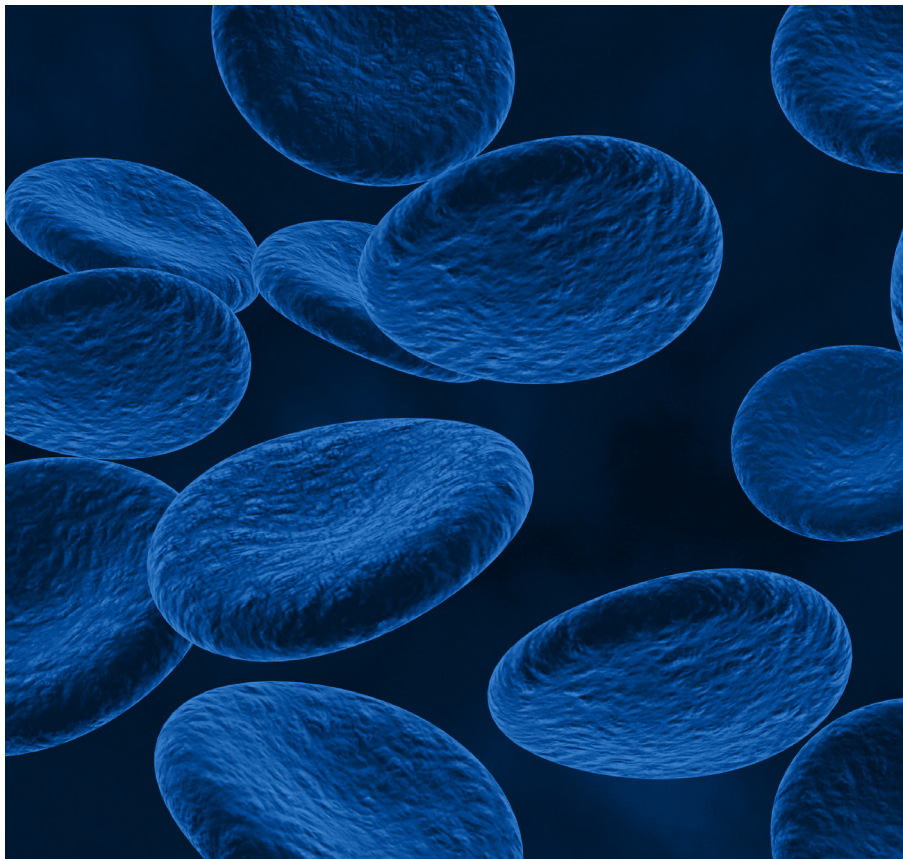


SALUD CARDIOVASCULAR



MEDICINA INTERNA

Coordinación científica:
José Luis Díaz Díaz

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2018 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L..

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.



Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group

SUMARIO

■ ACTUALIZACIÓN, **Colesterol LDL: cuanto más bajo y antes, mejor,** ■ 2

por **José Luis Díaz Díaz**

Según datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística en 2017 y referidos al año 2016, las enfermedades cardiovasculares se mantuvieron como la primera causa de muerte y hospitalización en España, con un 29,2 y un 13,7% sobre el total, respectivamente. En este sentido, se desconoce la utilidad biológica de las partículas lipoproteicas LDL y la evidencia indica que son posiblemente tóxicas y causales de enfermedades cardiovasculares. Reducir el cLDL como reflejo de dichas partículas a niveles al menos fisiológicos, y hacerlo de forma precoz, debe ser el objetivo en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

■ PUESTA AL DÍA ■ 10

Esta sección incluye breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector relacionados con el riesgo cardiovascular y los lípidos. En concreto en este número se realizan algunas interesantes observaciones sobre los estudios EARTH y DYSIS, se comenta la mejora de la adherencia a la terapia con estatinas y se habla de un posible efecto beneficioso de los fármacos antidiabéticos en la disfunción endotelial, la inflamación vascular y la aterosclerosis.

■ EN EL PUNTO DE MIRA ■ 14

Análisis infográfico del artículo de A. Vani y J.A. Underberg: "Lowering LDL-cholesterol and CV benefits: Is there a limit to how low LDL-C needs to be for optimal health benefits? *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Jun 8. doi: 10.1002/cpt.1133. [Epub ahead of print]

■ ENTREVISTA, **Jordi Mesa** ■ 17

El coordinador del siguiente número de *Salud Cardiovascular* nos da su experta opinión sobre algunos puntos referidos a las estatinas.

COMITÉ CIENTÍFICO

Vivencio Barrios, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid.

José Luis Díaz Díaz, Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Jordi Mesa, Servicio de Endocrinología, Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona.

COORDINACIÓN DE ESTE NÚMERO

José Luis Díaz Díaz, Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.



COLESTEROL LDL: CUANTO MÁS BAJO Y ANTES, MEJOR

José Luis Díaz Díaz

Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

■ INTRODUCCIÓN

Según datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística en 2017 y referidos al año 2016, las enfermedades cardiovasculares (ECV) se mantuvieron como la primera causa de muerte y hospitalización en España, con un 29,2 y 13,7% sobre el total, respectivamente^{1,2}, muchos de ellos de origen aterosclerótico³.

La aterosclerosis es un proceso patológico que afecta a arterias de mediano y gran calibre y que se origina con el paso de lipoproteínas al espacio subendotelial, su modificación mediada por inflamación y el depósito en la pared de los vasos, que constituyen la denominada estria grasa (lesión inicial). Podemos decir así, que sin lípidos (sin lipoproteínas) no hay aterosclerosis. Dicha lesión progresa con la edad y otros factores lesivos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo), y conduce a la fibrosis y la calcificación. Como resultado, la lesión crece hacia la luz vascular y compromete el flujo sanguíneo en situaciones de alta demanda, apareciendo síntomas característicos (angina de esfuerzo, claudicación intermitente, etc.). Por otro lado, las lesiones ateroscleróticas pueden sufrir accidentes agudos por hemorragia o rotura con trombosis arterial (aterotrombosis) que se traduce en accidentes cardiovasculares agudos (ictus, síndrome coronario agudo, etc.)⁴. En conjunto, todo ello constituye la ECV aterosclerótica (ECVA).

Autor de correspondencia:

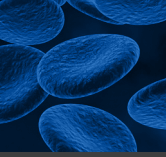
José Luis Díaz Díaz, Jose.Luis.Diaz.Diaz@sergas.es

■ LOS LÍPIDOS COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Los lípidos son moléculas muy heterogéneas que comparten como característica común su insolubilidad en un medio acuoso; forman parte de las membranas celulares y participan en funciones de depósito energético, hormonal y señalización celular. Atendiendo a su composición, se clasifican en lípidos simples (ácidos grasos, acilgliceroles, ceras, prostaglandinas e isoprenoides) y lípidos complejos (fosfolípidos y esfingolípidos).

El colesterol es un isoprenoide que forma parte de las membranas celulares y que actúa como precursor de sales biliares, vitamina D, hormonas sexuales y corticoides. La mayor parte del colesterol que contiene el organismo es sintetizado prácticamente por todas las células, y la enzima limitante de dicho proceso es la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa). El colesterol no puede ser metabolizado (no es combustible) y puede ser tóxico para la célula, por lo que su síntesis se halla sujeta a la cantidad de colesterol intracelular, regulada a su vez por la cantidad que incorpora de las lipoproteínas plasmáticas mediante el receptor de lipoproteínas de baja densidad (RLDL) y de la cantidad que es capaz de esterificar para el depósito intracelular (no tóxico). Cualquier mecanismo que ocasione un aumento de la captación celular de colesterol vía RLDL disminuirá las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y aumentará la concentración intracelular de colesterol, disminuyendo su síntesis celular, y viceversa⁵⁻⁷.

Las lipoproteínas son estructuras esféricas subcelulares desarrolladas para el transporte de lípidos insolubles en la circulación sanguínea. Están compuestas por una cubierta polar —que contiene apolipoproteínas, fosfolípidos y



colesterol libre— y por un núcleo, en el que se hallan los elementos hidrofóbicos (ésteres de colesterol y triglicéridos). Mediante ultracentrifugación y otras técnicas se ha conseguido aislar cinco clases de lipoproteínas plasmáticas que varían en tamaño, densidad y composición y que son: quilomicrones (QM), partículas VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), partículas IDL (lipoproteínas de densidad intermedia)⁸, LDL (lipoproteínas de baja densidad) y HDL (lipoproteínas de alta densidad). Con el conocimiento actual se sabe que el metabolismo de dichas lipoproteínas se desarrolla en tres rutas metabólicas (lípidos exógenos, lípidos endógenos y transporte reverso). La ruta de los lípidos exógenos aporta combustible (triglicéridos) a partir de la dieta mediante los QM (sintetizados a nivel intestinal) que, a su paso por el torrente circulatorio, van cediendo ácidos grasos a los tejidos, resultando partículas remanentes que se absorben por el hígado. La ruta de los lípidos endógenos, a través de las VLDL de síntesis hepática, garantiza el transporte de energía (triglicéridos) en períodos de ayuno a tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo) para su utilización o almacenamiento. A medida que las VLDL van cediendo ácidos grasos, disminuye su tamaño, aumenta su densidad y contenido relativo en colesterol y se transforman progresivamente en IDL y LDL, que finalmente son captadas mayoritariamente por el hígado u otras células, mediante el RLDL. Por último, el transporte reverso, que se inicia con la síntesis de partículas HDL nativas y que a su paso por los tejidos irán aceptando colesterol (especialmente de macrófagos subendoteliales) para, finalmente, cederlo al hígado para su reutilización (síntesis de lipoproteínas) o eliminación (sales biliares). Se consideran partículas aterogénicas las de menor tamaño; eso es, algunos remanentes de QM, las VLDL más pequeñas, las IDL y, sobre todo, las LDL^{9,10}. Por el contrario, se aceptaba que las HDL eran antiaterogénicas; aunque hoy se sabe que, más que su cuantía o su contenido en colesterol, lo más importante es su funcionalismo¹¹.

A tenor de lo visto —para poder cuantificar el riesgo cardiovascular asociado a los lípidos y evaluar de forma precisa las medidas terapéuticas adoptadas— se deberían analizar las lipoproteínas plasmáticas, algo que desgraciadamente pertenece al campo de la investigación y no está al alcance, por su complejidad y coste, de la actividad clínica rutinaria. En la mayoría de los centros de nuestro entorno, el denominado “perfil lipídico” incluye el análisis sanguíneo —mediante procedimientos estandarizados y a menudo automatizados— de colesterol total (CT), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos. Como método rutinario para la medición del cLDL se utiliza la fórmula de Friedwald ($cLDL = CT - cHDL - \text{triglicéridos} / 5$), que pierde precisión y validez con una

hipertrigliceridemia mayor de 400 mg/dL, en cuyo caso deben usarse métodos directos^{12,13}. Cuando se mide el CT, o los triglicéridos plasmáticos, se está midiendo el contenido en las lipoproteínas circulantes, sean o no aterogénicas. Cuando se mide el cLDL nos aproximamos bastante al capital de partículas aterogénicas circulantes, aunque no damos cuenta de todas. Por eso se han buscado mediciones más ajustadas al valor aterogénico de las lipoproteínas circulantes como el colesterol no-HDL ($CT - cHDL$) o el colesterol remanente ($CT - cLDL - cHDL$). Además, la cuantificación de apolipoproteína B (Apo B) está al alcance de muchos centros y, dado que cada partícula de VLDL, IDL y LDL contiene una molécula de Apo B, se puede decir que sus concentraciones plasmáticas reflejan el número de partículas y, por tanto, casi todo el capital aterogénico **(FIGURA 1)**.

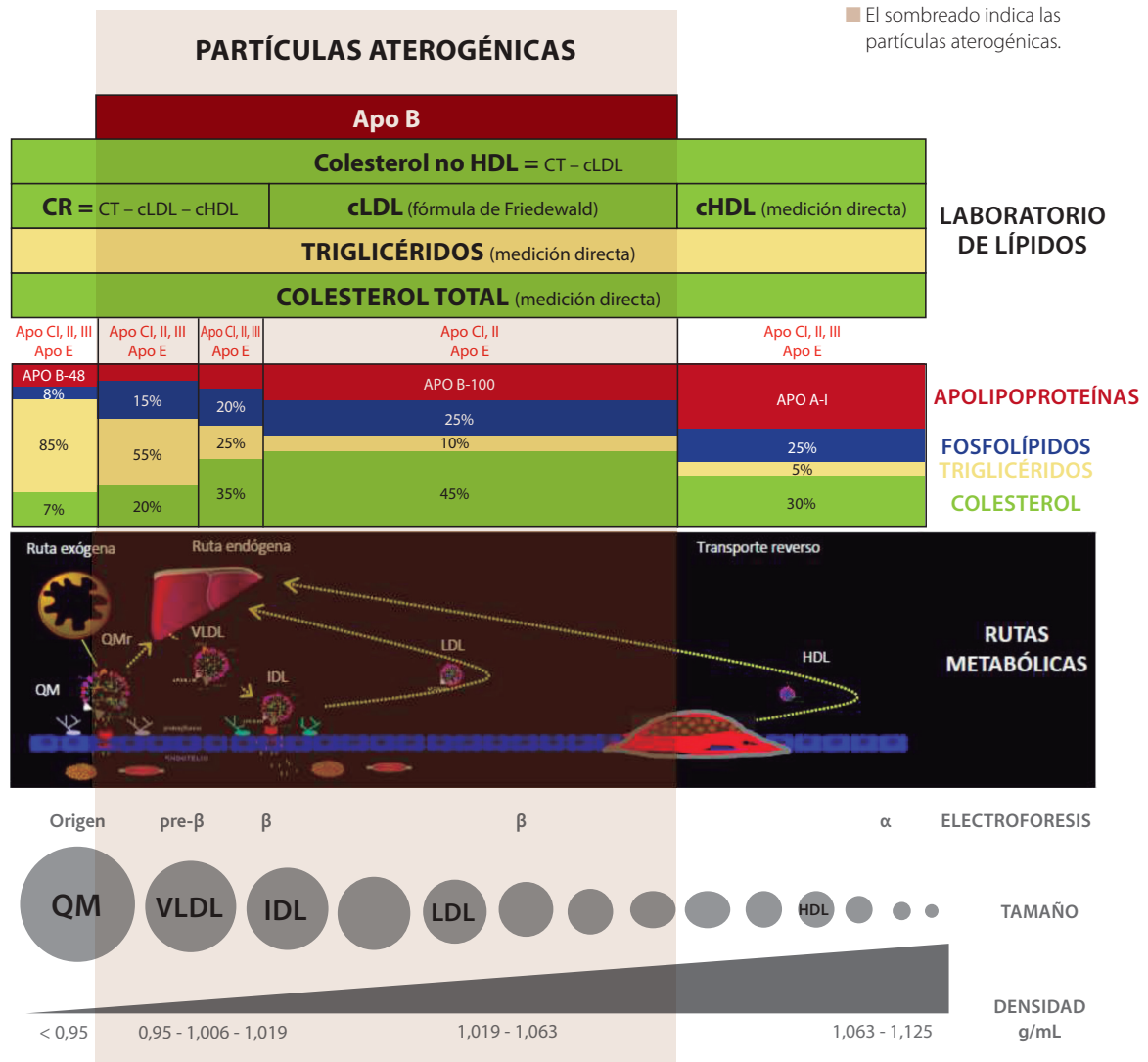
Con todo ese conocimiento, los grandes estudios epidemiológicos observacionales prospectivos —llevados a cabo desde el último tercio del siglo pasado— han observado una relación directa, lineal y continua entre la aparición de ECVA y los valores plasmáticos de CT, cLDL, colesterol no-HDL, triglicéridos, Apo B y colesterol remanente¹⁴⁻²¹. Muchos de esos estudios encontraron también una relación inversa entre ECVA y niveles de cHDL, si bien esta relación es más controvertida ya que, aunque las personas con niveles bajos de cHDL tienen mayor probabilidad de presentar ECVA, el riesgo no desciende proporcionalmente al ascenso de cHDL e incluso puede aumentar a modo de curva J inversa²².

■ LAS LDL COMO CAUSA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

Recientemente, la *European Atherosclerosis Society* ha publicado un documento de consenso en el que se atribuye a las partículas LDL (o cLDL) causalidad inequívoca en el desarrollo de ECVA. Tal atribución se basa en la evidencia disponible, que incluye más de 200 estudios con unos dos millones de sujetos participantes (20 millones de personas-año) y más de 150.000 accidentes cardiovasculares; lo que le otorga una gran consistencia^{23,24}.

Es plausible que las LDL causen ECVA porque el elemento clave en el inicio y progresión de la lesión fundamental (placa de ateroma) es la migración al espacio subendotelial con modificación, retención y depósito de partículas LDL y de otras lipoproteínas que contienen Apo B, como las VLDL y sus remanentes, las IDL y la lipoproteína (a)²⁵.

FIGURA 1. Lipoproteínas, rutas metabólicas y lípidos plasmáticos.

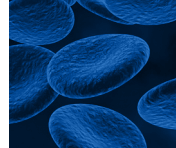


cHDL: colesterol unido a HDL; cLDL: colesterol unido a LDL; CR: colesterol remanente; CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; QM: quilomicrones; QMr: quilomicrones remanentes; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

La probabilidad de que esta lesión se inicie depende, entre otros factores, del tamaño de las partículas (las mayores pasan de 70 nm) y su concentración plasmática²⁶.

Por otro lado, la fortaleza de asociación entre niveles elevados de cLDL y ECVA está plenamente avalada por la existencia de dislipemias de base hereditaria, en especial

la hipercolesterolemia familiar (HF), trastorno de herencia autosómica codominante debida mayoritariamente a mutaciones en el gen del RLDL, el gen de la Apo B o de la proproteína convertasa subtilisina/kesina tipo 9 (PCSK-9), en las que, por falta de depuración plasmática, los portadores se exponen desde el nacimiento a un aumento en



los valores de cLDL de dos-tres veces (HF heterocigota) a cinco-siete veces (HF homocigota), sostenido a lo largo de la vida y que conduce, más tarde o más temprano, respectivamente, a la aparición de ECVA. Tal desenlace —de mayor frecuencia de aparición que en familiares de primer grado normolipémicos (no mutación)— está relacionado con el nivel de cLDL y el tiempo de exposición^{27,28}, lo que justifica además el gradiente biológico y la secuencia temporal en el análisis de la causalidad de las LDL.

Esto último está apoyado por los resultados de los grandes metaanálisis sobre estudios epidemiológicos observacionales y prospectivos que objetivaron una asociación logarítmica lineal y continua entre la magnitud de la exposición a niveles plasmáticos de cLDL y el riesgo de ECVA^{29,30}.

Además, los estudios de aleatorización mendeliana —exentos de sesgos como la causalidad reversa— también refrendan ese análisis. Y es que dichos estudios aprovechan el hecho de que la naturaleza asigna a unos cuantos individuos (al azar) una dotación genética que, respecto a otros individuos “control”, contiene polimorfismos genéticos que, al aumentar la expresión de LDLR, condicionan desde el nacimiento valores plasmáticos más bajos de cLDL (de unos 3 a 16 mg/dL menos). Los estudios de aleatorización mendeliana son así, estudios observacionales que evalúan la incidencia de ECVA a lo largo de la vida entre cohortes poblaciones aleatorizadas por la naturaleza desde el nacimiento a modo de ensayo clínico “natural”. Los resultados de estos estudios muestran una gran coherencia al concluir que las cohortes de individuos con polimorfismos favorables en la enzima HMG-CoA reductasa, la proteína NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1) o en la proteína PCSK9, entre otros, presentan una menor incidencia de ECVA, que se relaciona de forma logarítmica lineal continua con menores niveles de cLDL presentes desde el nacimiento^{31,32}. Un metaanálisis de esos estudios ha estimado que por cada mmol/L (38,7 mg/dL) de cLDL menos, hay un descenso del riesgo relativo de ECVA coronaria de un 54,5%³³.

Finalmente, los resultados de los múltiples ensayos clínicos controlados y aleatorizados realizados con hipolipemiantes han sido coherentes con lo expuesto al reducir el riesgo de ECVA en la medida en que redujeron el cLDL. El grueso de tal evidencia descansa sobre las estatinas, hipolipemiantes que reducen el cLDL entre un 20-50% de forma dependiente de la dosis. En este sentido, un metaanálisis realizado con datos individuales de más de 170.000 pacientes incluidos en 26 ensayos clínicos mostraba que el tratamiento con estatinas se asociaba de forma logarítmica lineal con una reducción del 22% en el riesgo de episodios cardiovasculares por cada 38 mg/dL (1 mmol/L) y que,

tras una mediana de 5 años de tratamiento, se reducía el cLDL³⁴. Este beneficio se observaba a partir del primer año de tratamiento, era independiente del nivel basal de cLDL y consistente entre los distintos subgrupos de pacientes analizados³⁵. En esta fórmula de los “trialistas” encajan también los resultados de los ensayos clínicos con estrategias hipolipemiantes realizados en la era de las preestatinas como la colestiramina³⁶ o la cirugía de derivación ileal³⁷ o, ya más recientemente, los ensayos realizados con ezetimiba³⁸ o con anticuerpos anti-PCSK9 (evolocumab y alirocumab)³⁹ en pacientes que ya recibían estatinas (**FIGURA 2**). En conjunto, estos y otros datos de nueve estrategias hipolipemiantes que reducen el cLDL se han recogido en un reciente metaanálisis cuyo resultado refrenda dicha relación lineal logarítmica entre reducción de cLDL y reducción de ECVA⁴⁰.

■ COLESTEROL LDL: CUANTO MÁS BAJO, MEJOR

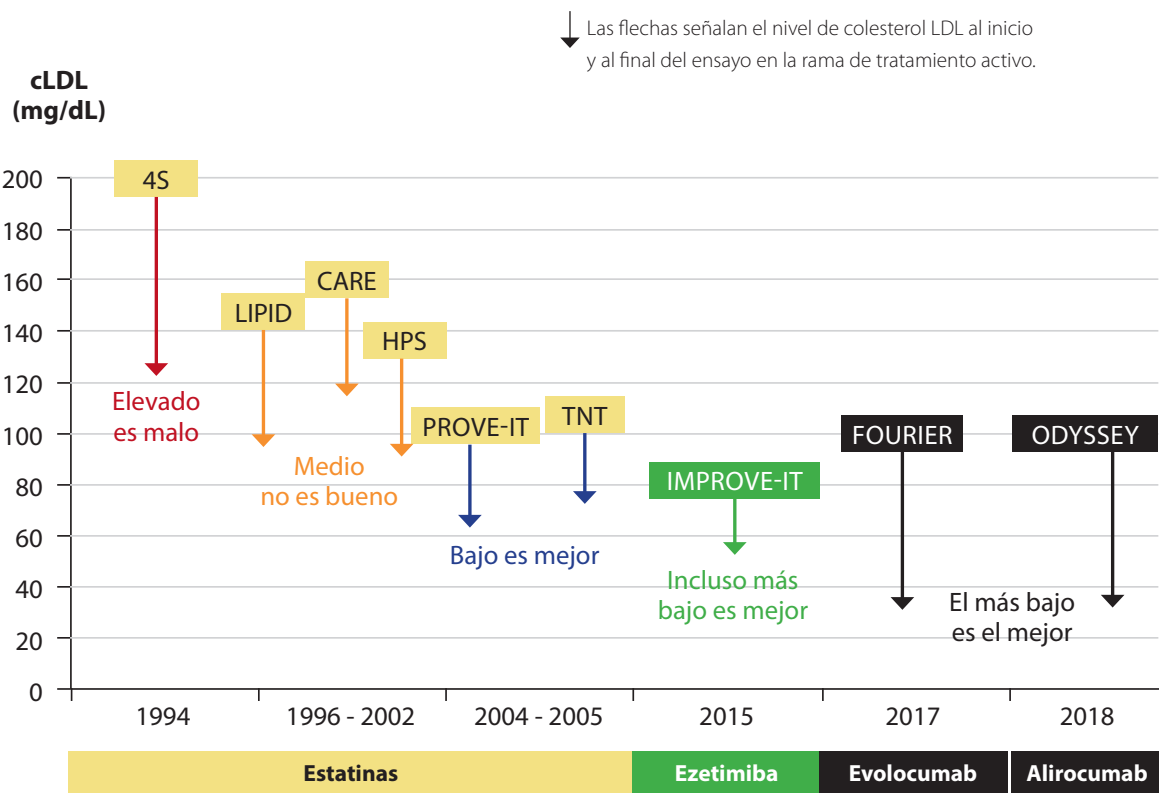
Si se asume (y los datos lo demuestran) que el LDL es causal en el desarrollo de ECVA, se debería interpretar que cuanto más bajos sean los niveles de cLDL, mejor. Pero llegados a este punto, hay que hacer un ejercicio de prudencia y considerar si existe algún nivel de cLDL plasmático por debajo del cual ya no se reduzca el riesgo de ECVA o, lo que es peor, que aparezcan efectos no deseables, incluido el aumento de la mortalidad; lo que se conoce como “curva J”. No se sabe (nadie lo ha demostrado) si las funciones biológicas del colesterol dependen en alguna medida de las concentraciones plasmáticas de cLDL, pero la mera hipótesis ya obliga a la prudencia.

¿Qué se sabe, pues, de los individuos con niveles muy bajos de cLDL? Durante los primeros años de vida, las necesidades de colesterol son altas y, sin embargo, los recién nacidos muestran niveles de cLDL < 50 mg/dL⁴¹. Diversos estudios han mostrado que individuos de poblaciones primitivas cazadoras-recolectoras tienen niveles de cLDL entre 50-75 mg/dL y apenas padecen ECVA, incluso en la octava década de la vida⁴². Por otro lado, diferentes ensayos clínicos, que han evaluado mediante ecografía intravascular el efecto de las estatinas sobre el volumen de ateroma coronario, han demostrado que su regresión se inicia con concentraciones de cLDL < 70 mg/dL⁴³. Además, cuando se asocia evolocumab al tratamiento con estatinas y se alcanzan niveles de cLDL todavía inferiores (hasta 20 mg/dL), la regresión del volumen de ateroma también es mayor⁴⁴. Por último, un análisis preespecificado del ensayo IMPROVE-IT (simvastatina 40 mg + ezetimiba

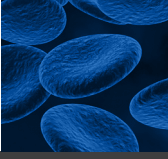
10 mg o placebo) mostró que los pacientes que alcanzaron un cLDL < 30 mg/dL presentaron un menor número de eventos cardiovasculares, sin mayor tasa de efectos adversos⁴⁵, resultados superponibles a los de un análisis similar del ensayo FOURIER (estatinas de moderada/alta ± ezetimiba + evolocumab subcutáneo o placebo) en pacientes que alcanzaron niveles de cLDL < 20 mg/dL⁴⁶. Un meta-análisis de ambos ensayos muestra que en pacientes que partían de cLDL < 70 mg/dL, la relación entre reducción

de cLDL conseguida y la reducción de ECVA es logarítmica lineal y que encaja también en "la fórmula de los trialistas"⁴⁷. Como apunta el profesor A.M. Gotto en la editorial que acompaña a este estudio⁴⁸, es difícil aventurar hasta qué nivel se podría reducir el cLDL en ausencia de perjuicios a largo plazo; sin duda, la respuesta se obtendrá de ambos ensayos. Mientras, y a la luz de los datos expuestos, sigue vigente el aforismo "colesterol LDL: cuanto más bajo, mejor" (**FIGURA 2**).

FIGURA 2. Colesterol LDL: cuanto más bajo, mejor. Diferentes ensayos clínicos que han demostrado reducción de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica con estatinas, ezetimiba y anti-PCSK9.



4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE: Cholesterol and Recurrent Events; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FOURIER: Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk; HPS: Heart Protection Study; IMPROVE-IT: Examining Outcomes in Subjects With Acute Coronary Syndrome: Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin) vs Simvastatin; LIPID: Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; ODYSSEY OUTCOMES: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab; PROVE-IT: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy; TNT: Treating to New Targets.



■ COLESTEROL LDL: CUANTO ANTES BAJO, MEJOR

El planteamiento que finalmente se propone ha sido plenamente argumentado a lo largo de este documento y podría resumirse en la **FIGURA 3**, que muestra la relación entre la reducción del cLDL en el tiempo y el descenso del riesgo relativo de ECVA coronaria. Obsérvese que, de entre los tres tipos de estudios evaluados, esta relación es más favorable (beneficio mayor) en los estudios de aleatorización mendeliana, estudios que recogen un mayor tiempo de exposición a cifras menores de cLDL.

De todo ello se deduce que el punto crítico para la aparición de ECVA está en función de los niveles de cLDL y del tiempo de exposición a estos niveles. Dicho con un ejemplo práctico: si se quiere igualar el riesgo de ECVA de un paciente HF homocigoto al de un HF heterocigoto, se debería modificar su código genético (no está al alcance de la ciencia) o reducir y mantener el

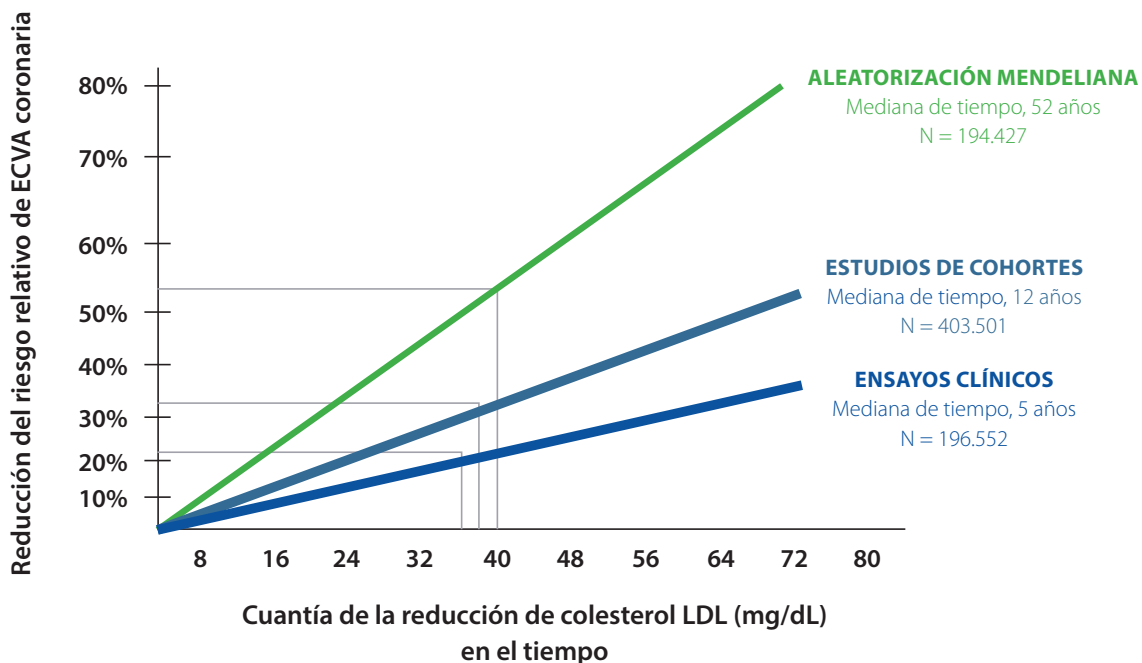
cLDL a niveles del heterocigoto desde los primeros años de vida, algo que sí es posible con las terapias hipolipemiantes disponibles.

■ CONCLUSIONES

Aunque en medicina es adecuado cierto grado de escepticismo y conservadurismo, y hay que apreciar la controversia por enriquecedora, la teoría lipídica ha sido víctima durante demasiados años de un escepticismo exagerado. Se desconoce la utilidad biológica de las partículas lipoproteicas LDL y la evidencia indica que son posiblemente tóxicas y causales de ECVA. Reducir el cLDL como reflejo de dichas partículas a niveles al menos fisiológicos, y hacerlo de forma precoz, debe ser el objetivo en pacientes con alto riesgo de ECVA.

Como titulaba el profesor David G. Nathan en un entrañable artículo de revisión: "El debate del colesterol debería cesar"⁴⁹. No hay duda.

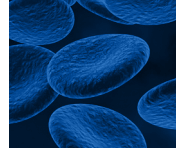
FIGURA 3. Colesterol LDL: cuanto antes bajo, mejor



ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Elaborada a partir de datos de Ference B *et al*²³.

BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2016. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf.
- Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria. Año 2016. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/emh_2016.pdf.
- Heron M. Deaths: leading causes for 2010. *Natl Vital Stat Rep*. 2013;62:1-97.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery diseases. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
- Rodwell VM, McNamara DJ, Shapiro DJ. Regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. En: Meister A, editor. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. New York: John Wiley & Sons; 1973;38:373-412.
- Shapiro DJ, Rodwell VW. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and cholesterol synthesis. *J Biol Chem*. 1971;246:3210-6.
- Brown MS, Goldstein M. General scheme for regulation of cholesterol metabolism in mammalian cells. En: Dietschy JM, Gotto AM, Ontko JA, editores. *Disturbances in Lipid and Lipoproteins Metabolism*. Bethesda: American Physiological Society; 1978. p. 173-80.
- Gómez-Gerique JA, Fabiani Romero F. Métodos de estudio de lipoproteínas. En: Millán Nuñez-Cortés, editor. *Medicina cardiovascular*. Barcelona: Masson; 2005. p. 639-59.
- Nordestgaard BG, Zilversmit DB. Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits. *J Lipid Res*. 1988;29:1491-500.
- Stender S, Zilversmit DB. Transfer of plasma lipoprotein components and of plasma proteins into aortas of cholesterol-fed rabbits. Molecular size as a determinant of plasma lipoprotein influx. *Arteriosclerosis*. 1981;1:38-49.
- He Y, Kothari V, Bornfeldt KE. High Density Lipoprotein Function in Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:e10-6.
- Recommendations for improving cholesterol measurement: a report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program. NIH Publication No. 90-2964. Bethesda: National Institutes of Health; 1990.
- Senti M, Pedro-Botet J, Nogués X, Rubiés-Prat J. Influence of intermediate-density lipoprotein on the accuracy of the Friedwald formula. *Clin Chem*. 1991;37:1394-7.
- Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1964;61:888-99.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62:707-14.
- Keys A. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1980. p. 1-38.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298:309-16.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115:450-8.
- El Harchaoui K, Van der Steeg WA, Stroes ES, Kuivenhoven JA, Otvos JD, Wareham NJ, et al. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:547-53.
- Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:427-36.
- Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, De Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:337-45.
- Ko DT, Alter DA, Guo H, Koh M, Lau G, Austin PC, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without prior cardiovascular conditions: the CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2073-83.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-72.
- Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
- Skalén K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*. 2002;417:750-4.
- Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007;116:1832-44.
- Raal FJ, Pilcher GJ, Waisberg R, Buthelezi EP, Veller MG, Joffe BI. Low-density lipoprotein cholesterol bulk is the pivotal determinant of atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1999;83:1330-3.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017;135:2133-44.
- Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-39.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307:2499-506.
- Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J, Braenne I, Braund P, Hengstenberg C, et al; Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC); Cardiogenics Consortium. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL receptor gene decreases the risk of coronary artery disease—a Mendelian Randomisation study. *PLoS One*. 2008;3:e2986.
- Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1552-61.
- Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2631-9.



34. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
35. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532-61.
36. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251:351-64.
37. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*. 1990;323:946-55.
38. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
39. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
40. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-97.
41. Pac-Kożuchowska E, Rakuś-Kwiatosz A, Krawiec P. Cord blood lipid profile in healthy newborns: A prospective single-center study. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27:343-9.
42. Cordain L, Eaton SB, Miller JB, Mann N, Hill K. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat-based, yet non-atherogenic. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56 Suppl 1:S42-52.
43. Tang X, Yang Y, Luo S, Zhao Y, Lu C, Luo Y, et al. The effect of statin therapy on plaque regression following acute coronary syndrome: a meta-analysis of prospective trials. *Coron Artery Dis*. 2016;27:636-49.
44. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:2373-84.
45. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park JG, Murphy SA, et al. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:547-55.
46. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962-71.
47. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2018. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2258.
48. Gotto AM Jr. Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Risk Reduction: How Low Is Low Enough Without Causing Harm? *JAMA Cardiol*. 2018. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2273.
49. Nathan DG. Cholesterol: the debate should be terminated. *FASEB J*. 2017;31:2722-8.

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE INTENSIVO CON ROSUVASTATINA EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL VASCULAR (ESTUDIO EART)

Takayama T, Hiro T, Yoda S, *et al.* **Effect of Aggressive lipid-lowering treatment with Rosuvastatin on vascular endothelium function: evaluation of vascular endothelium function (EARTH study).** *Heart Vessels.* 2018 Jun;33(6):590-594. doi: 10.1007/s00380-017-1094-0. Epub 2017 Dec 5.

La disfunción endotelial vascular ejerce un papel muy importante durante todo el proceso aterosclerótico hasta que finalmente se produce la ruptura de la placa. Esta disfunción es reversible y puede recuperarse mediante fármacos y adoptando estilos de vida más saludables que reducen la probabilidad de sufrir un accidente cardiovascular.

La rosuvastatina es una estatina de alta potencia y con efectos pleiotrópicos importantes que pueden reducir la aparición de accidentes cardiovasculares secundarios y mejorar el pronóstico de los pacientes a largo plazo. El objetivo del estudio se centra en examinar el efecto del tratamiento con rosuvastatina en la mejora de la función endotelial utilizando el índice de tonometría arterial periférica con hiperemia reactiva (RH-PAT) en la arteria radial por Endo-PAT® 2000.

Este estudio prospectivo, abierto y no aleatorizado se realizó en 47 pacientes con angina estable y dislipemia con niveles de cLDL \geq 100 mg/dL. La duración del tratamiento con rosuvastatina fue de 24 semanas, con una dosis inicial de 2,5 mg hasta un máxima de 20 mg o hasta lograr niveles de cLDL $<$ 80 mg/dL. Diez de estos pacientes no habían sido tratados previamente con estatinas. La función endotelial se midió en las semanas 0 y 24 al igual que los diferentes biomarcadores lipídicos (cLDL, triglicéridos, cHDL, MDA-LDL-C), marcador inflamatorio (hs-CRP), hs-Troponin-T y marcadores de la función renal (creatinina, cystatin-c, albúmina urinaria y eGFR).

Los niveles séricos de cLDL disminuyeron significativamente desde 112,6 a 85,5 mg/dL ($p < 0,0001$) a la vez que el índice RH-PAT aumentó significativamente de 1,60 a 1,77 ($p = 0,04$) después del tratamiento con rosuvastatina.

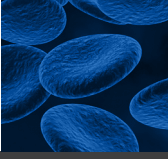
Este es el único estudio que ha demostrado el efecto beneficioso de este fármaco sobre la función endotelial arterial periférica utilizando la técnica End-PAT® 2000. El mecanismo podría estar relacionado con el incremento de las células endoteliales progenitoras inducido por rosuvastatina, que ya ha sido descrito previamente en pacientes con enfermedad cardiovascular (Tousoulis D, *et al.* *Atherosclerosis.* 2011;214:151-7).

Se especula que la inflamación crónica podría estar ejerciendo un papel determinante en la función endotelial. Sin embargo, no se encontraron cambios significativos en los niveles de hs-CRP ($p = 0,23$), aunque este resultado no permite descartar que su demostrado efecto antiinflamatorio haya podido contribuir de algún modo a la mejora en la función endotelial observada en este grupo de pacientes.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) la hiperglucemia desempeña un papel muy importante en el inicio y desarrollo de la disfunción endotelial. Actualmente existen resultados contradictorios sobre el efecto de las estatinas sobre la función endotelial en pacientes diabéticos. Los autores concluyen que sería interesante realizar un estudio a gran escala para investigar el posible efecto beneficioso de la rosuvastatina en la función endotelial de pacientes con DM2.

MENSAJES CLAVE

- La rosuvastatina es una estatina de alta potencia y con efectos pleiotrópicos importantes, no del todo claros, que pueden reducir la aparición de accidentes cardiovasculares secundarios y mejorar el pronóstico de los pacientes a largo plazo.
- Este es el único estudio que ha demostrado el efecto beneficioso de este fármaco sobre la función endotelial arterial periférica utilizando la técnica End-PAT® 2000.
- El mecanismo podría estar relacionado con el incremento de las células endoteliales progenitoras inducido por rosuvastatina, que ya ha sido descrito previamente en pacientes con enfermedad cardiovascular.



LA PRESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE ESTÁ DETERMINADA POR EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y NO POR LOS NIVELES DE COLESTEROL EN SANGRE. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO INTERNACIONAL SOBRE DISLIPEMIA (DYSIS) EN 52.916 PACIENTES

Ferrières J, Lautsch D, Gitt AK, *et al.* **Body Mass Index impacts the choice of lipid lowering treatment with no correlation to blood cholesterol - Findings from 52,916 patients in the Dyslipidemia International Study (DYSIS).** *Diabetes Obes Metab.* 2018 Nov;20(11):2670-2674. doi: 10.1111/dom.13415. Epub 2018 Jul 10.

El índice de masa corporal (IMC) se asocia con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y de cualquier causa. Las estatinas y ezetimiba constituyen el tratamiento base de la terapia hipolipemiente. Padecer hipertensión o diabetes mellitus aumenta la probabilidad de prescripción de estatinas, pero hay pocas evidencias de que el IMC influya en su prescripción y más aún, si existe una correlación entre este índice y la intensidad de la estatina prescrita.

El objetivo del estudio fue investigar sobre la asociación entre el IMC con los diferentes componentes lipídicos en sangre (colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos) y la intensidad de la estatina prescrita utilizando los datos del Estudio Internacional sobre dislipemia (DYSIS) en 52.916 pacientes (≥ 45 años) tratados con estatinas. En este grupo de pacientes se observó una mayor prevalencia de hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardíaca al aumentar el IMC, pero no así de enfermedad isquémica coronaria. Curiosamente, la enfermedad cerebrovascular fue más prevalente entre los pacientes con IMC más bajos.

Después del tratamiento con estatinas durante un período mínimo de 3 meses, los niveles de cLDL no variaron significativamente entre los diferentes rangos de IMC, obteniéndose valores de 97,1, 99,4, 98,0 y 93,6 mg/dL para los grupos de < 25, 25 a < 30, 30 a < 35, y ≥ 35 kg/m², respectivamente (p = 0,562). Por el contrario, se observó una disminución significativa de los niveles de cHDL al aumentar el rango de IMC (50,3, 47,6, 45,6 y 45 mg/dL, respectivamente; p < 0,0001). Los niveles de triglicéridos aumentaron significativamente al aumentar el IMC y fueron respectivamente 117,0, 132,9, 144,7 y 149,7 mg/dL (p < 0,0001).

Así, se constató una correlación positiva entre el IMC y los niveles de triglicéridos (p = 0,170; p < 0,0001) y negativa con los niveles de cHDL (p = -0,147; p < 0,0001). Por el contrario, no se observó correlación entre los niveles de coles-

terol total y cLDL y el IMC (p = 0,003; p = 0,51). Los autores explican este hecho apuntando que puede ser debido precisamente al efecto del tratamiento con estatinas o incluso a otros tratamientos concomitantes que puedan afectar a los niveles de cLDL. La dosis de estatinas y el IMC mostraron una correlación positiva (p = 0,13; p = 0,001). De hecho, los pacientes con alto IMC tenían mayor probabilidad de ser tratados con estatinas de alta intensidad y el tratamiento con ezetimiba fue más común en pacientes con obesidad.

Los autores concluyen que el IMC parece influir en la prescripción de la dosis de estatinas y ezetimiba, a pesar de que no exista tal recomendación de ajuste de dosis en función del IMC del paciente en la literatura y/o guías del medicamento.

MENSAJES CLAVE

- Padecer hipertensión o diabetes mellitus aumenta la probabilidad de prescripción de estatinas.
- El objetivo del estudio fue investigar la asociación entre el IMC con los diferentes componentes lipídicos en sangre (colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos) y la intensidad de la estatina prescrita.
- Los autores concluyen que el IMC parece influir en la prescripción de la dosis de estatinas y ezetimiba, a pesar de que no exista tal recomendación de ajuste de dosis en función del IMC del paciente en la literatura y/o guías del medicamento.

MEJORA DE LA ADHERENCIA A LA TERAPIA CON ESTATINAS: ESTUDIO CUALITATIVO DE LAS EXPERIENCIAS EN ATENCIÓN PRIMARIA

Krüger K, Leppkes N, Gehrke-Beck S, *et al.* **Improving long-term adherence to statin therapy: a qualitative study of GPs' experiences in primary care.** *Br J Gen Pract.* 2018 Jun;68(671):e401-e407. doi: 10.3399/bjgp18X696173. Epub 2018 Apr 23.

La eficacia del tratamiento con estatinas en la prevención cardiovascular está bien demostrada. Sin embargo, un metaanálisis de estudios internacionales ha comprobado que la adherencia al tratamiento es muy baja: 50% en prevención primaria y 66% en prevención secundaria (Naderi SH, *et al.* *Am J Med.* 2012;125:882-887). Además, estas cifras disminuyen con el tiempo de tratamiento (1 de cada 3 pacientes discontinúan su tratamiento con estatinas), lo que aumenta los índices de mortalidad,

hospitalización y por ende los costes sanitarios. Por otro lado, la incidencia de efectos secundarios de las estatinas es muy baja: oscila entre un 5 y un 10% en estudios aleatorizados y un 10 y un 30% en estudios observacionales, datos que no explicarían por sí solos su baja adherencia.

El objetivo del estudio es profundizar en los factores que influyen en la discontinuación del tratamiento con estatinas además de las medidas que pueden favorecer su adherencia.

Se recopilaron 16 entrevistas realizadas a médicos de atención primaria de Alemania durante 2016. En general, el conjunto de profesionales médicos mostraron su convencimiento de que la confianza del paciente en su médico está fuertemente asociada con la adherencia de los pacientes al tratamiento con estatinas. Por tanto, cualquier medida que refuerce la dinámica de comunicación médico-paciente favorecerá la adherencia al tratamiento.

En el caso de los pacientes con bajo nivel educativo y edad avanzada, aunque inicialmente siguen el consejo médico, tienden a faltar a las citas de seguimiento y son más propensos a discontinuar el tratamiento que los pacientes más jóvenes y con alto nivel educativo. Sin embargo, estos últimos pueden resultar de más difícil manejo en prevención primaria, ya que se muestran más escépticos ante la evidencia clínica y especialmente ante los efectos secundarios que pudieran afectar a su calidad de vida. Además, el efecto nocebo puede ejercer un papel importante. Así, prescribir una estatina y hacer hincapié en los posibles efectos secundarios no sería adecuado en pacientes aprensivos e hipocondríacos.

Los entrevistados también coincidieron en apuntar que los pacientes menos informados son más susceptibles a la influencia negativa de los medios de comunicación. Estos contribuyen a aumentar la desconfianza o recelo ante el tratamiento con estatinas e incluso pueden inducir a que el paciente deje de tomar la medicación.

En cuanto a la actitud de los médicos sobre la terapia con estatinas en prevención primaria, muchos la consideran poco relevante e incluso manifiestan que las evidencias en prevención primaria son poco convincentes. Además, consideran que frecuentemente se usan como sustituto para no adoptar estilos de vida más saludables y por esta razón son más propensos a suspender el tratamiento en prevención primaria a petición de los pacientes.

La motivación parece tener un papel decisivo en la prevención primaria, ya que en muchas ocasiones el paciente no está dispuesto a tomar un fármaco cuando

no sufre ningún malestar, caso de la hipercolesterolemia. Por tanto, es muy necesario introducir medidas que mejoren las habilidades de comunicación del médico de atención primaria para conseguir que el paciente comprenda plenamente los beneficios de la terapia y las implicaciones de no seguirla adecuadamente. De hecho, es el paciente el que toma la decisión final y esta es la que prevalece. En esta línea, la mayoría de los facultativos utilizan distintos programas (PROCAM, ARRIBA, etc.) para calcular y visualizar los beneficios de la terapia hipolipemiente y los utilizan como herramienta a la hora de tomar la decisión conjunta con el paciente para motivarlo y favorecer su adherencia al tratamiento con estatinas. Esta última estrategia viene recogida en las guías internacionales de prevención de enfermedad cardiovascular como la elaborada por el NICE (*National Institute for Health an Care Excellence*).

Los autores concluyen que las entrevistas realizadas muestran que existen diferencias demográficas que afectan al tratamiento con estatinas, siendo la posición socioeconómica y el nivel educativo los que más influyen en su adherencia. Así mismo, apuntan a que la motivación de los pacientes a través de programas de ordenador que muestran gráficamente los riesgos individuales y los beneficios de la terapia, tienen un efecto motivador determinante que se ve favorecido por un seguimiento regular de los tratamientos.

MENSAJES CLAVE

- En el caso de los pacientes con bajo nivel educativo y edad avanzada, aunque inicialmente siguen el consejo médico, tienden a faltar a las citas de seguimiento y son más propensos a discontinuar el tratamiento que los pacientes más jóvenes y con alto nivel educativo.
- En cambio, los pacientes más jóvenes y con alto nivel educativo pueden resultar de más difícil manejo en prevención primaria, ya que se muestran más escépticos ante la evidencia clínica y especialmente ante los efectos secundarios que pudieran afectar a su calidad de vida.
- Es muy necesario introducir medidas que mejoren las habilidades de comunicación del médico de atención primaria para conseguir que el paciente comprenda plenamente los beneficios de la terapia y las implicaciones de no seguirla adecuadamente.

EFFECTO ADICIONAL DE LOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS: POSIBLE EFECTO BENEFICIOSO EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL, INFLAMACIÓN VASCULAR Y ATEROSCLEROSIS

Pereira CA, Carneiro FS, Matsumoto T, Tostes RC. **Bonus Effects of Anti-Diabetic Drugs: Possible Beneficial Effects on Endothelial Dysfunction, Vascular Inflammation and Atherosclerosis.** *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018 Nov;123(5):523-538. doi: 10.1111/bcpt.13054. Epub 2018 Jul 19.

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo. Solo en 2017 fueron diagnosticados 425 millones de nuevos casos y en 5 años se estima que esta cifra aumentará hasta los 629 millones. Aunque la DM está asociada fundamentalmente con la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono se produce también un daño funcional y estructural de los vasos sanguíneos responsable del incremento de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Estas complicaciones micro y macrovasculares tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, ya que aceleran el proceso aterosclerótico y desencadenan graves enfermedades cardiovasculares.

El origen de esta disfunción endotelial está en el aumento de mediadores proinflamatorios liberados como consecuencia de la hiperglucemia e hiperlipidemia, así como el estrés oxidativo aumentado, la hipertensión y el flujo sanguíneo turbulento que presentan los pacientes diabéticos.

En este artículo se hace una revisión de las evidencias que apoyan la hipótesis de que los fármacos anti-diabéticos pueden aportar mucho más que su efecto hipoglucemiante *per se*. Se incluyen la totalidad de fármacos anti-diabéticos disponibles en la actualidad a excepción de los inhibidores de α -glucosilasa (acarbose). En estudios experimentales, todos ellos reducen en mayor o menor medida la producción y liberación de mediadores proinflamatorios (IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, CRP, TNF- α y NF- κ B), el reclutamiento (medido por CCL2 una quimiocina involucrada en el reclutamiento de monocitos), y la infiltración/activación de las células inmunitarias (moléculas de adhesión: ICAM-1 y VCAM-1), reduciendo en consecuencia la respuesta vascular inflamatoria. Además, también restablecen la homeostasis redox vascular (medido por disponibilidad de NO, anión superóxido, peroxinitrito y EDHF) reduciendo el estrés oxidativo y equilibrando la liberación de factores vasoconstrictores y vasodilatadores, contribuyendo así a la mejora de la función endotelial.

El estrés oxidativo por sí mismo conduce a la activación de las vías de señalización celular APK, ErK1/2 p38 MAPK y JNK que están involucradas no solo en la disfunción endotelial sino también en la inflamación, angiogénesis, proliferación celular, expansión de la matriz extracelular, apoptosis y remodelación celular. Los fármacos anti-diabéticos modifican también las concentraciones de las proteincinasas involucradas en estas vías de señalización.

En estudios clínicos se ha observado una reducción de la producción y liberación de mediadores proinflamatorios, proateroscleróticos y prooxidativos y mejoran la dilatación, indicando un efecto beneficioso en la función endotelial. Por ejemplo, el tratamiento con metformina durante 16 semanas redujo la concentración de marcadores de la función endotelial ICAM-1, VCAM-1 comparado con placebo (Caballero AE, *et al. J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3943-8). Además, el tratamiento con rosiglitazona durante 12 semanas en pacientes con DM2 reduce los niveles séricos de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α (Fidan E, *et al. Acta Diabetol.* 2011;48:297-302). Así mismo, pacientes tratados con exenatida muestran un mayor índice de hiperemia reactiva que los sujetos control, además de una mayor relajación de las arteriolas del tejido adiposo (*Diabetes.* 2015;64:2624-35). Estos datos sugieren una mejoría en la función endotelial que fue además independiente de la reducción de los niveles de glucosa.

Los autores concluyen que los efectos de los fármacos anti-diabéticos van más allá de su acción hipoglucemiante. Su efecto antioxidante, antiinflamatorio y antiaterosclerótico son cruciales para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares y pueden tener un gran impacto en la mortalidad, esperanza y calidad de vida de los pacientes diabéticos.

MENSAJES CLAVE

- Las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, ya que aceleran el proceso aterosclerótico y desencadenan graves enfermedades cardiovasculares.
- En estudios clínicos se ha observado una reducción de la producción y liberación de mediadores proinflamatorios, proateroscleróticos y prooxidativos y una mejora de la dilatación, indicando un efecto beneficioso en la función endotelial.
- Los autores concluyen que los efectos de los fármacos anti-diabéticos van más allá de su acción hipoglucemiante.

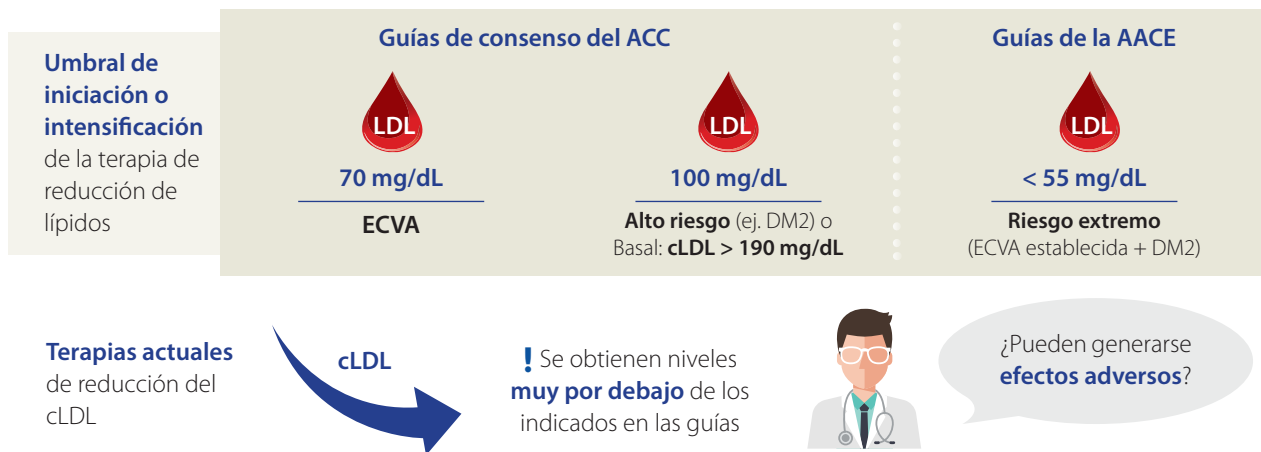
¿Existe un límite en la reducción de cLDL para obtener beneficios sanitarios óptimos?

Anish Vani, James A. Underberg

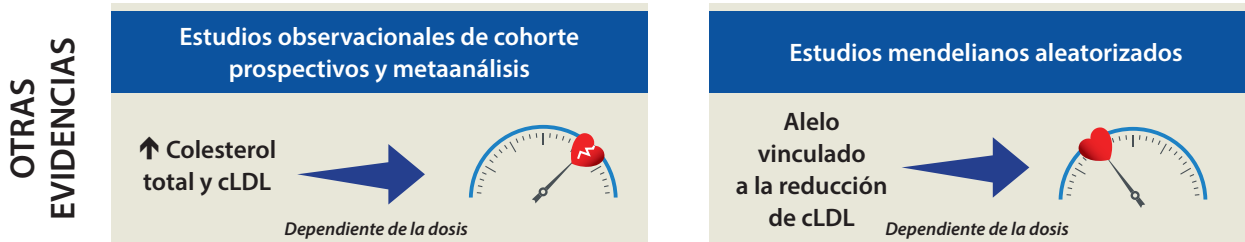
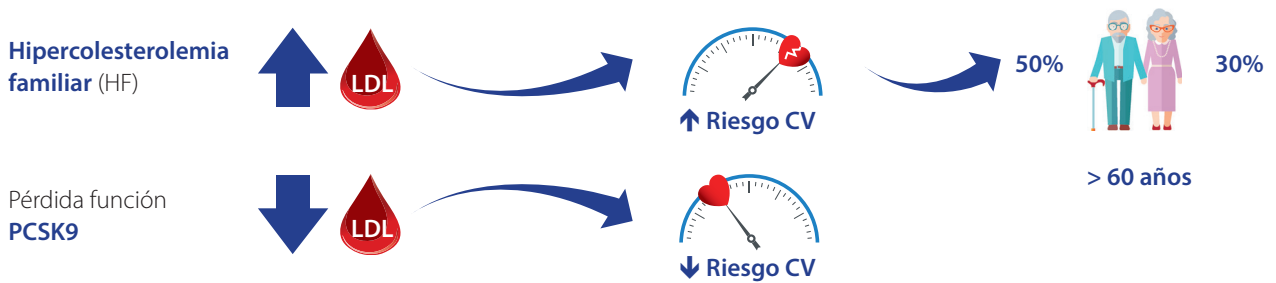
Clin Pharmacol Ther. 2018 Jun 8. doi: 10.1002/cpt.1133. [Epub ahead of print]

INTRODUCCIÓN

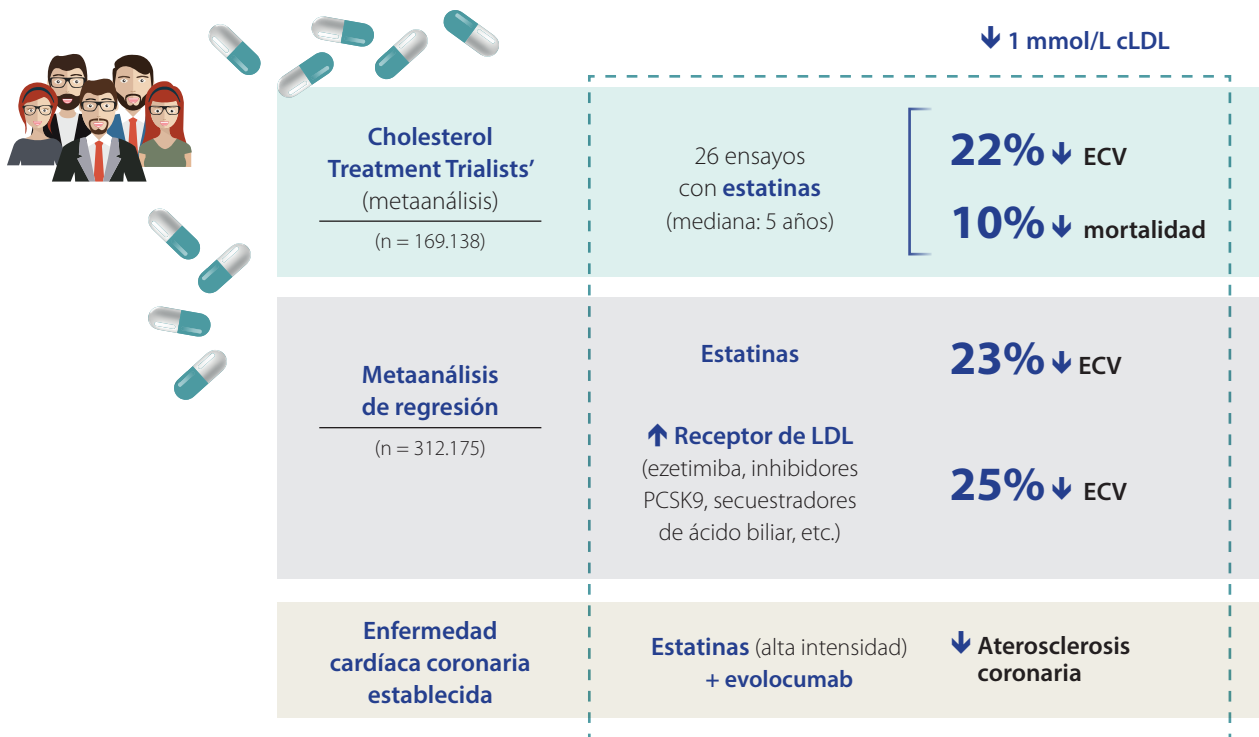
El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es el **principal factor de riesgo** causante de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) de acuerdo con **múltiples niveles de evidencia**.



CLDL: UN FACTOR DE RIESGO CAUSANTE DE ECVA

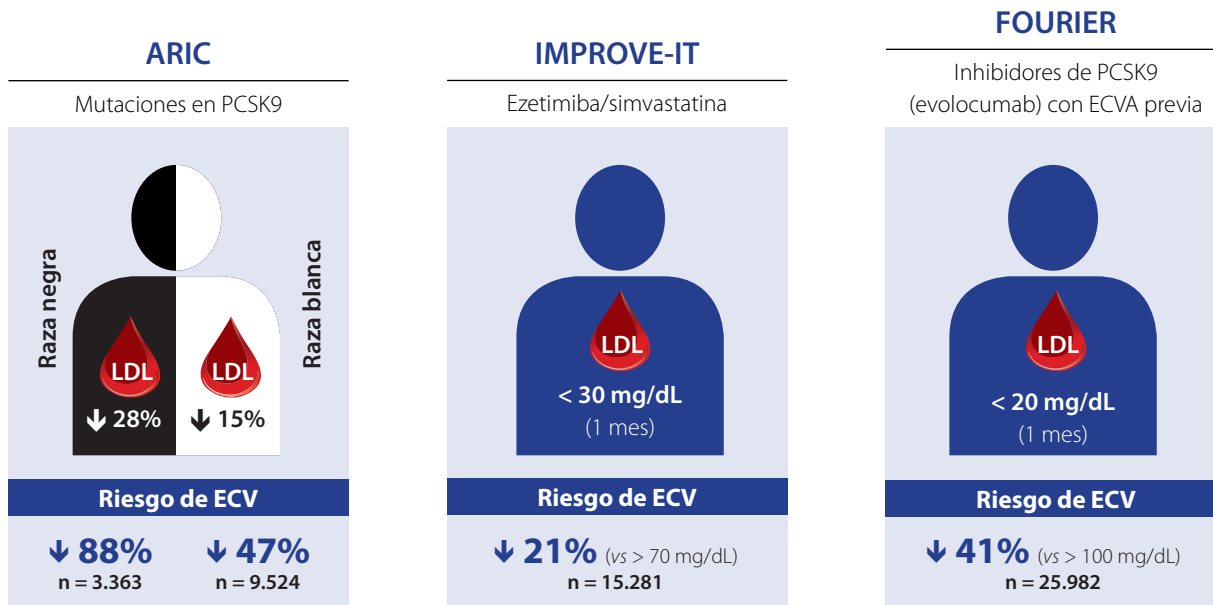


ACC: American College of Cardiology; AACE: American Association of Clinical Endocrinologist; PCSK9: proproteína convertasa de subtilisina kexina 9.



Varios niveles jerárquicos de evidencia sugieren fuertemente que el **cLDL es un factor de riesgo causante de ECVA** y la reducción de sus niveles puede disminuir el riesgo CV en un individuo.

BENEFICIOS CARDIOVASCULARES DE NIVELES MUY BAJOS DE cLDL



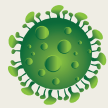
Los análisis en individuos con predisposición genética a niveles bajos de cLDL y los ensayos aleatorizados de pacientes tratados con estatinas, ezetimiba e inhibidores de PCSK9, indican que **los niveles muy bajos de cLDC pueden reducir los ECV**.

CV: cardiovascular; ECV: eventos cardiovasculares.

SEGURIDAD CON NIVELES MUY BAJOS DE cLDL



Tratamiento con **estatinas**



Cáncer

Estudios observacionales o aleatorizados

↑ **Riesgo**

Metaanálisis (*Cholesterol Treatment Trialists'*)

NO riesgo



Ictus hemorrágico

Metaanálisis (*Cholesterol Treatment Trialists'*)

↑ **Riesgo**

(no significativo [RR = 1,12])

Metaanálisis

↓ **Riesgo**

(cLDL < 50 mg/dL vs 75-100 mg/dL)



DM2

Metaanálisis y JUPITER

↑ **Riesgo**

(cLDL < 30 mg/dL, estudio JUPITER)

Tratamiento con **inhibidores de cLDL**



Ictus hemorrágico

FOURIER

NO Riesgo

cLDL total y subgrupo < 20 mg/dL



Ictus

Metaanálisis

↓ **Riesgo**

(cLDL < 50 mg/dL vs 75-100 mg/dL)

FOURIER

↓ **21% Riesgo**



DM2

FOURIER

NO Riesgo

cLDL total y subgrupo < 20 mg/dL

Estudio mendeliano de variantes PCSK9

↑ **29% riesgo**

(por cada 1 mmol/L de ↓ cLDL)



Trastornos neuro-cognitivos

FOURIER

↑ **Riesgo** (no significativo [OR = 1,28])

cLDL: < 20 mg/dL vs > 100 mg/dL

ERBINGHAUS

NO riesgo

cLDL < 25 mg/dL



Cataratas

FOURIER

↑ **Riesgo** (significativo [OR = 1,54])

cLDL < 20 mg/dL vs > 100 mg/dL

Alirocumab fase II/III

↑ **Riesgo**

cLDL subgrupos < 25 o < 15 mg/dL



Hormonas

Alirocumab fase II/III

NO riesgo

cLDL subgrupos < 25 o < 15 mg/dL

Alirocumab fase II/III

NO riesgo

cLDL subgrupos < 25 o < 15 mg/dL

CONCLUSIONES

Los estudios de terapias con estatinas y los destinados a reducir los niveles de cLDL parecen mostrar una consistente reducción del riesgo CV asociado con los niveles bajos de cLDL. Los efectos adversos observados son poco perjudiciales, con datos inconsistentes acerca de incrementos leves en ictus hemorrágico, eventos neurocognitivos y cataratas.

La alta **reducción de cLDL** aporta un **beneficio CV** que puede compensar los efectos adversos ocasionados (dada su baja incidencia) en pacientes con **alto riesgo CV** de base.

“ESPERAR A QUE EL PACIENTE PRESENTE UN EVENTO CARDIOVASCULAR PARA INICIAR ESTATINAS ES UNA OPORTUNIDAD PERDIDA PARA RETARDAR EL PROCESO ATEROSCLERÓTICO”

En diabetes la hiperglucemia desempeña un papel clave en el inicio y desarrollo de disfunción endotelial, pero se especula con un efecto sinérgico de la dislipemia y de comorbilidades como la hipertensión y la obesidad. ¿Qué opina al respecto?

► Efectivamente, la hiperglucemia y en especial la posprandial representan un factor clave en el inicio de la disfunción endotelial y de su progresión. Es la denominada hipótesis glucídica, según la cual la hiperglucemia contribuye directamente al desarrollo de la enfermedad vascular. Esta disfunción se aprecia tanto en la micro como en la macrocirculación, ocasionando las complicaciones secundarias de la diabetes. La dislipemia actúa como un factor potenciador de la disfunción endotelial a nivel de los grandes vasos de forma similar a lo que ocurre con la hipertensión arterial y la obesidad. Se producen cambios metabólicos, depósitos focales de colesterol en la capa íntima de las arterias, en combinación con una anormal reactividad plaquetaria y depósitos de fibrina, hechos que progresivamente predisponen a la característica oclusión vascular de la arteriosclerosis.

En los estándares de atención médica de la ADA de 2018, se insiste en la necesidad de mejorar el perfil lipídico de los pacientes diabéticos. ¿Qué destacaría de sus recomendaciones?

► Sobre los aspectos dietéticos, la ADA recomienda, desde el momento del

“LA DISLIPEMIA ACTÚA COMO UN FACTOR POTENCIADOR DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL A NIVEL DE LOS GRANDES VASOS DE FORMA SIMILAR A LO QUE OCURRE CON LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y LA OBESIDAD”.



DR. JORDI MESA MANTECCA

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

diagnóstico de diabetes, una reducción en el aporte de grasas saturadas, colesterol y de grasas trans, aumentando los esteroles, esteroides y alimentos ricos en fibra. En cuanto al tratamiento farmacológico, recomienda en diabéticos de tipo 1 jóvenes y sin enfermedad vascular un control periódico y estricto del perfil lipídico e iniciar estatinas cuando no se logre un perfil adecuado. En estos diabéticos jóvenes sin alteración cardiovascular, si presentan factores de riesgo añadido, se aconsejan estatinas de moderada intensidad. En cualquier edad, si el diabético presenta alteración cardiovascular, es candidato para iniciar inmediatamente estatinas de alta intensidad para lograr unos niveles de cLDL en objetivo.

Se ha sugerido que los efectos de los fármacos antidiabéticos van más allá de su acción hipoglucemiante y mejoran la función cardiovascular. ¿A través de qué mecanismos conseguirían este beneficio?

► En los últimos años hemos asistido a un cambio sustancial en el manejo de la DM2 con la aparición de nuevos grupos terapéuticos como son los inhibidores SGLT-2 y los agonistas GLP-1. Los primeros actúan a nivel del túbulo renal aumentando la glucosuria, hecho que conlleva que, además de la reducción de la glucemia, se favorezca la natriuresis y se produzca un aumento del hematocrito. En conjunto, representa una

“EN LOS ÚLTIMOS AÑOS HEMOS ASISTIDO A UN CAMBIO SUSTANCIAL EN EL MANEJO DE LA DM2 CON LA APARICIÓN DE NUEVOS GRUPOS TERAPÉUTICOS”.

reducción de la presión arterial y una mejoría de la función ventricular cardíaca gracias a un mejor metabolismo cardíaco y una reducción de la fibrosis miocárdica, junto con cambios en las adipocinas, citocinas inflamatorias y tejido adiposo epicárdico. De forma sintética, podemos afirmar que los inhibidores SGLT2 son unos fármacos que, además de reducir la glucemia, tienen un efecto de protección cardiovascular y renal.

Los agonistas GLP-1, además de su efecto antidiabético estimulando la secreción pancreática de insulina y de potenciar la reducción ponderal tan habitual en los diabéticos tipo 2, tienen efectos positivos a nivel cardiovascular y reducen la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Los mecanismos implicados en ella son múltiples y van desde una reducción del peso corporal hasta una mejoría del perfil lipídico, disminuyendo el cLDL. Estudios preclínicos sugieren que los agonistas GLP-1 tienen una acción antihipertensiva relacionada con la secreción del péptido natriurético (ANP) y que también incrementan el ritmo cardíaco por probable acción a nivel del nódulo sinusal. Por lo que respecta a la prevención de la arteriosclerosis, se ha sugerido que el antagonismo de GLP-1 modula la inflamación vascular y mejora la disfunción endotelial.

Puesto que el cLDL es un factor causal en el desarrollo de ECVA, ¿debería considerarse que cuanto más bajos sean los niveles de cLDL, mejor, o, por el contrario, puede existir algún nivel de cLDL plasmático por debajo del cual ya no se reduzca el riesgo de ECVA o incluso se causen efectos no deseables?

► Desde hace muchos años se ha demostrado la relación entre el descenso de los niveles de cLDL y la reducción del riesgo

cardiovascular. En el metaanálisis CTT se concluyó que por cada descenso de 1 mmol/L de cLDL se reducía el riesgo de un evento cardiovascular un 22% y si la reducción era de 2 mmol/L esta era del 50%, sin dar respuesta a la pregunta de si cuanto más bajo era el nivel, mejor era la reducción del riesgo. En 2014, el metaanálisis de Boekholdt, que incluyó datos de 38.000 pacientes tratados con estatinas a dosis elevadas, concluyó que los pacientes con niveles muy bajos de cLDL (< 50 mg/dL) tienen un menor riesgo de evento cardiovascular que los que lo tienen a niveles moderadamente bajos (75-100 mg/dL).

A este respecto, recientemente y con la introducción de los inhibidores de PCSK9 ha vuelto a surgir la polémica sobre si los niveles muy bajos de cLDL son seguros. Un metaanálisis de estudios con alirocumab, en pacientes que alcanzaban niveles de cLDL inferiores a 25 mg/dL, no demostró más efectos secundarios que con niveles no tan bajos. Incluso se ha descartado un efecto como el deterioro cognitivo en estos casos.

¿Los pacientes con hipercolesterolemia y tolerancia a la glucosa deteriorada deberían recibir tratamiento hipolipemiante agresivo?

► Los individuos con prediabetes presentan frecuentemente otros factores de riesgo como la hipertensión arterial

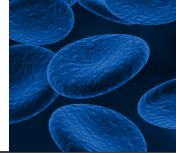
y la dislipemia que les condicionan un aumento de su riesgo cardiovascular, y por supuesto que deben ser tratados, habitualmente no con tratamiento “agresivo”, sino quizás mejor con tratamiento “decidido”, es decir, precozmente y con la dosis suficiente para lograr un adecuado perfil lipídico. Esperar a que el paciente presente un evento cardiovascular para iniciar estatinas representa una oportunidad perdida para retardar todo el proceso aterosclerótico desde un momento óptimo.

¿Cree que los efectos pleiotrópicos específicos de rosuvastatina hacen que sea mejor opción para mejorar el pronóstico que otras estatinas? ¿Estaría más indicada en algún perfil determinado de paciente?

► Además de la reducción de los niveles de colesterol y la prevención tanto primaria como secundaria de la enfermedad cardiovascular, las estatinas pueden aportar beneficios asociados. La mayoría de ellos son resultados obtenidos de estudios observacionales y no de ensayos clínicos dirigidos específicamente para su evaluación. Se ha publicado que las estatinas pueden disminuir el riesgo de demencia y un estudio aleatorizado, aunque de pocos casos, concluye que pueden reducir su progresión.

Por otra parte, algunos estudios observacionales han concluido que el uso de estatinas puede disminuir el riesgo de cáncer. En contra de estos resultados, un metaanálisis muestra la neutralidad con el uso de estatinas en cuanto a la incidencia o mortalidad por cáncer. Es decir, actualmente son insuficientes las evidencias para afirmar que aumentan o reducen el riesgo de cáncer.

“ESPERAR A QUE EL PACIENTE PRESENTE UN EVENTO CARDIOVASCULAR PARA INICIAR ESTATINAS REPRESENTA UNA OPORTUNIDAD PERDIDA PARA RETARDAR TODO EL PROCESO ATROSCLERÓTICO DESDE UN MOMENTO ÓPTIMO”.



“ADEMÁS DE LA REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE COLESTEROL Y LA PREVENCIÓN TANTO PRIMARIA COMO SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, LAS ESTATINAS PUEDEN APORTAR BENEFICIOS ASOCIADOS”.

Con la rosuvastatina, al ser la estatina más potente, se obtienen las mayores reducciones de LDL, obteniéndose de forma más rápida el nivel deseado acorde con el riesgo del paciente.

A pesar de las evidencias disponibles sobre las estatinas, la adherencia al tratamiento es muy baja, tanto en prevención primaria como secundaria, y disminuye con el tiempo de tratamiento. ¿Qué medidas deberían adoptarse para mejorar estas cifras?

► Con el fin de mejorar la adherencia es fundamental la intervención del médico, que va desde implantar medidas formativas al paciente hasta las estrategias conductuales. Las primeras incluyen la información acerca de la gravedad del proceso y sobre los beneficios del tratamiento. En cuanto a las estrategias conductuales, consisten

en la adaptación del régimen posológico a las actividades de la vida cotidiana del paciente, modificación de los etiquetados del medicamento indicando la posología, y el uso de sistemas personalizados de dosificación como los pastilleros, recordatorios o alarmas mediante el teléfono móvil, así como el registro de las tomas de medicación por parte del paciente.

En el paciente diabético, igual que en el hipertenso, aumenta la probabilidad de prescripción de estatinas. ¿Cree que el médico tiene las habilidades de comunicación necesarias para conseguir que el paciente comprenda plenamente los beneficios de la terapia y las implicaciones de no seguirla adecuadamente?

► Las habilidades de comunicación médica no son las mismas para todo el colectivo, existiendo un amplio

espectro en los grados de empatía con el paciente. Esta gran variabilidad suele ser multifactorial y va desde factores personales como por ejemplo el síndrome del *burnout* a las fuertes cargas asistenciales. En estos casos se podría haber comprometido la comunicación médico-paciente. No obstante, y en líneas generales, el médico en nuestro medio suele ser capaz de mantener una buena comunicación con el paciente en aras de la consecución de objetivos.

“CON LA ROSUVASTATINA, AL SER LA ESTATINA MÁS POTENTE, SE OBTIENEN LAS MAYORES REDUCCIONES DE LDL”.

