

Tratamientos combinados en la arteriosclerosis. ¿Qué beneficios aportan?

J.M. Mostaza y C. Lahoz

Unidad de Arteriosclerosis. Hospital Carlos III. Madrid. España.

La arteriosclerosis es una enfermedad multifactorial fruto de la interacción de factores ambientales y genéticos, muchos de ellos no identificados, que al incidir sobre la pared arterial ponen en marcha una vía, probablemente común, que conduce a la aparición de la placa de ateroma. La prevención de la arteriosclerosis se dirige al control de los factores ambientales identificados (factores de riesgo cardiovascular), como el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes y la dislipemia, no existiendo actualmente tratamientos eficaces dirigidos a la vía común del proceso aterogénico.

El control satisfactorio de cada uno de los factores de riesgo ha demostrado ser eficaz en la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares¹⁻³. Sin embargo, en muchas ocasiones no se consigue alcanzar los objetivos terapéuticos predefinidos, ya sea por falta de cumplimiento por parte del paciente, a causa de la ineficacia del fármaco, o porque la anomalía a corregir es de tal magnitud que la monoterapia no permite su control óptimo. Este hecho exige con frecuencia la combinación de fármacos para el control de la dislipemia, la presión arterial o la glucemia. Mientras que la experiencia en la combinación de antihipertensivos es amplia, la utilización conjunta de fármacos hipolipemiantes es infrecuente. Aunque se ha observado una acción sinérgica al administrar resinas con estatinas, bien fundamentada con datos teóricos, la mala tolerancia de las primeras y la paradójica elevación del colesterol al reducirse la

absorción de la estatina al combinar ambos fármacos en la misma toma han llevado a que su uso conjunto sea menor de lo que sería aconsejable. Más recientemente, los efectos adversos aparecidos al asociar estatinas con gemfibrozilo han puesto en tela de juicio la seguridad de las combinaciones de hipolipemiantes⁴. A pesar de ello, se encuentran en fase de evaluación nuevas combinaciones: la administración de inhibidores específicos de la absorción de colesterol, como el ezetimibe junto a estatinas⁵, la combinación de nuevas resinas como el colesevelam con estatinas⁶, o la combinación de fármacos que reducen el colesterol, como la lovastatina, con otros que elevan el cHDL, como el ácido nicotínico, en una misma pastilla (niaspán)⁷.

Actualmente, el concepto de riesgo global implica que, más que el control de un único factor de riesgo, el esfuerzo se dirija a controlar de forma coordinada diferentes factores de riesgo cardiovascular, utilizando en asociación antihipertensivos, antiagregantes, hipolipemiantes e hipoglucemiantes. Su uso en personas con múltiples factores de riesgo ha llevado al reconocimiento de acciones pleiotrópicas de los diferentes fármacos^{8,9}, como los efectos antihipertensivos y profibrinolíticos de las estatinas, pero también al reconocimiento de acciones negativas de algunos de ellos sobre el resto de factores de riesgo, como las alteraciones lipídicas desfavorables y la reducción de la sensibilidad a la insulina inducidas por algunos antihipertensivos o la disminución en la eficacia de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) al administrar conjuntamente aspirina. Estos hallazgos obligan a que en un mundo cada vez más concienciado con el control global de riesgo debamos aplicar el sentido común a la hora de combinar fármacos. En este sentido, y dada la frecuente agrupación

Correspondencia: Dr. J.M. Mostaza.
Unidad de Arteriosclerosis. Hospital Carlos III.
Sinesio Delgado, 10-12. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: jmostaza@hciii.insalud.es

de diferentes factores de riesgo cardiovascular en un mismo sujeto, actualmente se están investigando combinaciones de fármacos en una misma pastilla que permitan el control combinado de varios factores de riesgo. Así, se está evaluando la asociación de hipolipemiantes con antihipertensivos, tanto antagonistas del calcio como IECA, dirigidos a mejorar el cumplimiento terapéutico pero también a actuar sinérgicamente, con acciones pleiotrópicas comunes, que interaccionen para reducir el proceso aterogénico.

El objetivo, probablemente ideal, del tratamiento de la arteriosclerosis debe dirigirse a modificar los procesos implicados en la vía común que culmina en la aparición de la placa de ateroma, en su desarrollo y en su desestabilización. Han sido necesarias muchas décadas de adquisición de conocimientos para reconocer nuevas dianas terapéuticas. Los inhibidores de las metaloproteinasas, el desarrollo de fármacos que bloquean diversas moléculas de adhesión y receptores celulares o la utilización de antineoplásicos para reducir la proliferación celular postangioplastia, como la rapamicina asociada a stents, son aproximaciones que actúan en las fases más avanzadas del proceso aterogénico. Su utilización, solos o en combinación, abre nuevas vías terapéuticas.

En el presente número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS se presentan datos de una nueva combinación, la utilización de un inhibidor de la hidroximetil glutaril coenzima A (HMGCoA) reductasa junto a un inhibidor de la acil coenzima A acil transferasa (ACAT). Es conocido que la inhibición de la HMGCoA reductasa no sólo reduce significativamente la concentración de colesterol plasmático, sino que interfiere en la actividad de ciertas proteínas celulares que requieren ser preniladas para su normal funcionamiento. Esta inhibición de la prenilación proteica probablemente interfiera en vías comunes del proceso aterogénico, vías sobre las que también actúa el inhibidor de la ACAT. La utilización de varios de estos fármacos de forma conjunta permite establecer una estrategia de "factor de transcripción", activando o inhibiendo varios sistemas enzimáticos de forma coordinada que controlen no sólo los factores de riesgo reconocidos, sino que interfieran en la vía final común que conduce al desarrollo de la placa de ateroma. La utilización de fármacos dirigidos a controlar esta vía común presenta el inconveniente

de carecer de puntos intermedios de eficacia (surrogate end-points) que guíen al clínico sobre el teórico efecto beneficioso que el fármaco está produciendo. La arteriosclerosis es un proceso tan prolongado en el tiempo que es difícil concienciar a los médicos y a los pacientes sobre la utilidad de administrar un fármaco, probablemente de por vida, que no produce cambios objetivables en su situación clínica y/o analítica y, sin embargo, hacia ahí deben encaminarse los nuevos fármacos dirigidos a prevenir la arteriosclerosis.

La próxima década traerá hipolipemiantes más potentes y deberá crear fármacos dirigidos a elevar el cHDL y a modificar el proceso aterogénico en sí mismo. Dada la demostrada eficacia para reducir el riesgo cardiovascular de los actuales fármacos hipolipemiantes y antihipertensivos, los nuevos tratamientos deberán combinarse con los antiguos para intentar reducir la gran tasa residual de episodios que todavía tienen nuestros pacientes a pesar de seguir un tratamiento óptimo. ¿Qué nuevos obstáculos aparecerán entonces para reducir la inevitable mortalidad cardiovascular que seguirán padeciendo?

Bibliografía

- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
- Hansson L. The benefits of lowering elevated blood pressure: a critical review of studies of cardiovascular morbidity and mortality in hypertension. *J Hypertens* 1996;14:537-44.
- Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1-10.
- Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346:539-40.
- Davis HR Jr, Pula KK, Alton KB, Burrier RE, Watkins RW. The synergistic hypocholesterolemic activity of the potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in combination with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in dogs. *Metabolism* 2001;50:1234-41.
- Hunninghake D, Insull W Jr, Toth P, Davidson D, Donovan JM, Burke SK. Coadministration of colesvelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis* 2001;158:407-16.
- Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, Guyton JR, Kwiterovich PO, Harper WL, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;89:672-8.
- Faggiotto A, Paoletti R. State-of-the-Art lecture. Statins and blockers of the renin-angiotensin system: vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension* 1999;34:987-96.
- Gryglewski RJ, Uraz W, Swies J, Chlopicki S, Marcinkiewicz E, Lomnicka M, et al. Comparison of endothelial pleiotropic actions of angiotensin converting enzyme inhibitors and statins. *Ann N Y Acad Sci* 2001;947:229-45.