

Tratamiento de las dislipidemias Más allá de las estatinas

Treatment of dislipidemias Beyond the statins

ALONSO MERCHÁN VILLAMIZAR • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

En el tratamiento de las dislipidemias, el objetivo primario es el LDL-c y las estatinas han mostrado ser la terapia más efectiva para su control y disminución significativa de eventos cardiovasculares; sin embargo, una limitación con este hipolipemiente es que deja sin beneficio a un 65-70% de los pacientes, concepto denominado riesgo residual. Una de las causas para explicar el limitado beneficio con estatinas, es el no lograr metas “óptimas” de todo el perfil lipídico, que incluya además del LDL-c, el HDL-c, los triglicéridos y la LDL pequeña y densa. La combinación de cambios en estilo de vida y estatinas con fibratos, o ácido nicotínico o dosis altas de aceite de pescado (ácidos grasos omega-3), es a la fecha una válida intervención farmacológica para disminuir aún más el riesgo de eventos cardiovasculares en personas con las diferentes patologías que se acompañan de dislipidemias. En general, los fibratos y altas dosis de suplemento de aceite de pescado son de elección para combinar con estatinas en hipertrigliceridemia y el ácido nicotínico es una opción cuando se requiera aumentar el HDL-c o hipertrigliceridemia asociada a HDL-c bajo. Actualmente se están desarrollando nuevas terapias que buscan un control adecuado de todo el perfil lipídico asociando estatinas y fármacos que principalmente incrementan el HDL-c; entre ellos se contará con inhibidores de la proteína que transporta esteroides de colesterol (torcetrapib), nuevos PPAR, administración intravenosa de complejos recombinantes apoA1/fosfolípidos, etc.

El médico debe tener en cuenta que para el tratamiento de las dislipidemias existen hipolipemiantes más allá de las estatinas y que son una buena herramienta asociativa con estas para lograr un perfil integral (LDL-c, HDL-c, TG), lo más cercano a lo “normal” de acuerdo a las guías actuales.

Introducción

Es indudable que en el tratamiento de las dislipidemias, son las estatinas las que tienen la mayor evidencia en

disminución de eventos o enfermedades cardiovasculares (EC/V) en prevención primaria y secundaria. Aún, si se logra con el uso de estatinas niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL-c) cercanos a 70 mg/dl, la disminución de EC/V se aproxima a 30%, quedando un 70% de eventos por disminuir, concepto denominado riesgo residual. Varias teorías se han postulado para explicar tal concepto, entre ellas, el no buscar metas en la lipoproteína de alta densidad (HDL-c) ni en triglicéridos (TG) o en la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL-c). En esta revisión se analizará la importancia a la fecha del HDL-c, TG, colesterol no-HDL y los fármacos que han demostrado ser efectivos en estas dislipidemias con su respectiva evidencia en disminución de EC/V, más allá de las estatinas, sin desconocer que la meta primaria en el tratamiento de las dislipidemias es el LDL-c y las estatinas su mejor opción.

A pesar de tratarse los secuestrantes de ácidos biliares y el ezetimibe, hipolipemiantes diferentes a las estatinas, no se considerarán en esta revisión por tener el primero una efectividad leve sobre el LDL-c y de baja prescripción por su pobre adherencia. El ezetimibe es de poca utilidad como monoterapia y su mayor recomendación está asociado a una estatina, lográndose así una reducción del LDL-c del 18% mayor a la efectividad propia de la estatina y del 17% en los TG. Se dispone de una presentación fija simvastatina-ezetimibe.

Insuficiente reducción de eventos vasculares mayores, con sólo disminuir LDL-c

Un reciente meta-análisis sobre la eficacia y seguridad de las estatinas (1), muestra una significativa reducción del riesgo relativo (RRR) de 26% para infarto de miocardio no fatal, 19% para mortalidad de origen coronario, 24% para cualquier tipo de revascularización y 19% para evento cere-

bro-vascular isquémico. Del mismo meta-análisis se deduce que reducir el LDL-c en 40 mg/dl por 5 años, producirá una RRR de 23% de eventos vasculares mayores (infarto miocárdico, muerte de origen coronario, evento cerebrovascular y revascularizaciones); pero si se redujera en 60 mg/dl esta RRR sería de 33% (1). Estos cálculos implican que queda un 67-70% de pacientes que no se benefician con las estatinas, concepto conocido como riesgo residual.

Para explicar este concepto, entre otras posibilidades se mencionan las siguientes: tímida importancia al HDL-c bajo (menor a 40 mg/dl) como objetivo a tratar; confusa importancia de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo aterogénico; desconocimiento del concepto del colesterol no-HDL y de la LDL pequeña y densa; no tratar en forma simultánea, multifactorial y buscando metas óptimas los demás factores de riesgo que acompañan frecuentemente al individuo con dislipidemia (hipertensión arterial, diabetes, obesidad, sedentarismo, síndrome metabólico, tabaquismo); insuficiente aplicabilidad de los conceptos de inflamación y protrombótico y desconocimiento de factores de riesgo aún controversiales o desconocidos a la fecha.

El Programa para la Educación en Colesterol de los Estados Unidos, NCEP-ATP III (2, 3), consideran que el objetivo primario en el tratamiento de las dislipidemias es el LDL-c, con metas de acuerdo al riesgo del individuo para presentar eventos coronarios a 10 años (infarto de miocardio, muerte de origen coronario). El mismo programa propone como objetivos secundarios al HDL-c y a los triglicéridos (TG) de acuerdo al colesterol no-HDL y sugieren para todos los casos un HDL-c mayor a 40 mg/dl y TG menor a 150 mg/dl o colesterol no-HDL de acuerdo al riesgo del individuo (Tabla 1).

Llama la atención que la guía elaborada por este programa no es enfática en sugerir un valor objetivo en el HDL-c (simplemente mayor a 40 mg/dl). La guía Europea es similar a la Norteamericana en considerar al LDL-c como objetivo primario y le da importancia al HDL-c bajo como factor de riesgo para EC/V, pero no como objetivo terapéutico y enfatiza que al encontrarlo bajo se insista en lograr un LDL-c óptimo (4).

Es probable que al considerarse al HDL-c y TG como objetivos secundarios, estos se perciban carentes de importancia en cuanto a su tratamiento y que el uso de hipolipemiantes diferentes a las estatinas como son los fibratos, el ácido nicotínico y los ácidos omega-3 pasen a un segundo plano. De igual manera, hay temor con la combinación de estatinas y los hipolipemiantes mencionados, lo cual explica las bajas prescripciones médicas que combinan hipolipemiantes.

Concepto del colesterol no-HDL

Este concepto, impulsado por el NCEP-ATP III (2, 3), ayuda a decidir cuándo tratar hipertrigliceridemia. Una vez se llega al LDL-c meta, se analiza el HDL-c y los TG (objetivos secundarios). Si el HDL-c está en su meta

(mayor a 40 mg/dl), se analizan los TG; si son mayores a 200 mg/dl se calcula el colesterol no-HDL. Con TG mayores a 500-800 mg/dl se recomienda tratamiento farmacológico, por el riesgo de pancreatitis.

El colesterol total es la suma del colesterol que se encuentra en el LDL-c, HDL-c, VLDL-c e IDL-c. Si al colesterol total le restamos el HDL-c (protector), su resultado es el colesterol aterogénico (LDL-c, VLDL-c, IDL-c). Por lo tanto el **colesterol no-HDL es igual al colesterol total menos el HDL-c**. El valor meta del colesterol no-HDL es 30 mg/dl mayor que el valor meta del LDL-c de acuerdo al riesgo de que un individuo presente eventos coronarios a 10 años (Tabla 1). Un colesterol no-HDL que no está en la meta puede explicarse por un LDL-c alto, HDL-c bajo o VLDL alto e implica iniciar cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV) o asociar hipolipemiantes. Es prudente tener en cuenta que las estatinas no sólo disminuyen el LDL-c, sino que tienen efecto sobre el HDL-c y TG y en un alto porcentaje controlan el perfil lipídico en su totalidad, pero en ocasiones no es suficiente para “normalizar” el HDL-c o TG, caso en el cual se requiere asociar hipolipemiantes. En general, si sólo se requiere ajustar TG, los fibratos y en algunas situaciones los suplementos de aceite de pescado a altas dosis (omega-3), son la terapia a escoger; pero si se necesita corregir un HDL-c bajo o de manera mixta TG altos y HDL-c bajo, el ácido nicotínico es el fármaco de elección.

Hipertrigliceridemia como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y evidencia de estudios clínicos con fibratos

Diferentes publicaciones han señalado a la hipertrigliceridemia como factor de riesgo para EC/V, pero otras lo consideran aterogénico sólo cuando están asociados a

Tabla 1. Riesgo de eventos coronarios a 10 años según patologías y objetivos en el LDL-c y colesterol no-HDL de acuerdo al riesgo.

OBJETIVO DEL LDL-c y Colesterol no-HDL SEGÚN NCEP-ATP III		
Riesgo a 10 años	LDL-C (mg/dL)	Col. no-HDL (mg/dl)
> 20% (EC y equivalentes: DM, EAoC, > 2 FR y Framingham) • Alto riesgo • Muy alto riesgo (1)	< 100 < 70 (1) (HPS, PROVE-IT, TNT)	< 130
10-20% (> 2 FR y Framingham, SM, DM-1) • Moderadamente alto: 10-20% (2) • Moderado: < 10%	< 130 < 100 (2) (ASCOT) < 130	< 160
< 10% (bajo) (atente) • 0-1 F. de Riesgo	< 160	< 190

(1) ECV + F. Riesgo no controlado, múltiples F. de riesgo (DM), SM, IAM.
(2) Historia de aterosclerosis prematura, múltiples factores de riesgo no controlados (continúan fumando), síndrome metabólico, PCR > 3 mg/L.

EC: enf. Coronaria; DM: diabetes m. EAoC: enf. aterosclerótica no coronaria; SM: síndrome metabólico
Circulation 2004; 110: 227-239

un HDL-c bajo. Se pueden considerar aterogénicos si se tienen en cuenta las siguientes consideraciones (4): 1) La VLDL-c y la lipoproteína de densidad intermedia (IDL), son lipoproteínas ricas en TG y colesterol (el contenido de colesterol en la VLDL es del 20% de los TG séricos, o TG/5). Con niveles de TG superiores a 150 mg/dl, se produce una VLDL pequeña y densa y aumento en la IDL, que tienen la particularidad de infiltrar a la pared arterial al igual que lo hace la LDL pequeña y densa. De manera diferente se comportan los TG marcadamente elevados, situación en la cual se producen VLDL grandes y quilomicros que no son aterogénicos. 2) Con niveles de TG superiores a 123 mg/dl empieza a aparecer una LDL pequeña y densa, altamente aterogénica (5). 3) Se ha observado una inversa asociación entre hipertrigliceridemia y HDL-c bajo y a su vez entre HDL-c bajo y aumento de la LDL pequeña y densa y aumento de la IDL (5, 6). Ampliamente se aceptan niveles bajos de HDL-c como uno de los factores de riesgo mayores para enfermedad coronaria. 4) La tríada lipídica, caracterizada por LDL pequeña y densa, HDL-c bajo e hipertrigliceridemia, es altamente aterogénica y es característica de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, ambas entidades con elevado porcentaje de morbi-mortalidad por EC/V. 5) Los TG altos son característicos de fenómenos patológicos y ambientales que de por sí son aterogénicos: diabetes, síndrome metabólico, hipertensión arterial, obesidad, sedentarismo, dieta inadecuada.

Se han publicado cuatro investigaciones clínicas con fibratos comparados con placebo, que estudian disminución de eventos cardiovasculares, y se conocen así:

Con gemfibrozil, el "Helsinki Heart Study" (HHS) (7) y el "Veterans Affairs HDL Intervention Trial" (Va-HIT) (8); con bezafibrato, "Bezafibrate Infarction Prevention Study" (BIP) (9); con fenofibrato, "Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study" (FIELD) (10). Posteriormente han sido publicados estudios post-hoc del HHS (11-13) y del Va-HIT (14, 15).

A continuación se analizarán los cuatro estudios centrales y sus trabajos posteriores.

El estudio HHS, incluyó pacientes de prevención primaria (7); se comparó gemfibrozil, con placebo y se demostró en estudios post-hoc, una significativa RRR de 34%, pero sólo en el grupo con sobrepeso, hipertrigliceridemia y HDL-c bajo (característico del síndrome metabólico) (11, 12). Un seguimiento del HHS, encuentra que los pacientes que continuaron tomando gemfibrozil por 18 años, presentaron una significativa RRR de 71% de mortalidad coronaria y 33% para mortalidad total, pero específicamente en aquellos con IMC mayor a 27.5, TG mayores a 184 mg/dl y HDL-c bajo, todos ellos componentes del síndrome metabólico (13).

También al comparar gemfibrozil con placebo, durante 5 años, el estudio Va-HIT de prevención secundaria en 2.531 hombres, con LDL-c menor a 140 mg/dl, promedio

110 mg/dl, HDL-c menor a 40 mg/dl, promedio 32 mg/dl y TG menores a 300 mg/dl, promedio 160 mg/dl, demuestra una significativa RRR del 23% de infarto miocárdico no fatal, 59% eventos isquémicos transitorios, 24% del punto compuesto de infarto miocárdico, muerte coronaria y ACV y 65% de endarterectomías carotídeas (8). Estos beneficios se lograron básicamente con elevación del HDL-c en 6%, disminución de TG en 31% y sin cambio en el LDL-c. Una réplica del trabajo del Va-HIT (15), enseñó que los grupos más beneficiados fueron el de los diabéticos y el síndrome metabólico.

El estudio BIP (Bezafibrate infarction prevention) (9), incluyó 3.090 pacientes con historia de enfermedad arterial coronaria, HDL-c bajo y moderados niveles de LDL-c. El estudio original no mostró disminución de EC/V, pero un análisis posterior, en forma significativa, encontró una RRR del 40% en el grupo con hipertrigliceridemia (9).

También con bezafibrato, se estudió su efecto sobre la resistencia a la insulina, utilizando las muestras de plasma almacenadas del estudio BIP. Los pacientes con enfermedad coronaria que tomaron durante dos años el fármaco, no presentaron alteración significativa en resistencia a la insulina; por el contrario, esta alteración se observó significativamente alta en el grupo placebo (16).

El cuarto estudio con fibratos, que analiza EC/V es el FIELD (10). Se incluyeron 9.795 diabéticos tipo 2 con o sin previa EC/V y se aleatorizaron a fenofibrato o placebo durante 5 años. Una significativa RRR de 24% y de 21% se alcanzó para infarto de miocardio no fatal y revascularización respectivamente, pero en el grupo más joven y sin EC/V previa. No se observó beneficio en síndrome metabólico ni en mayores ni en diabéticos con enfermedad cardiovascular previa. De otra parte, no se encontró RRR en mortalidad de cualquier causa o ACV. Inesperadamente el fenofibrato aumentó los niveles de HDL-c al final del estudio en sólo 2%. Los investigadores del estudio recomiendan el uso de este fibrato en diabéticos sólo si se asocia a estatinas. Una explicación dada para el inesperado resultado del FIELD, es un alto uso de estatinas en el grupo placebo. Se esperan para el año 2010 los resultados del estudio ACCORD, que asociará fenofibrato y estatinas (17).

De acuerdo con los resultados de los subgrupos de los estudios HHS (7,11-13), Va-HIT (8,14,15) y BIP (9,16), los fibratos (el gemfibrozil tiene la mayor evidencia) son hipolipemiantes útiles en pacientes con síndrome metabólico.

En diabéticos tipo 2, a pesar de los resultados del estudio FIELD (10), un trabajo subsecuente del Va-HIT (15), demostró beneficio en este grupo. Frente a la controversia del uso de fibratos en diabéticos, la recomendación es usarlos asociados a estatinas, en la eventualidad de una hipertrigliceridemia o HDL-c bajo, no controlables con estatinas.

Además de sus efecto hipolipemiente, los fibratos tienen acción agonista PPAR alfa, que implica una regulación en TG y HDL-c (18). El bezafibrato tiene acción agonista alfa, delta y gama, que además regula la homeostasis de la glucosa y sensibilidad a la insulina, con el potencial de disminuir la aparición de la diabetes de Novo y explicar los beneficios mostrados sobre resistencia a la insulina, como lo mostró el subestudio del BIP (16). Sin embargo, el bezafibrato, el fenofibrato y el ciprofibrato aún no tienen estudios que demuestren disminución de eventos cardiovasculares mayores.

Personas con hipertrigliceridemia aislada, mayor a 500-800 mg/dl, tienen riesgo alto de pancreatitis y los fibratos son la elección. De acuerdo a un reciente meta-análisis (19), los fibratos disminuyen en promedio, los TG en 36%, aumentan el HDL-c en 10% y reducen el LDL-c en 8%. Los fibratos modifican el colesterol no-HDL básicamente por su efecto sobre TG. Su uso como monoterapia no tiene suficiente fortaleza (excepto si reúne los criterios del estudio VaHIT) y la recomendación es utilizarlos en combinación con estatinas, cuando éstas y los CTEV no alcanzan el objetivo en TG (colesterol no-HDL). La combinación debe ser utilizada con precaución, primordialmente en personas con insuficiencia renal por el riesgo de miopatía. A pesar de tener más evidencia clínica se recomienda asociar el gemfibrozil, con fenofibrato por tener menos probabilidad de efectos colaterales (20).

HDL-c bajo como factor de riesgo cardiovascular y evidencia de estudios clínicos con ácido nicotínico

Niveles bajos de HDL-c (menor a 40 mg/dl) se consideran factor de mayor riesgo para EC/V; paradójicamente personas con esta alteración no son seleccionados para una terapia que los incremente. El NCEP-ATPIII (2, 3), los considera objetivo secundario en el tratamiento de las dislipidemias sin ser claros en la meta a buscar ni proponer una terapia farmacológica, excepto CTEV. Existe controversia sobre el papel del HDL-c como objetivo farmacológico; sin embargo estudios de fisiopatología, epidemiológicos, observacionales y clínicos con fármacos que la incrementan y hacen pensar en un beneficio al aumentar la HDL-c. La evidencia actual asegura que las próximas guías darán mayor énfasis al HDL-c, si se tienen en mente los siguientes hallazgos:

Un alto porcentaje de eventos cardiovasculares se presentan en ausencia de LDL-c alto (21) y bajos niveles de HDL-c son comunes en pacientes con enfermedad arterial coronaria (22). Personas con enfermedad coronaria prematura, un HDL-c bajo es un importante marcador de riesgo (22).

Individuos con HDL-c alto, muestran reducidas tasas de eventos vasculares mayores; se han explicado estos hallazgos por el transporte reverso de colesterol de esta lipoproteína, efecto antioxidante sobre el LDL-c, efecto

antiinflamatorio, inhibición de expresión de moléculas de adhesión y migración de monocitos, protección de complicaciones trombóticas del ateroma (23).

Estudios observacionales como el de Framingham, claramente muestra que la incidencia de EC/V se asocia inversamente con un HDL-c bajo aún en presencia de LDL-c alto (24). Un análisis de cuatro estudios Norte Americanos, reveló que aumentar 1 mg/dl el HDL-c se asocia con una reducción del 2-3% de enfermedad arterial coronaria (25). El estudio de Québec (26) observó que niveles de HDL-c son más prevalentes en pacientes con enfermedad coronaria isquémica que sin ella y el Lipid Research Clinics Prevalence Study muestra que un HDL-c menor a 35 mg/dl se asocia con 16 veces más mortalidad cardiovascular, comparado con 45 mg/dl (27).

Si bien es cierto que existe epidemiológicamente una relación inversa entre el HDL-c bajo y eventos cardiovasculares, el concepto es controvertido por el hecho de asociarse valores bajos con otras anomalías en las lipoproteínas o factores de riesgo (28). Ejemplo de esta anomalía se observa en el Framingham offspring Study (29), en el cual el riesgo cardiovascular observado con niveles séricos bajos de HDL-c pueden ser resultado de cifras altas de LDL pequeña y densa, de acuerdo a la existencia de esta relación inversa. A pesar de la controversia, hay un elevado interés en el HDL-c como meta terapéutica, producto de estudios observacionales con la mutación de apo A1, estudios clínicos con la administración de complejos recombinantes de apo A1, resultados de estudios clínicos con estatinas, fibratos y ácido nicotínico. Una forma de mutación de apo A1 conocida como A-I milano, se caracteriza por niveles séricos bajos de HDL-c y apo A1, pero no se asocia con incremento de eventos cardiovasculares (30), al parecer por una mayor efectividad en el colesterol reverso (31). La administración intravenosa de complejos recombinantes de apo A1 milano/fosfolípido en pacientes con síndrome coronario agudo, se asoció a una significativa disminución del volumen del ateroma comparado con el placebo (32).

Estudios clínicos con estatinas, tales como el AFCPAS/TexCAPS, HPS, PROSPER, llaman la atención en el grupo con HDL-c bajo ya que en forma significativa presentaron mayor disminución de eventos. Esta relación no la muestran todos los estudios, como se observa en la Tabla 1 de la revisión de Rosenson RS (23). El estudio LCAS, cuando compara fluvastatina versus placebo, en pacientes con enfermedad coronaria, encuentra mayor reducción en la progresión de enfermedad coronaria en el grupo con HDL-c bajo (33).

Las estatinas son efectivas en disminuir LDL-c y además actúan sobre el IDL-c, los TG y el VLDL-c disminuyendo estos dos últimos hasta en 35% proporcionalmente al valor de base de los mismos y pueden aumentar el HDL-c hasta en 14% dependiendo de la estatina (mayor

para la rosuvastatina), según el estudio Stellar (34) y el estudio Asteroide (35). A pesar del efecto universal de las estatinas sobre todo el perfil lipídico, frecuentemente no se logra, por lo que se requiere combinar estatinas con fibratos o con ácido nicotínico o, en casos especiales, con suplementos de omega-3 derivado de aceite de pescado para disminuir TG.

Tres tipos de ácido nicotínico (AN), se han desarrollado desde los años cincuenta. El primero fue el AN de liberación inmediata el cual se dejó de usar por efectos colaterales como prurito y enrojecimiento. Posteriormente se conoció el AN de liberación sostenida que inducía hepatotoxicidad y no fue aprobado por la FDA. Actualmente se conoce el AN de liberación extendida, con menos efectos colaterales, aprobado por la FDA y de uso en la práctica clínica. El AN disminuye TG en 20%, LDL-c en 16% y aumenta el HDL-c en 16% de acuerdo a un meta-análisis que incluye todo tipo de AN (19). Cuando se analiza el AN de liberación extendida el aumento es de 25% (42), por lo que se considera hasta el momento el fármaco que más aumenta esta lipoproteína. Se deduce que cuando se busca aumentar el HDL-c o simultáneamente reducir TG y elevar HDL-c, es el ácido nicotínico la elección preferida. El efecto sobre el LDL-c cuando se asocia AN de liberación extendida a dosis de 2 g/día y estatina es de un 30% (57) y se ha demostrado efecto igualmente sobre la LDL pequeña y densa, convirtiéndola en grande y sobrenadante, menos aterogénica (58).

Hay varios estudios con AN, cuyos resultados se resumen así: El Coronary Drug Project (CDP), incluyó 1.119 hombres post-infarto de miocardio y se comparó durante 5 años AN versus placebo. Una RRR significativa de 26% en IM no fatal, y de 22% en ACV/AIT se observó en el grupo con AN (36). Un seguimiento a 15 años del CDP, nueve años posterior a suspender el AN enseñó una significativa RRR de 11% en mortalidad total del grupo que tomó AN (37). En pacientes con diabetes del estudio CDP, encontró una RRR de 57% de infarto miocárdico no fatal en el grupo con diabetes que usó el AN (38).

Con AN, hay varios estudios que muestran disminución de progresión o aún regresión de enfermedad coronaria. El estudio CLAS demuestra una RRR del 52% en progresión y 18% de regresión, en el grupo que tomaba AN y colestipol comparado con placebo (39). El estudio FATS aleatorizó 120 pacientes con enfermedad coronaria a tres grupos: AN más colestipol, lovastatina más colestipol y cuidado usual. Una RRR de 39% en la progresión de enfermedad coronaria se observó en el primer grupo, 32% en el segundo y 11% en el tercero (40). El estudio HATS comparó AN más simvastatina y placebo en 160 pacientes con enfermedad coronaria y demostró una significativa reducción en progresión y regresión de enfermedad coronaria en el grupo activo. El estudio muestra una RRR de 90% en EC/V (IM, ACV, revascularización y muerte) (41).

Cuando se analiza el engrosamiento de la íntima-media carotídea (EI-MC) con AN de liberación extendida, el estudio ARBITER 2, aporta interesantes resultados. Incluyó 167 pacientes con enfermedad coronaria, 27% de ellos diabéticos y 50% con características del síndrome metabólico. Un grupo tomó estatina más AN de liberación extendida y se comparó con un grupo estatina más placebo, demostrándose menor progresión en el EI-MC en el grupo del AN (42). En este estudio se encontró una significativa disminución de EC/V en el grupo con AN. (42). Una extensión a 1 año de este estudio, conocido como ARBITER 3 (43), en el cual un alto porcentaje de pacientes pasaron a estatina más AN, demostró regresión del EI-MC.

Se deduce que el AN de liberación extendida es un hipolipemiante con características que lo hacen útil en dislipidemias donde el HDL-c o los TG no está en las metas asociado a estatina preferiblemente y se recomendaría bajo estas condiciones en prevención primaria o secundaria, síndrome metabólico y diabéticos. En el futuro cercano se dispondrá de torcetrapib, fármaco que inhibe la proteína que transporta esteroides de colesterol y aumenta el HDL-c de manera superior a como lo hace el AN. Igualmente se esperan nuevos fármacos con actividad PPAR para este efecto.

Ácidos grasos omega-3 y evidencia de estudios clínicos con su uso

Los ácidos grasos se clasifican en saturados (sin dobles enlaces) e insaturados (más de un doble enlace). Los grasos insaturados se clasifican en monoinsaturados (un solo doble enlace) y poliinsaturados (varios dobles enlaces). En este último grupo, de acuerdo al carbono donde se encuentra el primer doble enlace, se clasifican en omega-6 y omega-3. Son los ácidos grasos omega-3, que son esenciales, los que han demostrado disminución de eventos coronarios, principalmente mortalidad de origen coronario. Los ácidos grasos omega-3 pueden ser de procedencia vegetal (aceite de linaza, nuez, soya, ajonjolí, canola) y se denominan ácido alfa-linolénico (AAL) o proceder de peces (salmón, sardinas, arenque, trucha, etc) y se conocen como ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA). Son los ácidos omega-3 procedentes de algunos peces, los que han mostrado la mayor evidencia en disminuir mortalidad de origen coronario de acuerdo a estudios clínicos. Los peces mencionados aportan una cantidad relativamente pequeña de ácidos omega-3, para ofrecer efectos terapéuticos; por ello se consiguen en el mercado presentaciones encapsuladas que contienen variables cantidades de aceite de pescado (EPA más DHA), para administrar como suplemento. En Colombia la presentación comercial que contiene la mayor concentración EPA+DHA es de 720 mg.

Estudios observacionales no han sido tan contundentes en demostrar reducción de eventos cardiovasculares con

el uso de ácidos omega-3 procedentes de vegetales, aunque un estudio clínico aleatorizado controlado mostró una significativa RRR de eventos coronarios de 28% entre los que consumían 2.9 g/día de ácido alfa-linolenico comparado con placebo, pero menor RRR cuando se comparó con el grupo que consumía aceite de pescado a dosis de 1.8 g/día (44). La Asociación Americana del Corazón (AHA), recomiendan el consumo de omega-3 procedente de vegetales pero en forma de alimentos (45).

Con respecto al consumo de peces, los estudios observacionales han sido contradictorios en los resultados sobre disminución de eventos cardiovasculares; aunque un meta-análisis de estudios aleatorios, controlados muestra una significativa RRR para mortalidad total en el grupo con un percentil mayor de consumo de pescado comparado con el de menor consumo (46). La actual recomendación de la AHA y otras instituciones, es incentivar un alto consumo de peces que contengan alto contenido de omega-3 en personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular o de prevención primaria (45, 47-49).

Resultados más favorables han sido demostrados con el uso de aceite de pescado en forma de cápsulas con alto contenido de EPA y DHA, para suministrar como suplemento. Una significativa RRR entre 20 y 29% en mortalidad total, de origen coronario o por muerte súbita en pacientes con previa enfermedad coronaria (prevención secundaria), se ha demostrado entre pacientes que consumieron aceite de pescado en dosis entre 850-1.800 mg/día durante 1 a 3.5 años, comparado con placebo (44, 50, 51). El meta-análisis comentado previamente (46), analiza pacientes con antecedente de enfermedad coronaria, que consumían aceite de pescado en forma de cápsulas, comparado con un grupo placebo y muestra que el consumo de omega-3 presenta una significativa RRR de mortalidad total, por enfermedad coronaria y por muerte súbita entre 20 y 28% (46). Una revisión sistemática encuentra además que son las estatinas y los ácidos omega-3 los que mayor disminución en la mortalidad han demostrado (48). Varios estudios explican la disminución en la mortalidad por un efecto antiarrítmico. Apoya la disminución de arritmias con el uso de EPA-DHA a dosis altas, un estudio clínico en pacientes con cardio-desfibrilador implantable (52) sometidos un grupo, a dosis de 2.6 g/día de cápsulas de aceite de pescado y el otro grupo, a placebo de cápsulas de aceite de oliva. Una significativa RRR en taquicardia ventricular y fibrilación ventricular se observó en el grupo de intervención, tanto en el análisis de intención de tratar como en el grupo que tomó el omega-3 durante un año (52). La recomendación actual es dar suplemento de 1 a 3 g/día de EPA-DHA a pacientes con enfermedad coronaria, buscando disminución en mortalidad por efecto antiarrítmico, asociado a la medicación establecida para enfermedad coronaria (aspirina/clopidogrel, IECA/

ARAII, hipolipemiente, beta-bloqueador, espirolactona si se requiere) (45, 47-49).

En diabéticos el suplemento de omega-3 a dosis entre 3 a 8 g/día, han mostrado disminución de los TG entre el 15-30% sin efecto sobre el HDL-c o la A1C y leve incremento en el LDL-c (53)

Varias explicaciones se han dado para explicar el beneficio de los omega-3. El efecto antiarrítmico es el de mayor evidencia a dosis de 1 a 2 g/día de EPA-DHA. Los demás beneficios se han demostrado pero a dosis altas de omega-3: efecto sobre endotelio, antitrombótico, antiinflamatorio, sobre el tromboxano 2, disminución de la resistencia a la insulina, leve antihipertensivo, sobre moléculas de adhesión e hipotrigliceridémico (tomado de revisiones 45,54-57).

Referencias

1. Cholesterol Treatment Trialist's Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;**366**:1267-1278
2. National Cholesterol Education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III). Third report of the NCEP final report. *Circulation* 2002;**106**:3143-3421.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, et al. Implications of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;**110**:227-239.NCEP 2001
4. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;**24**:1601-1610
5. Austin MA, et al. *Circulation* 1990;**82**:495-TG y LDL p y d
6. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002;**90**:221-291
7. Frick MH, Haapa K, 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**:1237-1245
8. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. (Va-HIT). *N Engl J Med* 1999;**341**:410-418
9. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL-c and reducing tryglicerides in patients with CHD:The bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;**102**:21-27
10. Keech A, Simes RJ, Barter P, FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study):randomized controlled trial. *Lancet* 2005;**166**:1849-1861
11. Manninen V, Tenkanen L, et al. Joint effects of serum triglycerides and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease in the HHS. *Circulation* 1992;**85**:37-45
12. Tenkanen L, Mantari M, et al. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil: experience from the HHS. *Circulation* 1995;**92**:1779-1785
13. Tenkanen L, Manttari M, Kovaneb PT, et al. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia:an 18 year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 2006;**166**:743-748
14. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL-c: the Veterans Affairs HDL intervention Trial (Va-HIT). *Diabetes Care* 2003;**26**:1513-1517
15. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs HDL intervention trial (Va-HIT). *Arch Intern Med* 2002;**162**:2597-2604

16. **Tenenbaum A, Fisman EZ, Boyko V, et al.** Attenuation of progression of insulin resistance in patients with coronary artery disease by bezafibrate. *Arch Intern Med* 2006;**166**:737-741
17. www.accordtrial.org/public/index.cfm
18. **Staels B, Fruchart J.** Therapeutic roles of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Diabetes* 2005;**54**:2460-2470
19. **Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JP, et al.** Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:185-197
20. **Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, et al.** Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *Pharmacol Exp Ther* 2002;**301**:1042-1051
21. **Kannel WB.** Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;**76**:69C-77C
22. **Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, et al.** Prevalence of risk factors in men with premature CAD. *Am J Cardiol* 1991;**67**:1185-1189
23. **Rosenson RS.** Low high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: risk reduction with statin therapy. *Am Heart J* 2006;**151**:556-563
24. **Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al.** Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;**256**:2835-2838
25. **Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al.** High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990;**131**:32-47
26. **Lamarche B, Despres JP, Moorjani S, et al.** Tryglicerides and HDL-c as risk factors for ischemic Heart disease. Results from the Quebec Cardiovascular study. *Atherosclerosis* 1996;**119**:235-245
27. **Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al.** Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without pre-existing cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1990;**322**:1700-1707
28. **Vega GL, Grundy SM.** Low HDL as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996;**7**:209-216
29. **Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC.** Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 2002;**90**:22i-29i
30. **Franceschini G, Sirtori CR, Capurso AII, et al.** A-1Milano apoprotein. Decreased HDL-c levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family. *J Clin Invest* 1980;**66**:892-900
31. **Shah PK, Yana J, Reyes O, et al.** Apo A-1Milano mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein-deficient mice. *Circulation* 2001;**103**:3047-3050
32. **Nissen SE, Tsunada T, Tuzcu EM, et al.** Effect of recombinant Apo A-I milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;**290**:2292-2300
33. **Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL, et al.** Influence of low HDL on progression of CAD and response to fluvastatin therapy. *Circulation* 1999;**99**:736-743
34. **Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al.** Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, pravastatin in achieving lipid goals: Results from the STELLAR trial. *Am J Cardiol* 2003;**92**:152-160
35. **Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, et al.** Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The Asteroid trial. *JAMA* 2006;**295**:1556-1565
36. The Coronary Drug Project (CDP): Clofibrate and niacin in CHD. *JAMA* 1975;**231**:360-381
37. **Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al.** CDP: fifteen year mortality in CDP patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;**8**:1245-1255
38. **Canner PL, Furberg, Terrin ML, et al.** Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the CDP). *Am J Cardiol* 2005;**95**:254-257
39. **Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, et al.** Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass graft CLAS. *JAMA* 1987;**257**:3233-3240
40. **Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al.** Regression of CAD as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *FATS N Engl J Med* 1990;**323**:1289-1298
41. **Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al.** Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for prevention of coronary disease. *HATS. N Engl J Med* 2001;**345**:1583-1592
42. **Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al.** Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2. A double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;**110**:3512-3517
43. **Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ.** ARBITER 3: atherosclerosis regression during open-label continuation of extended-release niacin following ARBITER 2. *Circulation* 2005;**112**:abstract 943
44. **Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, et al.** Randomized, double blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: The Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;**11**:1485-1495
45. **Kris-Etherton Pmarris WSApple LJ, et al.** AHA Scientific Statement. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;**106**:2747-2757
46. **Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, et al.** N-3 polyunsaturated fatty acids in CHD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;**112**:298-304
47. **AHA Scientific Statement. Letcher B, Berra K, Braun LT, et al.** Managing abnormal blood lipids. *Circulation* 2005;**112**:3184-3209
48. **Studer M, Matthias B, Leinsmentoll B, et al.** Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. *Arch Intern Med* 2005;**165**:725-730
49. **Ob R.** Practical applications of fish oil in primary care. *J Am Board Fam Pract* 2005;**18**:28-36
50. **Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al.** Effects of changes in fat fish and fibrate intakes on death and myocardial infarction. DART trial. *Lancet* 1989;**2**:757-761
51. **GISSI prevenzione Investigators.** Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction. *Lancet* 1999;**354**:447-455
52. **Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al.** Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005;**112**:2762-2768
53. **Solano MP, Goldberg RB.** Management of dyslipidemia in diabetes. *Cardiology in review* 2006;**14**:125-135
54. **Ismail HN.** The role of omega-3 fatty acids in cardiac protection: an overview. *Frontier in Bioscience* 2005;**10**:1079-1088
55. **Harris WS.** Extending the cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Current Atherosclerosis Reports* 2005;**7**:375-380
56. **Harper CR, Jacobson TA.** Usefulness of omega-3 fatty acids and the prevention of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1521-1529
57. **Wolfe ML, Vartanian SF, Ross JL, et al.** Safety and effectiveness of niacin when added sequentially to a statin for treatment of dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2001;**87**:476-479
58. **Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, et al.** Long-term safety and efficacy of a once daily nicotinic acid/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;**89**:672-678.