

Controversias y avances en el tratamiento de las hiperlipidemias

Aifredo Reza-Albarrán,¹ Carlos Alberto Aguilar-Salinas*

La cardiopatía isquémica es un problema de salud pública en México. La mayoría de los casos se debe a la aterosclerosis, síndrome causado por un daño crónico al endotelio. Las etiologías conocidas de la aterosclerosis son múltiples, sin embargo, aún un porcentaje importante de los casos se presenta en sujetos sin ninguna de las causas descritas. Es frecuente que varias de ellas coexistan en el mismo individuo, multiplicando las posibilidades de sufrir la enfermedad. Entre las causas más importantes se encuentran la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, las dislipidemias, el tabaquismo, el proceso de envejecimiento, la menopausia precoz no tratada, la hiperfibrinogenemia y la hiperhomocisteinemia. Muchos de estas anomalías son modificables por el médico. Esta revisión tratará sobre algunos de los aspectos controversiales y de los avances más recientes del tratamiento de las dislipidemias.

El objetivo final del tratamiento es prevenir la aparición o la recurrencia de sucesos cardiovasculares. Múltiples estudios han demostrado que el tratamiento hipolipemiante escapa de disminuir la incidencia de nuevos infartos del miocardio y sucesos de isquemia cerebral.¹ Sin embargo, en estudios de prevención secundaria, en promedio 70% de los pacientes que recibe el tratamiento sufre de alguna complicación vascular (353 de 502 en el estudio 4S) y se requiere de tratar al menos 12 pacientes para prevenir un infarto del miocardio. El número es aún mayor en los estudios de prevención primaria. Estos datos que pudieran parecer

pobres son explicables por la fisiopatología de la enfermedad. Debido a que son múltiples los factores que contribuyen a su aparición o progresión, la corrección de un solo factor disminuye pero no elimina el riesgo de sufrir las complicaciones de la enfermedad. Es indispensable identificar y corregir tantos factores de riesgo como sean posibles. El tratamiento indiscriminado de las dislipidemias resulta en altos costos y poco beneficio. Diversos consensos han propuesto metas a alcanzar con el fin de optimizar los resultados del tratamiento. El más aceptado es el propuesto por el Programa Nacional de Educación en Colesterol de los Estados Unidos (NCEP) en 1993,² el cual utiliza como parámetro más importante al colesterol de LDL (c-LDL). Estratifica la intensidad del tratamiento de acuerdo al riesgo del sujeto. En los sujetos sin cardiopatía isquémica con menos de dos factores de riesgo la meta a alcanzar es 160 mg/dL. En sujetos sin cardiopatía isquémica con dos o más factores de riesgo la meta es 130 mg/dL. En los casos con cardiopatía isquémica, sin importar el número de factores de riesgo que tengan, la meta es un colesterol-LDL menor de 100 mg/dL. Los factores de riesgo reconocidos por este consenso son la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el tabaquismo, el colesterol de HDL menor de 35 mg/dL, edad mayor a 45 años en el sexo masculino, edad mayor a 55 años en el sexo femenino o cualquier edad en el sexo femenino si coexiste estado postmenopáusico sin sustitución hormonal de reemplazo, cardiopatía isquémica en un

¹Departamento de Diabetes y Metabolismo de Lípidos, Instituto Nacional de la Nutrición.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas, Departamento de Diabetes y Metabolismo de Lípidos. Instituto Nacional de la Nutrición Vasco de Quiroga 15, Col Tlalpa, Tel 5130002. FAX: 5130002, E-mail: caas@aztlán.inns.mx

familiar de primer grado a edad temprana o si dicho sujeto tiene demostrado el diagnóstico de enfermedad cardiovascular; una cifra de colesterol de HDL mayor de 60 mg/dL debe restarse del total de los factores de riesgo. El tratamiento farmacológico estará justificado para aquellos casos en que las modificaciones de la dieta y del estilo de vida no sean suficientes para alcanzar las metas antes mencionadas. Sin embargo, se sugiere individualizar la decisión en sujetos menores de 35 años o ancianos sin factores de riesgo con colesterol-LDL entre 160-190 mg/dL o en mujeres premenopáusicas con cifras entre 190-220 mg/dL. El consenso europeo de las Sociedades Europeas de Cardiología, Aterosclerosis y de Hipertensión propuso en 1992 guías diferentes³. Sus recomendaciones se basan en el riesgo de sufrir un suceso cardiovascular agudo a 10 años basado en los datos del estudio de Framingham. El tratamiento farmacológico está justificado siempre y cuando la probabilidad sea mayor de 20%. En aquellos sujetos con diabetes, hiperlipidemias primarias o con historia familiar de cardiopatía isquémica prematura el punto de corte es 10%. El consenso desarrolló una tabla de fácil manejo que permite estimar la probabilidad conociendo la concentración de colesterol total, la edad, el consumo de tabaco, el sexo y la presión arterial sistólica. La presencia de enfermedad coronaria duplica el riesgo calculado y se asocia en la mayoría de los casos a un riesgo mayor al 20%. El tratamiento farmacológico estará justificado además en aquellos casos que persistan con colesterol LDL mayor de 300 mg/dL a pesar de tratamiento dietético. La meta a alcanzar en todos los casos es un colesterol total menor de 200 mg/dL; sin embargo, el consenso reconoce que reducción es modesta pueden ser benéficas en pacientes con hiperlipidemias severas. La opinión de la mayoría de los autores es que ambos consensos son perfectibles. El análisis de casos individuales debe basarse en el criterio clínico. El siguiente caso ejemplifica las limitaciones del empleo estricto de las recomendaciones. Un hombre de 48 años de edad, que tiene diabetes mellitus desde hace 10 años, no fumador, normotenso con un colesterol entre 250 y 300 mg/dL no es candidato para recibir tratamiento farmacológico de acuerdo al consenso europeo ya que su probabilidad a diez años es

menor al 10%, sin embargo para el consenso del NCEP puede ser candidato a recibirlo si su colesterol-LDL permanece por arriba 160 mg/dL. De acuerdo a los datos del estudio MRFIT, la mortalidad cardiovascular de un caso como el antes descrito es mayor que la de un sujeto no diabético con colesterol por arriba de 300 mg/dL, condición en que ambos consensos recomiendan tratamiento farmacológico.

Otro aspecto controversial es la meta a alcanzar de colesterol-LDL en pacientes con cardiopatía isquémica. La reducción del colesterol-LDL por debajo de 100 mg/dL propuesto por el NCEP ha sido rebatida por diversos grupos debido a la dificultad y costo para alcanzar esta meta. La controversia ha sido modulada además por intereses comerciales. El punto de corte fue seleccionado del análisis de cinco estudios de prevención secundaria en que se observó que la estabilización o regresión de las lesiones se observaba generalmente cuando se alcanzaba esta meta. Sin embargo, un análisis de 11 estudios angiográficos⁴ encontró una mayor correlación entre el porcentaje de reducción del tamaño de las lesiones y la reducción porcentual del colesterol ($r=0.74$, $p < 0.005$) que con el nivel de colesterol-LDL alcanzado ($r=0.36$, $p = 0.86$). Pese a lo anterior, debemos considerar que la variable clínica más importante a evaluar no es el tamaño de la lesión, sino la reducción de los sucesos cardiovasculares. Ningún estudio ha tenido el número de pacientes suficiente para poder hacer un análisis estratificado basado en los niveles de colesterol alcanzado durante el tratamiento y la resultante reducción de la mortalidad cardiovascular.

Aceptar como norma que la meta a alcanzar es una reducción porcentual de 20% del colesterol-LDL, como ha sido propuesto por algunos autores, resulta en paradojas como considerar como suficiente, en un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigota, una reducción de 350 a 280 mg/dL (20% de cambio). De acuerdo con cualquiera de los consensos existentes un caso con esta concentración de colesterol-LDL es candidato a recibir tratamiento farmacológico.

Notables avances se han alcanzado en los últimos años en el desarrollo de nuevos hipolipemiantes y en el estudio del mecanismo de acción de los ya existentes.

Los fibratos son la base del tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia.

En tiempos recientes se describió el mecanismo molecular por medio del cual ejercen su acción⁵

Ellos se unen a un receptor nuclear llamado PPAR α ; en hígado, la oxidación de ácidos grasos que resulta de su activación podría disminuir la cantidad de ácidos grasos incorporados en las lipoproteínas sintetizadas en el hígado conocidas como VLDL. Otros efectos son el aumento en la concentración de apo AI y AII (en humanos), disminución en la producción de apo C-III, el aumento de la concentración de la lipasa lipoproteica e inhibición de la síntesis de novo de ácidos grasos (lo cual contribuye a la disminución en la síntesis de triglicéridos y producción de VLDL). Cada uno de estos efectos resultan de la activación o supresión de la transcripción de diversos genes causada por la unión del complejo fibrato-PPAR α -ácido retinoico con regiones reguladoras de su transcripción localizadas en dichos genes. Cualquiera que contenga alguna región que reconozca un receptor PPAR α puede ser modificado en su tasa de expresión durante el tratamiento con un fibrato. El conocimiento de su mecanismo de acción de seguro resultará en el desarrollo de nuevas indicaciones para su empleo o en el diseño de fibratos más potentes.

Los inhibidores de la HM G CoA reductasa, la enzima limitante en la síntesis de colesterol, son los fármacos más útiles en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Se incluyen en este grupo, también conocido como estatinas, al lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin y cerivastatin. Disminuyen la síntesis hepática de colesterol y como resultado aumentan el número de receptores de LDL. Este mecanismo explica la mayoría de las acciones de estos medicamentos, sin embargo, diversos estudios metabólicos sugieren que además son capaces de inhibir la secreción hepática de lipoproteínas.⁶ La evidencia más reciente es la descripción de reducciones significativas del colesterol total durante el tratamiento con dosis altas de simvastatin o moderadas de atorvastatin en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, entidad que se caracteriza por

la ausencia total de receptores-LDL funcionantes. La introducción de nuevas estatinas con mayor potencia o la descripción de que el empleo de las ya existentes a dosis mayores a las habituales es útil y seguro permitirá alcanzar los objetivos de tratamiento en un número mayor de casos, sin embargo, su empleo se limita por el costo del tratamiento (desgraciadamente, el beneficio de estos avances se limita a un número reducido de pacientes dado que el tratamiento de la mayoría de los pacientes con dislipidemias se basa en modificaciones en la dieta y estilo de vida). Se ha sugerido que pueden tener propiedades antioxidantes y que algunos de ellos podrían disminuir la proliferación de células de músculo liso de la pared vascular. El efecto hipocolesterolemizante se ha asociado a mejoría de la función endotelial. Diversos estudios prospectivos han confirmado su eficacia y seguridad. El tratamiento reduce significativamente la incidencia de infarto del miocardio y muerte cardiovascular en hombres con hipercolesterolemia moderada y sin antecedentes de infarto miocárdico. Otros estudios han resultado benéficos en la prevención secundaria, incluso en pacientes con niveles promedio de colesterol o en pacientes con elevaciones leves a moderadas. El estudio REGRESS demostró que la isquemia silente, registrada por monitoreo ambulatorio del segmento ST, puede reducirse con tratamiento en una estatina dentro de los primeros dos años de tratamiento.

En conclusión, el tratamiento farmacológico de las dislipidemias es una alternativa útil y segura en la prevención del infarto del miocardio y de la isquemia cerebral, sin embargo, para obtener los resultados deseados, debe adecuarse su prescripción y su intensidad a la magnitud de riesgo cardiovascular, mismo al cual está expuesto cada individuo. Cada día se cuentan con medicamentos más potentes, permitiendo que un porcentaje mayor de pacientes alcance las metas del tratamiento. Pese a ello, no debe olvidarse que la dieta, el ejercicio, la suspensión del tabaquismo y de otros medicamentos que alteren el perfil de lípidos, son medidas complementarias indispensables para alcanzar las metas del tratamiento a largo plazo.

Referencias

1. Mancini J. Angiographic trials of lipid-lowering therapy: an update. *Curr Opin Lipidol* 1995;6:379-385.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel: Summary of the second report of the NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol (Adult treatment panel 11). *JAMA* 1993;269:3015-3023.
3. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D on behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994;110:121-161.
4. Thompson G, Hollyer J, Waters D. Percentage change rather than plasma level of LDL-cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995;6:386-388.
5. Schoongans K, Martin G, Staels B, Auwers J. Peroxisome proliferator-activated receptors: orphan receptors with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 159-66.
6. Aguilar Salinas CA, Barrett PHR, Schanfeld G. Description of a kindred with familial combined hyperlipidemia with unusual kinetic abnormalities of the apolipoprotein B containing lipoproteins. Effects on pravastatin therapy. *Arteriosclerosis thrombosis and Vascular Biology* 1997;17:72-82.