

Control del colesterol en pacientes con factores de riesgo: objetivos terapéuticos

Resumen de la ponencia presentada por el:

Dr. Pedro Mata

Clínica de Lípidos. Servicio de Medicina Interna de la Fundación Jiménez Díaz.
Madrid

Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo

El modelo clásico de la aterogénesis se basaba en la formación de una placa de ateroma, que permanecía en estado asintomático durante un periodo de meses o años, hasta que su crecimiento producía una obstrucción que propiciaba la aparición de sintomatología, generalmente en forma de angina estable, siendo esta situación relativamente fácil de diagnosticar (figura 1). Por el contrario los conocimientos actuales nos han aportado una nueva perspectiva, un nuevo paradigma basado en la aparición de fenómenos sobre placas pequeñas, que tienen un alto contenido lipídico lo que las hace muy vulnerables, pudiendo aparecer fisuras que dan lugar a trombos, con la consecuente aparición de clínica de

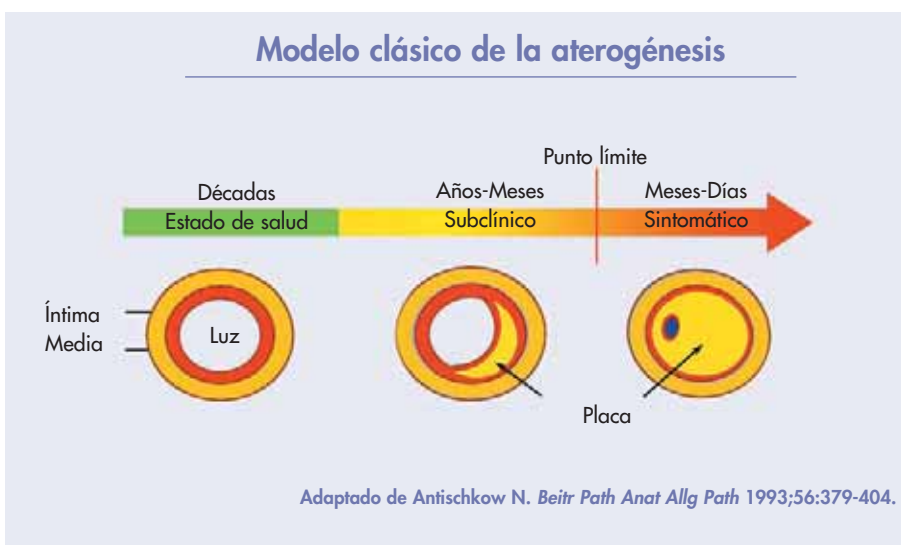


Fig. 1. Modelo clásico de la aterogénesis.

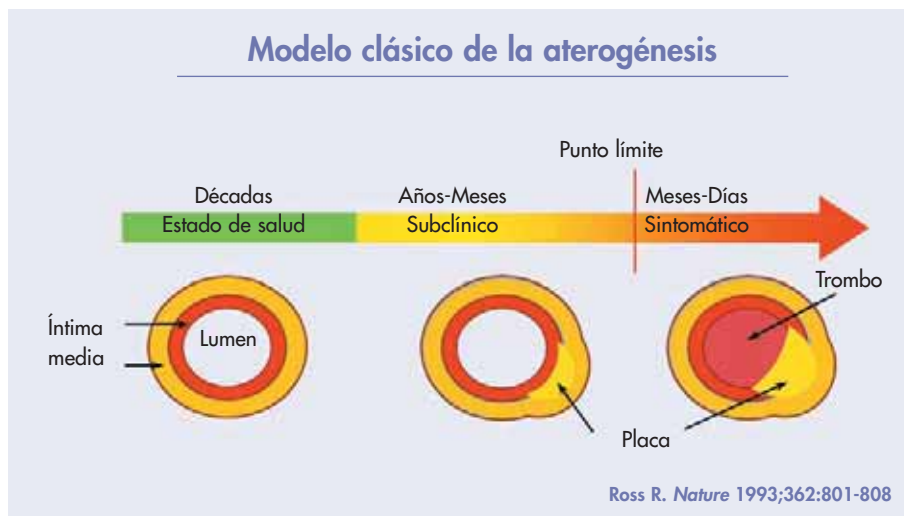


Fig. 2. Nuevo paradigma de la aterogénesis.

forma abrupta, con un menor periodo de enfermedad asintomática, este último fenómeno es el implicado en la aparición de angina estable y responsable de eventos de muerte súbita, siendo más complicado su diagnóstico (figura 2).

Parte de las bases que sustentan el desarrollo de estrategias preventivas para la enfermedad cardiovascular se pueden apreciar en los dos modelos anteriormente mencionados, pues por una parte la ateromatosis se desarrolla de forma silente durante años al mismo tiempo que la muerte por enfermedad cardiovascular puede ser súbita. De ello se desprende el beneficio de intentar conocer qué pacientes son de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y quiénes pueden presentar estos eventos de forma súbita.

Para desarrollar estos programas predictivos se deben conocer con precisión los factores de riesgo implicados y, si bien se debe hacer un abordaje global de ellos, también es necesario destacar por su principal contribución a la enfermedad cardiovascular las alteraciones lipídicas y el hábito tabáquico (estos dos factores de riesgo mostraron en el estudio INTERHEART ser los responsables del 66% del riesgo atribuible poblacional para el desarrollo de un infarto agudo de miocardio).

Son múltiples los avances realizados sobre el conocimiento de la enfermedad cardiovascular, y muchos de ellos versan sobre los lípidos como muestra la figura 3. Ya inicialmente se verificó de forma experimental que sin colesterol no hay formación de placa de ateroma, con multitud de estudios posteriores que han

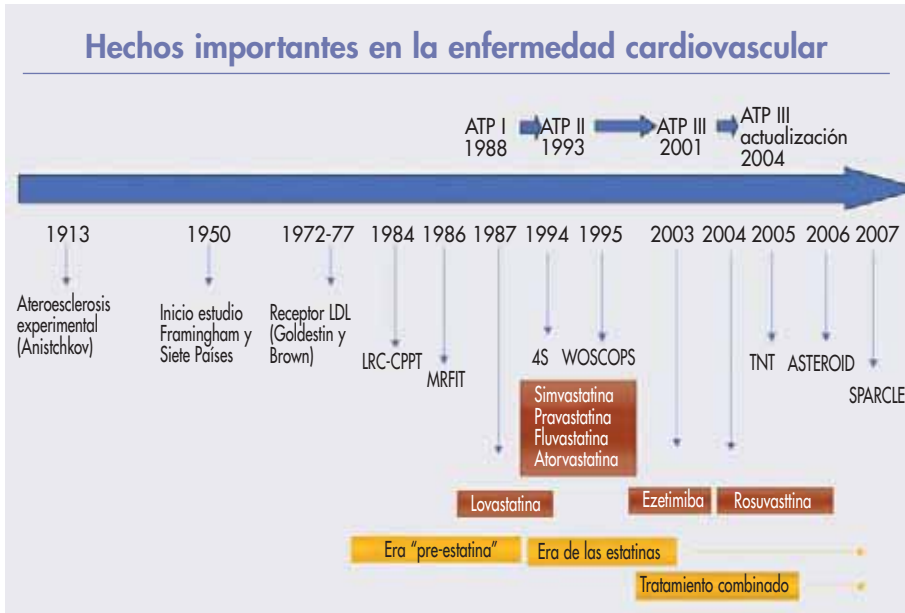
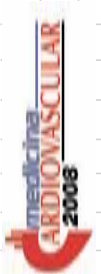


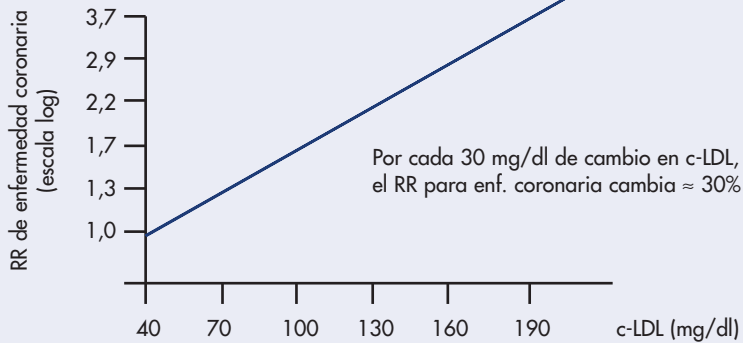
Fig. 3. Hechos importantes en la enfermedad cardiovascular.

mostrado que, a mayor reducción del colesterol, mayor es la disminución del riesgo cardiovascular obtenida (esta pluralidad de estudios han mostrado este beneficio tanto en prevención primaria como en secundaria, teniendo como aproximación que una reducción del colesterol LDL de 30 mg/dl implica una reducción del 30% del riesgo relativo de enfermedad coronaria (figura 4).

Como estrategias convencionales para la estimación y manejo del riesgo cardiovascular contamos con la aplicación de las escalas implementadas por diferentes sociedades, generalmente basadas en la contabilización de los factores de riesgo existentes o en la presencia de enfermedad, concluyendo en unos grupos de riesgo, según los cuales el manejo terapéutico difiere en cuanto a medidas y objetivos. Sirva como ejemplo la figura 5, tabla que muestra los diferentes grupos de riesgo establecidos por el tercer reporte del panel de expertos del *National Cholesterol Education Program (NCEP)*, con unos objetivos específicos para cada uno de ellos en cuanto a niveles de colesterol LDL y los niveles del mismo a partir de los cuales se realiza tratamiento con medidas como la dieta o el ejercicio y los dinteles que nos indican la necesidad de iniciar tratamiento farmacológico. Apréciase cómo en esta tabla se queda reflejada la continua evidencia acerca del beneficio de obtener niveles cada vez más bajos de colesterol, pues se establecen como opcionales unos niveles de LDL-col por debajo de



Relación entre c-LDL y riesgo relativo de enfermedad coronaria



Circulation 2004;110:227-239.

Fig. 4. Relación entre c-LDL y riesgo relativo de enfermedad coronaria.

Riesgo	Objetivo c-LDL	Dieta	Fármacos
Alto riesgo EC o Equivalente coronario*	< 100	≥ 100	≥ 130
Muy alto riesgo **	< 70	≥ 100	≥ 100
Riesgo moderado-alto 2 o más FRCV (Riesgo 10-20%)	< 130	≥ 130	≥ 130
Riesgo moderado-bajo 2 o más FRCV (Riesgo < 10%)	< 130	≥ 130	≥ 160
Bajo riesgo	< 160	≥ 160	≥ 190

(*) Equivalente coronario: otras formas de aterosclerosis; diabetes mellitus; riesgo ≥ 20% a 10 años (*JAMA* 2001;285:2486-2497). (**) Paciente con enfermedad cardiovascular junto a múltiples FRCV (DM), o FR graves y no controlados. *Circulation* 2004;110:227-239.

Fig. 5. Indicación de tratamiento basado en C-LDL. ATP III.

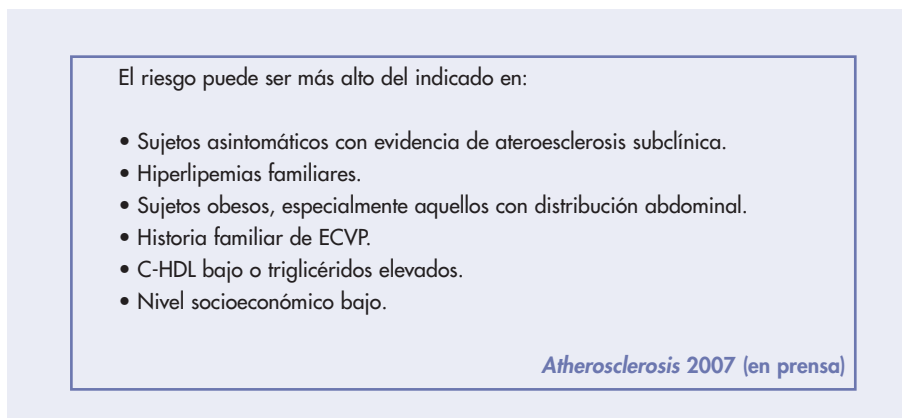


Fig. 6. Estimación del riesgo CV mediante SCORE.

70 mg/dl para grupos de pacientes de muy alto riesgo. La utilización de estas tablas de estratificación son una herramienta de gran utilidad para el clínico pues le aportan herramientas de estandarización de manejo, pero no por ello debe prescindirse de la individualización del riesgo de cada paciente.

La enfermedad cardiovascular es un proceso multifactorial, por ello para la determinación o cálculo del riesgo cardiovascular se emplean un conjunto de factores de riesgo que reflejen lo mejor posible esa pluralidad de factores intervinientes; según la guía o escala empleada se incluirán conjuntos diferentes de factores y con las actualizaciones se añaden nuevos factores acorde con los nuevos conocimientos existentes, pero es destacable que existen elementos o factores que no se asumen para el cálculo cardiovascular (por ser de difícil valoración o porque la utilización de todos ellos complicaría la estimación) y por ello sujetos que presenten estas circunstancias excluidas podrían tener un riesgo cardiovascular mayor al calculado (en la figura 6 se aprecian algunos de estos elementos mencionados).

El objetivo primordial de estas escalas o medidas es la de hallar a aquellos sujetos que tienen un alto riesgo cardiovascular y así poder incidir sobre ellos con las medidas de prevención adecuadas, con lo que poder detener la progresión o inducir regresión de la enfermedad aterosclerótica, con la consecuente disminución del riesgo de manifestaciones clínicas. Pero en numerosas ocasiones la dificultad para aplicar esta prevención primaria radica en que el riesgo cardiovascular es un *continuum* y las personas asintomáticas pueden tener enfermedad aterosclerótica (recuérdese el mecanismo de la enfermedad aterogénica explicada en la figura 2).

CONTROL DE LA DISLIPEMIA EN BASE AL RIESGO

Son muchas las propuestas planteadas para mejorar la prevención cardiovascular; mejorar la identificación de los sujetos de alto riesgo, mejorar la detección de sujetos asintomáticos con enfermedad aterosclerótica mediante técnicas no invasivas, intervenciones más tempranas sobre el colesterol LDL, etcétera.

Control del colesterol en pacientes con enfermedad vascular clínicamente documentada: objetivos terapéuticos

Resumen de la ponencia presentada por el:

Dr. Alfonso Castro-Beiras

Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Juan Canalejo. La Coruña

Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo

La finalidad de la prevención secundaria en la enfermedad cardiovascular radica en disminuir la incidencia de nuevos episodios con lo que se pretende mejorar o al menos mantener la calidad de vida del paciente y disminuir la mortalidad atribuible a su proceso cardiovascular. Para lograr estos objetivos se debe evitar la formación de nuevas placas de ateroma, estabilizar las ya existentes y evitar fenómenos trombóticos.

Son múltiples los trabajos que han demostrado en prevención secundaria cómo la reducción progresiva de niveles de colesterol LDL producía mejorías pronósticas adicionales al descender la presencia de nuevos eventos cardiovasculares (figura 1).

Dentro de todos estos trabajos algunos merecen especial atención:

PROVE-IT TIMI 22

Este ensayo clínico fue realizado sobre más de 4.000 pacientes que habían padecido un síndrome coronario agudo en los diez días previos a su inclusión, recibiendo el tratamiento estándar para esta entidad aleatorizando el tratamiento con estatinas entre recibir pravastatina 40 mg al día o atorvastatina 80 mg al día; los objetivos a medir fueron mortalidad, episodios de infarto agudo de miocardio, angina documentada que requiriera hospitalización, revascularización o ictus.

Los resultados del PROVE-IT TIMI 22 se muestran en la figura 2, apreciándose que en el grupo que recibió tratamiento con atorvastatina 80 mg al día se logra una mayor reducción de los niveles de colesterol LDL (49% contra el 21% del grupo de pravastatina) y esta diferencia ya se observa de forma precoz a los treinta días de tratamiento. Esto se refleja en una reducción tanto de la mortalidad por todas las causas como en el *end-point* combinado de eventos mortales y no mortales para el grupo de tratamiento con atorvastatina con respecto a la

Ensayos en prevención secundaria

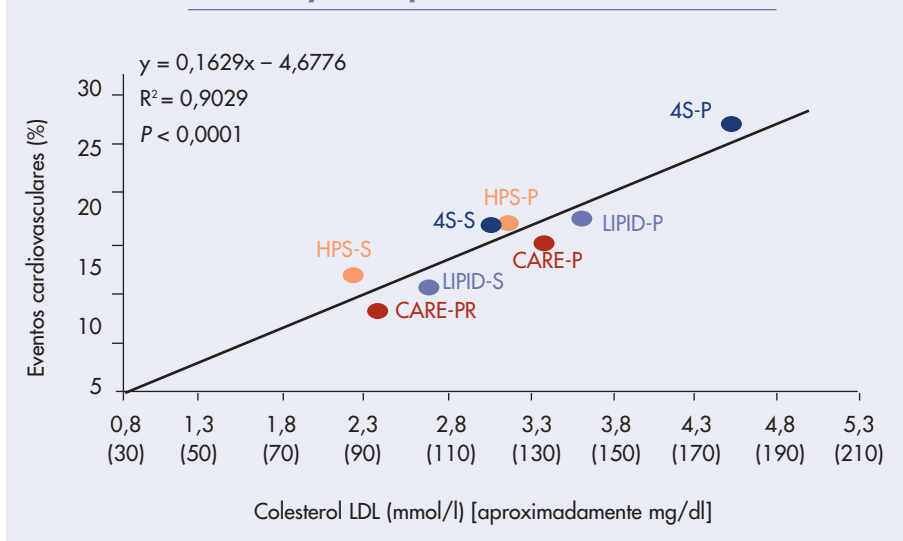


Fig. 1. CV Beneficios de reducir C-LDL en prevención secundaria.

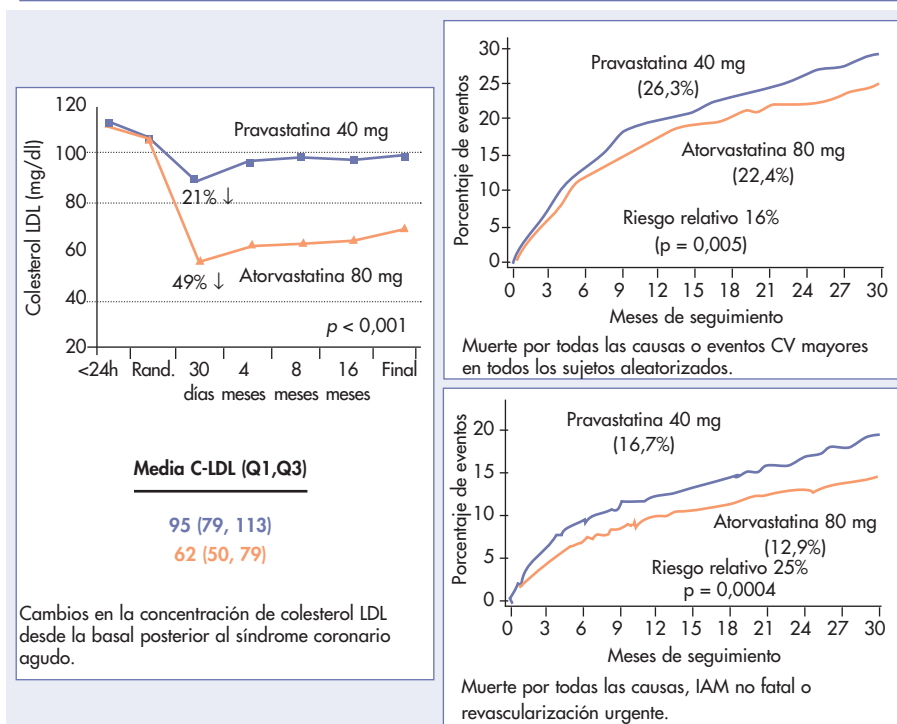


Fig. 2.



pravastatina. En cuanto a la seguridad del empleo de estatinas a dosis altas, el grupo de atorvastatina 80 mg día presentó una mayor frecuencia de elevación de las encimas hepáticas, pero sin mayor incidencia de eventos adversos hepáticos graves (si bien debe entenderse que en el ensayo fueron retirados pacientes con hepatopatía de base o con factores que les predispusieran a un mayor daño hepático, por lo que deben emplearse dosis altas seleccionando a los pacientes y monitorizando el daño hepático).

TNT

En el estudio TNT fueron utilizados pacientes de menor riesgo cardiovascular, cuyo criterio de inclusión era el de presentar cardiopatía isquémica estable, implantando dos grupos, uno con tratamiento de 10 mg al día de atorvastatina y otro con 80 mg al día, y cuyo *end point* principal era la presencia de eventos cardiovasculares mayores.

En los resultados de este ensayo se apreció una reducción significativamente mayor de los niveles de colesterol total y LDL y de triglicéridos a favor del grupo de 80 mg día de atorvastatina y, si bien no se tradujo por una reducción de la mortalidad global, sí aparecieron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de revascularizaciones y tasa de reinfartos, obteniéndose un NNT (número de pacientes necesario de tratar para prevenir un evento) de 30 en los cinco años de duración del ensayo.

IDEAL

El estudio IDEAL trataba de esclarecer si una mayor reducción del colesterol LDL en la prevención secundaria aportaría un mayor beneficio cardiovascular, para ello comparó en pacientes con un infarto agudo de miocardio (IAM) el tratamiento de simvastatina 20 mg al día con respecto a atorvastatina a dosis máxima de 80 mg día, valorando la aparición de eventos coronarios mayores como objetivo principal de estudio en un seguimiento de 4,8 años, apreciándose una reducción de la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares en el grupo tratado con 80 mg de atorvastatina al día.

Los resultados de estos tres ensayos y los de otros muchos adicionales han terminado concluyendo que, a mayor reducción del colesterol LDL (C-LDL), mayor beneficio cardiovascular en la prevención secundaria, siendo seguro alcanzar cifras inferiores a los 70 mg/dl de C-LDL.

Respecto al patrón temporal del tratamiento hipolipemiante, ensayos como el MIRACLE o el propio PROVE-IT han demostrado que el beneficio de la reducción del C-LDL se aprecia de forma temprana ya en las primeras semanas (figura 3), por lo que se recomienda comenzar el tratamiento con estatinas lo más precozmente posible.

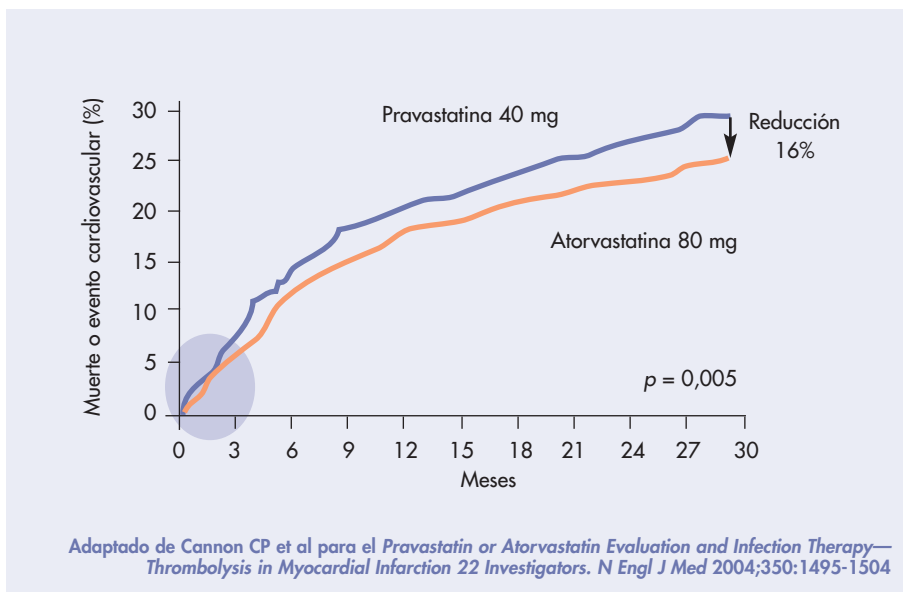


Fig. 3. En PROVE-IT, separación de curvas en 30 días.

Aparte de la actuación sobre el C-LDL en la prevención secundaria, también se han propuesto medidas sobre el colesterol HDL (C-HDL), lo cual se fundamenta en los hallazgos en diferentes estudios de que, para un mismo nivel de C-LDL en prevención secundaria, existe un mejor pronóstico cardiovascular a mayores niveles de C-HDL. No obstante, los trabajos existentes hasta la fecha con moléculas como el torcetrapib, capaces de elevar los niveles de C-HDL, no han demostrado una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares, por lo que no existen evidencias suficientes por el momento sobre este área, precisando de estudios futuros que esclarezcan la posible aplicabilidad que pueda tener en las estrategias de prevención secundaria.

Todos estos datos y resultados se ven reflejados en las recomendaciones pautadas por las guías clínicas, sirva como ejemplo la actualización del año 2006 de la guía propuesta por el Colegio Americano de Cardiología y por la Asociación Americana de Corazón (ACC/AHA). En estas guías se pauta para la prevención secundaria de pacientes con enfermedad coronaria u otras expresiones clínicas de aterosclerosis la necesidad de niveles de C-LDL inferiores a 100 mg/dl (nivel de evidencia IA), pareciendo razonable el tratar de alcanzar niveles por debajo de los 70 mg/dl (evidencia IIA) principalmente en los sujetos de muy alto riesgo. Dentro de las directrices de esta guía se incluye la recomendación de iniciar tra-

tamiento farmacológico cuando el nivel de C-LDL es mayor de 100 mg/dl, pudiendo realizarse asociaciones farmacológicas si no se logra reducir este nivel. También se recomienda en caso de cifras elevadas de triglicéridos (entre 200 y 500 mg/dl) obtener cifras de colesterol no HDL inferiores a 130 mg/dl (pareciendo razonable tratar de alcanzar cifras inferiores a 100 mg/dl, principalmente en sujetos de muy alto riesgo).

Abordaje clínico del paciente con dislipemia combinada

Resumen de la ponencia presentada por el:

Dr. Xavier Pintó

Unidad de Lípidos y Aterosclerosis. Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

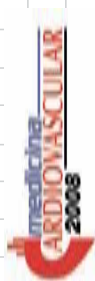
Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo

Un primer paso en el abordaje del paciente con dislipemia combinada radica en el diagnóstico. A este nivel se deben cumplimentar dos acciones, la primera es la correcta valoración de factores desencadenantes o agravantes que pudieran causar una dislipemia secundaria (como, por ejemplo, el hipotiroidismo, un síndrome nefrótico, la diabetes mellitus descompensada o la toma de determinados fármacos como los glucocorticoides y los diuréticos) y, en segundo lugar, se incluirá la valoración de una posible dislipemia primaria (hiperlipemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia familiar con hipertrigliceridemia o superposición de trastornos).

Posteriormente al diagnóstico debe aplicarse una graduación de riesgo cardiovascular a nuestro paciente. Consideraremos directamente de alto riesgo a aquellos pacientes que presenten antecedentes de isquemia o situaciones clínicas que supongan un equivalente al evento cardiovascular y a aquellos que padezcan una hiperlipemia mixta primaria. Para el resto de pacientes puede aplicarse alguna de las diferentes ecuaciones de riesgo existentes para obtener el riesgo cardiovascular de cada individuo. Este paso es de gran trascendencia, pues los objetivos terapéuticos y las mediciones a aplicar variarán en dependencia del grupo de riesgo al que pertenezca el paciente.

Objetivos terapéuticos en las dislipemias combinadas

El objetivo primario en el tratamiento de las dislipemias combinadas es la reducción de los niveles de colesterol LDL (C-LDL), a excepción de cuando los niveles de triglicéridos superan los 500 mg/dl, en cuyo caso su reducción se convierte en objetivo primario. En la figura 1 pueden observarse los objetivos marcados para el C-LDL en dependencia del grado de riesgo cardiovascular, destacando la ausencia de un grupo de bajo riesgo pues no es esperable este nivel de riesgo en sujetos que presentan una dislipemia combinada.



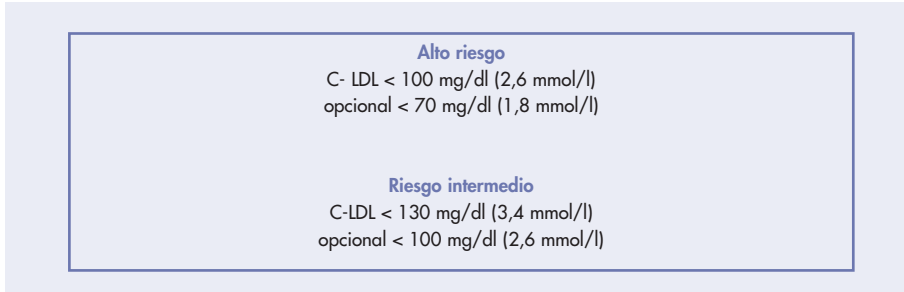


Fig. 1. Objetivo primario en la dislipemia combinada: C-LDL.

Como objetivo terapéutico secundario se encontraría el colesterol no HDL, que representa el colesterol total una vez eliminado el colesterol HDL. Este concepto vendría a englobar la totalidad de las moléculas aterógenas (figura 2), no sólo las de baja densidad (LDL) con predominio de contenido en colesterol, sino también aquellas ricas en triglicéridos (VLDL, VLDL_R e IDL).

Este parámetro (colesterol no HDL) ha demostrado en diferentes estudios epidemiológicos una correlación similar e incluso en algunos casos mayor con la morbilidad cardiovascular que el colesterol LDL.

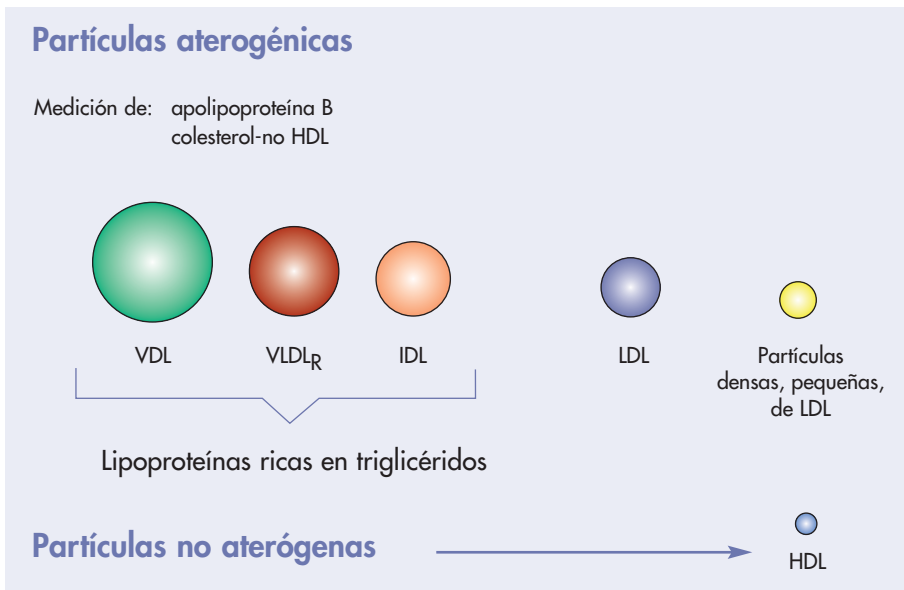


Fig. 2.

Los valores de referencia para el colesterol no HDL son el valor de C-LDL añadiendo 30 mg/dl, de tal manera que los objetivos de colesterol no HDL para los diferentes grupos de riesgo cardiovascular son los comentados para el C-LDL con esos 30 mg/dl añadidos (figura 3). La aplicación de este parámetro (colesterol no HDL como parámetro terapéutico es de especial interés en aquellos pacientes que presenten unos niveles de triglicéridos superiores a 200 mg/dl, pues es de esperar en ellos una mayor influencia de esas partículas aterógenas no LDL con componente alto en triglicéridos).

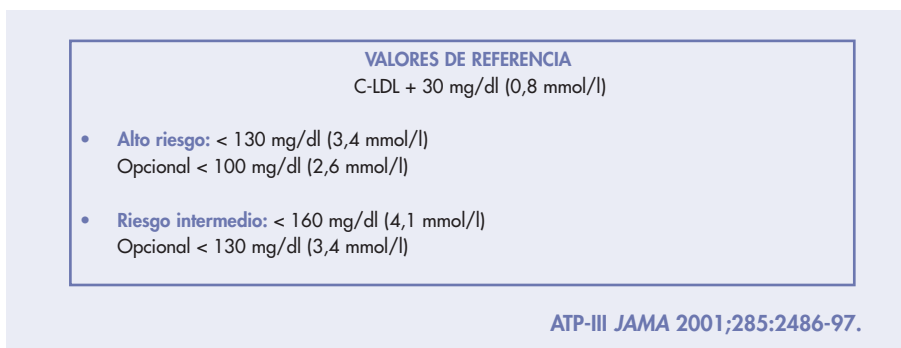


Fig. 3. Objetivo secundario: C-no HDL.

Por el contrario, otras sociedades, como la ADA (*American Diabetes Association*), prefieren utilizar como objetivo secundario en el control de las dislipemias combinadas un elemento de control compuesto por niveles de triglicéridos y C-HDL (figura 4), marcando un objetivo común para ambos sexos de niveles de triglicéridos por debajo de 150 mg/dl, mientras que para los niveles de C-HDL se buscan niveles por encima de 40 mg/dl en los hombres y superiores a 50 mg/dl en mujeres. Añadir que estas recomendaciones no están basadas en

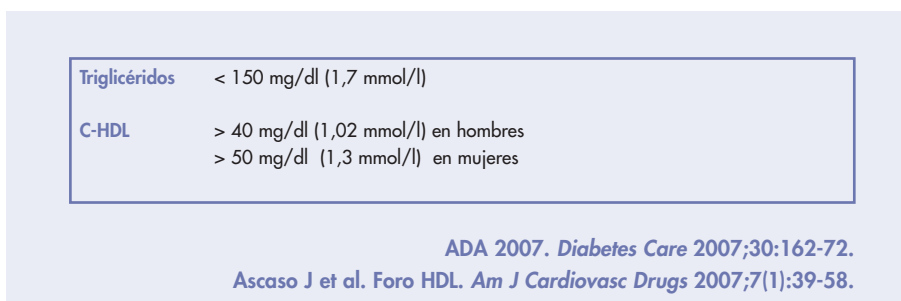


Fig. 4. Objetivo secundario: triglicéridos y c-HDL.

ningún estudio epidemiológico ni ensayos en grandes poblaciones que demuestren que la reducción de los triglicéridos o el aumento del C-HDL suponga un beneficio cardiovascular de forma independiente a la reducción del C-LDL.

Una vez acometida la fase diagnóstica, la estratificación del riesgo cardiovascular y la puntualización de los objetivos terapéuticos en base a dicho riesgo, se debe iniciar el tratamiento propiamente de la dislipemia combinada, en el cual encontraremos diferentes apartados:

1) Tratamientos mediante cambios en los hábitos de vida:

Diferentes medidas pueden producir un incremento en los niveles de C-HDL como, por ejemplo, abandonar el hábito tabáquico (5%), reducción del peso corporal (entre un 15 y un 20%) o la implementación de un régimen de actividad física periódico (entre un 5 y un 30%). El problema radica en que la implementación y adecuada adherencia de estas medidas en los pacientes resulta difícil, al igual que la medición de sus resultados.

De forma habitual, en los pacientes con riesgo intermedio se puede iniciar el tratamiento con la implantación de estas modificaciones en los hábitos de vida y esperar a ver su repercusión, mientras que en los sujetos de alto riesgo iniciaremos de forma conjunta a estas medidas el tratamiento farmacológico.

2) Tratamiento farmacológico:

Existen diferentes familias farmacológicas de potencial aplicabilidad en el tratamiento de las dislipemias combinadas; en la figura 5 se recogen algunas de ellas con los efectos desarrollados sobre el C-HDL, C-LDL y triglicéridos.

Hay que destacar que las estatinas son el grupo con mayor capacidad de reducir los niveles de C-HDL, disminuyendo también los triglicéridos (proporcionalmente al nivel de triglicéridos de base) y con capacidad para incrementar levemente las cifras de C-HDL (igualmente proporcional a los niveles basales de triglicéridos), por lo que ocupan actualmente el lugar de tratamiento de primera línea. El ácido nicotínico ocuparía el segundo lugar para la reducción de las cifras de C-LDL junto con las resinas, con el inconveniente de estas últimas de poder incrementar las cifras de triglicéridos, por lo que deben emplearse con cuidado. Otro principio de amplia difusión en el momento actual es la ezetimiba como asociación farmacológica, por su capacidad de incrementar la reducción del C-LDL y poder añadir también un descenso añadido de los triglicéridos.

El esquema de la terapia farmacológica en la dislipemia combinada queda reflejada en la figura 6. El fármaco a emplear inicialmente es una estatina. Si no se alcanzan los objetivos marcados para el riesgo cardiovascular de nuestro paciente se podrá añadir ezetimiba o una resina (hay que recordar que esta

Fármacos	Δ Triglicéridos	Δ C-LDL	Δ C-HDL	Posibles efectos secundarios
Estatinas	↓20-40 %	↓18-55 %	↑5-15 %	Miopatía, ↑ALT y ↑AST
Fibratos	↓40-60 %	↓20-15 %	↑15-25 %	Miopatía (Gem-fibro-estatina)
Niazina	↓30-50 %	↓5-↓25 %	↑20-30 %	Flushing, ↑ gluc. ALT y AST
Aceite de pescado 2-4 g/día EPA/DHE	↓30-50 %	↓5-↑10 %	↑5-10 %	Regusto a pescado Molestias digestivas

Fig. 5. Tratamiento farmacológico de la hiperlipidemia combinada.

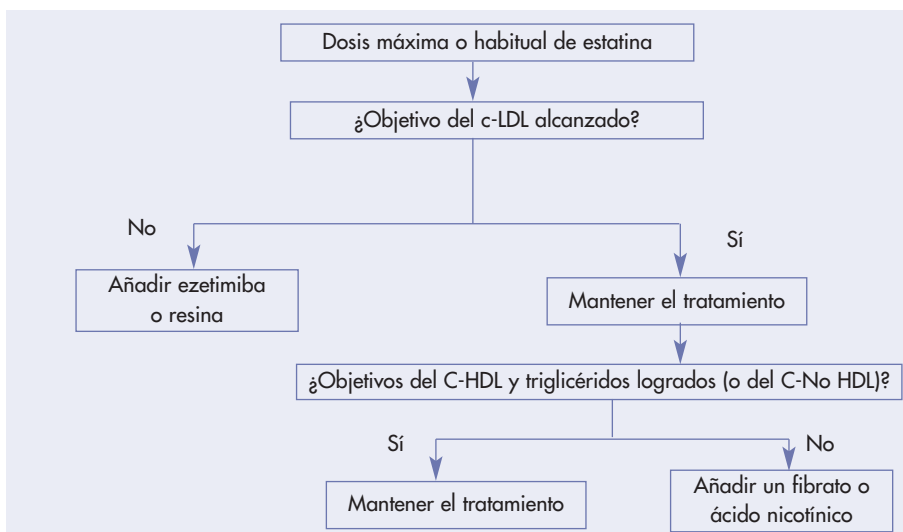
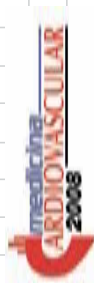


Fig. 6. Tratamiento de la dislipemia combinada.

familia puede incrementar los niveles de triglicéridos). En caso de alcanzar los niveles diana para el colesterol LDL puede plantearse la consecución de los objetivos secundarios, no siéndolo modificar el tratamiento si se ha logrado con la estatina en monoterapia, pero pudiendo añadir un fibrato o ácido nicotínico si no se han logrado cifras objetivo de HDL, triglicéridos o colesterol no HDL.



Respecto a las combinaciones farmacológicas, en la figura 7 se recogen las más habitualmente empleadas en las dislipemias combinadas.

Si lo que se desea es una combinación para obtener una mayor reducción de los niveles de C-LDL, la asociación a una resina de ezetimiba o a una resina es la que logra una mayor reducción porcentual, por delante de la asociación de estatina con esteroides vegetales. La asociación de una resina junto con un fibrato no logra una disminución importante del C-LDL pero, por el contrario, sí permite una reducción importante de las cifras de triglicéridos, existiendo el contratiempo para su utilización de la ausencia de ensayos clínicos que aseveren que dicha asociación logra una mejoría del pronóstico cardiovascular. Para solventar este problema habrá que esperar los resultados del estudio ACCORD que, dado su amplio tamaño muestral y que evalúa la incidencia de eventos coronarios y enfermedad cardiovascular sobre poblaciones con monoterapia con estatinas o con tratamiento combinado con fibrato, podrá esclarecer las posibles indicaciones de dicha asociación.

La posible asociación de fibratos y estatinas confiere un riesgo incrementado de miopatía y hepatopatía por sus mecanismos de acción. Su utilización racional y supervisada no ha producido un incremento de estos efectos secundarios en los sujetos pertenecientes a diferentes ensayos clínicos con respecto al control, si bien esta población suele estar seleccionada y sometida a una estricta vigilancia de supervisión pero, para evitar la posible aparición de estos efectos secundarios ante el tratamiento combinado de estatinas con fibratos, se recomienda adoptar una serie de medidas como verificar las funciones renal y tiroidea, evitar interacciones con otros fármacos, emplear inicialmente dosis bajas o medias de estatinas, usar preferentemente fenofibrato o bezafibrato (menor tasa de efectos adversos), monitorizar los niveles de CPK o la aparición de sintomatología muscular e instruir al paciente sobre los síntomas de posible aparición.

Otras factibles asociaciones de menor utilización y con menor nivel de evidencia científica sobre su beneficio son el uso conjunto de estatinas y ácido nicotínico (muy empleado en Estados Unidos, en España el ácido nicotínico no está comercializado) y los fibratos junto con ezetimiba (logra buenas reducciones de triglicéridos e incrementos del C-HDL, pero generalmente obtiene disminuciones insuficientes del C-LDL).

- **Indicación:** dislipemia que no se controla con monoterapia en el paciente de alto riesgo.
- **Principales combinaciones**
 - Estatina con fibratos
 - Estatinas con ácido nicotínico
 - Fibratos con ezetimiba
 - Estatinas con ácidos grasos omega-3
 - Fibratos y resinas

Fig. 7. Asociación de fármacos hipolipemiantes en la hiperlipemia combinada.