

Las estatinas, los hábitos de vida y el tratamiento de la hipercolesterolemia: los tiempos cambian y los criterios también

Xavier Pintó

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

En la pasada década, cuando se publicaron los resultados de los primeros ensayos clínicos de prevención cardiovascular con fármacos inhibidores de la hidroxi-met-glutanal-coenzima (HMG-CoA) reductasa o estatinas¹, la comunidad científica aceptó de un modo global el concepto de que el exceso de colesterol en el plasma sanguíneo y en la pared arterial es la principal causa de la arteriosclerosis. Las estatinas disminuyen el colesterol de las lipoproteínas aterogénicas, en particular el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y previenen la morbilidad y la mortalidad debidas a enfermedades cardiovasculares. Estos fármacos tienen una enorme trascendencia para la salud pública, ya que en España la mitad de la población es hipercolesterolémica y cada año las enfermedades cardiovasculares causan 132.000 muertes y más de 5 millones de estancias hospitalarias².

Pese a que la mayoría de los casos de hipercolesterolemia pueden corregirse mediante una alimentación adecuada, actividad física y disminución del peso corporal, hay un enorme vacío de progreso en la aplicación de estas medidas. Somos una población eminentemente sedentaria y la prevalencia de obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus aumenta día a día. Esta situación tiene que motivar a los profesionales sanitarios a adquirir los conocimientos y la experiencia para abordar los cambios de los hábitos de vida de nuestros pacientes de una forma más estructurada y sistemática. Sin embargo, es necesario que la sociedad, en su conjunto, intervenga en la mejora de este problema, sobre el que la industria alimentaria ya está ejerciendo una influencia favorable mediante la difusión de la relación entre los alimentos y la salud, y el desarrollo de alimentos funcionales que poseen efectos saludables más allá de los puramente nutricionales³. Por ejemplo, los fitosteroles añadidos a los productos lácteos y a las margarinas disminuyen el colesterol plasmático alrededor de un 10% cuando se administran a dosis plenas⁴. Además, se está elaborando una amplia variedad de alimentos integrales, que protegen frente a la arteriosclerosis, ya que disminuyen el colesterol y aportan antioxidantes, fitoestrógenos y otras sustancias protectoras presentes en la corteza de las semillas. A su vez, los alimentos enriquecidos con ácidos grasos n-3 tienen un efecto protector frente a la trombosis y el infarto de miocardio y a dosis altas, en forma de cápsulas, se utilizan en el tratamiento de la hipertrigliceridemia⁵.

En el ámbito de los fármacos hipolipemiantes, la aparición de las estatinas a principios de los años noventa del siglo xx supuso uno de los avances más trascendentales de la historia de la medicina y, aún hoy, se está desarrollando una in-

tensa investigación en ellas, tanto básica como con ensayos clínicos. Como consecuencia de esta investigación, se están desvelando nuevas acciones de las estatinas, más allá de las que ejercen en los lípidos, conocidas como efectos pleiotrópicos⁶. Estos efectos derivan de su influencia en distintas moléculas que se originan a partir de la cadena de síntesis del colesterol, que es inhibida por las estatinas en sus pasos iniciales. Entre estas moléculas se encuentran las proteínas farnesiladas Ras y Rho, que intervienen en la activación de respuestas inflamatorias. El efecto antiinflamatorio de las estatinas se ha demostrado, entre otros fenómenos, por una acusada disminución de las concentraciones plasmáticas de la proteína C reactiva, que se asocia a una reducción del riesgo coronario que es independiente de su efecto sobre el metabolismo del colesterol⁷. Las estatinas tienen, además, efectos inmunomoduladores y se utilizan de forma sistemática en los pacientes con trasplantes cardíacos, en los que previenen la aterosclerosis del injerto y los episodios de rechazo. En la actualidad, se está estudiando sus potenciales efectos beneficiosos en el control de las enfermedades reumáticas, neoplásicas, infecciosas y autoinmunitarias⁸.

Estamos viendo, por tanto, cómo aparecen nuevas acciones de las estatinas y cómo éstas se alejan del concepto de un fármaco para una enfermedad, a medida que se muestran útiles en otras áreas del tratamiento.

Por otra parte, los criterios sobre el tratamiento de la hipercolesterolemia experimentan cambios profundos. A tan sólo 3 años de la publicación de la tercera edición del National Cholesterol Education Program (NCEP)⁹ de EE.UU., las evidencias de los últimos ensayos clínicos con estatinas han promovido la publicación de una versión revisada de ésta¹⁰. En ella se define una nueva categoría de riesgo cardiovascular, la de muy alto riesgo, en la que se incluye a los pacientes isquémicos que son portadores de otros factores aterogénicos, como el tabaquismo, la diabetes o el síndrome metabólico, y los pacientes con síndromes coronarios agudos. La admisión, de forma opcional, en esta categoría de la indicación del tratamiento con estatinas en los pacientes con valores de cLDL inferiores a 100 mg/dl, es decir, dentro del intervalo de referencia, supone un importante cambio conceptual. Ello se basa en los resultados del Heart Protection Study (HPS)¹¹ en el que la simvastatina disminuyó de forma significativa la mortalidad por todas las causas y los principales episodios de enfermedad cardiovascular, tanto en los pacientes con valores de cLDL superiores, como inferiores a 100 mg/dl. Se ha observado el mismo fenómeno en un metaanálisis de los principales ensayos clínicos realizados con fluvastatina en pacientes coronarios¹² y en otros ensayos más recientes, como el Prove-it¹³. A raíz de estas observaciones, se ha sugerido que de forma opcional podría prescribirse estatinas a todos los pacientes isquémicos, independientemente de sus valores de colesterol. Este planteamiento se justifica ante la posibilidad de que haya factores aterogénicos no identificados cuyos efectos le-

Correspondencia: Dr. X. Pintó.

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge.

Avda. Feixa larga s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Correo electrónico: xpinto@csub.scs.es

Recibido el 29-9-2005; aceptado para su publicación el 13-10-2005.

sivos en las arterias queden atenuados al disminuir el colesterol por debajo de los valores habituales del paciente. Por ejemplo, en los pacientes con hiperlipoproteinemia(a), un factor de riesgo no convencional frecuente en los pacientes con isquemia prematura de nuestro medio y en el que todavía quedan muchas incógnitas por resolver¹⁴, se aconseja una normalización estricta de las concentraciones de cLDL, ya que no hay medidas específicas para su tratamiento¹⁵. Otra modificación dirigida a los pacientes de muy alto riesgo consiste en definir como objetivo para el cLDL una cifra por debajo de los 70 mg/dl, en lugar de los 100 mg/dl que antes se recomendaba. Los resultados de los mencionados estudios HPS¹¹ y Prove-it¹³ y de otro más reciente, el TNT¹⁶, justifican este planteamiento. En el TNT, el tratamiento con 80 mg/día de atorvastatina en pacientes con enfermedad coronaria estable disminuyó el cLDL hasta un valor medio de 77 mg/dl y la morbilidad cardiovascular un 22% respecto a los que alcanzaron un valor medio de cLDL de 99 mg/dl con un tratamiento menos enérgico. En el mismo sentido, en el estudio REVERSAL¹⁷ las disminuciones muy acusadas del cLDL condicionaron una menor progresión de la aterosclerosis coronaria.

En la última revisión del NCEP¹⁰ también se considera la posibilidad de una intervención con estatinas en los pacientes de riesgo intermedio (riesgo cardiovascular calculado con la ecuación de Framingham del 10 al 20%) cuyos valores de cLDL se encuentren ligeramente aumentados, es decir, entre 100 y 130 mg/dl, mientras que en ediciones anteriores se establecía un valor mínimo de cLDL de 130 mg/dl. Ello se basa también en los resultados de ensayos clínicos recientes que demuestran la efectividad de esta actuación^{11,18,19}. Por otra parte, se define que el 30% es el descenso mínimo del cLDL para lograr una adecuada disminución del riesgo cardiovascular¹⁰.

Estas evidencias a favor de un tratamiento más enérgico de la hipercolesterolemia pueden, sin duda, mejorar la efectividad de los tratamientos hipolipemiantes para prevenir las enfermedades cardiovasculares en las situaciones de riesgo alto o intermedio. Sin embargo, hay que tener en cuenta otros factores que condicionan el beneficio obtenido con esta intervención. En primer lugar, la eficacia preventiva de la disminución del cLDL parece ser proporcionalmente menor cuanto más bajo es el valor inicial de cLDL. En el ensayo clínico de prevención primaria de la enfermedad coronaria de las clínicas de investigación de lípidos americanas²⁰, en el que los pacientes incluidos tenían un valor medio de cLDL de 216 mg/dl, la colestiramina disminuyó el cLDL un 11% y la incidencia de la enfermedad un 19%. Así, por cada 1% de descenso del cLDL la incidencia de la enfermedad disminuyó cerca de un 2%. En ensayos clínicos posteriores realizados en pacientes con valores de cLDL próximos a 150 mg/dl, los episodios de enfermedad cardiovascular disminuyeron alrededor de un 1% por cada 1% de disminución del cLDL²¹ y en otros más recientes realizados en pacientes con valores de cLDL de alrededor de 100 mg/dl la disminución fue algo menor del 1% por cada 1% de disminución del cLDL^{13,16}. En segundo lugar, la frecuencia de efectos secundarios de las estatinas aumenta ligeramente al aumentar las dosis de estos fármacos. En el estudio TNT¹⁶, el grupo tratado con la dosis más alta de estatinas presentó un aumento de las transaminasas algo más frecuente que el grupo tratado con la dosis más baja, mientras que no se observaron diferencias en la incidencia de mialgias o rabdomiólisis. En tercer lugar, a la hora de extrapolar los resultados de estos ensayos clínicos a los pacientes de nuestras consultas, es necesario considerar que los criterios de exclusión obligan a descartar a los pacientes con mayor riesgo

de efectos adversos. Además, en las fases de prealeatorización, con frecuencia se valora el grado de cumplimiento y la tolerancia al fármaco en investigación. Por tanto, los resultados de estos ensayos pueden ser mejores que los esperados en el conjunto de pacientes de una consulta médica. En los últimos años se ha despejado la duda sobre la posible ausencia de beneficio del tratamiento de la hipercolesterolemia en los individuos de mayor edad. En el estudio Framingham, el colesterol perdía poder predictivo del riesgo coronario a medida que aumentaba la edad²²; sin embargo, la incidencia de enfermedad cardiovascular es más alta cuanto mayor es la edad y, por tanto, las medidas preventivas inducen a una mayor disminución del número de episodios de isquemia en términos absolutos. En este sentido, en el estudio PROSPER²³, el tratamiento con pravastatina disminuyó la morbilidad cardiovascular respecto del placebo en las personas de 70-82 años, y en el estudio HPS¹¹ más del 50% de los pacientes incluidos eran mayores de 65 años; en ellos, se observó un beneficio en cuanto a la disminución de la morbilidad cardiovascular similar al de las personas más jóvenes. Un aspecto que generó controversia en el primer estudio fue la incidencia de un mayor número de neoplasias malignas en el grupo de tratamiento activo que en el de placebo. Sin embargo, un porcentaje significativo de éstas ocurrieron durante el primer año de seguimiento, lo que sugiere que ya existían antes de iniciar el estudio, y en un metaanálisis de los ensayos con pravastatina y en otro con las distintas estatinas no se observó un mayor riesgo de cáncer asociado a estos fármacos²³. Asimismo, los datos de los estudios observacionales parecen indicar un ligero efecto protector del tratamiento con estatinas frente al cáncer²⁴.

En el otro extremo generacional, de forma muy reciente se ha aprobado en España el uso de la pravastatina en los niños con hipercolesterolemia familiar en los que el exceso de cLDL persiste en grado intenso después del tratamiento con dieta. Ello se basa en los resultados de los ensayos clínicos que han demostrado la eficacia y la seguridad de este fármaco en esta situación²⁵ y sus efectos favorables sobre la pared arterial²⁶.

Están apareciendo nuevos fármacos que nos han aportado un mayor potencial para tratar las hipercolesterolemias. La ezetimiba es un fármaco de introducción reciente que interfiere la absorción del colesterol a nivel de borde en cepillo de la célula intestinal y añade un descenso adicional del cLDL del 20-25% al logrado con las estatinas²⁷. Esta combinación se ha mostrado bien tolerada y no presenta los inconvenientes de otras asociaciones de fármacos hipolipemiantes, como el mayor riesgo de miotoxicidad de la combinación de fibratos y estatinas. Actualmente se está investigando una serie amplia de nuevos fármacos que actúan sobre el metabolismo lipídico. La torcetrapiba, un inhibidor de la proteína de transferencia de los ésteres de colesterol, puede aumentar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) entre un 50 y un 100%, y sus efectos sobre la arteriosclerosis son objeto de investigación²⁸. En un futuro próximo, se introducirá un fármaco inhibidor de los receptores canabinoides tipo 1, el rimonabant, que ya se encuentra en fase avanzada de investigación clínica y ha mostrado una notable eficacia para controlar las distintas alteraciones del síndrome metabólico, en particular el sobrepeso, la hipertrigliceridemia, el déficit de cHDL y la resistencia a la insulina²⁹. También, entre muchos otros, se están estudiando diferentes activadores de los PPAR (receptor activado de la proliferación de los peroxisomas), inhibidores de la ACAT (acil-coenzima A colesterol aciltransferasa) y activadores del sistema ABC A1(complejo A1 de unión al adenosintrifosfato)³⁰.

Por último, prestamos mayor atención al efecto protector del cHDL y a la influencia de los triglicéridos y del síndrome metabólico en la valoración de la hipercolesterolemia y del riesgo cardiovascular. En la última revisión del NCEP¹⁰, se recomienda el tratamiento con fibratos o ácido nicotínico en los pacientes de alto riesgo cardiovascular que, después de haber alcanzado los objetivos del cLDL mediante un tratamiento con estatinas, presentan unos valores de triglicéridos mayores de 200 mg/dl o de cHDL menores de 40 mg/dl. En España, no disponemos todavía de formas de ácido nicotínico de liberación retardada, y las de liberación inmediata, que podemos prescribir en forma galénica, provocan enrojecimiento y calor facial en la mayoría de los pacientes, por lo que empleamos casi exclusivamente los fibratos. Se ha observado que las estatinas interaccionan en mayor medida con el gemfibrozilo que con el fenofibrato o bezafibrato, debido a que el primero y las estatinas se metabolizan a través de las mismas isoenzimas de la enzima UGT³¹. En breve, cuando se publiquen los resultados del estudio FIELD, que se han realizado con fenofibrato en pacientes diabéticos³², tendremos más datos sobre la eficacia de estos fármacos para prevenir las enfermedades cardiovasculares. Es evidente que los tiempos de la prevención cardiovascular están cambiando a paso acelerado y, con ellos, los criterios para tratar de las dislipidemias. Hemos aprendido a utilizar mejor los fármacos hipolipemiantes, tanto con referencia a quién debe ser tratado, como a qué dosis y qué fármacos³³, pero también a prestar mayor atención al origen multifactorial de la arteriosclerosis y al cálculo del riesgo cardiovascular global de cada individuo³⁴. Los datos de los ensayos clínicos que hoy están en curso nos aportarán mucha e importante información para definir mejor las estrategias terapéuticas. Debemos conocer mejor el beneficio del tratamiento de las dislipidemias en las personas de riesgo cardiovascular bajo y moderado, y, por tanto, la indicación de las distintas medidas terapéuticas en esta población. Sin embargo, no hemos de olvidar que en la lucha frente a la actual epidemia de dislipidemia, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares, el papel principal lo ocupan los hábitos de vida saludables, cuya implementación en la población general abre un largo camino que los médicos no hemos de recorrer solos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of cholesterol controversy: part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans. *J Lipid Res.* 2005;46:179-90.
- Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos JM, Rodríguez Artaléjo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2003. Madrid: Ergon; 2003.
- Ros E. Introducción a los alimentos funcionales. *Med Clin (Barc).* 2001;116:617-9.
- Ostlund RE Jr. Phytosterols and cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:37-41.
- Harris WS. Extending the cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Curr Atheroscler Rep.* 2005;7:375-80.
- Millan J. Efectos pleiotrópicos de las estatinas: ¿son relevantes en prevención cardiovascular? *Clin Invest Arterioscler.* 2005;17 Supl 3:31-6.
- Braunwald E. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352:20-8.
- Pintó X. Efectos inmunomoduladores de las estatinas. *Clin Invest Arterioscler.* 2005;17 Supl 3:1-8.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:23-33.
- Ballantyne CM, Rieger G, Moore N, Saia F, Serruys PW. Fluvastatin reduces cardiac mortality in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2004;18:67-75.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504.
- Pintó X, Meco JF. Factores emergentes de riesgo cardiovascular. En: Mi-llán Nuñez-Cortés J, editor. Medicina cardiovascular. Arteriosclerosis. Barcelona: Masson; 2005. p. 457-69.
- Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA.* 1995;274:1771-4.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071-80.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685-96.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1149-58.
- 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;251:365-74.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, 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.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1979;90:85-91.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30.
- Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2184-92.
- Wiegman A, Hutton BA, De Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292: 331-7.
- Hedman M, Matikainen T, Fohr A, Lappi M, Piiippo S, Nuutilainen M, et al. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective clinical follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1942-52.
- Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspectives in cholesterol-lowering therapy: the role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation.* 2003;107:3124-8.
- Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2004;350:1505-15.
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet.* 2005;365:1389-97.
- Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidemia-current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;11:1901-38.
- Pruessner T, Tang C, Quiu Y, Mu L, Subramanian R, Lin JH. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:1280-7.
- Scott R, Best J, Forde P, Taskinen MR, Simes J, Barter P, et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study, a randomized, placebo-controlled trial: baseline characteristics and short-term effects of fenofibrate. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:13.
- Masana L, Plana N. Planificación del tratamiento de la hipercolesterolemia orientado a la obtención de objetivos. *Med Clin (Barc).* 2005; 124:108-10.
- Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigas R, Conté P, et al; Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. *Aten Primaria.* 2004;34:427-32.