

Rosuvastatina y salud cardiovascular

Valor de la dislipemia en el conjunto de los factores de riesgo cardiovascular

Vivencio Barrios Alonso^{a,*} y Carlos Escobar Cervantes^b^aServicio de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España^bServicio de Cardiología, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España**Palabras clave:**Lípidos
Colesterol
Triglicéridos
Factores de riesgo
Hipertensión
Diabetes mellitus
Síndrome metabólico
Insuficiencia renal
Tabaquismo**Keywords:**Lipids
Cholesterol
Triglycerides
Risk factors
Hypertension
Diabetes mellitus
Metabolic syndrome
Renal failure
Smoking**RESUMEN**

Las alteraciones del metabolismo lipídico incrementan el riesgo cardiovascular. Desafortunadamente, en los últimos años se está observando un aumento de la prevalencia de la dislipemia en España. La concomitancia de dislipemia y otros factores de riesgo como hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico, tabaquismo o enfermedad renal es muy frecuente e incrementa marcadamente los eventos cardiovasculares. Sin embargo, cada factor de riesgo modifica el perfil lipídico de una manera específica. Es importante conocer los cambios concretos en los lípidos asociados a cada factor de riesgo para así poder realizar una aproximación terapéutica específica en cada paciente. El objetivo de esta revisión es actualizar la relación existente entre las alteraciones del metabolismo lipídico y los otros factores de riesgo y cuál es la mejor aproximación en cada situación.

Importance of Dyslipidemia Among Other Cardiovascular Risk Factors**ABSTRACT**

Disorders of lipid metabolism increase the risk of cardiovascular disease. Unfortunately, the prevalence of dyslipidemia in Spain has increased in recent years. The occurrence of dyslipidemia with other cardiovascular risk factors, such as hypertension, diabetes, metabolic syndrome, smoking and renal disease, is common and markedly increases the risk of a cardiovascular event. However, each risk factor modifies the lipid profile in its own specific way. It is important, therefore, to understand how lipid levels are actually affected by different risk factors so that treatment can be tailored to the individual patient. The aim of this review article was to provide an update on what is currently known about the relationship between disorders of lipid metabolism and other cardiovascular risk factors and about the best therapeutic approach to adopt in each situation.

IMPORTANCIA DE LA DISLIPEMIA

Las alteraciones del metabolismo lipídico son muy frecuentes en España y su prevalencia ha aumentado en los últimos años¹. Así, mientras que a comienzos de la década pasada el 18% de los sujetos de entre 35 y 64 años tenía un colesterol plasmático ≥ 250 mg/dl (el 58% con colesterol ≥ 200 mg/dl)², en un metaanálisis publicado en 2005 la cifra de sujetos con colesterol ≥ 250 mg/dl alcanzaba el 23%³. Similares resultados se encontraron en el estudio HISPALID en sujetos atendidos en consultas ambulatorias en España⁴. El estudio LIPY-CARE (2004) incluyó a pacientes hipercolesterolémicos (colesterol

total sérico > 240 mg/dl o colesterol de las lipoproteínas de baja densidad [cLDL] > 160 mg/dl, sin tratamiento hipolipemiante) atendidos en las consultas de atención primaria (media de edad, 58 años; el 53% mujeres). El colesterol total medio fue 288 mg/dl; el cLDL, 190 mg/dl; el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), 50 mg/dl y los triglicéridos, 171 mg/dl⁵. Más recientemente, en una población de Cádiz, la proporción de sujetos con hipercolesterolemia fue del 41% de los varones y el 45% de las mujeres⁶.

Si se comparan estos datos con estudios realizados en la Cuenca Mediterránea, en Italia, entre los años 1989 y 1999, en sujetos de 25-74 años, hubo una reducción del colesterol medio de 5,5 mg/dl en los

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar Viejo km 9,100, 28034 Madrid, España.
Correo electrónico: vbarriosa@meditex.es (V. Barrios Alonso).

Abreviaturas

ADA: American Diabetes Association.
PAS: presión arterial sistólica.
PAD: presión arterial diastólica.

varones y 3,5 mg/dl en las mujeres. El colesterol medio pasó de 204,8 a 199,3 en varones y de 202,9 a 199,4 mg/dl en mujeres⁷. En consecuencia, los trastornos del metabolismo lipídico cada vez son más frecuentes en nuestro país, a diferencia de lo que ocurre en nuestro entorno más próximo.

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de morbilidad en nuestro medio, y sus causas más frecuentes son, por este orden, la cardiopatía isquémica, las enfermedades cerebrovasculares y la insuficiencia cardíaca^{8,9}. Si bien la incidencia de cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares ha ido descendiendo en Europa occidental en los últimos años, ha aumentado en otros países, sobre todo en Europa del Este y España^{10,11}. Es posible que el peor perfil metabólico observado en España en estos años haya influido de manera notable.

Existe una relación directa y continua entre las cifras de colesterol plasmático y el desarrollo de enfermedad cardiovascular, de tal forma que, a mayores cifras, mayor riesgo. Así, en el estudio MRFIT, en el que se incluyó a cerca de 351.000 sujetos de entre 35 y 57 años, con un seguimiento medio de 12 años, se observó una relación continua y gradual (sin umbral para el comienzo de esa relación) entre un colesterol elevado y la mortalidad por enfermedad coronaria¹². En el estudio de Framingham se demostró que existía una relación lineal e independiente entre los valores elevados de colesterol total y cLDL y cifras reducidas de cHDL y el riesgo de presentar cardiopatía isquémica¹³. También los valores elevados de triglicéridos se han asociado con complicaciones cardiovasculares¹⁴. Por otra parte, la reducción del colesterol mediante el tratamiento hipolipemiente disminuye el riesgo cardiovascular. En general, se estima que una reducción del 10% del colesterol total conlleva un descenso del 25% en la incidencia de cardiopatía isquémica tras 5 años de seguimiento, y que una reducción del cLDL de 1 mmol/l (~40 mg/dl) se asocia con un descenso del 20% en los eventos coronarios¹⁵.

Otra forma de valorar la intensa relación que existe entre la dislipemia y los eventos isquémicos es analizar su prevalencia en sujetos con cardiopatía isquémica. Así, en el estudio INTERHEART, que analizó el impacto de los factores de riesgo cardiovascular modificables en la aparición de infarto agudo de miocardio, objetivó que la prevalencia de estos fue, por este orden, la dislipemia (50%), el tabaquismo (45%), la hipertensión arterial (40%) y la diabetes mellitus (DM) (20%)¹⁶. En el estudio CINHTIA, que incluyó a más de 2.000 sujetos con cardiopatía isquémica crónica e hipertensión arterial, el porcentaje de pacientes con dislipemia superaba el 78%, frente al 32% de los diabéticos, el 29% de sedentarismo o el 12% de fumadores activos¹⁷.

DISLIPEMIA Y OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

No sólo es que la dislipemia sea muy frecuente en nuestro medio, sino que las alteraciones del metabolismo lipídico facilitan la aparición de otros factores de riesgo, y viceversa. Así, por ejemplo, en el estudio HISPALID, aproximadamente el 87% de los pacientes con dislipemia tenían algún otro factor de riesgo cardiovascular y el 37%, una enfermedad cardiovascular asociada, de tal forma que el 51% eran además hipertensos; el 33%, sedentarios; el 30%, obesos; el 24%, diabéticos y el 16%, fumadores activos⁴.

En cuanto a las enfermedades cardiovasculares, las más frecuentes fueron las cardíacas (30%), las cerebrales (6%), la arteriopatía periféri-

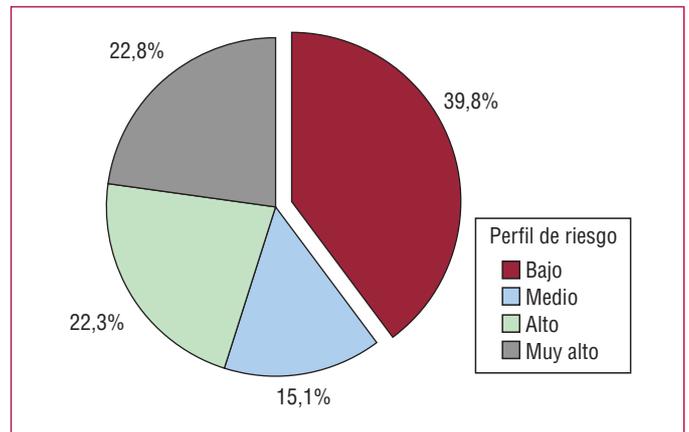


Figura 1. Perfil de riesgo de los pacientes dislipémicos; riesgo coronario según tablas de Framingham (adaptado del estudio LIPY-CARE⁵).

ca (6%), la retinopatía (3%) y la insuficiencia renal (3%)⁴. En el estudio LIPY-CARE, el 67% presentó al menos otro factor de riesgo asociado, de los que la hipertensión arterial era el más prevalente (48%), seguida de la edad (el 43,4% eran varones de edad > 55 años o mujeres de edad > 65 años). Asimismo, un 28% de los sujetos presentaba ya enfermedad cardiovascular, cardiopatía isquémica la más frecuente (9%). También es importante destacar que aproximadamente un 45% de los sujetos tenía un riesgo cardiovascular alto o muy alto según las tablas de Framingham, y esto en gran parte se debió a la concomitancia de la dislipemia con otros factores de riesgo⁵ (fig. 1).

Hipertensión arterial

De los datos indicados se deduce que la hipertensión arterial es el factor de riesgo asociado más frecuente en la población dislipémica. Pero también ocurre al contrario. Así, en el estudio PRESCOT, que analizó el grado de control tensional y lipídico (cLDL) en casi 13.000 pacientes hipertensos atendidos en las consultas de atención primaria, aproximadamente el 75% de los pacientes tenía además hipercolesterolemia y alrededor de un tercio eran diabéticos. Además, cerca del 14% tenía cardiopatía isquémica y el 5%, insuficiencia cardíaca¹⁸.

Si la concomitancia de ambos factores de riesgo incrementa de manera significativa el riesgo de presentar una complicación cardiovascular, es lógico pensar que el control de ambos factores se traduzca en una reducción muy importante del riesgo cardiovascular. El estudio HPS¹⁹ incluyó a más de 20.500 adultos (40-80 años) con enfermedad coronaria, otra enfermedad arterial oclusiva o DM. Se aleatorizó a los pacientes a simvastatina 40 mg/día o placebo. Si bien hubo una reducción significativa de aproximadamente un 25% en la incidencia de infarto de miocardio, ictus o revascularización, en los pacientes tratados con simvastatina esta reducción alcanzó el 41% en la subpoblación hipertensa, independientemente del tratamiento antihipertensivo empleado. Se encontraron reducciones similares con pravastatina 40 mg/día en el estudio PROSPER, en el que se incluyó aproximadamente a 5.800 sujetos de entre 70 y 82 años de edad, con una historia o con factores de riesgo de enfermedad vascular (el 62% eran hipertensos)²⁰.

El estudio SPARCL²¹ incluyó a algo más de 4.700 pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio previo (entre 1 y 6 meses antes de la inclusión), con cLDL en 100-190 mg/dl y sin historia previa de cardiopatía isquémica. El 62% tenía antecedentes de hipertensión arterial. Se aleatorizó a los pacientes a atorvastatina 80 mg/día o placebo. Tras un seguimiento de 4,9 años, los tratados con atorvastatina presentaron una reducción significativa del 16% en la variable primaria del estudio (tiempo hasta el primer ictus fatal o no fatal).

Se han realizado varios estudios que han analizado específicamente el efecto de las estatinas en la población hipertensa. En el estudio AS-

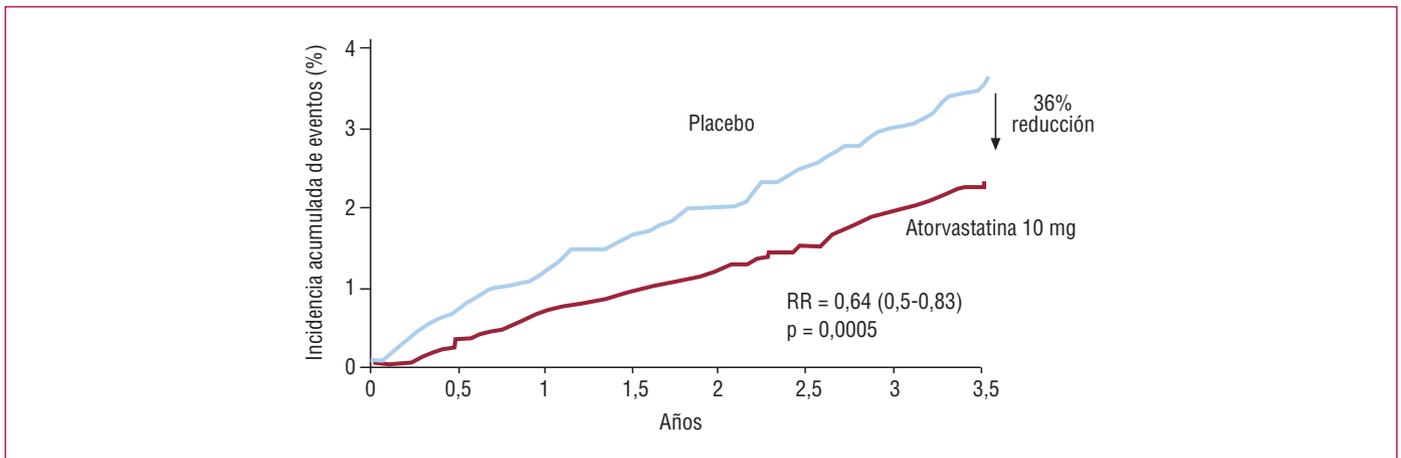


Figura 2. Reducción de infarto de miocardio o enfermedad coronaria mortal en hipertensos en tratamiento con atorvastatina o placebo: Estudio ASCOT-LLA (modificado de Sever et al²²).

COT-LLA²², de los 19.342 pacientes con hipertensión arterial incluidos en el ASCOT-BPLA, se aleatorizó mediante un diseño factorial a algo más de 10.000 sujetos con concentraciones de colesterol total ≥ 250 mg/dl a recibir atorvastatina 10 mg o placebo. La variable primaria del estudio fue la combinación de muerte por cardiopatía isquémica e infarto de miocardio no fatal. El estudio se interrumpió precozmente a los 3,3 años de seguimiento. Los pacientes tratados con atorvastatina presentaron una reducción significativa de la variable primaria (36%) (fig. 2), así como de los eventos coronarios totales (29%), los eventos cardiovasculares totales (21%) y los ictus fatales y no fatales (27%).

En cambio, en el estudio ALLHAT, la administración de pravastatina 40 mg/día a 10.000 pacientes hipertensos no redujo de manera significativa la enfermedad coronaria, el ictus y la mortalidad por todas las causas, a pesar de reducir el colesterol total en un 11% y el cLDL en un 17%²³. Se ha señalado que las diferencias entre estos dos estudios podrían deberse a una mayor diferencia relativa de colesterol total y cLDL alcanzada en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo control en el ASCOT (reducción del 20% en el colesterol en ASCOT frente al 11% en ALLHAT)²⁴.

Más recientemente, en un estudio experimental realizado en ratas hipertensas con hipertrofia ventricular izquierda, la adición de rosuvastatina atenuó la fibrosis miocárdica y la rigidez del ventrículo izquierdo, lo que indica que las estatinas tienen una función que va más allá de la reducción del colesterol en los sujetos con hipertensión arterial²⁵. Como ejemplo de la importancia que tiene el control de ambos factores de riesgo, se ha estimado que una reducción del 10% en la presión arterial y del 10% en el colesterol se traduciría en una reducción del 45% de los eventos cardiovasculares mayores²⁶. Sin embargo, la realidad nos dice que en España el control de ambos factores de riesgo es escaso, sobre todo conforme aumenta el riesgo cardiovascular del paciente¹⁸ (fig. 3).

Con todos estos datos, las guías europeas de hipertensión arterial recomiendan que en todos los hipertensos con enfermedad cardiovascular establecida o DM tipo 2 se debe considerar el tratamiento con estatinas, con un objetivo de colesterol total < 175 mg/dl y de cLDL < 100 mg/dl, y si es posible, inferiores. Asimismo, se recomienda en los sujetos hipertensos sin enfermedad cardiovascular pero con riesgo cardiovascular elevado (riesgo de episodios a 10 años $\geq 20\%$) el tratamiento con estatinas incluso si los valores basales de colesterol total y cLDL no están elevados²⁴.

Diabetes mellitus

En España se estima que la prevalencia de DM se sitúa en torno al 6%²⁷. Datos provenientes de pacientes españoles señalan que los sujetos con DM tienen un riesgo de mortalidad de 2,5 a 3 veces mayor

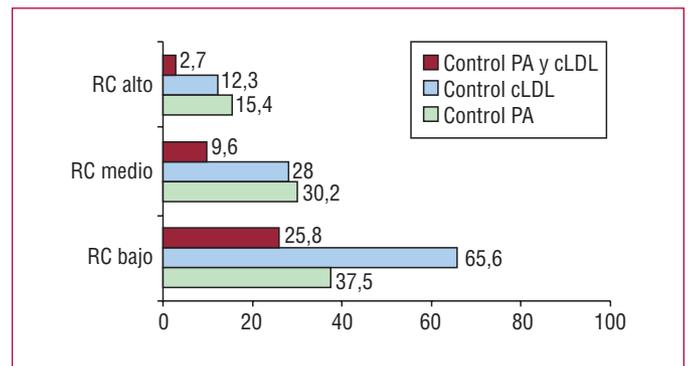


Figura 3. Control de factores de riesgo cardiovascular según el riesgo cardiovascular en el estudio PRESCOT (adaptado de Barrios et al¹⁸). cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial; RC: riesgo cardiovascular.

que los sujetos con normoglucemia²⁸. Esto se debe no sólo a la DM por sí misma, sino también a que tienen una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular asociados que la población general²⁹. Clásicamente, los trastornos del metabolismo lipídico en la DM se describen como una elevación de los triglicéridos y el cLDL, junto con una disminución del cHDL. Además, no sólo es que en el paciente diabético haya una alteración cuantitativa de las lipoproteínas, sino que también es cualitativa. Así, las HDL del diabético son menos efectivas para prevenir la oxidación de las LDL que las de los sujetos no diabéticos³⁰. Además, las LDL en el diabético son más pequeñas y densas, con mayor tendencia a la oxidación y, en consecuencia, son más aterogénicas³¹. Todos estos cambios hacen que el paciente diabético tenga mayor tendencia a sufrir cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica²⁹.

En consecuencia, es necesario alcanzar los objetivos terapéuticos en la población diabética que, como se comenta más adelante, son más estrictos que en la población general. Aunque los cambios en el estilo de vida son imprescindibles, generalmente son insuficientes, por lo que suele ser necesario el tratamiento farmacológico hipolipemiante, y las estatinas son su piedra angular. Dado que los diabéticos tienen mayor riesgo cardiovascular, los beneficios que van a obtener del tratamiento en términos relativos también van a ser superiores. Así, en el estudio 4S³², que incluyó a pacientes con angina inestable o infarto agudo aleatorizados a simvastatina o placebo, si bien la simvastatina redujo de manera significativa el riesgo de muerte por cualquier causa y el de infarto de miocardio, estas reducciones fueron superiores en los diabéticos, de tal forma que el riesgo de muerte se redujo en un 43% en los diabéticos frente al 29% de los no diabéticos,

y el de infarto de miocardio, en el 55 frente al 32%, respectivamente. Resultados similares se encontraron en el subgrupo de población diabética de los estudios CARE (pacientes con cardiopatía isquémica) y HPS (sujetos sin evidencia de aterosclerosis)^{19,33}.

Tanto el estudio PROVE-IT (infarto agudo de miocardio) como el TNT (cardiopatía isquémica crónica) han demostrado los beneficios que tiene el tratamiento intensivo con estatinas potentes a altas dosis en el descenso de los eventos cardiovasculares^{34,35}. En el PROVE-IT, los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg/día presentaron una reducción del 16% en los eventos cardiovasculares respecto a los tratados con pravastatina 40 mg/día, sin encontrarse heterogeneidad en la respuesta en el subgrupo de diabéticos (el 18% de la población total)³⁴. En el subestudio de población diabética del TNT, los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg/día presentaron una reducción del 25% en los eventos cardiovasculares mayores respecto a atorvastatina 10 mg/día³⁵.

El estudio CARDS analizó en pacientes diabéticos los efectos de las estatinas en prevención primaria³⁶. Se incluyó a casi 2.900 pacientes con DM2, sin historia previa de enfermedad cardiovascular y sin cLDL elevado (< 4,14 mmol/l), pero con algún otro factor de riesgo adicional (retinopatía, fumador actual, hipertensión arterial o albuminuria). Se aleatorizó a los pacientes a atorvastatina 10 mg/día o placebo. Tras casi 4 años de seguimiento, el estudio se interrumpió precozmente, ya que el tratamiento con atorvastatina se asoció con una reducción del 48% en ictus, el 36% en los eventos coronarios y el 31% en la revascularización coronaria (fig. 4). Por otra parte, estudios experimentales han demostrado que la rosuvastatina añadida al bloqueo del sistema renina-angiotensina tiene efectos nefroprotectores en animales con nefropatía diabética^{37,38}.

Entre los trastornos del metabolismo lipídico en el paciente diabético, son frecuentes tanto el descenso del cHDL como el aumento en los triglicéridos. Los fibratos reducen eficazmente los triglicéridos (en torno a un 30%) y aumentan el cHDL (alrededor del 12%). En el estudio VA-HIT, el gemfibrozilo redujo en un 24% el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica, infarto de miocardio no fatal e ictus en una población de pacientes diabéticos con cifras bajas de cHDL y normales de cLDL³⁹.

En el estudio FIELD, el fenofibrato fue capaz de reducir significativamente en diabéticos tipo 2 los eventos cardiovasculares totales, que incluyeron muerte cardíaca, infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria y carotídea⁴⁰.

Más recientemente, en el estudio ACCORD⁴¹, se compararon los efectos de la combinación de fenofibrato y simvastatina frente a simvastatina en aproximadamente 5.500 diabéticos con elevado riesgo de eventos cardiovasculares. La combinación no redujo el riesgo de eventos cardiovasculares fatales, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los valores basales tanto de triglicéridos (162 mg/dl) como de cHDL (38 mg/dl) se encontraban muy próximos a las cifras objetivo. De hecho, los sujetos con valores de triglicéridos más elevados y de cHDL más bajos fueron los que tuvieron mayor beneficio.

El ácido nicotínico incrementa en un 14-35% la concentración de cHDL y reduce en un 30-70% la de triglicéridos. En el estudio ARBITER-6-HALTS⁴² se incluyó a pacientes con cardiopatía isquémica o equivalente (un 32-40% diabéticos) con cifras de cHDL bajas tratados con estatina. Se aleatorizó a los pacientes a niacina de liberación prolongada 2.000 mg/día (n = 97) o ezetimiba 10 mg/día (n = 111). El seguimiento fue de 14 meses. Los resultados principales mostraron que la niacina redujo significativamente en mayor medida el grosor íntima-media carotídeo que la ezetimiba (p = 0,003). Asimismo los eventos cardiovasculares totales fueron menores con la niacina (el 1 frente al 5%; p = 0,04).

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico está formado por un conjunto de factores de riesgo, entre los que destacan la obesidad abdominal, las alteracio-

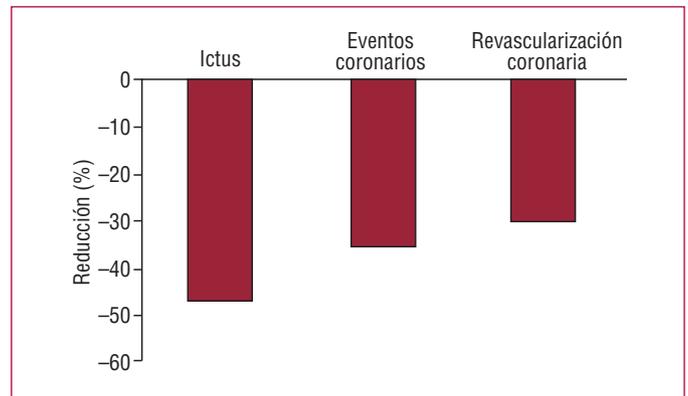


Figura 4. Reducción de eventos cardiovasculares en el estudio CARDS en los pacientes tratados con atorvastatina frente a placebo (adaptado de Colhoun et al³⁶).

nes del metabolismo lipídico, la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa. Además, en los pacientes con síndrome metabólico existe un estado proinflamatorio y protrombótico. Todo esto hace que los sujetos con síndrome metabólico tengan mayor riesgo de eventos cardiovasculares²⁹. En la tabla 1 se resumen los criterios diagnósticos del síndrome metabólico propuestos por el ATP III y la Federación Internacional de Diabetes^{43,44}. De la propia definición de síndrome metabólico se desprende la importancia que tienen las alteraciones del metabolismo lipídico en esta entidad.

La dislipemia en el síndrome metabólico se caracteriza por cifras elevadas de triglicéridos, cHDL bajo y unas partículas de LDL pequeñas y densas con valores de cLDL normales o ligeramente elevados⁴⁵. Son varios los mecanismos por los cuales el síndrome metabólico causa esta dislipemia aterogénica; uno de los principales es la resistencia a la insulina. De hecho, se observan las mismas alteraciones lipídicas en los sujetos con DM2 que en los no diabéticos pero que tienen resistencia a la insulina⁴⁵.

Los mecanismos por los cuales la resistencia a la insulina genera las alteraciones del metabolismo lipídico son, entre otros, el desvío al hígado del exceso de ácidos grasos no esterificados de los músculos insulinoresistentes sobrecargados de lípidos, lo que favorece la esteatosis hepática y la dislipemia aterogénica o la mayor producción de lipoproteínas de muy baja densidad²⁹.

Otro de los mecanismos más importantes es la obesidad central. La obesidad central, medida por el perímetro de la cintura, es una condición imprescindible para el diagnóstico de síndrome metabólico para la Federación Internacional de Diabetes⁴⁴. La obesidad central también contribuye a incrementar el colesterol y reducir el cHDL, además de favorecer la hipertensión arterial y la hiperglucemia. El exceso de grasa visceral libera varios productos, como los ácidos grasos no esterificados, lo que sobrecarga el hígado y el músculo con lípidos, incrementa la resistencia a la insulina y, secundariamente, empeora el perfil lipídico²⁹.

Dado el papel central de la obesidad dentro del tratamiento del síndrome metabólico, la pérdida de peso, con el objetivo de un índice de masa corporal < 25, se convierte en una prioridad. Las estatinas, al igual que en los pacientes diabéticos, son fundamentales para alcanzar los objetivos de cLDL en esta población. Tanto los fibratos como el ácido nicotínico son capaces de mejorar los otros componentes del metabolismo lipídico en el síndrome metabólico²⁹. En un análisis de diferentes estudios, se ha observado que el tratamiento con fibratos se asocia a una reducción de los eventos cardiovasculares en los pacientes con dislipemia aterogénica y síndrome metabólico tratados⁴⁶.

Hábito tabáquico

El hábito tabáquico, independientemente de la forma en que se fume, es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. In-

Tabla 1Definiciones de síndrome metabólico según ATPIII y la Federación Internacional de Diabetes^{43,44}

ATPIII	Federación Internacional de Diabetes
3 o más de los siguientes:	Obesidad central (perímetro de la cadera \geq 94 cm en varones europeos y \geq 80 cm en mujeres europeas)*
- Obesidad abdominal: perímetro de cintura > 102 cm (varones), > 88 cm (mujeres)	Más 2 de los siguientes 4 factores:
- Triglicéridos \geq 150 mg/dl	- Triglicéridos \geq 150 mg/dl o en tratamiento específico
- cHDL < 40 mg/dl (varones), < 50 mg/dl (mujeres)	- cHDL < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres o en tratamiento específico
- Presión arterial \geq 130/85 mmHg	- PAS \geq 130 mmHg o PAD \geq 85 mmHg o en tratamiento
- Glucosa en ayunas \geq 110 mg/dl (la ADA ha bajado el punto de corte hasta los 100 mg/dl)	- Glucemia basal alterada (glucosa en ayunas \geq 100 mg/dl) o con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2

ADA: American Diabetes Association; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

*Sur de Asia: varones \geq 90 cm, mujeres \geq 80 cm; japoneses: varones \geq 85 cm, mujeres \geq 90 cm; chinos: varones \geq 90 cm, mujeres \geq 88 cm.

cluso un consumo bajo ya tiene consecuencias cardiovasculares perniciosas. Sin embargo, los efectos del tabaco en el sistema cardiovascular son reversibles si se deja de fumar, y se reduce considerablemente el riesgo ya a los 2 años del cese del consumo⁴⁷. Fumar aumenta tanto el colesterol total como el cLDL y los triglicéridos y reduce el cHDL⁴⁸. Además, la peroxidación lipídica también se encuentra incrementada en los fumadores, lo que conduce a mayor recaptación del cLDL por los macrófagos. Estos macrófagos se convertirán posteriormente en células espumosas, componente fundamental en el desarrollo de la placa aterosclerótica⁴⁹. Asimismo, se ha observado que los sujetos fumadores presentan concentraciones reducidas de apolipoproteína A-I, mientras que las de la apolipoproteína B se encuentran significativamente incrementadas.

Estas alteraciones dependen directamente del número de cigarrillos consumidos, de forma que a mayor consumo las alteraciones en el metabolismo lipídico son más marcadas⁵⁰. También los fumadores pasivos presentan alteraciones de los lípidos, aunque de menor intensidad que las encontradas en los fumadores activos⁵¹. Estas mismas alteraciones se han observado en niños de entre 8 y 19 años expuestos al tabaco, dato que resulta especialmente preocupante, teniendo en cuenta que el consumo de tabaco está aumentando en los adolescentes⁵². En consecuencia, no sólo es que el tabaco por sí mismo incremente el riesgo de complicaciones cardiovasculares, sino que facilita la aparición de otros factores de riesgo, como las alteraciones del metabolismo lipídico, lo que incrementa aún más sus efectos perjudiciales. Sólo hay un tratamiento adecuado: dejar de fumar.

Insuficiencia renal

Existe una estrecha interrelación entre las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad renal. Así, la enfermedad cardiovascular constituye la primera causa de muerte en los pacientes con enfermedad renal crónica, y el deterioro de la función renal y la microalbuminuria son dos potentes predictores independientes de eventos cardiovasculares. En los pacientes con enfermedad renal son frecuentes las alteraciones del metabolismo lipídico; no sólo porque la hipertensión arterial y la DM son las dos causas más importantes de enfermedad renal, sino porque el propio deterioro de la función renal produce una serie de cambios tanto cuantitativos como cualitativos en las lipoproteínas plasmáticas. Aunque el tipo y la gravedad del perfil lipídico pueden variar según la etiología de la nefropatía de base y el grado de deterioro, la dislipemia en el paciente con enfermedad renal terminal se caracteriza por un aumento de los triglicéridos y cHDL reducido. Aunque es habitual que los valores de cLDL sean normales, las partículas de LDL son pequeñas y densas y, por lo tanto, proaterogénicas. Además, las LDL sufren una serie de modificaciones que hacen que se acumulen con mayor facilidad. También se han observado alteraciones en la composición del HDL^{53,54}.

Sin embargo, a pesar de que en la enfermedad renal está aumentada la mortalidad cardiovascular al igual que en los pacientes con dislipemia, ni en el 4D, que comparó la adición de atorvastatina al tratamiento habitual frente a placebo en pacientes diabéticos en hemodiálisis, ni en el AURORA, que comparó la adición de rosuvastatina en sujetos en hemodiálisis, se observó una reducción de los eventos cardiovasculares al añadir estatinas al tratamiento^{55,56}.

No obstante, en un análisis *a posteriori* del estudio JUPITER, se compararon los efectos de la rosuvastatina en pacientes con insuficiencia renal moderada (filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m²) frente a placebo. El JUPITER incluyó a pacientes sin enfermedad cardiovascular previa, con cLDL < 130 mg/dl y proteína C reactiva de alta sensibilidad \geq 2 mg/l. Se aleatorizó a los pacientes a rosuvastatina 20 mg/día o placebo. Los pacientes en el grupo de rosuvastatina y con insuficiencia renal moderada presentaron una reducción del 45% en el riesgo de infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable, revascularización arterial o muerte cardiovascular.

Es más, el riesgo de sufrir una complicación vascular de los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con rosuvastatina fue similar al de los sujetos sin insuficiencia renal pero tratados con placebo (fig. 5). Es decir, que de alguna manera añadir rosuvastatina a estos pacientes compensa el riesgo incrementado de eventos que tienen los pacientes con insuficiencia renal moderada⁵⁷. De estos estudios también se desprende otra conclusión: que cuanto antes se empiece a tratar al paciente renal con estatina, mayores serán los beneficios⁵⁸.

IMPORTANCIA DE LA DISLIPEMIA EN EL CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

A la hora de abordar el tratamiento de un paciente para prevenir un evento cardiovascular, no hay que centrarse solamente en el tratamiento de un único factor de riesgo, sino que hay que tratar todos los factores de riesgo en su conjunto, al igual que las enfermedades asociadas. Esta es la manera más efectiva de reducir el riesgo cardiovascular total del paciente. En consecuencia, lo primero que hay que hacer es estratificar el riesgo cardiovascular del paciente, con dos objetivos: por una parte, identificar todos los factores de riesgo modificables cuyo control sea susceptible de mejora; por otra, calcular el riesgo cardiovascular del paciente, ya que los objetivos de control de los diferentes factores de riesgo van a ser más estrictos cuanto mayor sea.

Las guías europeas de prevención cardiovascular recomiendan emplear las tablas SCORE para el cálculo del riesgo cardiovascular¹⁴. Estas tablas tienen en cuenta la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el hábito tabáquico y, en cuanto a los lípidos, el colesterol total o el cociente colesterol total/cHDL. Sin embargo, como reconocen las propias recomendaciones, estas tablas tienen algunas limitaciones,

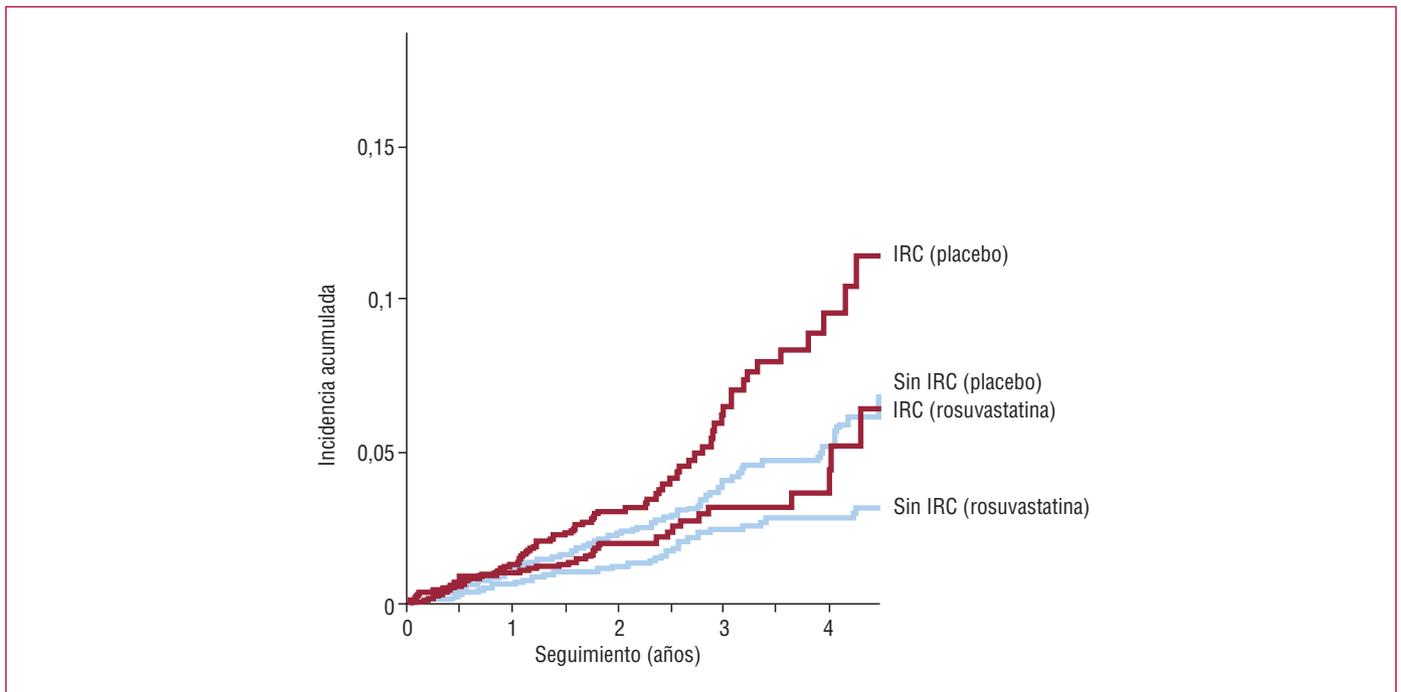


Figura 5. Efecto de rosuvastatina en pacientes con insuficiencia renal (IRC) moderada en la población del estudio JUPITER sobre la variable primaria (riesgo de infarto de miocardio, ictus, hospitalización por angina inestable, revascularización arterial o muerte cardiovascular) (adaptado de Ridker et al⁵⁷).

entre las que destacan que el riesgo puede ser mayor de lo que se indica en las tablas en los individuos sedentarios u obesos, sobre todo los que tienen obesidad central, al igual que aquellos con muchos antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura o valores bajos de cHDL o elevados de triglicéridos o en los que tienen DM¹⁴. Es decir, consideran todas las alteraciones posibles del metabolismo lipídico. La estratificación de riesgo según las guías europeas de hipertensión arterial sí tiene en cuenta no sólo los valores de colesterol total, sino también los de cHDL, cLDL y triglicéridos, al igual que la obesidad, entre otros factores de riesgo. Sin embargo, se definen como variables dicotómicas y no como variables continuas, lo que limita en parte su interpretación, ya que no es lo mismo tener el cLDL en 250 mg/dl que en 165 mg/dl, aunque en ambos casos contaría igual para la estratificación como un único factor de riesgo²⁴.

Por lo tanto, aunque las diferentes guías consideran las alteraciones del metabolismo lipídico en el cálculo del riesgo cardiovascular, lo hacen de manera parcial e incompleta.

CONCLUSIONES

Los trastornos del metabolismo lipídico son cada vez más frecuentes en nuestro medio. Este es uno de los motivos por los que, mientras la incidencia de cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares ha ido descendiendo en Europa occidental, ha aumentado en otros países, como España. Tanto el aumento en los valores de colesterol total, cLDL y triglicéridos como el descenso del cHDL se asocian con peor pronóstico cardiovascular. Sin embargo, frecuentemente se asocian a otros factores de riesgo, lo que multiplica el riesgo de eventos cardiovasculares. En consecuencia, ante un paciente con dislipemia es importante investigar la presencia de otros factores de riesgo, ya que estos incrementan el riesgo cardiovascular del paciente, lo que obliga a conseguir unos objetivos de control más estrictos. El paciente con dislipemia debe ser tratado de manera integral, no sólo atendiendo a las alteraciones del metabolismo lipídico, sino también a los otros factores de riesgo cardiovascular, ya que sólo de esta forma se puede conseguir una reducción del riesgo cardiovascular efectiva.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española De Arteriosclerosis. Disponible en: <http://www.searteriosclerosis.com/web/contenidos/secciones/71/informe-sea-2007>
- Banegas JR, Villar F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñoz J, et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. Rev San Hig Pub. 1993;67:419-45.
- Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. Med Clin (Barc). 2005;124:606-12.
- Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. Estudio Hispalid. Med Clin (Barc). 2006;127:331-4.
- Barrios V, Martínez M, Tomás JP, Herranz I, Prieto R, Llisterri JL, et al. Perfil clínico de una población hipercolesterolémica española y diferencias entre sexos. Estudio LIPYCAR. Hipertensión. 2004;21:395-402.
- López Suárez A, Elvira González J, Beltrán Robles M, Alwakil M, Saucedo JM, Bascuñana Quirell A, et al. Prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia y síndrome metabólico en adultos mayores de 50 años de Sanlúcar de Barrameda. Rev Esp Cardiol. 2008;61:1150-8.
- Capuano V, Bambacaro A, D'Arminio T, Del Regno B, Dantonio V, Lanzara C. Changes in total serum cholesterol for cardiovascular disease in a Mediterranean area, 1989-1999. Eur J Epidemiol. 2003;18:27-32.
- British Heart Foundation. European Cardiovascular Disease Statistics 2008. London: British Heart Foundation; 2008.
- Informe Sociedad Española de Cardiología 2009. Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 2007. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2009 [citado Oct 2009]. Disponible en: www.ine.es
- Sans S, Puigdefábregas A, Paluzie G, Monerter D, Balaguer-Vintró I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA Catalonia Study. Eur Heart J. 2005;26:505-15.
- Gil M, Martí H, Elosúa R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. Rev Esp Cardiol. 2007;60:349-56.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arch Intern Med. 1992;152:1490-500.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. Ann Intern Med. 1971;74:1-12.

14. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
15. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
17. Barrios V, Escobar C, Bertomeu V, Murga N, De Pablo C, Calderón A. Control de los factores de riesgo en los pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica crónica atendidos en las consultas de cardiología. *Estudio CINHTIA*. *Rev Clin Esp*. 2008;208:400-4.
18. Barrios V, Escobar C, Llisterri JL, Calderón A, Alegría E, Muñoz J, et al. Control de presión arterial y lípidos y riesgo coronario en la población hipertensa asistida en Atención Primaria en España. *Estudio PRESCOT*. *Rev Clin Esp*. 2007;207:172-8.
19. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
20. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
21. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
22. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT: LLA). *Lancet*. 2003;361:1149-58.
23. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002; 288:2998-3007.
24. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
25. Chang SA, Kim YJ, Lee HW, Kim DH, Kim HK, Chang HJ, et al. Effect of rosuvastatin on cardiac remodeling, function, and progression to heart failure in hypertensive heart with established left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 2009;54:591-7.
26. Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M, Ebrahim S. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2004;25:484-91.
27. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1030-40.
28. Valdés S, Botas P, Delgado E, Díaz Cadórniga F. Riesgo de mortalidad en diabetes diagnosticada, diabetes no diagnosticada y prediabetes en población adulta española. *Estudio Asturias 1998-2004*. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:528-34.
29. Cosentino F, Rydén L, Francia P, Mellbin LG. Diabetes mellitus and metabolic syndrome. En: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2.ª ed. Oxford: European Society of Cardiology, Oxford University Press; 2009. p. 465-95.
30. Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR, Anderson JW. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2226-33.
31. Tsai EC, Hirsch IB, Brunzell JD, Chait A. Reduced plasma peroxy radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM. *Diabetes*. 1994;43:1010-14.
32. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*. 1999;159:2661-7.
33. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *The Care Investigators*. *Circulation*. 1998;98:2513-19.
34. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
35. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006;29:1220-6.
36. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
37. Giunti S, Calkin AC, Forbes JM, Allen TJ, Thomas MC, Cooper ME, et al. The pleiotropic actions of rosuvastatin confer renal benefits in the diabetic Apo-E knockout mouse. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299:F528-35.
38. Zoja C, Corna D, Gagliardini E, Conti S, Arnaboldi L, Benigni A, et al. Adding a statin to a combination of ace inhibitor and arb normalizes proteinuria in experimental diabetes which translates into full renoprotection. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Aug 18. [Epub ahead of print].
39. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:410-18.
40. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
41. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
42. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009;361:2113-22.
43. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
44. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
45. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Metabolic syndrome: Focus on dyslipidemia. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14 Suppl 1:S41-9.
46. Rubins HB. Triglycerides and coronary heart disease: implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk*. 2000;7:339-45.
47. Erhardt L. Cigarette smoking: an undertreated risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2009;205:23-32.
48. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ*. 1989;298:784-8.
49. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007;131:1557-66.
50. Sirisali K, Kanluan T, Pongvarin N, Prabhant C. Serum lipid, lipoprotein-cholesterol and apolipoproteins A-I and B of smoking and non-smoking males. *J Med Assoc Thai*. 1992;75:709-13.
51. Whig J, Singh CB, Soni GL, Bansal AK. Serum lipids & lipoprotein profiles of cigarette smokers & passive smokers. *Indian J Med Res*. 1992;96:282-7.
52. Craig WY, Palomaki GE, Johnson AM, Haddow JE. Cigarette smoking-associated changes in blood lipid and lipoprotein levels in the 8- to 19-year-old age group: a meta-analysis. *Pediatrics*. 1990;85:155-8.
53. Vaziri ND. Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Semin Dial*. 2009;22:644-51.
54. Quaschnig T, Krane V, Metzger T, Wanner C. Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2001;38 Suppl 1:S14-9.
55. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238-48.
56. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395-407.
57. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1266-73.
58. Barrios V, Escobar C. Rosuvastatin and cardiovascular continuum when time is important. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1645-6.