “Rosetta stone’s inscriptions” *Journal of Hypertension* 2001;19:675-677.
- Halcox J, Deanfield J. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation.* 2004;109:II42-8.
- HJ Milionis, EN Liberopoulos, A Achimastos, et al. Statins: another class of antihypertensive agents? *Journal of Human Hypertension* (2006) 20, 320–335. doi:10.1038/sj.jhh.1002001; published online 2 March 2006.
- Lefer AM, Scalia R, Lefer DJ. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 281-7.

- Manisty C, Mayet J, Tapp RJ, et al. ASCOT Investigators. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT). *Hypertension*. 2009; 54 (5): 1009-13.
 - Mazón Ramos Pilar. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2015;15(A):22-27.
 - Mennickent S, Bravo M, Calvo C, Avello M. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 775-782.
 - Milionis H, Liberopoulos E, Elisaf M, Mikhailidis D. Analysis of antihypertensive effects of statins. *Current Hypertension Report* 2007;9:175-183.
 - Morgado M, Rolo S, Castelo-Branco M et al. Association of Statin Therapy With Blood Pressure Control in Hypertensive Hypercholesterolemic Outpatients in Clinical Practice. *Journal of Cardiovascular Disease Research* 2011;2:44-49.
 - Palaniswamy C, Selvaraj D, Selvaraj T, Sukhija R. Mechanisms underlying pleiotropic effects of statins. *Am J Ther*. 2010;17:75-8.
 - Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
 - Siński M, Lewandowski J, Ciarka A, et al. Atorvastatin reduces sympathetic activity and increases baroreceptor reflex sensitivity in patients with hypercholesterolaemia and systemic arterial hypertension. *Kardiologia Pol* 2009; 67 (6):613-20.
 - Stokins B. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev Chil Cardiol*. 2009;28:198-201.
 - Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Delpón E. Farmacología clínica de las estatinas. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2003;3(C):2-13.
 - The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. .Furberg CD, Wrigh JT, et al (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
 - Waters DD1, Guyton JR, Herrington DM, et al. TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit?. *Am J Cardiol*. 2004 Jan 15;93(2):154-8.
-

B) Manejo del riesgo residual

Fundamentos fisiopatológicos y farmacológicos

Alberto Mario Cafferata, Augusto María Lavalle Cobo

Definición del riesgo residual

En las últimas décadas, los avances en el conocimiento, tratamiento y control de los factores de riesgo cardiovascular lograron una disminución de la morbimortalidad por enfermedad coronaria y cerebrovascular. Uno de los componentes de esa disminución del riesgo es lo que se refiere al tratamiento de las dislipidemias. El objetivo terapéutico es el descenso de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), para lo cual la terapia con estatinas demostró ser el medio más efectivo, tanto en el ámbito de prevención primaria como en prevención secundaria.

La reducción del LDLc lleva aparejada una disminución del riesgo vascular. Un metaanálisis clásico sobre el efecto del tratamiento hipolipemiente con estatinas evidenció una reducción de eventos cardiovasculares mayores de 21% por cada mmol / l de descenso de LDLc. A pesar de esta reducción, en todos los estudios representativos con estatinas los pacientes continúan con un remanente de posibilidades de presentar nuevos eventos cardiovasculares (Figura 1). A este riesgo que persiste pese a un control adecuado de LDLc se lo denomina riesgo residual.

Estos datos demuestran que existen otros factores más allá del LDLc que influyen en

la aparición de eventos cardiovasculares.

Fisiopatología del riesgo residual

El valor de LDLc corresponde al contenido de colesterol transportado por un subgrupo de proteínas, este no representa el número total de partículas aterogénicas. El denominado colesterol no HDL (N-HDLc) (colesterol total – HDLc) incluye todas las partículas aterogénicas que contienen apolipoproteína B (Apo B): LDLc, colesterol asociado a lipoproteína de muy baja densidad VLDL (VLDLc), colesterol asociado a lipoproteínas de densidad intermedia (IDLc), lipoproteína pequeña a [Lp(a)], quilomicrones y remanentes de quilomicrón.

Es dentro de los determinantes del riesgo residual donde se encuentra por un lado el control insuficiente del resto de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, sobrepeso/obesidad, sedentarismo y tabaquismo), por otro lado, podría explicarse por factores lipídicos en los que se encuentran el nivel basal de Apo B, niveles bajos o disfuncionalidad de HDLc, hipertrigliceridemia o aumento de Lp(a).

Colesterol-HDL

Diferentes estudios observacionales mostraron una relación inversamente proporcional entre HDLc y eventos cardiovasculares.

Un trabajo pionero en este tópico fue el estudio alemán PROCAM (*Prospective Cardiovascular Munster*) en el que se vio que los pacientes con HDLc < 35 mg / dl tenían un riesgo aumentado de presentar eventos comparados con aquellos con HDLc > 55 mg / dl más allá del valor de LDLc. En sintonía con estos resultados, en un subanálisis del estudio MIRA.

El HDLc bajo también fue predictor de eventos recurrentes luego de haber presentado un infarto agudo de miocardio. Sin embargo, y a pesar de estos datos, los ensayos clínicos diseñados para aumentar los valores de HDLc no fueron positivos en demostrar disminución de eventos cardiovasculares, tanto con niacina como con inhibidores de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). Se observó que algunos subgrupos de pacientes podrían beneficiarse con el tratamiento, como por ejemplo los pacientes con HDLc bajo y triglicéridos (TG) elevados. Esta inconsistencia entre los resultados de los distintos trabajos pone en evidencia que el valor

absoluto de HDLc no es la única variable implicada, sino que también influye la funcionalidad, principalmente en el proceso de eflujo de colesterol.

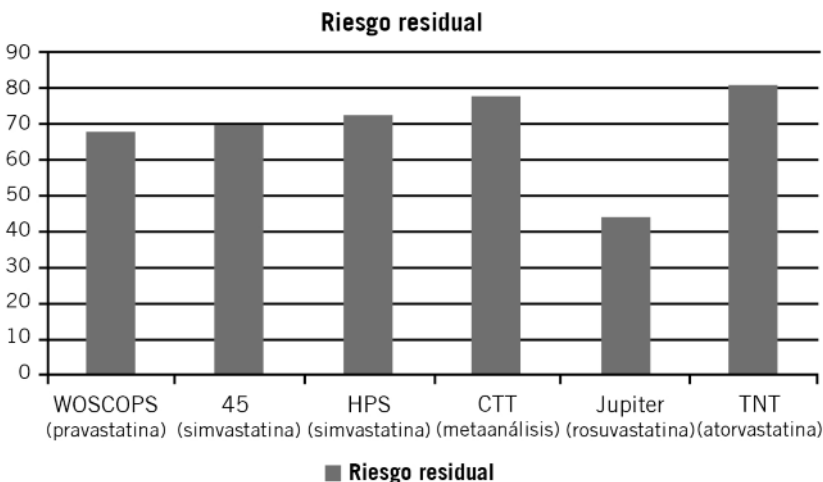
Hipertrigliceridemia

El aumento de los valores de TG es común en distintos desórdenes metabólicos. Diferentes estudios demostraron una relación directamente proporcional entre triglicéridos y riesgo cardiovascular; sin embargo, la fuerza de asociación con enfermedad varía luego de ajustar por otros factores de riesgo, principalmente la resistencia a la insulina y HDLc bajo. Cuando esta se presenta en forma concomitante con niveles disminuidos de HDLc puede verse asociada a un incremento del riesgo cardiovascular como se observó en el *Helsinki Heart Study*.

Un concepto moderno es el que asocia los niveles de TG posprandiales, especialmente lipoproteínas ricas en TG y remanentes de las mismas, con la aparición de eventos vasculares. El mecanismo por el

Figura 1

Frecuencia del riesgo residual en distintos estudios



cual esto se produce puede explicarse por la disfunción endotelial producida por un aumento de la respuesta inflamatoria y por alteraciones funcionales sobre las partículas HDL.

Apolipoproteína B

Como se mencionó al inicio de este capítulo, la Apo B representa el número total de partículas aterogénicas. Es conocido que además de la concentración de LDLc el tamaño de las partículas también es un factor importante, siendo más nocivas aquellas partículas pequeñas por lo que ante mismos niveles de LDLc, valores más elevados de Apo B nos hablan de mayor cantidad de partículas dañinas, por ende, mayor incremento en el riesgo.

Lipoproteína (a)

La Lp(a) está formada por la unión covalente entre una Apo B100 y una apoproteína A pequeña; es una LDL modificada. Los niveles de Lp(a) se encuentran genéticamente predeterminados y constituyen en la actualidad un marcador de riesgo independiente en los individuos sin otras alteraciones evidentes y presencia de aterosclerosis. Un reciente subanálisis de los estudios Júpiter y AIM-HIGH evidenció clara asociación entre valores elevados de Lp(a) y riesgo residual.

Descenso insuficiente del LDLc

Actualmente se han determinado como metas a alcanzar de valores de LDLc en pacientes de alto riesgo cardiovascular una concentración plasmática < 70 mg / dl. Estos valores establecidos como seguros pueden resultar aún elevados y podría ser esta una causa por la cual, a pesar de lograr los valores estipulados, continúan produciéndose eventos. En un estudio que evaluó el uso de anticuerpos monoclonales contra

la proproteína convertasa de subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9) se obtuvo una reducción de un 54% en los niveles de colesterol LDL comparado contra el tratamiento único con estatinas, a partir de lo cual se desprende que esta intención de continuar descendiendo los niveles lipídicos apoyaría la teoría de colesterol cuanto más bajo mejor.

Tratamiento no farmacológico

En primer lugar, deben ser controlados todos los factores de riesgo que no incluyan a los niveles del colesterol, como son la presión arterial, glucemia y hemoglobina glicosilada, acorde a las recomendaciones hechas en las guías de tratamiento de hipertensión y diabetes.

En todos los casos deben promoverse cambios en el estilo de vida, intervención que dispone de evidencia suficiente para disminuir el riesgo cardiovascular. La misma cuenta con la desventaja de poseer una baja tasa de adherencia, la cual con el correr de los años es más difícil de mantener. La actividad física mayor o igual a 150 minutos semanales es uno de los pilares del tratamiento, genera una reducción en los niveles de TG, un aumento de HDLc y reducciones en los niveles de glucemia.

En la obesidad o sobrepeso debe alentarse a la pérdida ponderal, se demostró que una reducción del 10% del peso produce cambios a nivel lipídico y mejora la sensibilidad a la insulina. Más allá del peso inicial debe alentarse a un mayor consumo de vegetales, frutas, pescados, cereales, grasas no saturadas y propiciar disminución en la ingesta de alcohol. Por último, en pacientes tabaquistas un factor de riesgo fundamental considerado tan pernicioso como un LDLc elevado, debe desalentarse el consumo. El cese del hábito tabáquico se

asocia con mejoría del estado inflamatorio y trombótico con la consecuente disminución del proceso aterosclerótico.

Tratamiento farmacológico

El concepto general sobre el tratamiento hipolipemiente no debe ser modificado. Las estatinas son los fármacos de elección para disminuir el riesgo cardiovascular; sin embargo, el abordaje de la dislipidemia aterogénica no es completo cuando el único objetivo es el descenso del LDLc, ya que como se explicó previamente muchas veces es insuficiente solo el control de este factor. Las opciones farmacológicas para ser utilizadas en el tratamiento del riesgo residual de origen lipídico incluyen fibratos, niacina, ácidos grasos omega 3 y existen estudios sobre inhibidores de PCSK9 que deberán demostrar su eficacia en la disminución no solo de los niveles de los valores, sino también en el número de eventos.

Fibratos

Los fibratos constituyen el grupo farmacológico más importante para el tratamiento de la dislipidemia aterogénica. El mecanismo de acción de los fibratos consiste en modificar la traducción de proteínas que forman parte del metabolismo de las lipoproteínas a partir de la acción sobre receptor PPAR- α , a su vez pueden tener efectos antitrombóticos y antiinflamatorios. El principal impacto es la reducción en valores de TG (25 - 50%). Su potencia es mayor cuanto más alto sean los valores de TG; por otro lado, producen un incremento del HDLc de hasta un 20%.

Entre los fibratos más utilizados están: gemfibrozil, ciprofibrato, bezafibrato y fenofibrato. Los últimos tres reducen simultáneamente los niveles de LDLc.

El estudio ACCORD mostró una disminu-

ción adicional del riesgo en un 30% con el uso de fibratos en el subgrupo que presentaba valores de TG > 204 mg / dl y HDLc < 34 mg / dl, no hallándose beneficio significativo en el resto de los grupos. Debe tenerse en cuenta que el efecto adverso más frecuente cuando se combinan con estatinas, es el aumento de la toxicidad muscular por acumulación, más comúnmente visto con gemfibrozil. Por este motivo, ante la necesidad de asociar ambos grupos terapéuticos se recomienda el uso de fenofibrato. Debe mencionarse también que el riesgo de toxicidad se incrementa ante la presencia de insuficiencia renal lo que obliga a tener en cuenta esta función siempre y más aún en el uso de combinaciones terapéuticas.

Niacina

La niacina (Vit B3) es un fármaco hipolipemiente con más de 50 años de uso. Uno de los principales mecanismos de acción es a partir de la disminución de la producción hepática de VLDL con lo que se consigue una disminución del LDLc. Otros efectos positivos son el aumento de HDLc, lo puede hacer en un 20 - 30%, siendo los agentes farmacológicos más efectivos para tal fin. La niacina es la única droga capaz de disminuir las concentraciones de Lp(a). La baja tolerancia debido al efecto *flushing* producido por acción de liberación de prostaglandinas limita el uso de esta. La administración simultánea de ácido acetil salicílico en horario de la mañana produce una disminución del mismo. Todos estos beneficios sobre los valores lipídicos no tuvieron traducción clínica en los distintos ensayos, no habiéndose podido demostrar una disminución del riesgo cardiovascular en la mayor parte de las poblaciones estudiadas.

Ácidos grasos omega 3

A partir del estudio de poblaciones esquimales se observó que aquellas con mayor consumo de ácidos grasos omega 3 presentaban menos eventos cardiovasculares. Los preparados farmacológicos, derivados del aceite de pescado que se disponen son los ácidos eicosapentanoicos (EPA) y docosahexaenoico (DHA). Su principal efecto hipolipemiente radica en la disminución de TG y muy posiblemente las lipoproteínas pequeñas y densas, para lo cual se requieren dosis de 3 a 4 gramos por día. Este efecto se logra a través de varios mecanismos que incluyen, entre otros, la disminución de la síntesis hepática de TG y VLDL y la activación de la betaoxidación. Los estudios clínicos con EPA y DHA mostraron un beneficio modesto en la disminución de la progresión aterosclerótica siempre como tratamiento coadyuvante.

Ezetimibe

Su efecto hipolipemiente se produce por la disminución de la absorción de colesterol a nivel intestinal por inhibición de la proteína NPC1L1. La reducción de LDLc que logra es de aproximadamente un 15 - 17%. El estudio IMPROVE-IT que comparó simvastatina en combinación con ezetimibe contra simvastatina en monoterapia en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente, demostró una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares con una media de colesterol en el grupo que recibió ezetimibe de 54 mg / dl.

Inhibidores de PCSK-9

La inhibición de esta proteína por acción de un anticuerpo, evita la destrucción del receptor de LDLc impidiendo de este modo bloquear la degradación a nivel hepático de LDLc logrado por la recaptación del mismo. Como se describe en el capítulo respectivo, son anticuerpos monoclonales que se encuentran en fase de investigación y aún no han sido aprobados en la Argentina. Los primeros estudios muestran resultados alentadores con disminución de LDLc de entre un 60 a 70% dependiendo del tratamiento concomitante o no con estatinas. Las tres moléculas estudiadas son: alirocunumab, evolocumab y bococizumab. Tienen una prometedora respuesta al tratamiento y sus beneficios en vivo están aún por verse en estudios aleatorizados a largo plazo.

Conclusiones

El riesgo residual continúa siendo un problema por resolver, las estrategias actuales no alcanzan a disminuirlo totalmente. La aparición de nuevos fármacos con mayores alcances en el descenso de colesterol LDL no están dirigidos en este sentido y el incremento en el número de dismetabolías que acompaña a el aumento del número de personas con diabetes, obesidad, síndrome metabólico conducen a pensar en elementos y caminos que mejoren los perfiles lipídicos y metabólicos de la población en general.

Se debe insistir en el cambio en el estilo de vida y hábitos alimentarios los que sin duda son la primer y más eficaz herramienta en la prevención y tratamiento del riesgo residual.

Lecturas sugeridas

- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563–1574.
- Assman G, Schulte H, Von Eckardstein A, et al. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 1996; 124 Suppl: S11-20.
- Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trial of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-26.
- Christopher P. Cannon, M.D., Michael A, et al. Giugliano, et al, for the IMPROVE-IT Investigators Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397.
- Manninen T, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation*. 1992; 85: 37-45.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J*. 2005; 26: 890-6.
- Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides. Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:00-00. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307601.
- Mora S, Wenger NK, DeMicco DA et al. Determinants of Residual Risk in Secondary Prevention Patients Treated With High- Versus Low-Dose Statin Therapy The Treating to New Targets (TNT) *N Engl J Med* 2005; 353:93-96 July 7, 2005.
- Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, et al. Dose response between physical activity risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011;124:789–795.
- Sotirios Tsimikas. The re-emergence of lipoprotein(a) in a broader clinical arena. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016 Aug 3. pii: S0033-0620(16)30069-X. doi: 0.1016/j.pcad.2016.07.005.
- The AIM-HIGH Investigators. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255-2267.
- The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013, 11;369(2):145-54.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369:1090-1098.

C) Tratamiento de la dislipidemia aterogénica de la diabetes y el síndrome metabólico

Pedro Saúl Lipszyc (QEPD)

La prevalencia mundial de la diabetes mellitus se calculaba en 2011 en 366 millones de personas y se pronostica que esa cifra llegue a 552 millones en el 2030.

En nuestro país, aproximadamente el 9,5% de la población padece esta enfermedad y si agregamos pacientes portadores de síndrome metabólico (SM) fundamentalmente por la alta incidencia de hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia la cifra supera holgadamente el 35% de nuestros habitantes.

En este capítulo desarrollaremos la fisiopatología y el tratamiento de la llamada forma mixta de la dislipidemia aterogénica del SM y la diabetes (DM) que constituye un elemento fundamental en la progresión de las complicaciones macrovasculares de estos pacientes.

No se describirán aquí las guías de tratamiento de los lípidos tanto el ATP III como las conjuntas del 2014 del *American College of Cardiology* y del *American Heart Association*. Solo quisiéramos destacar que las guías del ATP III habían ya calificado al paciente diabético por el simple hecho de serlo, como de “alto riesgo” equiparándolo al paciente no diabético que había sufrido un evento cardiovascular (CV) fue llamado equivalente a enfermedad coronaria. La ampliación del 2004 incluye a los diabéti-

cos en una nueva categoría de “muy alto riesgo” cuando ya habían presentado un evento CV llevando la meta de descenso de su LDLc a menos de 70 mg/dl. También se agregó en ese grupo a los pacientes con SM con triglicéridos altos (> 250 mg/dl) y HDLc bajo (< 40 mg/dl en el hombre y < 50 mg/dl en la mujer).

El paciente con DM y SM fallece por enfermedad CV. Se calcula que entre 2/3 y 3/4 de los mismos presentarán enfermedad coronaria (EC), accidente cerebrovascular (ACV) o enfermedad vascular periférica (EVP) que son las principales causas de morbilidad en estas patologías (Figura 1).

Las principales alteraciones lipídicas se encuentran detalladas en la Tabla. La denominamos forma mixta porque se encuentran alteradas diferentes fracciones de lípidos. No solo existe un discreto aumento del LDLc, sino también aumento de los triglicéridos, descenso del HDLc y la presencia de las llamadas lipoproteínas remanentes fundamentalmente del quilomicrón. Estas modificaciones lipoproteicas producen la disfunción endotelial que puede ser medida por un aumento de la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus).

LDLc pequeño y denso

Las cifras “normales” del LDLc en los

pacientes diabéticos o con SM pueden ser engañosas, ya que se presentan bajo esa forma particular de LDLc pequeño y denso (Figura 2).

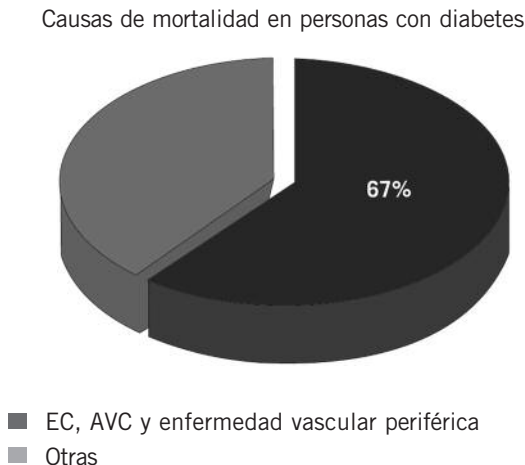
Esta forma de colesterol por su menor tamaño atraviesa más fácilmente el endotelio vascular llega al subendotelio donde rápidamente es oxidado es captado por los macrófagos, aumenta el volumen de la

placa, liberándose metaloproteinasas que la inestabilizan y es una de las causas de la veloz progresión de la aterosclerosis en estos pacientes.

Por unidad de miligramos existen muchas más partículas de LDLc con el consiguiente aumento de la Apo B100, cuando se compara con el LDLc normal “*buoyant*” que por su mayor tamaño atravesará el endotelio con

Figura 1

Dos terceras partes de las personas con diabetes y SM mueren por enfermedad cardiovascular



Entre las personas con diabetes, las complicaciones macrovasculares, incluyendo EC, AVC y enfermedad vascular periférica son las principales causas de morbilidad y mortalidad.

Adaptado de Alexander CM, Antonello S Pract Diabet 2002;21:21-28.

Tabla

Alteraciones lipídicas del SM y la diabetes

- Triglicéridos elevados > 250mg/dl
- HDL-C Bajo "...< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres
- LDL pequeña y densa (fenotipo B)
- Incremento de lipoproteínas remanentes
- Disfunción endotelial
- Inflamación de la pared arterial (PCR)

mayor dificultad. Esto explica el mayor poder aterogénico de esa forma anormal de LDLc.

Para confirmar estos datos en el HPS (*Heart Protection Study*), que fue el estudio que reunió más de 20000 pacientes dislipidémicos entre los cuales se enrolaron 6000 diabéticos el valor de este grupo de pacientes al ingreso era de alrededor de 125 mg/dL que para los valores de esa época eran considerados normales. Pero se trataba de esa forma de LDLc pequeño y denso mucho más aterogénico que el LDLc normal. Ese grupo de pacientes diabéticos se beneficiaron más que la población general con el uso de simvastatina en la reducción del riesgo cardiovascular.

Quilomicrones remanentes

El quilomicrón sintetizado por el enterocito

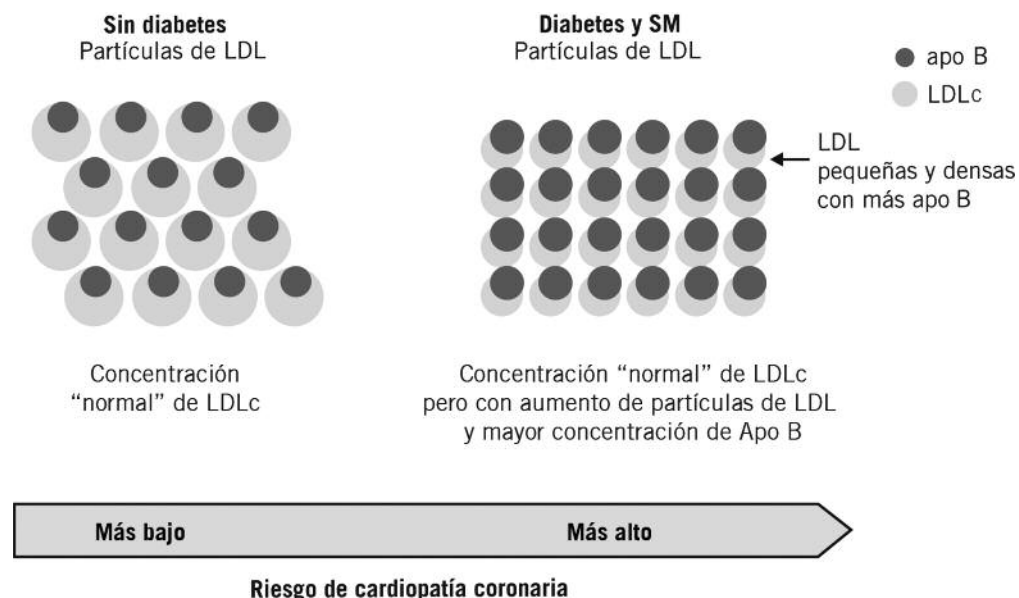
es la lipoproteína de mayor tamaño conocida. Es tan grande que una vez formada debe ser vehiculizada por vía linfática y recién alcanza la circulación cuando el conducto torácico desemboca en el confluente yugulo-subclavio.

Formación del quilomicrón remanente (Figura 3)

El enterocito recibe el colesterol plasmático por un mecanismo activo a través de un transportador que es una proteína denominada NPC1L1 (proteína de Niemann Pick), que es lugar de acción del fármaco ezetimibe, como se describe en el capítulo 8. Los triglicéridos ya hidrolizados a ácidos grasos ingresan por difusión simple, aunque también pueden hacerlo a través de un transportador (*carrier*). Las vitaminas

Figura 2

Las cifras "normales" de LDLc en los diabéticos y el síndrome metabólico pueden ser engañosas
Las partículas pequeñas y densas de LDLc son más aterogénicas



Adaptado de Austin MA, Edwards KL Curr Opin Lipidol1996;7:167-171; Austin MA y cols. JAMA1988;260:1917-1921; Sniderman AD et al. Diabetes Care 2002;25:579-582.

liposolubles difunden directamente a través de la membrana celular de la célula intestinal.

Dentro del enterocito el colesterol libre es reesterificado por una enzima denominada ACAT (acyl colesterol acyltransferasa). Otra enzima trascendente en la síntesis del quilomicrón es la MTP (proteína transportadora de los triglicéridos desde los microsomas). El MTP se encarga de “empaquetar” dentro del quilomicrón a los triglicéridos resintetizados a partir de los ácidos grasos, al colesterol esterificado, y a una apolipoproteína denominada Apo B48, más pequeña que a la Apo B100. Esta enzima puede ser inhibida por drogas hipolipemiantes no estatinas como el lomitapide.

El único origen de la Apo-B48 es el enterocito. Si encontramos esa apolipoproteína

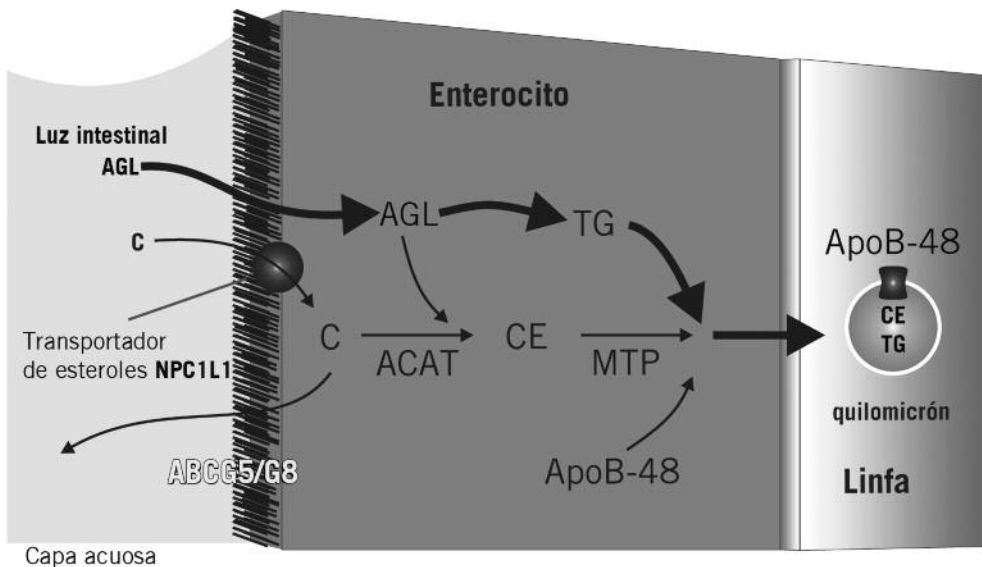
depositada en la placa de ateroma es que fue transportada por el quilomicrón. De allí la importancia de todo este complejo mecanismo en la evolución de la aterosclerosis.

La importancia de la presencia de las apolipoproteínas es fundamental por las tres acciones que de ello derivan: son responsables de la solubilidad en el plasma de las diferentes lipoproteínas, son reconocidas por diferentes receptores celulares en el hepatocito y en los tejidos periféricos y en la placa de ateroma y, además, otras presentan actividad enzimática.

Una vez en la circulación el gran quilomicrón es alterado en su conformación por una enzima endotelial, la lipoprotein lipasa (LPL) que produce la salida de triglicéridos y colesterol transformándolo en una lipoproteína 20 veces más pequeña denominada

Figura 3

Transporte del colesterol intestinal y formación del quilomicrón



quilomicron remanente (Figura 4).

Previamente se consideraba que ese remanente volvía al hígado a través de la captación de un receptor parecido al de LDL, pero no igual, el LRP-R. Recientemente se describió una nueva forma por la cual el quilomicron remanente es clarificado del plasma y es su pasaje a través del endotelio vascular por un complejo mecanismo activo denominado de transcitosis, alcanzando el subendotelio oxidándose al igual que el LDLc y contribuir de esa manera a la progresión de la placa de ateroma, tanto o más que el propio LDLc.

Sin ninguna duda este complejo mecanismo de las lipoproteínas remanentes, agregado al de los remanentes del VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad, que es la principal transportadora de triglicé-

dos en el plasma), contribuyen al rápido progreso de la aterosclerosis en el paciente diabético o con SM.

Tratamiento de la dislipidemia aterogénica de la diabetes y el síndrome metabólico

Se fundamenta en dos aspectos:

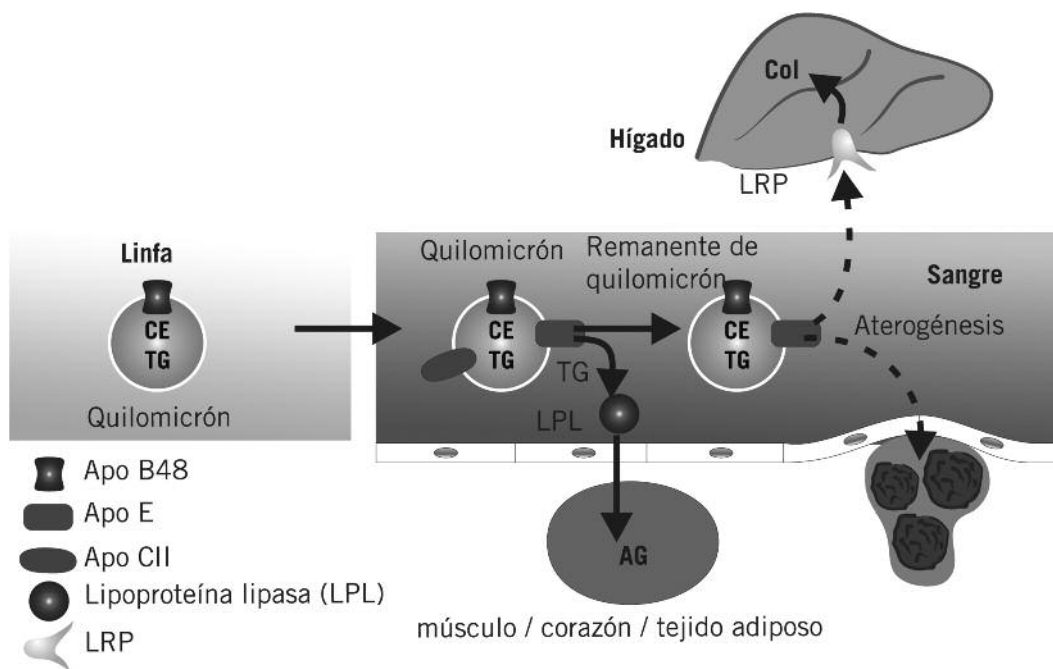
1) Siempre: tratamientos con estatinas o inhibición dual (combinación ezetimibe / estatinas)

2) Agregado de fibratos o niacina cuando los triglicéridos plasmáticos se encuentren en valores por encima de 450 mg/dl, o HDL-c bajo.

Respecto a este segundo punto corresponde aclarar que cuando los triglicéridos están muy elevados debemos realizar prevención de la pancreatitis aguda y no solo preven-

Figura 4

Relación entre quilomicron remanente y aterosclerosis



Cohn JS, et al. Can J Card 98;14 SupB: 18-27B.

ción CV. Otras guías recomiendan comenzar a tratar con triglicéridos de más de 500 mg/dL. En otras palabras, comenzar solo con estatinas o inhibición dual y si no se logra una buena reducción de los triglicéridos se deberá agregar otra droga.

Debemos destacar que no cualquier fibrato puede ser asociado a las estatinas o la inhibición dual. Los llamados de primera generación: clofibrato, bezafibrato y gemfibrozil están absolutamente contraindicados por el riesgo incrementado en alrededor de 15 veces de la posibilidad de desarrollar rabdomiolisis. Los de segunda generación: fenofibrato y ciprofibrato sí se pueden administrar conjuntamente al producir raramente esta interacción (Figura 5).

Otra recomendación es tomar el fibrato por la mañana y dejar la toma de la estatina o la inhibición dual por la noche, para evitar posibles interacciones a través del

citocromo P450 especie 3A4, responsable de este grave efecto adverso. Justamente por el desconocimiento de esta interacción, hubo que discontinuar en 2001 una estatina llamada cerivastatina que provocó 108 muertos al ser incorrectamente combinada con gemfibrozil.

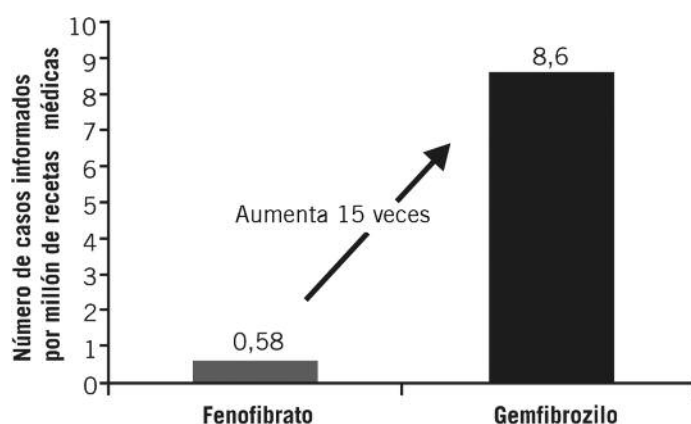
¿Presentará alguna ventaja utilizar la inhibición dual sobre la estatina sola en el tratamiento de esta forma mixta de dislipidemia?

Si nos remitimos a lo descripto a propósito de la fisiopatología de la formación del quilomicrón remanente, las estatinas no pueden modificar ese mecanismo ya que su sitio de acción es en el hígado inhibiendo la síntesis hepática del colesterol actuando sobre la enzima hidroximetilglutarilCoA reductasa.

Por el contrario, el ezetimibe al alterar la absorción intestinal del colesterol bloqueando la actividad de la proteína de Niemann Pick, produce un quilomicrón con

Figura 5

Número de casos de rabdomiolisis en terapia de combinación con estatinas*



*Se excluyen los casos que involucran cerivastatina

menor contenido en colesterol, por lo que también disminuye la cantidad de remanentes del mismo, cuya importancia que ya hemos analizado en la evaluación del proceso aterosclerótico del paciente diabético o con SM. Por lo antedicho mi opinión personal es que la inhibición dual debe ser considerada la primera opción terapéutica para estos grupos de pacientes.

Dos estudios clínicos de objetivos de tratamiento confirmaron este comentario: el VYTAL, que comparó ezetimibe / simvastatina contra atorvastatina y otro grupo contra rosuvastatina, demostrando que un número significativamente mayor de pacientes lograron el objetivo de llevar el LDLc a < de 70 mg/dL.

El VYMET, que enroló solo pacientes con SM mostró que los pacientes tratados con ezetimibe/simvastatina 10/40 por día versus otro grupo tratado con atorvastatina 40 mg/d, lograron mayor porcentaje de logro de meta < a 70 mg/dL (75,1 vs 50,7).

Estos estudios clínicos han tenido su ratificación con puntos finales duros (eventos CV) en el estudio IMPROVE-IT, el que fuera analizado en otro capítulo de este libro, donde los pacientes diabéticos se beneficiaron con una reducción significativa con respecto a la población general

Conclusiones

La diabetes y el síndrome metabólico son dos patologías frecuentes y altamente prevalentes en la población mundial y también en nuestro país y cuyo número irá aumentando. El incremento previsto para los próximos años las transformarán en las verdaderas epidemias del siglo XXI.

Entre dos tercios y tres cuartos de estos pacientes presentarán morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular. Siendo la forma mixta de la dislipemia aterogénica la presentación más frecuente en estos pacientes y la que contribuye a la rápida evolución de los procesos ateroscleróticos, debemos prestar atención a nuestra precoz y enérgica intervención. La inhibición dual o las estatinas constituyen el pilar inicial y fundamental del tratamiento de estos pacientes.

Permítaseme una digresión final que podrá ser o no, compartida: no debería haber un solo diabético tipo II en el mundo sin estar bajo tratamiento con inhibición dual o estatinas independientemente de su perfil lipídico.

Los que están en contra de esta afirmación plantearán que algunos estudios con estatinas como el Jupiter han incrementado el riesgo de nuevos casos de diabetes. Si bien el riesgo relativo puede ser estadísticamente significativo, en números absolutos es tan bajo que siempre el cociente riesgo beneficio va a estar a favor del uso de inhibición dual o estatinas en estos pacientes.

Lecturas sugeridas

- Alexander CM, Antonello S, Heggan C and Calder RA. NCEP ATP III Guidelines. Practical Diabetology 2002;21:21-28.
- Austin MA1, Breslow JL, Hennekens CH et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA. 1988;260:1917-21.
- Austin MA and Edwards KL Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. Current Opinion in Lipidology 1996;7:167-171.

- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-97.
 - Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T et al. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1579-88. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2007 Mar;82(3):387.
 - Guyton JR, Goldberg RB, Mazzone T et al. Lipoprotein and apolipoprotein ratios in the VYTAL trial of ezetimibe/simvastatin compared with atorvastatin in type 2 diabetes. *J Clin Lipidol.* 2008;2:19-24.
 - Jones PH and Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J of Cardiology* 2005; 95: 120-125.
 - LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.
 - Lipszyc PS, Ferrari RM. Estatinas e hipertensión arterial. En Esper R, editor. *Tratado de Hipertensión Arterial y Mecánica Vascular.* Buenos Aires, InterMédica. 2010. P: 837-846.
 - Lipszyc PS. Manejo integral de los lípidos: tratando más allá del LDL-C. *Farmacología Cardiovascular.* 2011;12:14-19.
 - Matangi MF and Cohn JN. Beneficial effects of atrioventricular synchrony in dogs with right coronary artery embolization, and complete heart block. *Canadian J of Cardiology* 98; 14: Sup B 18-27B.
 - Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071-80.
 - O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2142-6.
 - Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
 - Robinson JG, Ballantyne CM, Grundy SM et al. Lipid-Altering Efficacy and Safety of Ezetimibe/Simvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Hypercholesterolemia and the Metabolic Syndrome (from the VYMET Study) *Am J Cardiol* 2009;103:1694–1702.
 - Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J, et al. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:579-82.
 - Vytal Trial J. *Clinical Lipidology* 2008 Feb 2; (1) 19-24.
 - VYMET. Robinson J G et alt. *Am.J of Cardiology* 2009.
 - Ylarri EM. Guías de prevención cardiovascular: evolución de los criterios para el uso de estatinas. *Farmacología Cardiovascular* 2014;25:14-18.
 - Ylarri EM, Lipszyc F, Iglíki M, Lipzyc PS. Inhibición de la absorción de colesterol en el manejo de la hipercolesterolemia: efecto de las 2-azedinonas. *Farmacología Cardiovascular* 2003;1: 21-27.
-

Esta edición de 5000 ejemplares
se terminó de imprimir en
Provisiones Gráficas
Quilmes 284 - CABA - Argentina
en el mes de marzo de 2017.