

¿Por qué es inaceptable el riesgo vascular a pesar del tratamiento con estatinas?

Riesgo Residual en pacientes tratados con estatinas

Aproximadamente las tres cuartas partes de los pacientes tratados con estatinas fallecen por accidentes cardiovasculares; y eso a pesar de que cada vez más frecuentemente la terapia hipocolesterolemizante con estatinas alcanza los objetivos terapéuticos indicados. En los grandes estudios de intervención farmacológica con estatinas, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, se consigue una muy importante y significativa reducción de riesgo (que se traduce en menos eventos y menor mortalidad cardiovascular) y que se sitúa en torno al 20-35 %, dependiendo de distintas circunstancias. Sin embargo, también esto significa que, en la práctica, permanece un riesgo del 65-80, que se conoce como riesgo vascular residual, motivo suficiente para que estos pacientes mantengan un riesgo elevado.

La intervención farmacológica con estatinas reduce los riesgos vasculares

Los elementos constituyentes del riesgo vascular residual son, algunos de ellos, no modificables; es el caso de la edad o el género masculino en los pacientes. Pero una gran mayoría son modificables: hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico, obesidad, tabaquismo, hábitos de vida y, desde luego,

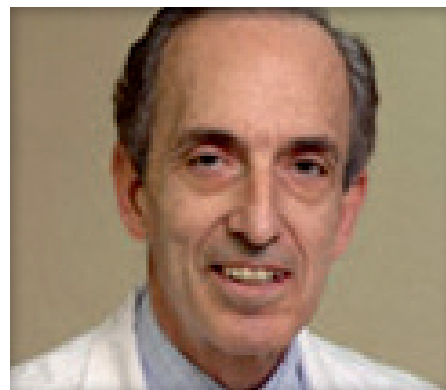
algunos relacionados con el metabolismo lipídico: LDLc fuera de objetivos, hipertrigliceridemia, o HDLc bajo.

Por tanto, el riesgo vascular residual es “polifacético” habida cuenta de que son distintos los elementos sobre los que puede residir. Una gran parte del riesgo residual se sustenta en factores de riesgo preexistentes insuficientemente controlados, bien porque no se encuentren tratados o, aunque lo estén, el tratamiento sea insuficiente.

El empleo de estatinas para reducir el riesgo cardiovascular provoca un beneficio menor cuando existe hipertrigliceridemia (estudio HPS) o HDLc bajo (estudios 4S, LIPID; CARE, WOSCOPS; AFCAPS/TEXCAPS, HPS).

Es preciso enfatizar en la **Dislipemia Aterogénica** como un **factor modificable que contribuye al riesgo vascular residual de origen lipídico**. Caracterizada por una hipertrigliceridemia y/o HDLc bajo, generalmente asociadas a concentraciones normales o solo discretamente elevadas de LDLc, aunque con partículas de LDL pequeñas y densas, se acompaña en todos los casos de un riesgo vascular exageradamente elevado. Y, además, tiene un mayor impacto precisamente en los pacientes que tienen bajo control el LDLc y que, no obstante presentan hipertrigliceridemia y/o HDLc bajo (estudios TNT y PROVE-IT). Se demuestra así, que la dislipemia “no LDL dependiente” es el principal componente lipídico del riesgo residual, y que no se elimina con el tratamiento estándar con estatinas.

Su abordaje tiene un componente básico con la implantación o intensificación de



Dr. Jesús Millán Nuñez-Cortés

Catedrático-Jefe de Servicio de Medicina Interna. Responsable de la Unidad de Riesgo Vascular y Lípidos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

las modificaciones sobre el estilo de vida: dieta y ejercicio físico, acompañando al mantenimiento de un peso corporal ideal. Pero, independientemente de que esta medida deba de ser considerada como irrenunciable, con demasiada frecuencia es insuficiente y se requiere emplear terapia farmacológica. Por la propia naturaleza de la dislipemia aterogénica, **los fibratos son el grupo farmacológico de elección debido a su gran capacidad hipotrigliceridizante** (reducciones del 25 al 50 %) **y a su efecto significativamente favorable sobre las concentraciones de HDLc** (aumento de 10-20 %). Al margen de ello, **su moderado efecto reductor de LDLc** (15-20 %), y sus conocidos **efectos pleiotrópicos** configuran un perfil farmacológico adecuado.

Frecuentemente, es preciso asociar el fibrato a una estatina en los sujetos de alto riesgo. Otras posibles alternativas de terapia en combinación podría ser la niacina (actualmente no disponible), los ácidos grasos omega-3 (con nulo efecto sobre HDLc y necesarios a dosis

altas para resultar farmacológicamente efectivos) o terapias que puedan incorporarse en el futuro (agonistas duales de receptores de PPAR, inhibidores de la CETP, inhibidores de la PCSK9, ...). Por tanto, en la práctica, son los fibratos el grupo farmacológico usualmente disponible con seguridad demostrada y resultados cardiovasculares acreditados: reducción de mortalidad cardiovascular de un 20-45 % en los pacientes con Dislipemia Aterogénica (estudios VAHIT, HHS, FIELD, ACCORD). En estos casos, y al objeto de minimizar los posibles efectos adversos sobre el músculo o sobre el hí-

Los fibratos son el grupo farmacológico con seguridad demostrada y resultados cardiovasculares acreditados

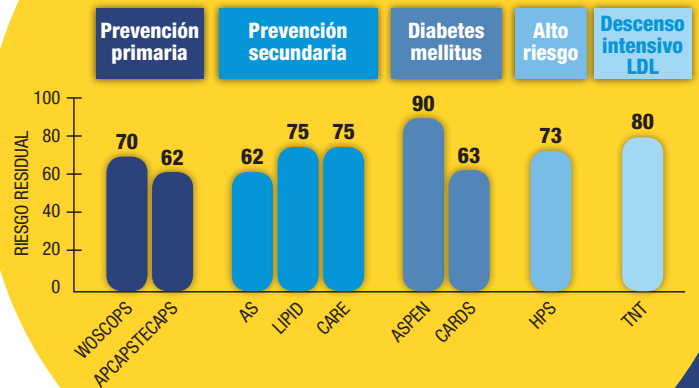
gado, el fenofibrato es de elección ya que el gemfibrocil se acompaña de mayores efectos secundarios ante la competencia por rutas metabólicas comunes con las estatinas. La utilización de una estatina y el fenofibrato puede hacerse de forma

asociada o en una presentación de combinación fija, como recientemente se dispone.

En suma, es preciso señalar que los enfermos tratados con estatinas, incluso a dosis altas, mantienen un riesgo cardiovascular residual inaceptablemente elevado. Parte de este riesgo es de origen lipídico y se encuentra exacerbado por la pandemia de diabetes mellitus, síndrome metabólico y obesidad, situaciones clínicas que se caracterizan por una elevada prevalencia de dislipemia aterogénica. Esta dislipemia no se corrige significativamente con las estatinas, y –por consiguiente– requiere un abordaje farmacológico específico de forma aislada (la alternativa terapéutica usual son los fibratos) o combinado con la estatina (en éste caso, obligatoriamente fenofibrato).

Finalmente, para una reducción adicional del riesgo residual resulta imprescindible el control estricto de la tensión arterial y de la glucemia, sobre todo en la población con alto riesgo cardiometabólico: diabetes mellitus, síndrome metabólico, obesidad visceral.

Los grandes estudios con estatinas muestran un elevado riesgo vascular residual



* Elaborada por el autor

Riesgo Residual de enfermedad cardiovascular: algunos factores susceptibles de tratamiento

Reducción del primer evento coronario por cada reducción de 30-40 mg/dL de LDL-C*

25%

75%

Riesgo Residual

- No objetivos
- Dislipemia aterogénica
- Síndrome metabólico
- Diabetes
- Hipertensión
- Tabaco

* Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. *Lancet*. 2005;366:1267-1278.

Bibliografía de consulta

- Chapman MJ et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345.
- Fruchart JC et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned?. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 26.
- Jun M et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*, 2010; 375: 1875.
- Millán J et al. Dislipemia Aterogénica: una llamada de atención sobre su papel en el riesgo residual. *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22: 162.