

# REVISIÓN

## DISLIPIDEMIAS: CONTROVERSIAS DEL RIESGO RESIDUAL

Juan Pablo González Rivas<sup>1</sup>, Raúl José García Santiago<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Clínica de Estudios Cardiometaabólicos Los Andes, Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Centro Diagnóstico Los Andes, Táchira, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013;11(2): 59-66

### RESUMEN

Las estatinas son el principal tratamiento para la reducción del colesterol LDL habiendo demostrado un claro beneficio en la reducción de enfermedad cardiovascular (ECV). Sin embargo, a pesar de los pacientes alcanzar la meta de colesterol LDL, queda un remanente de riesgo relativo de ECV entre un 60% a 70%, el cual ha sido denominado Riesgo Residual. Por ello, el enfoque actual se inclina sobre objetivos adicionales al colesterol LDL, siendo el colesterol HDL bajo y/o triglicéridos elevados los objetivos terapéuticos para reducir el riesgo residual. Se han empleado diversas combinaciones de hipolipemiantes asociados a las estatinas para optimizar el perfil lipídico. La mayoría de estas drogas clásicas (fibratos, niacina y ácidos grasos omega-3), así como un nuevo grupo de moléculas inhibitoras de la Proteína Transportadora de Esteres de Colesterol, son capaces de mejorar las concentraciones de colesterol HDL y triglicéridos en asociación con estatinas, sin embargo, dichas combinaciones en la mayoría de los casos, no han demostrado beneficios en reducir la presencia de ECV, incluso, en el caso de la niacina, se observan efectos deletéreos en las combinaciones a pesar de la optimización del perfil lipídico. Estos hechos nos hacen replantear el conocimiento que tenemos sobre la dislipidemia y su tratamiento, por lo que se presenta la siguiente revisión.

**Palabras clave:** Riesgo residual, controversias, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia.

### ABSTRACT:

Statins are the principal treatment for highest levels of LDL cholesterol, with clear benefits in reduction of cardiovascular disease (CVD). However, although patients reach LDL cholesterol goal, 60% to 70% have a relative risk remnant of CVD, named Residual Risk. By this, the discussion is focused in other objectives beside LDL cholesterol, being the low HDL cholesterol and/or elevated triglycerides a relevant therapeutic target to reduce the residual risk. Many combinations of drugs have been associated to statins to optimize lipid profile. Most of these classic drugs (fibrates, niacin, and fatty acids omega-3) and the new drugs of Cholesteryl Ester Transfer Proteins inhibitors, increase HDL cholesterol and reduce triglycerides combined with statins, however, in mostly of cases these combinations have not reduced CVD; in studies with niacin, the combination increase deleterious effects despite the optimization of lipid profile. These facts make us reconsider the knowledge we have on dyslipidemia and its treatment, so we present the following review.

**Key words:** Residual Risk, controversies, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hypoalphalipoproteinemia.

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento con estatinas ha demostrado reducir la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV), sin embargo, a pesar de alcanzarse las metas de colesterol LDL (Lipoproteínas de baja densidad), persiste un gran remanente de riesgo para ECV (60% - 70% de riesgo relativo), el cual ha sido denominado riesgo residual<sup>1</sup>. El riesgo residual en el tratamiento con estatinas es un elemento multifactorial, en donde, la baja concentración de colesterol HDL (Lipoproteínas de alta densidad) y/o la elevación de triglicéridos

contribuyen a su aparición y se establecen como importantes dianas terapéuticas.

La concentración de colesterol HDL se relaciona de forma inversa con el desarrollo de enfermedad coronaria, un análisis de cuatro grandes estudios permitió conocer que por cada aumento de 1 mg/dL de colesterol HDL, se disminuye aproximadamente 2% en hombres y 3% en mujeres el riesgo de enfermedad coronaria, independiente de la concentración del colesterol LDL<sup>2</sup>. De igual forma, un análisis post hoc del estudio TNT (Treating to New Targets) mostró que en pacientes de

Artículo recibido en: Mayo 2013 . Aceptado para publicación en: Junio 2013

Dirigir correspondencia a: Juan Pablo González Rivas; Email: juanpgonzalezr@hotmail.com

alto riesgo cardiovascular (con concentraciones de colesterol LDL en meta) niveles bajos de colesterol HDL fueron predictores de eventos cardiovasculares; esta relación se mantuvo incluso en concentraciones de colesterol LDL menores a 70 mg/dL<sup>3</sup>.

Un metanálisis que incluyó 29 estudios prospectivos Occidentales (262.525 participantes) investigó la asociación entre la concentración de triglicéridos y el riesgo de enfermedad coronaria; se pudo observar que la elevación en la concentración de triglicéridos aumentó en 72% la aparición de enfermedad coronaria (Odds ratio [OR] 1,72; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,56 – 1,90)<sup>4</sup>.

La adición de medicamentos a las estatinas, que mejoren la dislipidemia aterogénica (colesterol HDL bajo más hipertrigliceridemia) son una herramienta fundamental para optimizar el perfil lipídico y reducir el riesgo residual de las estatinas, sin embargo, estas combinaciones no han rendido frutos claros, generando gran controversia en la concepción actual del riesgo residual de las estatinas y las dislipidemias, por lo que se realiza la presente revisión.

### EPIDEMIOLOGÍA DE LA DISLIPIDEMIA ATEROGENICA EN VENEZUELA

La dislipidemia aterogénica (bajo colesterol HDL más hipertrigliceridemia) es muy frecuente en nuestra población. En Latinoamérica, el estudio CARMELA (Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America)<sup>5</sup> demostró que el colesterol HDL bajo seguido por la hipertrigliceridemia son las alteraciones lipídicas más frecuentes. En el Estado Zulia, Venezuela, con una muestra de 3018 sujetos, la prevalencia de dislipidemia aterogénica fue de 24,1%, mayor en el género masculino (hombres: 30,7% vs mujeres: 21,4%) y en pacientes con mayor grasa corporal (normopesos: 14,9%; sobrepesos: 27,9%; obesos: 40,4%;  $p < 0,001$ )<sup>6</sup>. El colesterol HDL bajo en esta población fue la alteración lipídica más frecuente, (65,7% en hombres y 59,9% en mujeres), más que la observada en Canadá (8%)<sup>7</sup>, México (36%)<sup>8</sup> y Turquía (50%)<sup>9</sup>.

En un estudio que publicamos previamente, con una muestra de 138 sujetos, la prevalencia de dislipidemia aterogénica en la zona del Páramo de Venezuela fue de 16,8%<sup>10</sup>, más baja a la reportada en el Estado Zulia. De igual forma, en una muestra al azar de 45 indios del Delta Amacuro, a pesar de ser una población en normopeso, con alto nivel de actividad física y una dieta rica en pescado, se observó un promedio bajo de colesterol HDL ( $36,63 \pm 8,07$  mg/dL en mujeres -  $32,82 \pm 4,61$  mg/dL en hombres)<sup>11</sup>. No se conocen las causas asociadas a esta elevada prevalencia de dislipidemia aterogénica en nuestra población.

### EFEECTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO EN EL PERFIL LIPÍDICO

En la actualización del año 2004 del NCEP/ATPIII (The Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program) se hace énfasis en la adición de niacina o fibratos a la terapia con estatinas en pacientes con alto riesgo que presenten hipertrigliceridemia y/o colesterol HDL bajo<sup>12</sup>.

El estudio SEACOAST I<sup>13</sup> evaluó la efectividad de la combinación de niacina de liberación extendida (ER) y simvastatina versus simvastatina sola. La asociación produjo una significativa mejoría en el colesterol HDL (incremento del 24,9%) y triglicéridos (reducción del 38%) comparado con la monoterapia, la concentración de colesterol LDL se mantuvo similar en ambos grupos. De igual forma, los fibratos se han estudiado asociados a la terapia con estatinas para la dislipidemia mixta. La rosuvastatina fue combinada con fenofibrato, en un estudio aleatorizado de 12 semanas, controlado con placebo activo, en donde se comparó su efectividad rosuvastatina/fenofibrato versus rosuvastatina. La combinación resultó significativamente más efectiva en mejorar colesterol HDL (20,3% versus 8,5%) y triglicéridos (-47.1% versus -24.4%) comparado con rosuvastatina sola<sup>14</sup>. Así mismo, en un estudio multicéntrico, aleatorio, controlado, que incluyó 254 pacientes, seguidos durante 8 semanas, la combinación de 4 g de omega 3 con simvastatina versus simvastatina sola, redujo significativamente los triglicéridos (29,5% vs 6,3%) y aumentó el colesterol HDL

(3,2% vs -1,2%)<sup>15</sup>.

Estos estudios demuestran que la adición de fenofibrato, niacina ER y omega-3, mejoran el perfil lipídico cuando se asocian a estatinas.

### TRATAMIENTO COMBINADO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los estudios realizados hasta el momento no evaluaban mortalidad ni eventos cardiovasculares a largo plazo, la elaboración de los mismos comenzó a mostrar resultados contradictorios en la terapia combinada a las estatinas. Seguidamente evaluaremos lo ocurrido con la adición de diversas moléculas a las estatinas.

#### Adición de Fenofibrato:

En el brazo de tratamiento de lípidos del estudio ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>16</sup> se incluyeron 5.518 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para recibir de forma aleatoria simvastatina/fenofibrato versus simvastatina/placebo; al inicio del estudio la media de colesterol HDL fue de 38,1 mg/dL y para triglicéridos de 162 mg/dL; luego de casi 5 años de seguimiento, los lípidos respondieron de forma esperada, más, no se observaron beneficios en los puntos primarios: ocurrencia de infarto del miocardio no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal o muerte de causas cardiovasculares. Únicamente se observó un beneficio no significativo ( $p=0,057$ ) cuando los pacientes tenían niveles de triglicéridos  $\geq 204$  mg/dL y colesterol HDL  $\leq 34$  mg/dL.

La teoría de que los beneficios se evidencian en pacientes con mayor grado de alteración se pudo observar en el estudio FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)<sup>17</sup>; en éste, se aleatorizaron 9.795 pacientes con DM2 para recibir fenofibrato versus placebo, la población correspondió a un grupo con relativo bajo riesgo cardiovascular que no recibía tratamiento con estatinas. Al final del estudio, no se observó una diferencia significativa en los puntos finales compuestos (infarto del miocardio no fatal o muerte por enfermedad coronaria) (hazard ratio [HR] 0,89; IC 95%: 0,75 – 0,15;  $p=$

0,16), sin embargo, al categorizar por subgrupos según los componentes del síndrome metabólico (SMet), se observó gran reducción del riesgo en pacientes con marcada elevación de triglicéridos y bajo colesterol HDL (reducción de riesgo 27%: HR ajustada 0,73; IC 95%: 0,58–0,91;  $p=0,005$ ).

El beneficio del tratamiento con fenofibrato, tanto en el estudio ACCORD como en el estudio FIELD, se observó cuando la concentración de triglicéridos superó los 203 mg/dL junto a un colesterol HDL bajo ( $<40$  mg/dL hombres y  $<50$  mg/dL mujeres), por lo que no se puede interpretar como un fracaso en la prevención de eventos la adición o uso de fenofibrato, sino como, la reiteración de tratar aquellos pacientes que cursen con dislipidemia aterogénica asociada.

#### Adición de Niacina:

El estudio AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health)<sup>18</sup>, incluyó 3.414 pacientes que fueron aleatorizados para recibir simvastatina/niacina ER versus simvastatina sola. Los individuos incluidos correspondieron, predominantemente, a una población de alto riesgo: 92% presentaba enfermedad coronaria, 81% SMet, 71% hipertensión arterial (HTA) y 34% DM2. A pesar de una reducción del 25% en la concentración de triglicéridos y un aumento del 22% del colesterol HDL en el grupo simvastatina/niacina ER, el estudio fue detenido prematuramente a los 32 meses de seguimiento, debido a que no se observó reducción de eventos cardiovasculares comparado con simvastatina sola, de hecho, se incrementó ligeramente la presencia de ACV.

Recientemente, en el Congreso Americano de Cardiología (ACC 2013) fue presentado el estudio HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events)<sup>19</sup>, el cual incluyó una larga muestra de 25.563 participantes, los cuales fueron aleatorizados para recibir Niacina ER más Laropiprant (agente antilflushing) combinado con simvastatina vs simvastatina sola. La combinación no redujo de forma significativa la aparición de punto final primario: muerte coronaria, infarto no

fatal, ACV o revascularización coronaria; de hecho, se observó un aumento en el riesgo absoluto en la aparición de nuevos casos de DM2 (3,7%), en el número de complicaciones asociadas a la DM2 (1,8%), infecciones (1,4%), complicaciones gastrointestinales (1%) y aumento de sangrado gastrointestinal y cerebral (0,7%).

Ambos estudios han cuestionado la utilización de niacina en el tratamiento de dislipidemia aterogénica, lo que plantea la posible desaparición de este medicamento.

### **Adición de Torcetrapib:**

El torcetrapib forma parte de un nuevo grupo de medicamentos inhibidores de la Proteína Transferidora de Esteres de Colesterol (CETP), la cual transfiere ésteres de colesterol desde las HDL a las lipoproteínas que contienen apo B, principalmente VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), en intercambio equimolecular por triglicéridos<sup>20</sup>. Su inhibición es capaz de incrementar en un 50% la concentración de colesterol HDL y reducir en un 25% la concentración de triglicéridos. El estudio RADIANCE 1 (Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging with A New CETP Inhibitor)<sup>21</sup> comparó la combinación del torcetrapib/atorvastatina versus atorvastatina sola, y su impacto sobre el cambio de la enfermedad aterosclerótica evaluada por grosor de íntima media carotídeo. Para ello, fueron incluidos 850 pacientes con hiperlipidemia familiar heterocigota, quienes recibieron atorvastatina (dosis inicial de 10 mg titulada hasta alcanzar 80 mg) hasta obtener una meta de colesterol LDL menor a 100 mg/dL. Posteriormente, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 60 mg diarios de torcetrapib versus placebo durante 24 meses. Al final del estudio, el grupo torcetrapib/atorvastatina incrementó el colesterol HDL en 51,9%, y disminuyó el colesterol LDL en 20,6%, en comparación con atorvastatina sola. Durante el estudio se evidenció un aumento de la presión arterial sistólica con el uso de torcetrapib (4,1 mmHg torcetrapib/atorvastatina vs 1,3 mmHg atorvastatina;  $p < 0,001$ ). Los hallazgos ultrasonográficos no reportaron reducción en la progresión de la aterosclerosis con la adición de torcetrapib, de hecho, se asoció con progresión de la enfermedad en el segmento de

la carótida común. El efecto secundario más evidente fue la persistencia de HTA mayor a 140/90 mmHg en el grupo de torcetrapib.

El estudio ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation)<sup>22</sup> reportó la evaluación de ultrasonido intravascular coronario de pacientes que fueron sometidos al mismo régimen que en el estudio RADIANCE<sup>21</sup>. Al finalizar los 24 meses de seguimiento, 910 pacientes completaron el estudio. Como era de esperar, el colesterol HDL se incrementó en un 61% y el colesterol LDL disminuyó en 20%, en el grupo de torcetrapib/atorvastatina comparado con atorvastatina sola. La presión arterial sistólica también se incrementó en este primer grupo en 4,6 mmHg ( $p < 0,001$ ). El crecimiento del ateroma coronario fue similar en ambos tratamientos, sin que se evidenciara un beneficio con la adición de torcetrapib. La HTA fue el efecto secundario observado con mayor frecuencia con la terapia combinada.

En el estudio ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events)<sup>23</sup> el uso de torcetrapib/atorvastatina comparado con atorvastatina sola, mostró un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares (HR 1,25; IC 95%: 1,09 – 1,44;  $p = 0,001$ ) y muerte de cualquier causa (HR 1,58; IC 95%: 1,14 – 2,19;  $p = 0,006$ ) por lo que fue detenido prematuramente. De igual forma a lo observado en los estudios precedentes, torcetrapib se asoció con aumento de colesterol HDL (72,1%), disminución de colesterol LDL (24,9%) y aumento de la presión arterial sistólica (5,4 mmHg). La investigación también demostró que los pacientes que utilizaron torcetrapib cursaron con aumento en los niveles de sodio, bicarbonato y aldosterona, así como, disminución de la concentración de potasio, lo que sugiere la posibilidad de que el torcetrapib, por mecanismos aún desconocidos, genera un exceso de actividad mineralocorticoide.

### **Adición de Anacetrapib.**

El anacetrapib es un inhibidor de la CETP. La se-

guridad y eficacia de esta molécula fue evaluada en el estudio DEFINE (The Determining the Efficacy and Tolerability of CEPT Inhibition with Anacetrapib)<sup>24</sup>, el cual incluyó 1.623 pacientes quienes fueron aleatorizados para recibir anacetrapib 10 mg día versus placebo. Los individuos correspondieron a una población de alto riesgo de enfermedad coronaria en tratamiento con estatinas. Tras 24 semanas de seguimiento, en el grupo que recibió anacetrapib, se evidenció una reducción de 39,8% en la concentración de colesterol LDL y un aumento de 138,1% en la concentración del colesterol HDL, comparado con el placebo. No se observaron cambios en la presión arterial, concentración de electrolitos, ni de aldosterona sérica, elementos que se vieron afectados por el torcetrapib, con quien comparte un mecanismo de acción similar. En el análisis de seguridad, a la semana 76 del estudio, no se demostró diferencia en el punto final cardiovascular compuesto (muerte de cualquier causa cardiovascular, infarto del miocardio, hospitalización por angina inestable o ACV).

### Adición de Omega-3:

Existe una relación inversa entre el consumo de pescado y la morbi-mortalidad por ECV<sup>25</sup>, por lo que diferentes asociaciones recomiendan el consumo de pescado al menos dos veces a la semana, así como, vegetales que contengan derivados de los ácidos grasos omega-3, es decir, del ácido alfa-linoléico (ALA)<sup>26,27</sup>. En pacientes con evidencia de enfermedad arterial coronaria, las guías sugieren el consumo de 1 gr/día de la combinación de ácidos grasos polinsaturados como el ácido Eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA). Sin embargo, estas recomendaciones son basadas en la prevención del déficit de ácidos grasos omega-3 y en una escasa evidencia sobre la prevención de enfermedad y mortalidad cardiovascular.

La adición de 1,8 g de ácido eicosapentanoico (EPA) a estatinas, comparado con estatinas sola, en una muestra aleatorizada de 18.645 pacientes japoneses en el estudio JELIS (Japan Eicosapentanoic Acid Lipid Intervention Study)<sup>28</sup>, demostró una reducción de 19% en la aparición de eventos coronarios en pacientes en prevención secunda-

ria. No se observó el mismo beneficio en pacientes sin eventos coronarios previos.

El estudio ORIGIN (Outcome Reduction With an Initial Glargine Intervention)<sup>29</sup>, con un diseño aleatorio, multicéntrico, doble ciego, realizado en 12.536 sujetos con alto riesgo cardiovascular más glicemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o DM2, fue un estudio con un primer brazo para recibir 1 g de ácidos grasos omega-3 vs placebo, y un segundo brazo con insulina glargina vs tratamiento convencional. Luego de una media de seguimiento de 6,2 años, los niveles de triglicéridos se redujeron 14,5 mg/dL más entre los pacientes que recibieron ácidos grasos omega-3 (P <0,001), sin un efecto significativo en otros lípidos. La incidencia del objetivo primario (muerte de causa cardiovascular) no disminuyó significativamente entre los pacientes tratados con omega-3, en comparación con los que recibieron placebo (574 pacientes [9,1%] vs 581 pacientes [9,3%]; HR 0,98; 95% IC; 0,87 a 1,10; p = 0,72). El tratamiento con ácidos grasos omega-3 tampoco tuvo un efecto significativo sobre las tasas de episodios cardiovasculares mayores (1.034 pacientes [16,5%] vs 1.017 pacientes [16,3%]; Riesgo Relativo 1,01, IC 95%: 0,93 a 1,10; P = 0,81); muerte de cualquier causa (951 [15,1%] vs 964 [15,4%]; HR 0,98; 95% IC, 0,89 a 1,07; P = 0,63), o muerte por arritmia (288 [4,6%] vs 259 [4,1%]; HR, 1,10; 95% CI, 0,93 a 1,30; P=0,26).

Un metanálisis recientemente publicado que incluyó 68.680 pacientes con alto riesgo cardiovascular, de 20 estudios en los que se administró de forma aleatoria ácidos grasos omega-3 comparado con dieta o placebo, se demostró que la adición de ácidos grasos omega-3 no redujo de forma significativa la incidencia de mortalidad por todas las causas, muerte súbita, infarto del miocardio o ACV; sólo se observó una reducción de 9% de muerte por causa cardíaca, sin embargo, esta no fue significativa al analizarla en conjunto con el resto de las variables<sup>30</sup>.

### CONCLUSIONES

A pesar de la optimización del perfil lipídico observado con adición de diversas moléculas a la es-

tatinas, no se ha evidenciado una reducción clara en la presencia de ECV. Estudios con la adición de fenofibrato a la estatinas en paciente con DM2 sugieren discreto beneficio no significativo en individuos con dislipidemia aterogénica. La niacina ER, la cual es el mejor tratamiento disponible para tratar el colesterol HDL bajo, cursa con gran cantidad de efectos secundarios y ausencia de beneficios cardiovasculares como se observó en los estudios AIM-HIGH y HPS2-THRIVE, por lo que su utilización seguramente no se recomendará. Nuevas moléculas inhibidoras del CETP han demostrado ser muy poderosas para aumentar la concentración de colesterol HDL, sin embargo, sus resultados han sido contraproducentes, el aumento de la presión sistólica observada con el torcetrapib contrabalancea el efecto beneficioso de los cambios en el perfil lipídico; nuevas moléculas como el anacetrapib, las cuales no aumentan la presión arterial lucen como drogas prometedoras, sin embargo, se deben esperar más estudios.

Una hipótesis resaltante en la falta de beneficio con el tratamiento de las drogas que aumentan el colesterol HDL es la teoría del HDL disfuncional. Es bien conocido que el HDL ejerce una función inversa en el transporte de colesterol (de la pared arterial al hígado, para ser eliminado en la bilis), efecto que es mediado a través de la apolipoproteína (Apo) A-1, principal proteína del HDL. También se ha descubierto que las partículas de HDL contienen enzimas con propiedades antioxidantes. En estados de inflamación sistémica, los oxidantes liberados por los macrófagos, derivados de la oxidación del LDL, pueden dañar la ApoA-1, inhibiendo su capacidad de promover el transporte reverso de colesterol, adicionalmente, las enzimas antioxidantes son inactivadas; esta acumulación de oxidantes, también causados por el HDL, puede promover la formación de más lípidos oxidados derivados del LDL, convirtiendo las HDL en pro-inflamatorias<sup>31</sup>.

El consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 se encuentra relacionado con una menor presencia de ECV, y la alimentación contemporánea no suele cubrir los requerimientos necesarios para nuestro organismo, hecho que ha estimulado el suplementar la alimentación con

productos derivados de omega-3, sin embargo, los estudios controlados que tratan de sustentar dicha recomendación plantean resultados contradictorios; el estudio JELIS demostró beneficios con la adición de omega-3 a pacientes con enfermedad coronaria previa, más no en prevención primaria, en el estudio ORIGIN la adición de este suplemento a las estatinas en pacientes con alteraciones de la glucemia no aporta beneficios, y un metanálisis reciente no soporta la utilización del mismo, por lo que la adición de omega-3 a las estatinas para el manejo de la dislipidemia aterogénica expone resultados que ameritan la publicación de nuevos estudios para aclarar su posición.

La mejoría del riesgo residual en dislipidemia ha sido más beneficiosa en el control de un factor de riesgo emergente como es la PCR. En el estudio JUPITER (Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein)<sup>32</sup>, se aleatorizaron 17.802 individuos aparentemente sanos con concentraciones de colesterol LDL menores a 130 mg/dL y elevación de la PCR igual o mayor a 2 mg/L, para recibir rosuvastatina 20 mg versus placebo. El estudio fue detenido prematuramente a menos de 2 años de seguimiento debido a una contundente reducción del 44% del punto final primario (primer evento cardiovascular mayor: infarto del miocardio no fatal, ACV no fatal, angina inestable o muerte de causa cardiovascular).

Por el momento, el tratamiento de la dislipidemia aterogénica en pacientes con colesterol LDL en meta, con tratamiento con estatinas, no cuenta con evidencia clara para recomendar alguna droga que reduzca los eventos cardiovasculares. Esperemos que las nuevas moléculas inhibidoras del CETP tengan mayor efecto y nos brinden una oportunidad para reducir la ECV de nuestros pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314-345.
2. Gordon D, Probstfield J, Garrison R, Neaton J, Castelli

- W, Knoke J, Jacobs D, Jr, Bangdiwala S, Tyroler H. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
3. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJP, Bittner V, Fruchart J-C. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-1310.
  4. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw K-T, Gudnason V. Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease: 10 158 Incident Cases Among 262 525 Participants in 29 Western Prospective Studies. *Circulation* 2007;115:450-458.
  5. Vinueza R, Boissonnet CP, Acevedo M, Uriza F, Benítez FJ, Silva H, Schargrotsky H, Champagne B, Wilson E. Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study. *Prev Med* 2010;50:106-111.
  6. Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbarán T, Campos G, Calmon G, Clavel E, Castillo-Florez S, Goldberg R. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:63-77.
  7. MacLean DR, Petrasovits A, Connelly PW, Joffres M, O'Connor B, Little JA. Plasma lipids and lipoprotein reference values, and the prevalence of dyslipoproteinemia in Canadian adults. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *Can J Cardiol* 1999;15:434-444.
  8. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gomez Perez FJ, Rull JA, Rojas R, Franco A, Sepulveda J. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001;42:1298-1307.
  9. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, Onat H, Fulks P, Mahley LL, Vakar F, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995;36:839-859.
  10. Nieto-Martínez R, González J, García R, Ugel E, Osuna D, Salazar L. Prevalencia de hipertensión arterial y dislipidemias en adultos del páramo del Estado Mérida y su relación con obesidad. Resultados preliminares del estudio VEMSOLS. *Avances Cardiol* 2011;31:193-200.
  11. Case C, Palma A, Brito S, Lares M, Pérez E. Factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2 en Indios Waraos del Delta Amacuro, Venezuela. *Interciencia* 2006;31:309 - 311.
  12. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. NCEP Report. *Circulation* 2004;110:227-239.
  13. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, Keller LH, Bajorunas DR, Karas RH. Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I study). *Am J Cardiol* 2008;101:1428-1436.
  14. Jones PH, Davidson MH, Kashyap ML, Kelly MT, Butler SM, Setze CM, Sleep DJ, Stolzenbach JC. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with rosuvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3 study. *Atherosclerosis* 2009;204:208-215.
  15. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, Ballantyne CM, Ginsberg HN. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354-1367.
  16. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP, ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
  17. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, d'Emden M, Tse D, Taskinen M-R, Ehnholm C, Keech A. Effects of Fenofibrate Treatment on Cardiovascular Disease Risk in 9,795 Individuals With Type 2 Diabetes and Various Components of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2009;32:493-498.
  18. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
  19. Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events. Artículo en prensa: Disponible en: [www.thrivestudy.org/](http://www.thrivestudy.org/) Visitado el 29/05/2013.
  20. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, Mancuso JP, Rader DJ. Effects of an Inhibitor of Cholesteryl Ester Transfer Protein on HDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2004;350:1505-1515.

21. Kastelein JJP, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, Revkin JH, Grobbee DE, Riley WA, Shear CL, Duggan WT, Bots ML. Effect of Torcetrapib on Carotid Atherosclerosis in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:1620-1630.
22. Nissen SE, Tardif J-C, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, Ruzyllo W, Bachinsky WB, Lasala GP, Tuzcu EM. Effect of Torcetrapib on the Progression of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:1304-1316.
23. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif J-C, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-2122.
24. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, Stepanavage M, Liu SX, Gibbons P, Ashraf TB, Zafarino J, Mitchel Y, Barter P. Safety of Anacetrapib in Patients with or at High Risk for Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2010;363:2406-2415.
25. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976;200:69-73.
26. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:151-152.
27. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
28. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
29. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-318.
30. Rizos Ec, Ntzani E, Bika E, Kostapanos M, Elisaf M. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-1033.
31. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fogelman AM. Mechanisms of disease: proatherogenic HDL--an evolving field. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:504-511.
32. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.