

Rosuvastatina y salud cardiovascular

Control de la dislipemia en grupos clínicos especiales: mujeres, ancianos, VIH, enfermedad renal crónica, pacientes con síndrome metabólico

Joaquín Cardona^{a,b}, Enrique Rodilla^{a,b} y José María Pascual^{a-c,*}

^aUnidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Sagunto, Agencia Valenciana de Salud, Sagunto, Valencia, España

^bCIBER 03/06 Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, ISC III, Madrid, España

^cDepartamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

Palabras clave:

Dislipemia
Mujeres
VIH
Ancianos
Enfermedad renal crónica
Síndrome metabólico

Keywords:

Dyslipidemia
Women
HIV
Elderly
Chronic kidney disease
Metabolic syndrome

RESUMEN

Existen algunos grupos poblacionales en los que el control de la dislipemia todavía presenta algunas dudas. En el presente artículo se revisan las indicaciones del tratamiento hipolipemiente, preferentemente en prevención primaria, en algunos grupos especiales: mujeres, ancianos, infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, pacientes con enfermedad renal crónica y pacientes con síndrome metabólico. Se hace especial hincapié en los datos obtenidos en el estudio JUPITER y otros estudios con rosuvastatina.

Treating Dyslipidemia in Specific Population Groups: Women, the Elderly and Patients With HIV, Chronic Kidney Disease or Metabolic Syndrome

ABSTRACT

There is still some disagreement about how dyslipidemia should be treated in particular population groups. This article provides a review of indications for lipid-lowering treatment, preferably for primary prevention, in specific groups of patients: women, the elderly, and those with an HIV infection, chronic kidney disease or metabolic syndrome. Special emphasis is placed on data obtained in the JUPITER trial and in other studies of rosuvastatin.

INTRODUCCIÓN

El uso de estatinas está claramente indicado en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, su uso en prevención primaria en algunos grupos especiales de pacientes está en discusión. En este artículo se revisan las evidencias del tratamiento con estatinas en algunos grupos controvertidos.

MUJERES

Las mujeres se benefician igual que los varones del tratamiento con estatinas en prevención secundaria, pero hasta hace bien poco no había evidencia que sustentase el tratamiento con estatinas en mujeres en prevención primaria. Recientemente, en un metaanálisis en el que se incluyen los resultados del estudio JUPITER (que aportaba la mitad de las pacientes), se confirma que las estatinas son eficaces en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas¹. Los resultados de algunos estudios anteriores^{2,3}

ya indicaban un efecto beneficioso de las estatinas, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. El estudio JUPITER incluyó a 6.801 mujeres de edad ≥ 60 años sin historia previa de enfermedad coronaria cardiaca, diabetes mellitus (DM) o ictus, con colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 130 mg/dl y proteína C reactiva ultrasensible (PCRu) ≥ 2 mg/l². El grupo de mujeres tratadas tuvo una clara reducción del riesgo relativo del objetivo primario, que incluyó infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable, cirugía de revascularización o muerte por causa cardiovascular, que alcanzó una significación estadística similar a la de los varones (*hazard ratio* [HR] = 0,54; $p = 0,002$; y HR = 0,58; $p < 0,001$, respectivamente).

Otro punto importante en los resultados del estudio JUPITER es el grado de descenso del cLDL conseguido. La media de reducción del cLDL fue de -51 mg/dl (un 47% de reducción para mujeres) con una media de cLDL alcanzada a los 12 meses de 55 mg/dl. Estos datos son muy distintos de los de otros estudios previos, como el estudio AFCAPS/TexCAPS, en el que se obtuvieron reducciones del cLDL de un 25%, con un valor medio de 116 mg/dl, o con el estudio MEGA, en el

* Autor para correspondencia: Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Sagunto, 46025 Valencia, España.
Correo electrónico: pascual_jma@gva.es (J.M. Pascual).

que, con una dosis baja de pravastatina (10-20 mg diarios), se redujo el cLDL sólo un 20% en mujeres, alcanzando una media de 123 mg/dl². Estos datos apoyan la teoría actual de que el grado de descenso de cLDL es capital en los beneficios asociados a la terapia con estatinas, por lo que en grupos con bajo riesgo relativo (como las mujeres) se requieren reducciones importantes del cLDL o gran número de casos para demostrar su eficacia.

En el estudio JUPITER, las diferencias en los resultados según el sexo fueron más notables en dos componentes del objetivo primario. En comparación con los varones, las mujeres presentaban una reducción mayor del riesgo en los eventos de revascularización/angina inestable, mientras que en los varones la reducción era mayor en la aparición de ictus. Por otra parte, el análisis de subgrupos apuntó a que las mujeres con historia familiar de enfermedad coronaria precoz se beneficiarían más de la terapia con rosuvastatina que aquellas sin este antecedente, mientras que en los varones el beneficio fue similar independientemente de los antecedentes familiares⁴.

En resumen, hay evidencia para indicar un tratamiento en prevención primaria con estatinas en las mujeres posmenopáusicas que lo requieran, especialmente cuando se identifiquen antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz. Es necesario destacar que no hay evidencia definitiva en el tratamiento de la hipercolesterolemia en prevención primaria en mujeres premenopáusicas (a excepción de las hipercolesterolemias genéticas), aunque se aconseje en ciertas pacientes de muy alto riesgo (diabéticas tipo 1 de largo tiempo de evolución, etc.) siempre con una anticoncepción eficaz⁵.

ANCIANOS

El tratamiento con estatinas en ancianos sin enfermedad cardiovascular evidente está también en controversia y por diversos motivos. En primer lugar, el concepto de anciano es amplio y abarca a los mayores de 65 años, que es un grupo muy heterogéneo. Además, la asociación epidemiológica entre valores elevados de colesterol y aumento del riesgo cardiovascular ya no es tan clara en edades avanzadas si no coexisten otros factores de riesgo⁶, y los algoritmos para la predicción de riesgo (Framingham o SCORE) son menos exactos para el cálculo del riesgo real por encima de los 65 años^{7,8}. En segundo lugar, hay que considerar el coste de la medicación, el aumento de la esperanza de vida y el hecho de que nos hallemos ante pacientes politratados, con el consiguiente riesgo de interacciones medicamentosas y posibles efectos adversos. Todo ello implica un número mayor de pacientes y, por lo tanto, un incremento del coste sanitario, lo que dificulta alcanzar un consenso. Por último, es necesario destacar que los ensayos de prevención secundaria han sido muy eficaces a cualquier edad y que probablemente muchos ancianos tienen datos subclínicos de aterosclerosis, por lo que sería de esperar un efecto beneficioso.

Los datos de Glynn et al⁹ en un subgrupo de ancianos del estudio JUPITER parecen aportar nueva información. En este estudio se valoró si la administración de 20 mg de rosuvastatina es segura y eficaz en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes mayores (edad \geq 70 años, $n = 5.695$) en comparación con placebo. El estudio mostró un 39% de reducción de complicaciones cardiovasculares clínicas finales en los tratados respecto a los que recibieron placebo. Además, las personas de 70 años o más presentaron una reducción mayor en la incidencia de eventos cardiovasculares comparados con los menores de 70 años. Por lo tanto, en este grupo de personas mayores, la rosuvastatina parece reducir el riesgo de manera sorprendente. Además, no se produjo un incremento de los efectos adversos serios durante el periodo de seguimiento. No obstante, es necesario destacar que debido a la suspensión precoz del ensayo, no hubo reducción en la mortalidad total del grupo tratado respecto al placebo.

En el estudio JUPITER, el 75% de las personas eran menores de 77 años (una media de edad de 74 años), lo que corresponde al denominado grupo de «mayores jóvenes» de las guías clínicas, por lo

que no se pueden extrapolar los resultados a todos los mayores de 80 años, especialmente en un estudio de poco más de 2 años de duración real¹⁰. Por otra parte, entre los criterios de inclusión al estudio se especifica no tener historia anterior de enfermedad cardiovascular. Es muy difícil descartar la existencia de aterosclerosis silente en estos pacientes, ya que aumenta de forma proporcional a la edad^{11,12} y muchas técnicas de imagen, obtenidas en diversas circunstancias, muestran lesiones vasculares en muchos pacientes añosos. Tal vez es conveniente plantearse cuál puede ser el impacto real de estos datos en nuestra práctica clínica habitual. Ante la existencia de cualquier otro factor de riesgo, como la hipertensión, casi todos los pacientes tienen alto riesgo y lo razonable sería conseguir un cLDL < 100 mg/dl, por lo que se hace necesario el uso de estatinas, como se ha venido haciendo hasta ahora. En el subestudio de los ancianos del estudio JUPITER⁹ no hubo diferencias entre los grupos con tratamiento y placebo en los pacientes que no recibían tratamiento antihipertensivo, lo que indica que puede ser un buen indicador clínico de tratamiento y eficacia.

En resumen, parece evidente que, tal y como se extrapola de los resultados del estudio JUPITER, la rosuvastatina supone una alternativa terapéutica eficaz y aparentemente bien tolerada en los pacientes ancianos, con una reducción importante en la tasa de eventos cardiovasculares. Parece razonable tratar con estatinas a todos los ancianos que lo requieran, especialmente si se los trata ya con otros fármacos antihipertensivos, y parece lógico continuar el tratamiento indefinidamente.

VIH

La enfermedad cardiovascular entre los pacientes con infección por el VIH es más frecuente que en la población general de iguales edad y sexo, con una prevalencia que ha ido en aumento, según se ha demostrado en estudios de cohorte¹³. La base de este mayor riesgo cardiovascular parece ser multifactorial. Por un lado, se ha evidenciado una mayor incidencia de los factores clásicos de riesgo cardiovascular en este grupo de enfermos (dislipemia, tabaquismo, hipertensión arterial o hiperglucemia)¹⁴. Además, la propia infección por el VIH supone un estado inflamatorio crónico proaterogénico asociado al propio virus y a la exposición prolongada a los fármacos antirretrovirales¹⁵. Por este motivo, algunos autores ya identifican al VIH como un factor de riesgo independiente *per se*¹⁶. Todo lo anterior puede hacer que en pocos años la población infectada por el VIH se vea afectada por una verdadera epidemia de enfermedad cardiovascular.

En lo referente a las alteraciones en el metabolismo lipídico, diferentes estudios epidemiológicos en pacientes con tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) registran prevalencias que oscilan entre el 60 y el 100% de hipertrigliceridemia (triglicéridos > 200 mg/dl) y entre el 10 y el 70% de hipercolesterolemia (colesterol > 200 mg/dl)¹⁷.

La verdadera importancia de la dislipemia en los enfermos con VIH en TARGA estriba en su capacidad aterogénica, por lo que se constituye como factor de riesgo cardiovascular, con frecuencia asociado a otros como la obesidad visceral, la resistencia insulínica, la DM, el tabaquismo o la hipertensión. Por lo tanto, es necesario establecer pautas terapéuticas similares a las recomendadas para la población general, pero que tengan en cuenta las particularidades de estos enfermos y sus tratamientos.

En estudios epidemiológicos recientes¹⁸, la duración del TARGA ha resultado ser un factor predictivo de mal control del cLDL. Por otra parte, dado el riesgo de interacciones de los fármacos hipolipemiantes, principalmente las estatinas por su relación con la vía del citocromo P450 y el TARGA, resulta fundamental identificar a los pacientes que, por su riesgo cardiovascular, son candidatos a tratamiento¹⁸. Para ello, se debe tener en cuenta unas consideraciones metodológicas básicas para el estudio sistemático del perfil lipídico en estos pacientes. Cuando los triglicéridos están en cifras ≥ 400 mg/dl, la determinación

Tabla 1
Factores de riesgo cardiovascular

Factor de riesgo	Criterio diagnóstico
Obesidad abdominal en varones	Perímetro abdominal > 102 cm
Obesidad abdominal en mujeres	Perímetro abdominal > 88 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl
cHDL en varones	< 40 mg/dl
cHDL en mujeres	< 50 mg/dl
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg
Glucemia basal	≥ 110 mg/dl

Prevención cardiovascular	Categorización del riesgo	Objetivo del tratamiento cLDL	Objetivo del tratamiento del no-cHDL
Primaria	< 2 FRCV	< 160	< 190
	≥ 2 FRCV	< 130	< 160
Secundaria	Enfermedad coronaria y equivalente	< 100	< 130

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; no-cHDL: colesterol distinto del cHDL.

Datos extraídos de «Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH»¹⁹.

de cLDL deberá realizarse por métodos directos. Si esto no es posible, en pacientes con hipertrigliceridemia > 200 mg/dl, la diana será el colesterol distinto del cHDL, y el límite a alcanzar será 30 mg/dl superior al establecido para el cLDL. La identificación de los factores de riesgo cardiovascular y los objetivos en los valores de cLDL quedan reflejados en la tabla 1, según los datos extrapolados de las recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por el VIH¹⁹.

Las medidas terapéuticas eficaces en prevención primaria en estos pacientes incluyen los cambios en el estilo de vida que aplicamos a la población general. Si no se alcanzan los objetivos de cLDL deseables y se utilizan estatinas, es conveniente recordar que la lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 y están claramente contraindicadas cuando se administran con inhibidores de esta enzima, especialmente las dos primeras. Los valores plasmáticos de la atorvastatina aumentan de manera notable cuando se administra con la mayoría de los antirretrovirales, aunque existen datos clínicos que avalan su seguridad cuando se utiliza a dosis de 10 mg/día²⁰. Dosis superiores a 40 mg pueden producir alteraciones en pacientes con hepatopatía crónica (frecuente en estos pacientes). La pravastatina es un fármaco con menos interacciones, lleva mucho tiempo en uso y es el recomendado más frecuentemente hasta la actualidad por diferentes guías y expertos²⁰. Recientemente se ha publicado el primer ensayo clínico que compara la eficacia de 10 mg de rosuvastatina con 40 mg de pravastatina en pacientes infectados por el VIH. La rosuvastatina fue mucho más eficaz en la reducción tanto de los valores de cLDL como de los de TG²¹. Probablemente se convierta en la estatina de elección si se confirma la ausencia de interacciones farmacológicas.

La coadministración de ezetimiba (inhibidor oral de la absorción de colesterol) y una estatina con fármacos antirretrovirales parece ser segura y puede facilitar el buen control de la hipercolesterolemia²². El uso combinado de estatinas con otros hipolipemiantes (fibratos, resinas de intercambio aniónico) incrementa notablemente la posibilidad de interacciones medicamentosas y es problemático en estos pacientes.

En resumen, en los pacientes infectados por el VIH se debe considerar el tratamiento integral de todos los factores de riesgo cardiovascular; las frecuentes interacciones medicamentosas entre los fármacos antirretrovirales y las estatinas (junto con otros muchos fármacos que pueden recibir) obligan a la prudencia en la elección de la estatina y a recomendar las que tienen menos interacciones medicamentosas comprobadas en la clínica. No hay ensayos clínicos

prospectivos que permitan demostrar una disminución de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes infectados por el VIH tratados con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes (tampoco hay estudios de cohortes que permitan comprobar que un paciente infectado por el VIH y en TARGA durante años tenga la misma esperanza de vida que la población general). Por ello, lo razonable es emplear las mismas indicaciones y objetivos que con la población general. En prevención primaria: estilo de vida saludable y pravastatina (tal vez rosuvastatina) y un objetivo de cLDL < 130 mg/dl. En prevención secundaria o DM asociada: estilo de vida saludable y pravastatina (o rosuvastatina) y un objetivo de cLDL < 100 mg/dl (fig. 1)¹⁹.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La incidencia y la prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) en sus distintos estadios (tabla 2) están aumentando en el mundo y es evidente que, aunque sólo algunos llegan a fallo renal terminal o estadio 5, la mayoría de los pacientes con ERC, especialmente los que tienen una tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min, sufren una enfermedad cardiovascular antes de llegar a diálisis²³.

La ERC, por asociarse a un estado inflamatorio cada vez mayor a partir del estadio 3 (tabla 2), debe considerarse como equivalente de riesgo de enfermedad coronaria, de tal manera que más del 85% de los pacientes con estadios 3, 4 y 5 de ERC requerirían terapia hipolipemiente para intentar disminuir la mortalidad cardiovascular²⁴.

La ERC causa alteraciones importantes en las lipoproteínas; las más frecuentes son la asociación de hipertrigliceridemia y cHDL bajo²⁵. El perfil lipídico en pacientes en diálisis es más complejo debido a que la desnutrición y la inflamación en este grupo pueden llegar a determinar valores bajos de colesterol total y de cLDL. Hay además varios factores que pueden contribuir a la aterosclerosis acelerada en la ERC que no son modificables con terapia hipolipemiente, como el metabolismo calciofosfórico anormal y valores elevados de cLDL oxidado y homocisteína, circunstancia importante a la hora de valorar los ensayos clínicos que han utilizado hipolipemiantes en este grupo de pacientes.

En lo referente al manejo de la dislipemia en pacientes con ERC moderada, en el estudio HPS, en el subgrupo de 1.329 pacientes con creatinina entre 1,3 y 2,3 mg/dl hubo una reducción del 28,2% del riesgo relativo en la mortalidad total y en eventos cardiovasculares fatales y no fatales y del 11% del riesgo absoluto con el uso de simvastatina²⁶. En el estudio CARE, con pravastatina, en el subgrupo de 1.700 pacientes con TFG < 75 ml/min hubo una disminución

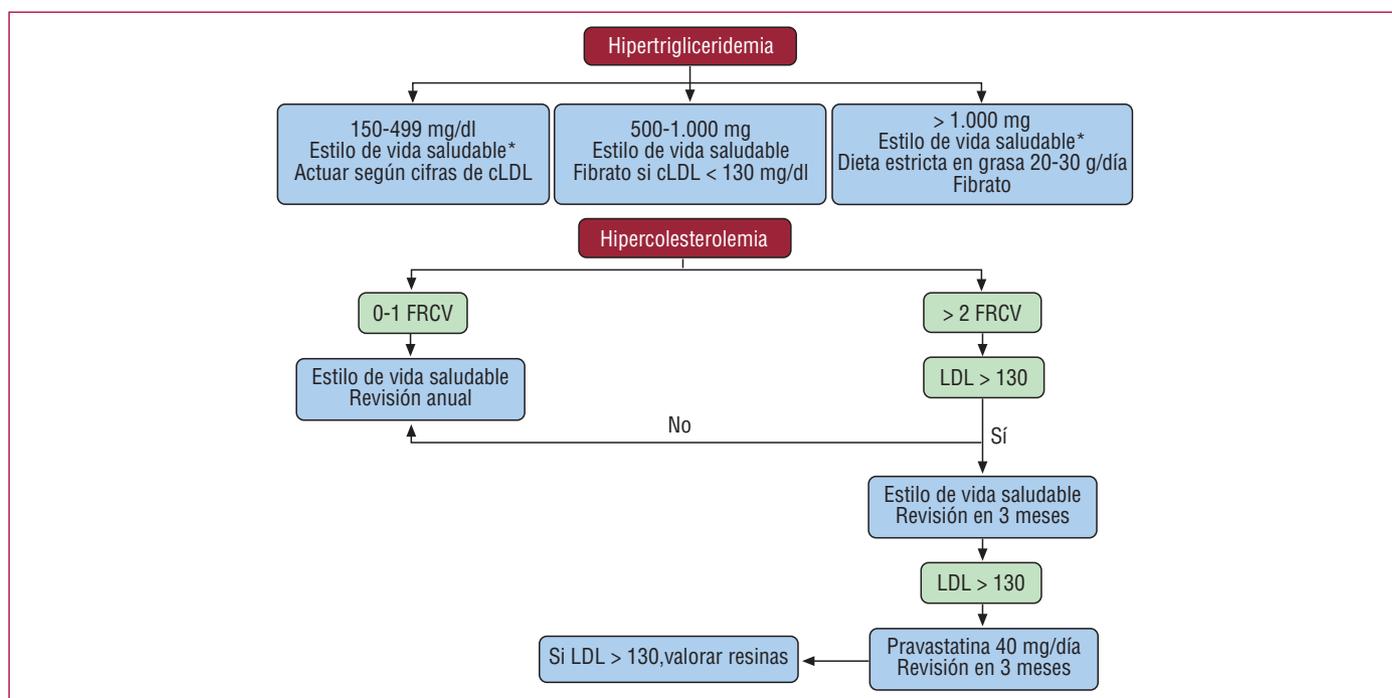


Figura 1. Algoritmo del tratamiento de la dislipemia en pacientes seropositivos con TARGA en prevención primaria. (Datos extraídos de «Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y morfológicas en el paciente con infección por VIH»¹⁹.) FRCV: factor de riesgo cardiovascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TAR: tratamiento antirretroviral; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Estilo de vida saludable: aumento de ejercicio físico y alimentación sin azúcares solubles ni alcohol.

Tabla 2
Estadios de enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	TFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Daño renal con TFG normal o elevada	≥ 90
2	Daño renal con leve disminución de TFG	60-89
3	TFG moderadamente disminuida	30-59
4	TFG severamente disminuida	15-29
5	Insuficiencia renal	< 15 o diálisis

TFG: tasa de filtración glomerular.

del 28% del riesgo relativo y del 4% del riesgo absoluto en el evento final primario, muerte por enfermedad coronaria o infarto miocárdico no fatal²⁷. El PREVENT IT es el único estudio clínico prospectivo aleatorizado que evalúa el uso de estatinas en pacientes con ERC, y muestra una disminución no significativa del 13% en el evento final primario de mortalidad cardiovascular y hospitalización por morbilidad cardiovascular²⁸. El VA-HIT utilizó gemfibrozilo en un subgrupo de 1.000 pacientes con aclaramiento de creatinina < 75 ml/min; en un análisis posterior al estudio se demostró una disminución del 27% del riesgo relativo en infarto miocárdico fatal y no fatal²⁹.

Con frecuencia los pacientes con ERC tienen hipertrigliceridemia que requiere tratamiento. Los fibratos se metabolizan en los riñones y se eliminan por vía renal, y tienden a elevar las cifras de creatinina en un promedio de 0,11-0,14 mg/dl. Su uso en pacientes con ERC sólo es razonable en aquellos con hipertrigliceridemias elevadas > 500 mg/dl debido al riesgo de pancreatitis, y valorando el riesgo de interacciones y toxicidad en el uso junto con estatinas. Aunque con gemfibrozilo no es necesario disminuir la dosis en la ERC moderada, por regla general se recomienda reducirla a 600 mg/día en pacientes con TFG < 60 ml/min y evitarlo con TFG < 15 ml/min³⁰. Si optamos por el fenofibrato, no se debe exceder la dosis de 48 mg/día. Como alternativa queda el uso de 4 g/día de ácidos omega-3, como cápsulas

de aceite de pescado, que logran reducir los triglicéridos en un 35-45%³¹.

Es importante señalar que hay estudios que demuestran el efecto nefroprotector de las estatinas al disminuir la tasa de pérdida de la función renal, así como la proteinuria, y es mayor el beneficio cuanto más alta es la proteinuria basal³². El problema de estos estudios es que no se han diseñado para responder a estos objetivos finales y que han incluido población muy heterogénea en cuanto a diagnóstico de enfermedad renal inicial. Es conveniente recordar el metabolismo y la eliminación renal de las distintas estatinas (tabla 3). Las estatinas con mayor excreción renal pueden requerir un ajuste de la dosis, al igual que las que se metabolizan por el sistema P450-3A4 (CYP-3A4). Lo razonable desde el punto de vista clínico es utilizar algunas de las estatinas empleadas en ensayos clínicos en pacientes con ERC avanzada y a las dosis utilizadas en tales ensayos.

A medida que la ERC progresa (estadios 3 y 4), los criterios de control de lípidos se hacen más estrictos. En el caso de cLDL elevado, el objetivo primario es llegar a valores < 100 mg/dl, pero considerando la ERC como equivalente de riesgo, lo ideal sería bajar de los 70 mg/dl. Las estatinas pueden usarse con seguridad en ERC avanzada, pero las diferencias farmacocinéticas dan a algunas mayor seguridad en pacientes con ERC estadio 4, como es el caso de la atorvastatina, la pravastatina y la rosuvastatina, que no requieren ajuste de dosis pese a bajas TFG. Si no se logra el nivel objetivo, se puede añadir ezetimiba, que tiene un metabolismo hepático y no requiere ajuste de dosis en la ERC. Están en curso dos estudios que analizarán si las estatinas previenen nuevos eventos cardiovasculares en pacientes con ERC estadios 3 y 4 y si tienen un efecto beneficioso al disminuir la proteinuria y retardar el progreso de la ERC^{33,34}.

Por último, con respecto a los pacientes con ERC muy avanzada (grado 5) o en programas de hemodiálisis, hay que destacar que este grupo presenta un riesgo muy alto de morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. Tenemos datos de ensayos clínicos utilizando atorvastatina y rosuvastatina. El estudio 4D es el único estudio clínico controlado, aleatorizado y prospectivo que utiliza atorvastatina 20 mg y un seguimiento de 4 años en pacientes diabéticos en hemodiálisis

Tabla 3
Farmacocinética clínica de las estatinas

	Rosuvastatina	Atorvastatina	Simvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina
Excreción urinaria, %	10	< 2	13	10	20	6
Metabolismo CYP-3A4	No	Sí	Sí	Sí	No	No

lisis. Dicho estudio demostró una disminución no significativa del 8% del riesgo de aparición del evento final primario compuesto de muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal o ictus; por el contrario, aumentó el riesgo de ictus mortal³⁵. El estudio AURORA, un estudio controlado con placebo, aleatorizado y prospectivo en 3.000 pacientes en hemodiálisis, concluyó que no había diferencias significativas en la mortalidad total por cualquier causa en un grupo de pacientes tratados con rosuvastatina con respecto a placebo (13,5 y 14 eventos por cada 10 pacientes-año respectivamente)³⁶. Un estudio hecho con ácidos omega-3 no demostró reducción significativa de eventos cardiovasculares en un grupo de pacientes en hemodiálisis³⁷, pero fue bien tolerado y puede ser una opción en el tratamiento combinado de las hipertriglicéridemias en los pacientes en diálisis.

En resumen, la ERC en estadios iniciales es un factor de riesgo vascular añadido y los pacientes se benefician claramente del tratamiento con estatinas; en estadios avanzados el objetivo de cLDL debe ser < 100 mg/dl. Se debe continuar tratando con estatinas a los pacientes con ERC en estadio 5, en diálisis y que han padecido una enfermedad cardiovascular (prevención secundaria). Teniendo en consideración los resultados negativos de los estudios 4D o AURORA, en pacientes que hayan entrado en diálisis sin haber padecido una enfermedad cardiovascular previa, el uso de estatinas es más controvertido y la decisión de tratar debe evaluarse bien. El resultado de los ensayos clínicos negativos con estatinas indica que el riesgo cardiovascular elevado de estos pacientes guarda relación más con factores no lipídicos o, a lo sumo, no mejorables con estatinas.

SÍNDROME METABÓLICO

Se han diseñado diversos estudios para valorar la efectividad de las estatinas en la reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes con síndrome metabólico (SM)³⁸. En un reciente análisis de los resultados de 30 ensayos clínicos completados con fluvastatina³⁹, se halló un descenso significativo en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con SM tratados con estatinas en comparación con placebo (el 16,4 frente al 22%). En la revisión de Arca⁴⁰ se valoró el papel de dosis altas de atorvastatina en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con SM, con y sin diabetes. Esta revisión se basó en un análisis *post-hoc* del estudio Treating for New Target (TNT)⁴¹. En el subanálisis se demostró que los pacientes que recibían dosis altas de atorvastatina presentaban una reducción mayor en la incidencia de eventos cardiovasculares que los que recibían dosis bajas de este fármaco.

Como es conocido, las estatinas, además de su efecto directo en la reducción del cLDL, presentan efectos beneficiosos colaterales, denominados pleótopos, inducidos tal vez por la reducción en la síntesis del ácido mevalónico. Esta inhibición conlleva una reducción de la síntesis de proteínas de señalización celular Rho-cinasa y, por lo tanto, todo ello induce una disminución del estado inflamatorio generalizado que se da en el SM. La PCR puede ser un marcador adicional de esta situación proinflamatoria y fue uno de los justificantes del estudio JUPITER, en el que la rosuvastatina ha sido muy eficaz. La utilidad de estos marcadores inflamatorios, en especial de la PCR, en la estratificación del riesgo cardiovascular está en pleno debate, sin un consenso definido de su utilidad y su aplicación en la práctica clínica diaria.

En resumen, los pacientes con SM tienen un riesgo vascular elevado y las estatinas son eficaces en reducir las complicaciones. Aunque los datos indican que un tratamiento más intenso en los pacientes con SM puede ser beneficioso, los objetivos del tratamiento hipolipemiente son, hoy por hoy, los mismos que en los pacientes sin SM. De hecho, actualmente, el concepto de SM está en revisión y se replantea su verdadera relevancia, y es muy probable que finalmente quede como criterio de identificación de pacientes con alto riesgo cardiovascular, pero en los que hay que tratar cada factor de forma independiente.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Mora S, Glynn RJ, Hsia J, MacFadyen JG, Genest J, Ridker PM. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 2010;121:1069-77.
- Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, Tajima N, Kushiro T, Teramoto T, et al. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA). *Circulation*. 2008;117:494-502.
- Downs JR, Clearfield M, Tyroler HA, Whitney EJ, Krueger W, Langendorfer A, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
- Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary heart disease in women. *Am J Epidemiol*. 1986;123:48-58.
- Duvernoy CS, Blumenthal R. The numbers are in: statins for the primary prevention of cardiovascular disease in women. *Circulation*. 2010;121:1063-5.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Prospective Studies Collaboration. 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.
- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356-62.
- De Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, Den Elzen WP, De Craen AJ, Le Cessie S, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ*. 2009;338:a3083.
- Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepard J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:488-96.
- Zieman SJ, Ouyang P. Statins for primary prevention in older adults: who is high risk, who is old, and what denotes primary prevention. *Ann Intern Med*. 2010;152:528-30.
- Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549-69.
- Gutterman DD. Silent myocardial ischemia. *Circ J*. 2009;73:785-97.
- Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010;201:318-30.
- Coloma AG, Álvarez M, Roca-Cusachs A, Domingo IP, Puig M. Prevalencia de hipertensión arterial y perfil lipídico en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:681-4.

15. Grund B, Neuhaus J, Phillips A, INSIGHTSMART Study Group. Relative risk of death in the SMART study. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:724-5.
16. Maggi P, Quirino T, Ricci E, De Socio GV, Gadaleta A, Ingrassia F, et al. Cardiovascular risk assessment in antiretroviral-naïve HIV patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2009;23:809-13.
17. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al. Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis.* 2003;37:613-27.
18. Gallego M, Palacios R, Ojalla J, Orihuela F, Roldán J, Santos J; por la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Concentraciones de colesterol-LDL en una serie de pacientes con infección por VIH. *Med Clin (Barc).* 2010;135:202-4.
19. Recomendaciones de GEAM/SPNS sobre el tratamiento de las alteraciones metabólicas y no metabólicas en el paciente con infección por VIH. Documento de consenso. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:96-117.
20. Masana L. Recomendaciones farmacológicas. Fármacos hipolipemiantes. Interacciones farmacológicas. Guía de manejo de la dislipidemia en pacientes infectados por el VIH. Informes, Guías y Recomendaciones de la SEA; 2002 [citado 1 Dic 2002]. Disponible en: <http://www.searteriosclerosis.org>
21. Aslangul E, Assoumou L, Bittar R, Valantin MA, Kalmykova O, Peytavin G, et al. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors: a randomized trial. *AIDS.* 2010;24:77-83.
22. Coll B, Aragónés G, Parra S, Alonso-Villaverde C, Masana L. Ezetimibe effectively decreases LDL-cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS.* 2006;20:1675-7.
23. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, et al. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Prognostic value of serum creatinine and effect of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension.* 1989;13:80-93.
24. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipidlowering treatment. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:37-45.
25. Vaziri ND, Moradi H. Mechanisms of dislipidemia of chronic renal failure. *Hemodial Int.* 2006;10:1-7.
26. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20,536 High-Risk Individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
27. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G. Cholesterol and Recurrent Events Trial I. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003;138:98-104.
28. Diercks GFH, Janssen WMT, Van Boven AJ, Bak AAA, De Jong PE, Crijns HJGM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]). *Am J Cardiol.* 2000;86:635-8.
29. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Crhan GC. Veterans' Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial Investigators (VA-HIT). Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2004;66:1123-30.
30. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99:C3-18.
31. Bays H. Clinical overview of Omacor: a concentrated formulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Cardiol.* 2006;98:i71-6.
32. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2006-16.
33. US National Institutes of Health. Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic Patients with Progressive Renal Disease (PLANET 1) [citado 1 Sep 2010]. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00296374?order=1
34. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl.* 2003;84:S207-10.
35. Wanner C, Krane V, Ruf G, Marz W, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48.
36. Fellström B, Zannad F, Schmieder R, Holdaas H, Jardine A, Rose H, et al. Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients design and rationale of the AURORA study. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2005;6:9.
37. Svensson M, Schmidt EB, Jorgensen KA, Christensen JH. N-3 Fatty Acids as Secondary Prevention Against Cardiovascular Events in Patients Who Undergo Chronic Hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Lin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:780-6.
38. Edavalath M, Rees A. Therapy and clinical trials: metabolic syndrome and cardiovascular risk management. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19:438-9.
39. Winkler K, Abletshauser CB, Gimpelewicz C, Bortolini M, Isaacs JH. Risk reduction and tolerability of fluvastatin in patients with the metabolic syndrome: a pooled analysis of thirty clinical trials. *Clin Ther.* 2007;29:1987-2000.
40. Arca M. Atorvastatin efficacy in the prevention of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus and/or metabolic syndrome. *Drugs.* 2007;67:43-54.
41. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet.* 2006;368:919-28.