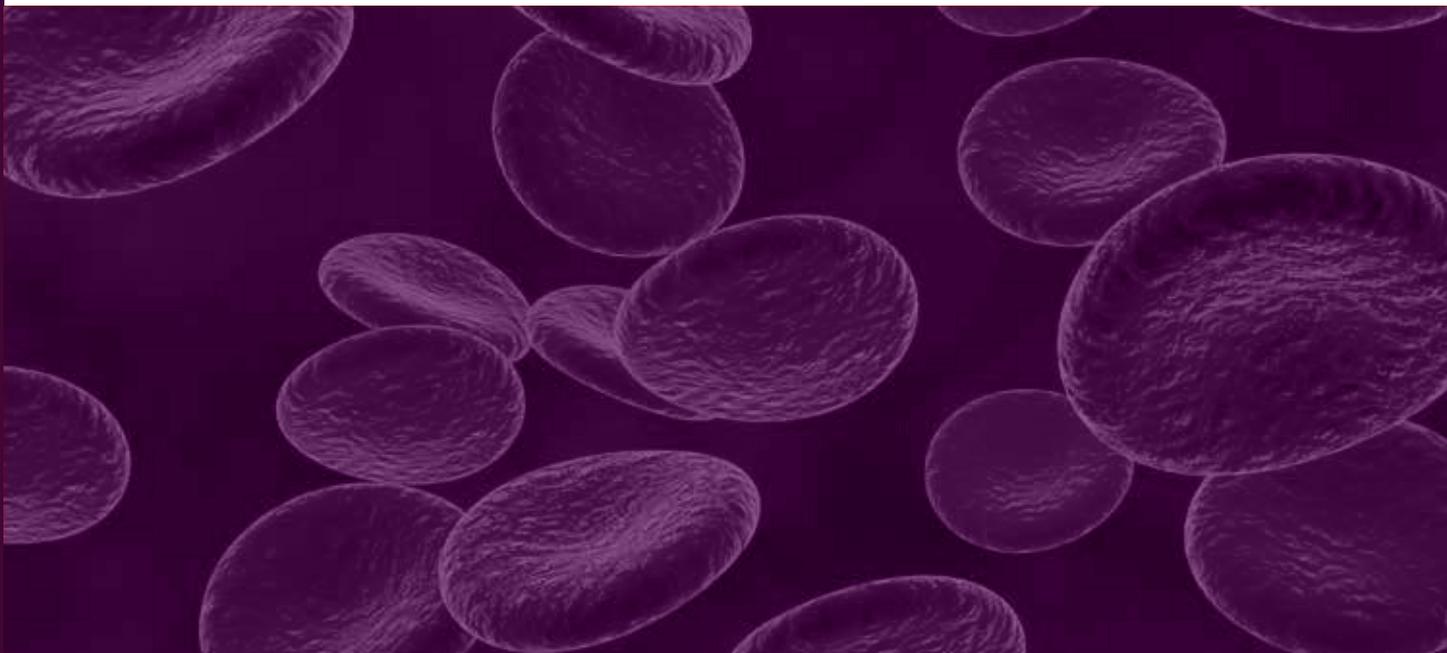


SALUD CARDIOVASCULAR



LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:
Miguel Camafort Babkowski

SUMARIO

■ ACTUALIZACIÓN, **Recomendaciones de tratamiento hipolipemiante en las últimas guías de práctica clínica**, por **Miguel Camafort Babkowski** ■ 2

Entre los factores de riesgo cardiovascular, la dislipemia sigue siendo uno de los más relevantes; de hecho las diferentes guías de práctica clínica enfatizan la importancia de la reducción de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) para reducir dicho riesgo en adultos. Aunque en los últimos años ha habido una discusión sobre si se deben establecer niveles objetivos de cLDL, hasta el momento actual no se ha definido ningún nivel de cLDL por debajo del cual cese el beneficio o se produzcan daños. Por ello, se considera relevante revisar las recomendaciones de los últimos años en las guías de práctica clínica sobre el tratamiento con estatinas en diferentes situaciones clínicas

■ PUESTA AL DÍA ■ 8

Esta sección incluye breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector que revisan diferentes aspectos relacionados con los lípidos y el riesgo cardiovascular: impacto clínico de las estatinas a largo plazo en pacientes con disfunción de la microvasculatura coronaria, análisis de la lipídómica de lípidos bioactivos en el síndrome coronario agudo, uso de estatinas en prevención primaria y, por último, el papel del tratamiento preoperatorio con estatinas sobre el daño renal agudo tras *bypass* coronario sin circulación extracorpórea.

■ EN EL PUNTO DE MIRA ■ 13

Análisis infográfico de: Żebrowska A, Mikołajczyk R, Waśkiewicz Z, *et al.* Left Ventricular Systolic Function Assessed by Speckle Tracking Echocardiography in Athletes with and without Left Ventricle Hypertrophy. *J Clin Med.* 2019;8(5). Pii: E687.

■ ENTREVISTA, **Dr. Ricardo Gómez Huelgas** ■ 16

El coordinador del anterior número de *Salud Cardiovascular* nos da su experta opinión sobre algunos temas de interés relacionados con los lípidos y el riesgo cardiovascular.

COMITÉ CIENTÍFICO

Miguel Camafort Babkowski

Consultor, Servicio de Medicina Interna, Institut Clínic de Medicina i Dermatologia (ICMiD),
Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Profesor asociado, Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN LAS ÚLTIMAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Miguel Camafort-Babkowski

*Consultor, Servicio de Medicina Interna, Institut Clínic de Medicina i Dermatologia (ICMiD),
Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.*

Profesor Asociado, Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona

■ INTRODUCCIÓN

Entre los factores de riesgo cardiovascular (RCV) la dislipemia sigue siendo uno de los más relevantes, tal como reconocen las diferentes guías de práctica clínica que enfatizan la importancia de la reducción de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) para reducir el RCV en adultos¹.

Aunque en los últimos años ha habido una discusión sobre si se deben establecer niveles objetivos de cLDL, se han llevado a cabo revisiones sistemáticas que confirman una reducción (dependiente de la dosis) de las enfermedades cardiovasculares (ECV) relacionada con los niveles de disminución de cLDL de forma que cuanto más se reduzca el cLDL, mayor será la reducción del RCV²⁻³. Hasta el momento actual no se ha definido ningún nivel de cLDL por debajo del cual cese el beneficio o se produzcan daños.

Por ello, se considera relevante revisar lo que se ha recomendado en los últimos dos años en las guías de práctica clínica publicadas sobre el tratamiento con estatinas en diferentes situaciones clínicas, como la hipertensión arterial (HTA)⁴, la enfermedad arterial periférica (EAP)⁵ o el infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (IAMCEST)⁶.

Asimismo, en los últimos años se ha dado mucha relevancia a los efectos adversos de las estatinas; por lo que es importante revisar el posicionamiento de la *American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)* sobre los efectos adversos de las estatinas⁷.

■ MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES EN LAS GUÍAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En pacientes con HTA (y más aún si además presentan diabetes mellitus tipo 2 o síndrome metabólico) se producen con frecuencia alteraciones de los lípidos que aumentan el RCV. La situación más frecuente es la presencia de dislipemia aterogénica caracterizada por niveles elevados de triglicéridos y cLDL y bajas concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad⁸.

En pacientes hipertensos con dislipemia se ha demostrado el beneficio de añadir estatinas al tratamiento antihipertensivo en diferentes ensayos realizados en distintas situaciones de RCV.

Por ejemplo, en el estudio ASCOT-LLA⁹ se incluyó a 19.342 pacientes hipertensos con alto riesgo de ECV pero en ausencia de esta. En este estudio, la adición de atorvastatina al tratamiento antihipertensivo resultó en una reducción, estadísticamente significativa, de IAM (fatal y no fatal) en un 36%. Además, en los pacientes tratados con estatinas se observó una reducción, estadísticamente significativa, de ictus (fatal y no fatal) del 27%.

En otras situaciones de menor RCV también se ha observado un efecto beneficioso al administrar estatinas. En el estudio JUPITER¹⁰ se aleatorizó a pacientes sin complicaciones CV previas y con niveles de cLDL < 130 mg/dL a recibir tratamiento con rosuvastatina frente a placebo, constatándose en aquellos en tratamiento con rosuvastatina una reducción de eventos CV en un 44%. Asimismo, el estudio HOPE-3¹¹ mostró que la reducción de las concentraciones de cLDL de los pacientes con cifras basales < 3,4 mmol/L (130 mg/dL) redujo la incidencia de complicaciones CV en un 24%.

Por lo tanto, en pacientes hipertensos con RCV moderado o alto deben utilizarse estatinas a fin de reducir las complicaciones CV.

En cuanto a los pacientes que presentan complicaciones CV y RCV muy alto, las guías de HTA⁴ recomiendan la administración de estatinas para alcanzar niveles de cLDL < 70 mg/dL o una reducción ≥ 50% si el nivel de cLDL está entre 70 y 135 mg/dL. En pacientes con alto RCV, se recomienda un objetivo de cLDL < 100 mg/dL o una reducción ≥ 50% si el nivel basal de cLDL está entre 100 y 200 mg/dL. Para pacientes con RCV muy alto se recomienda el tratamiento con estatinas para alcanzar concentraciones de cLDL < 70 mg/dL o una reducción ≥ 50% si la concentración basal de cLDL está entre 70 y 135 mg/dL (recomendación clase I, nivel de evidencia B). Para pacientes con RCV alto se recomienda el tratamiento con estatinas para alcanzar concentraciones de cLDL < 100 mg/dL o una reducción ≥ 50% si la concentración basal de cLDL está entre 100 y 200 mg/dL (recomendación clase I, nivel de evidencia B).

En los pacientes con RCV bajo-moderado debe considerarse la administración de estatinas para lograr cifras de cLDL < 115 mg/dL (recomendación clase IIa, nivel de evidencia C) (**TABLA 1**).

En resumen, la evidencia disponible sugiere por tanto que los pacientes con hipertensión se beneficiarán del tratamiento con estatinas.

■ MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES EN ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Las guías de la AHA/ACC¹² recomiendan tratar con estatinas a todos los pacientes con EAP, aunque no recomiendan cifras de cLDL objetivo. Según las guías europeas publicadas en 2017, en todos los pacientes con EAP hay que reducir los niveles de cLDL a valores inferiores a 70 mg/dL o al menos disminuir en una proporción ≥ 50% los niveles si el valor inicial de cLDL está entre 70 y 135 mg/dL¹³.

Estas recomendaciones (incluidas en las guías de diagnóstico y tratamiento de la EAP⁵) están basadas en diferentes estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) limitados en pacientes con EAP de extremidades inferiores (desde casos asintomáticos hasta casos graves). Estos estudios han demostrado que el tratamiento con estatinas produce reducciones en la mortalidad por cualquier causa y en los eventos CV¹⁴⁻¹⁶. En el registro REACH¹⁷, entre los pacientes con EAP de extremidades inferiores, se asoció el uso de estatinas con una disminución del 17% en las tasas de eventos adversos CV.

Asimismo, el tratamiento con estatinas se asocia con una reducción de eventos CV y de mortalidad por cualquier causa entre los participantes sin ECV pero con una EAP asintomática definida como un índice tobillo-brazo ≤ 0,9, independientemente de su bajo RCV¹⁸. En pacientes

Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento hipolipemiante en las guías de hipertensión de la ESH/ESC⁴

Condición	Niveles de cLDL		Grado de recomendación	Nivel de evidencia
	Objetivo primario	Objetivo secundario		
ECV y RCV muy alto	< 70 mg/dL	Reducción ≥ 50%	I	B
RCV alto	< 100 mg/dL	Reducción ≥ 50%	I	B
RCV bajo-moderado	< 115 mg/dL		IIa	C

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; ESC/ESH: *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*; RCV: riesgo cardiovascular.

con claudicación intermitente¹⁹ también se ha observado que las estatinas aumentan la distancia que pueden caminar sin dolor y la actividad física. Incluso en las etapas más avanzadas de la enfermedad, el tratamiento con estatinas se asocia con menores tasas de mortalidad a 1 año y de eventos adversos CV mayores²⁰. Asimismo, se ha demostrado que el tratamiento preoperatorio con estatinas se asocia con una mejoría en la recuperación de la extremidad al año de la revascularización de la extremidad inferior²¹. El tratamiento combinado con ezetimiba en pacientes seleccionados también es beneficioso²².

■ TERAPIA HIPOLIPEMIANTE EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

En las guías de la Sociedad Europea de Cardiología⁶ se destaca que los beneficios de las estatinas se han demostrado de manera inequívoca²³ en la prevención secundaria del IAMCEST, habiéndose demostrado los beneficios de la terapia temprana e intensiva con estatinas²⁴.

En cuanto a si el tratamiento debe ser con estatinas más potentes para obtener una mayor reducción de las concentraciones de cLDL, se ha publicado un metanálisis de ensayos que compara una reducción de cLDL más o menos intensa²⁵ en el que se observa que un tratamiento con estatinas dirigido a una reducción más intensiva de los valores de cLDL produce una mayor reducción del riesgo de muerte CV, infarto de miocardio no fatal, ictus isquémico y revascularización coronaria²⁶.

Por lo tanto, independientemente de los niveles de colesterol, se recomienda tratar con estatinas a cualquier paciente con IAM. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible y con estatinas de alta intensidad, ya que se asocia con beneficios clínicos tempranos y sostenidos. Asimismo, en pacientes que en el momento del IAM están en tratamiento con estatinas de intensidad baja o moderada debe aumentarse la dosis o cambiar a estatinas de alto poder de reducción de cLDL, a fin de conseguir un objetivo de cLDL < 70 mg/dL o una reducción de al menos el 50% de los niveles de cLDL.

El uso de estatinas de menor intensidad se recomienda únicamente a los pacientes con mayor riesgo de efectos secundarios provocados por las estatinas (p. ej., ancianos, pacientes con insuficiencia hepática o renal, que presentan efectos secundarios previos o un potencial de interacción con la terapia concomitante esencial).

Se debe considerar la posibilidad de agregar un tratamiento con ezetimiba o inhibidores de PCSK9 a los pacientes con alto RCV que no alcanzan los objetivos de tratamiento después de un IAMCEST a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de estatinas.

■ EFECTOS ADVERSOS DE LAS ESTATINAS

En los últimos años hay una sensación (mas basada en aspectos periodísticos que en evidencias científicas) de que el tratamiento con estatinas se asocia a una carga importante de efectos adversos. Por ello es importante resumir los datos disponibles al respecto y que se detallan en un interesante documento de consenso de la AHA/ACC⁷. En esta revisión se describen los efectos adversos más frecuentemente asociados y los datos que muestra la evidencia científica.

■ MIOPATÍA

Ocasionalmente, las estatinas pueden causar miopatía dependiente de la dosis. Esta se define como dolor o debilidad muscular inexplicable, acompañada de elevaciones de la creatinina de más de 10 veces el límite superior de los valores normales.

El riesgo de miopatía está relacionado con las concentraciones de fármaco activo circulante, por lo que es mayor en presencia de fármacos que interfieren con el metabolismo de las estatinas.

En ECA doble ciego se ha demostrado muy poca o ninguna diferencia (como máximo del 1%) en la incidencia de síntomas musculares entre la estatina y el placebo. Además, la diferencia en las tasas de interrupción relacionadas con la miopatía entre los pacientes asignados a estatina y los asignados a placebo es insignificante (0,1%) y no significativa. Más aún, cuando se aleatoriza a pacientes con antecedentes de intolerancia miopática a múltiples estatinas, en condiciones de doble ciego, la intolerancia generalmente no es reproducible²⁷⁻²⁹.

Por ello existe una impresión, cada vez mayor, de que en la causa de los síntomas musculares en pacientes tratados con estatinas desempeñan un papel importante las expectativas de daño del paciente, generadas por advertencias médicas (apropiadas) sobre el riesgo de rabdomiólisis (relativamente pequeño) y por la información negativa difundida en los medios de comunicación.

Aunque es muy poco probable que los síntomas musculares sean causados por la estatina, intentarlo de nuevo

con la misma estatina en una dosis más baja o una estatina diferente es útil como primer paso para restaurar el tratamiento con estatinas. La recuperación del tratamiento podría iniciarse con el mismo nivel de intensidad del anterior o cercano a este.

■ DIABETES

El tratamiento con estatinas, aunque de forma muy modesta, aumenta el riesgo de desarrollar diabetes mellitus a través de mecanismos no bien comprendidos.

La razón de riesgo es de aproximadamente 1,1 para dosis moderadas y 1,2 para tratamiento intensivo con estatinas durante 5 años. El riesgo se limita en gran medida a pacientes que ya presentan múltiples factores de riesgo para la diabetes mellitus^{30,31}.

Por otra parte, en pacientes con diabetes mellitus, el aumento medio de hemoglobina glucosilada tras iniciar estatinas es de importancia clínica limitada por su baja entidad. Sin embargo, lo más importante es que está bien establecido que el tratamiento con estatinas previene varios eventos CV por cada nuevo diagnóstico de diabetes mellitus. Además, el aumento en la diabetes mellitus (recién diagnosticada) es mucho menos amenazante que la aparición de IAM, ictus o muerte CV.

Por tanto, un mayor riesgo de diabetes mellitus no debe impedir el uso de estatinas en pacientes considerados con riesgo de ECV suficientemente alto para justificar el tratamiento con estatinas, aunque es prudente aumentar los esfuerzos en la prevención de la diabetes mellitus y detectar el desarrollo de dicha enfermedad en pacientes con riesgo elevado de presentarla, especialmente en aquellos en tratamiento intensivo con estatinas.

■ HEPATOTOXICIDAD

En aproximadamente el 1% de los pacientes, las estatinas causan elevaciones asintomáticas y dependientes de la dosis > 3 veces los valores normales en las transaminasas, pero esto solo no indica lesión hepática. El monitoreo de las transaminasas no es útil para prevenir una hepatotoksi-

dad de la estatina clínicamente aparente, que es extremadamente rara y ocurre en alrededor del 0,001% de los pacientes³².

Actualmente no es posible predecir de antemano qué pacientes desarrollarán hepatotoxicidad grave, por lo que se debe estar atento a los síntomas y signos de esta rara complicación; especialmente en pacientes con enfermedad hepática preexistente.

■ OTROS

A nivel neurológico, la evidencia no muestra mayor riesgo de hemorragia cerebral en pacientes que utilizan estatinas como prevención primaria de ictus; aunque es posible un muy discreto aumento del riesgo absoluto en pacientes en prevención secundaria de ictus, pero este riesgo es claramente inferior al beneficio obtenido al reducir ictus subsecuentes y otros eventos vasculares³³. Además, no existe evidencia de que las estatinas aumenten el riesgo de presentar otros trastornos del sistema nervioso central. A nivel nervioso periférico, algunos estudios observacionales sugieren una posible asociación entre estatinas y neuropatía periférica. No obstante, los resultados de estos estudios son inconsistentes y no hay evidencia concluyente para establecer una relación causa/efecto en los ECA³⁴.

A nivel hormonal, las estatinas tienen efectos mínimos o nulos en la esteroidogénesis y ninguno es clínicamente relevante. Podrían reducir levemente la testosterona plasmática, pero no causan hipogonadismo y su efecto sobre la función eréctil no es adverso y podría resultar beneficioso³⁵.

Otros efectos adversos descritos —como cataratas, tendinitis o ruptura tendinosa, proteinuria a largo plazo (en ausencia de rhabdomiólisis y cirugía cardíaca)— carecen de evidencia que fundamente la relación causa-efecto.

Por último, en la medida en que la pregunta pueda responderse —y dada la restricción de que los ECA de más de 5 a 7 años no son factibles— las estatinas no causan cáncer. La cantidad y la calidad de los datos de incidencia de cáncer disponibles para las estatinas que se incluyen en los ECA probablemente no coincidan con ninguna otra clase de medicamentos³⁶.

BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, *et al.* Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-405.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ME, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, *et al.* 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39:763-816.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-77.
- Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, *et al.*; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:e38-81.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, *et al.*; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-61.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, *et al.*; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, *et al.* HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2021-31.
- Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, *et al.* 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135:e686-725.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.
- Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000123.
- Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol*. 2014;63:79-87.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. 2007;45:645-54.
- Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC Jr, Goto S, *et al.* Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35:2864-72.
- Ramos R, García-Gil M, Comas-Cuñí M, Quesada M, Marrugat J, Elosua R, *et al.* Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:630-40.
- Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;108:1481-6.
- Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, Yeo KK, Anderson D, Dawson DL, *et al.* Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:682690.
- Vogel TR, Dombrovskiy VY, Galiñanes EL, Kruse RL. Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:694-700.
- Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, *et al.* Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:353-61.
- 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.
- 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.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a

- meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
26. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, *et al*. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.
 27. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, *et al*. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1580-90.
 28. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2015;238:329-35.
 29. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, *et al*. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31:179-86.
 30. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenaault BJ, Wun CC, *et al*. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1535-45.
 31. Swerdlow DJ, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JE, Shah T, *et al*. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 2015;385:351-61.
 32. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S47-57.
 33. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, *et al*. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:2233-42.
 34. Corrao G, Zambon A, Bertù L, Botteri E, Leoni O, Contiero P. Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58:1047-51.
 35. Dobs AS, Miller S, Neri G, Weiss S, Tate AC, Shapiro DR, *et al*. Effects of simvastatin and pravastatin on gonadal function in male hypercholesterolemic patients. *Metabolism*. 2000;49:115-21.
 36. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhala N, *et al*. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*. 2012;7:e29849.



¿EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS TIENE UN IMPACTO CLÍNICO POSITIVO A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN DE LA MICROVASCULATURA CORONARIA?

Wen-hao Luo, Yang Guo, Jie-wu Huang, Pei-dong Zhang. **Do Statins Have a Positive Impact on Patients with Coronary Microvascular Dysfunction on Long-Term Clinical Outcome? A Large Retrospective Cohort Study.** *BioMed Res Int.* 2019;2019:4069097. <https://doi.org/10.1155/2019/4069097>

Se considera que aproximadamente el 40% de los pacientes que son sometidos a una angiografía coronaria diagnóstica por presentar dolor torácico sufren de disfunción de la microvasculatura coronaria (DMVC). Esta microvasculatura consistente en arteriolas, capilares y vénulas ejerce un papel fundamental en la perfusión coronaria. Existe cada vez mayor evidencia de que esta disfunción puede dar origen a isquemia miocárdica y causar eventos cardiovasculares mayores. Factores como la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes o niveles elevados de proteína C reactiva se asocian a una disminución de flujo sanguíneo coronario. El tratamiento recomendado para la DMVC en las guías de 2013 de la *European Society of Cardiology* son los betabloqueantes, y si estos fallan o no se toleran, los antagonistas del calcio. Además, recomiendan medicación secundaria preventiva, como es el tratamiento con estatinas, para evitar eventos cardiovasculares mayores en pacientes con DMVC.

El estudio se plantea como objetivo primario evaluar si el tratamiento con estatinas reduce la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores (muerte por fallo cardiovascular, muerte por cualquier causa, nuevo infarto de miocardio, recurrencia de angina inestable y nuevos eventos cardiovasculares). Este estudio retrospectivo se realizó sobre pacientes ($n = 925$), sin enfermedad obstructiva coronaria diagnosticada, y que se sometieron a coronariografía entre enero de 2007 y marzo de 2018 (edad media: $61,71 \pm 11,31$ años; 60,6% mujeres y 39,4% hombres). El método utilizado para la medición DMVC, con validez demostrada en numerosos ensayos clínicos, es el denominado grados de perfusión miocárdica del grupo de investigación TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*).

Hay que tener en cuenta que en el grupo no tratado con estatinas había mayor proporción de pacientes con hipertensión ($n = 232$; 25,1% vs. $n = 34$; 3,7%) y diabetes ($n = 122$; 13,2% vs. $n = 16$; 1,7%); también de fumadores o exfumadores ($n = 419$; 45,3% vs. $n = 62$; 6,7%) que en el grupo tratado y lo mismo ocurría con el historial de intervención coronaria percutánea (ICP), mayor en el grupo no tratado ($n = 436$; 47,1%) comparado con el grupo de pacientes tratados con estatinas ($n = 87$; 9,4%, $p < 0,001$).

En el análisis se constató una mejora en los resultados de los pacientes con DMVC que fueron tratados con estatinas, ya que en este grupo de pacientes se produjo una reducción de eventos cardiovasculares mayores a largo plazo (10 años) comparado con el grupo de pacientes no tratado (HR: 0,33, IC95%: 0,19-0,60, $p < 0,001$). En el análisis por subgrupos, el tratamiento con estatinas disminuyó los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con historial de tabaquismo (HR: 0,64; IC95%: 0,43-0,93; $p = 0,014$), diabetes (HR: 0,27; IC95%: 0,12-0,61; $p = 0,002$), hipertensión (HR: 0,10; IC95%: 0,03-0,36; $p = 0,001$) e hipertensión y diabetes (HR: 0,09; IC95%: 0,014-0,53; $p = 0,008$). Además, utilizando un análisis de ajuste univariable para varios factores de riesgo como diabetes, tabaquismo, hipertensión, enfermedad renal crónica, dislipemia, historial de PCI, el tratamiento con estatinas se asoció de manera independiente con una disminución de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados con DMVC.

Se desconocen los mecanismos por los cuales las estatinas disminuyen la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores, pero los autores hipotetizan que, además de reducir los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), pueden ejercer un papel significativo a través de la combinación de múltiples mecanismos que incluyen la disminución de la inflamación, la mejora de la función celular endotelial y la reducción del estrés oxidativo.

En conclusión, el tratamiento con estatinas se asocia con una reducción de eventos cardiovasculares mayores a largo plazo (más de 10 años) en pacientes con DMVC. Son necesarios más estudios en esta línea, que demuestren los beneficios del tratamiento de estos fármacos a largo plazo.

MENSAJES CLAVE

- Se considera que aproximadamente el 40% de los pacientes que son sometidos a una angiografía coronaria diagnóstica por presentar dolor torácico sufren de DMVC.
- El estudio se plantea como objetivo primario evaluar si el tratamiento con estatinas reduce la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores (muerte por fallo cardiovascular, muerte por cualquier causa, nuevo infarto de miocardio, recurrencia de angina inestable y nuevos eventos cardiovasculares).
- En el análisis se constató una mejora en los resultados de los pacientes con DMVC que fueron tratados con estatinas.
- En este grupo de pacientes se produjo una reducción de eventos cardiovasculares mayores a largo plazo (10 años) comparado con el grupo de pacientes no tratado.

LIPIDÓMICA DE LÍPIDOS BIOACTIVOS EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Solati Z, Ravandi A. **Lipidomics of Bioactive Lipids in Acute Coronary Syndromes.** *Int J Mol Sci.* 2019;20:1051. doi: 10.3390/ijms20051051.

El síndrome coronario agudo (SCA) hace referencia al proceso isquémico que se produce como consecuencia de la ruptura de la placa aterosclerótica y la formación de un trombo. Representa la mayor causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, siendo la responsable de 7 millones de muertes y de la pérdida de 129 millones de años de vida ajustados por discapacidad. Se ha demostrado que la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) podría ser la responsable de la desestabilización de la placa de ateroma y provocar su liberación. Tras la infiltración de LDL en el endotelio dañado, estos lípidos modificados aumentan la expresión de moléculas de adhesión celular como la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión a células vasculares 1 (VCAM-1), resultando en el reclutamiento y migración de monocitos y linfocitos T a la íntima. Estos liberan citocinas que promueven la inflamación y la generación de radicales libres de oxígeno (ROS) que favorecen la infiltración de macrófagos dentro de la placa (formación de células espumosas) y aumentan

la expresión de la metaloproteínasa matrix (MMP) conduciendo finalmente por distintos procesos a la ruptura de la placa (*Curr Atheroscler Rep.* 2017;19:42).

Por otro lado, existe en la literatura evidencia de que estas moléculas lipídicas oxidadas podrían tener valor pronóstico en el SCA. Por ejemplo, altos niveles de oxilipinas como el ácido dihidroxieicosatrienoico (DiHETrE) y 16-hidroxieicosatetraenoico (HETE) están relacionados significativamente con eventos cardiovasculares y cerebrovasculares respectivamente. Así, se ha demostrado que por cada incremento de 1 nmol/L de 8,9-DiHETrE se incrementa la probabilidad de SCA en 454 veces (*Can J Physiol Pharmacol.* 2017;69:147-58).

El objetivo de este artículo es realizar una revisión exhaustiva de la lipidómica de lípidos bioactivos en pacientes con SCA ya que pueden aportar otra nueva forma de evaluar el perfil lipídico de estos pacientes y llevar eventualmente al descubrimiento de nuevos biomarcadores y/o nuevas opciones de tratamiento. El artículo se centra en tres grupos de moléculas que han demostrado estar significativamente elevadas en pacientes con infarto de miocardio comparados con pacientes con angina estable o controles ajustados por edad: a) 4-hydroxynonenal (4-HNE) y malondialdehído (MDA); b) fosfolípidos oxidados, y c) oxilipinas.

La complejidad de la lipidómica se pone en evidencia por la gran cantidad de moléculas que han sido identificadas en la superficie de las LDL: aproximadamente unos 700 tipos de fosfolípidos, siendo los más importantes la fosfatidilcolina y la esfingomielina. Todos ellos son susceptibles de sufrir distintos procesos de oxidación por ROS, produciéndose así una gran cantidad de moléculas lipídicas oxidadas muy heterogéneas.

Los autores concluyen que existe cada vez mayor evidencia de que los lípidos bioactivos ejercen un papel muy importante en la enfermedad isquémica cardiovascular y que es necesario estandarizar los métodos de espectrometría de masas para su cuantificación y análisis. De este modo, se podría realizar el análisis de grandes grupos de pacientes y producirse un gran avance en la comprensión de cuál es la contribución específica de cada molécula lipídica en la fisiopatología de la enfermedad.

MENSAJES CLAVE

- El SCA hace referencia al proceso isquémico que se produce como consecuencia de la ruptura de la placa aterosclerótica y la formación de un trombo.

MENSAJES CLAVE

- Representa la mayor causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, siendo la responsable de 7 millones de muertes y de la pérdida de 129 millones de años de vida ajustados por discapacidad.
- El objetivo del artículo es realizar una revisión exhaustiva de la lipidómica de lípidos bioactivos en pacientes con SCA, ya que pueden aportar otra nueva forma de evaluar el perfil lipídico de estos pacientes.
- Los autores concluyen que existe cada vez mayor evidencia de que los lípidos bioactivos ejercen un papel muy importante en la enfermedad isquémica cardiovascular y que es necesario estandarizar los métodos de espectrometría de masas para su cuantificación y análisis.

USO DE ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA

Khunti K, Jung H, Dans AL, *et al.* **Statin Use in Primary Prevention; a Simple Trial Based Approach Compared to Guideline Recommended Risk Algorithms for Selection of Eligible Patients.** *CJC.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.03.002>

En la actualidad, las herramientas que evalúan el riesgo cardiovascular (RCV) resultan muy útiles para la identificación de aquellos individuos que pueden beneficiarse de las terapias preventivas disponibles. Sin embargo, la mayor parte de los estudios provienen de países desarrollados y muy pocos de países de renta media/baja. En estos países conviven grupos étnicos diferentes a la población blanca para los que no existen en la actualidad herramientas que midan con precisión el RCV. Además, es posible que los beneficios de las estatinas puedan variar dependiendo del RCV de la población de estudio y esta cuestión puede influir en los resultados de los estudios que incluyan participantes de países de renta alta y baja. Por otro lado, aunque existen cada vez más algoritmos de predicción de riesgo *online*, no es del todo seguro que puedan estar al alcance del personal sanitario en países en desarrollo al igual que los equipos técnicos para obtener los parámetros bioquímicos necesarios para el cálculo del RCV.

De todas las escalas de estimación de RCV, la escala Framingham es la más utilizada globalmente así como la *New*

Pooled Cohort ASCVD Risk Equations de la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) que estima el RCV absoluto a 10 años.

La mayor parte de las guías categorizan el riesgo en bajo (< 10%), intermedio (10-20%) y alto (\geq 20%). Sin embargo, estas estimaciones son arbitrarias y basadas más bien en una elección por consenso y no tanto en la evidencia científica. Por esta razón, existen algunos autores que defienden un enfoque más práctico y simple que aportaría una mayor simplicidad a la hora de evaluar la elegibilidad para la terapia con estatinas.

El presente estudio comparó los resultados obtenidos utilizando las dos guías de cálculo de RCV más utilizadas, el algoritmo de la AHA/ACC y la escala Framingham, con los del estudio *The Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) 3. Brevemente, el estudio HOPE-3 fue un estudio aleatorizado a doble ciego que evaluó los efectos del tratamiento de 10 mg de rosuvastatina (sin ajuste de dosis ni valores lipídicos objetivo) en hombres (\geq 55 años) y mujeres (\geq 65 años) de 21 países (América, Europa, Asia y Australia) y de distintas etnias ($n = 12.705$) que no padecían enfermedad cardiovascular y con un riesgo estimado intermedio (definido como riesgo a un año de sufrir eventos cardiovasculares mayores de aproximadamente un 1%). Los participantes fueron seleccionados basándose en la edad y en la presencia de al menos un factor de RCV: índice cintura-cadera elevado, bajos niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, tabaquismo actual o pasado, disglucemia, historia familiar de enfermedad coronaria prematura o disfunción renal moderada. También se incluyeron mujeres \geq 60 años que tuvieran al menos dos de los factores anteriores. Por tanto, este estudio HOPE-3 reclutó una población étnicamente diversa utilizando una herramienta mucho más pragmática y simple: edad y presencia de al menos un factor de RCV.

De los 12.705 participantes, 12.317 tenían disponibles los datos requeridos para el cálculo de riesgo con las escalas ACC/AHA y Framingham. La media \pm desviación estándar de riesgo utilizando la escala ACC/AHA fue de $14,9\% \pm 7,6$ y con la Framingham $19,9\% \pm 7,9$. Teniendo en cuenta el umbral de $\geq 7,5\%$ utilizado por la escala ACC/AHA, 10.117 (82,1%) participantes habría sido elegidos para terapia con estatinas. A su vez, teniendo en cuenta el umbral $\geq 10\%$ considerado por la escala Framingham, 10.792 (87,6%) habrían sido elegibles para el tratamiento con estatinas. En cuanto a la reducción de riesgo de eventos primario (combinado de muerte por evento cardiovascular, ictus o infarto de miocardio no fatales), los resultados demuestran que los beneficios de la terapia con estatinas en prevención primaria de ECV reportados

por el estudio HOPE-3 [0,74 (IC95%: 0,61-0,88)] es similar al obtenido con herramientas más complejas como la ACC/AHA [0,82 (IC95%: 0,53-1,28; 0,72 (IC95%: 0,53-0,96); 0,72 (IC95%: 0,55-0,93)] y la escala Framingham [0,69 (IC95%: 0,36-1,35; 0,73 (IC95%: 0,52-1,01); 0,75 (IC95%: 0,60-0,94)] para las tres categorías de riesgo analizadas (< 10%, 10-20% y ≥ 20%) . Además, los beneficios en la reducción de riesgo fueron consistentes a lo largo de todos los grupos étnicos analizados, blancos, hispanos y asiáticos, en todas las categorías de riesgo: < 10% ($p = 0,22$), 10-20% ($p = 0,99$) y ≥ 20% ($p = 0,81$).

Los autores concluyen que la estrategia simple y eminentemente práctica del ensayo HOPE-3 sirvió para identificar, en una población étnicamente diversa, a aquellos individuos con RCV intermedio que pudieron beneficiarse del tratamiento con estatinas usando características clínicas simples sin necesidad de utilizar las actuales herramientas algorítmicas complejas. Este abordaje sencillo de selección de pacientes puede resultar particularmente atractivo para países de renta media-baja donde los medios técnicos no permitan obtener parámetros bioquímicos complejos.

MENSAJES CLAVE

- La mayor parte de estudios para evaluar el riesgo cardiovascular provienen de países desarrollados y muy pocos de países de renta media/baja.
- Este estudio comparó los resultados obtenidos utilizando las dos guías de cálculo de RCV más utilizadas, el algoritmo de la AHA/ACC y la escala Framingham, con los del HOPE-3.
- El HOPE-3 fue un estudio aleatorizado a doble ciego que evaluó los efectos del tratamiento de 10 mg de rosuvastatina (sin ajuste de dosis ni valores lipídicos objetivo) en varones y mujeres de 21 países (América, Europa, Asia y Australia) y de distintas etnias que no padecían enfermedad cardiovascular y con un riesgo estimado intermedio.
- Los autores concluyen que la estrategia simple y eminentemente práctica del ensayo HOPE-3 sirvió para identificar, en una población étnicamente diversa, a aquellos individuos con RCV intermedio que pudieron beneficiarse del tratamiento con estatinas usando características clínicas simples sin necesidad de utilizar las actuales herramientas algorítmicas complejas.

PAPEL DEL TRATAMIENTO PREOPERATORIO CON ESTATINAS SOBRE EL DAÑO RENAL AGUDO TRAS BYPASS CORONARIO SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Park J, Lee JH, Kim KA, *et al.* **Effects of Preoperative Statin on Acute Kidney Injury After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting.** *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e010892. doi: 10.1161/JAHA.118.010892.

Actualmente, las guías recomiendan el uso de estatinas en adultos con riesgo cardiovascular (RCV) aumentado. Por esta razón, muchos pacientes con enfermedad arterial coronaria están en tratamiento con estatinas antes de someterse a una intervención coronaria percutánea o a *bypass* coronario sin circulación extracorpórea (CEC). Recientemente se han publicado estudios que sugieren que la administración preoperatoria de estatinas podría tener un efecto perjudicial en cuanto a que incrementaría la incidencia de daño renal agudo tras cirugía cardíaca. Teniendo en cuenta que el daño renal agudo es una complicación postoperatoria muy grave y que incrementa la mortalidad y morbilidad de los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca, es de vital importancia dilucidar la posible implicación de las estatinas en este aspecto. Por otro lado, numerosos estudios han evaluado el potencial efecto renoprotector de las estatinas en cirugía cardíaca por su efecto antioxidante, antiinflamatorio y pleiotrópico estabilizador de la pared endotelial. Sin embargo, los resultados hasta el momento no han sido consistentes.

El presente estudio retrospectivo tiene como objetivo evaluar los efectos del tratamiento con estatinas, y a distintas dosis, en la incidencia del daño renal agudo en pacientes sometidos a *bypass* coronario sin CEC. Como objetivos secundarios se analizaron los eventos cardiovasculares mayores intrahospitalarios, la fibrilación atrial de nueva aparición, la duración de los cuidados intensivos y la duración de la estancia hospitalaria.

Se recogieron datos de un total de 1.783 pacientes que fueron sometidos a *bypass* coronario sin CEC desde 2010 a 2015 previa exclusión de los pacientes que requirieron *bypass* cardiopulmonar intraoperatorio. De ellos, 947 (54,2%) habían sido tratados con estatinas antes de la cirugía y 816 (45,8%) no. Los valores medios de EuroSCORE II fueron $4,0 \pm 1,7\%$ en el grupo de estatinas y $4,1 \pm 2,0\%$ en el grupo que no recibió estatinas ($p = 0,16$). Posteriormente se realizó un emparejamiento 1:1 de manera que la diferencia en la puntuación de propensión entre ambos fuera menor del 10%, generándose 643 parejas (1.286 pacientes), sin que se encontraran diferencias significativas entre

los diferentes grupos. En el grupo tratado con estatinas se hizo una distinción entre dosis media/baja y alta. Entre los 643 pacientes emparejados que recibieron estatinas, 344 (53,5%) recibieron dosis moderadas/altas y 299 (46,5%) dosis bajas.

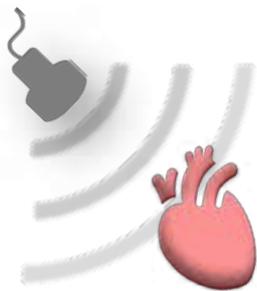
Tras el análisis de resultados se constató una incidencia global de daño renal agudo del 14,6% (188/1.286). La incidencia de daño renal agudo en el grupo no tratado fue del 15,7% (101/643) y del 13,5% (87/643) en el grupo tratado con estatinas. El tratamiento preoperatorio con estatinas no aumentó la incidencia de daño renal agudo (OR: 0,84; IC95%: 0,61-1,15; $p = 0,27$), y no se constató diferencia significativa entre los pacientes que recibieron dosis moderadas/altas o dosis bajas (OR: 0,84; IC95%: 0,5-1,41; $p = 0,51$). Tampoco se observó una asociación significativa entre el tratamiento preoperatorio con estatinas y el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares mayores (OR: 0,77; IC95%: 0,34-1,75; $p = 0,53$), la aparición de fibrilación atrial (OR: 0,90; IC95%: 0,67-1,22; $p = 0,49$) y tampoco con la duración de los cuidados intensivos en horas (tratados con estatinas: $48,6 \pm 68,9$ vs. los no tratados con estatinas: $45,8 \pm 55,4$; $p = 0,43$) y de la estancia hospitalaria en días (tratados con estatinas: $8,4 \pm 10,7$ vs. los no tratados con estatinas: $8,9 \pm 12,9$; $p = 0,47$).

En el análisis de regresión multivariable para identificar predictores de daño renal agudo postoperatorio, el uso de dosis moderadas/altas de estatinas no se asoció a un mayor riesgo (OR: 0,78; IC95%: 0,55-1,12; $p = 0,18$). Sin embargo, sí lo incrementaron de forma independiente: la edad del paciente (OR: 1,03; IC95%: 1,01-1,05; $p = 0,002$), la presencia de hipertensión preoperatoria (OR: 2,02; IC95%: 1,40-2,92; $p < 0,001$) o enfermedad renal crónica (OR: 4,72; IC95%: 2,75-8,10; $p < 0,001$), baja fracción de eyección ventricular (OR: 0,97; IC95%: 0,96-0,98; $p < 0,001$), bajo nivel de hemoglobina (OR: 0,77; IC95%: 0,70-0,85; $p < 0,001$), duración de la cirugía (OR: 1,26; IC95%: 1,12-1,43; $p < 0,001$), no seguir tratamiento con betabloqueantes (OR: 0,48; IC95%: 0,33-0,69; $p < 0,001$) y el requerimiento de inotrópicos al finalizar la cirugía (OR: 1,54; IC95%: 1,07-2,23; $p = 0,02$).

En conclusión, el tratamiento preoperatorio con estatinas no incrementó, a ninguna dosis analizada, la incidencia de daño renal agudo tras *bypass* coronario sin CEC. Teniendo en cuenta los beneficios ampliamente demostrados de las estatinas en la protección cardiovascular, el uso de estos fármacos de acuerdo con la recomendación de las guías actuales no representa ningún riesgo para los pacientes que van a someterse a *bypass* coronario sin CEC.

MENSAJES CLAVE

- Actualmente, las guías recomiendan el uso de estatinas en adultos con RCV aumentado. Por esta razón, muchos pacientes con enfermedad arterial coronaria están en tratamiento con estatinas antes de someterse a una intervención coronaria percutánea o a *bypass* coronario sin CEC.
- Recientemente se han publicado estudios que sugieren que la administración preoperatoria de estatinas podría tener un efecto perjudicial en cuanto a que incrementaría la incidencia de daño renal agudo tras cirugía cardíaca.
- El presente estudio retrospectivo tiene como objetivo evaluar los efectos del tratamiento con estatinas, y a distintas dosis, en la incidencia del daño renal agudo en pacientes sometidos a *bypass* coronario sin CEC.
- En conclusión, el tratamiento preoperatorio con estatinas no incrementó, a ninguna dosis analizada, la incidencia de daño renal agudo tras *bypass* coronario sin CEC.
- Teniendo en cuenta los beneficios ampliamente demostrados de las estatinas en la protección cardiovascular, el uso de estos fármacos de acuerdo con la recomendación de las guías actuales no representa ningún riesgo para los pacientes que van a someterse a *bypass* coronario sin CEC.



Evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía por rastreo de marcas (*Speckle Tracking Echocardiography*) en deportistas con y sin hipertrofia ventricular izquierda

Żebrowska A, Mikołajczyk R, Waśkiewicz Z, Gąsior Z, Mizia-Stec K, Kawecki D, Rosemann T, Nikolaidis PT, Knechtle B

J Clin Med. 2019; 8(5). pii: E687.

INTRODUCCIÓN

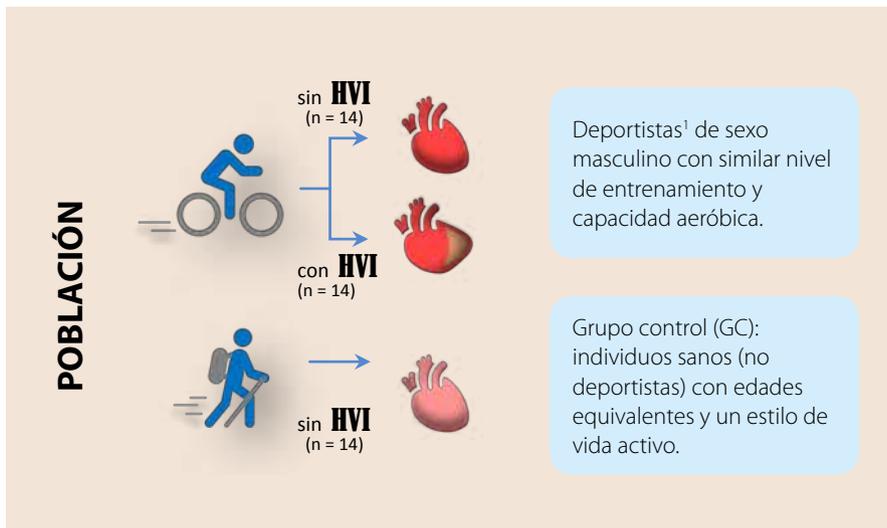
El ejercicio de resistencia afecta a los cambios adaptativos en el corazón provocando **hipertrofia**. Está demostrado que existen diferencias en la deformación del ventrículo izquierdo (VI) y la mecánica de torsión entre deportistas de resistencia de élite e individuos sin entrenamiento, principalmente, en la magnitud de la deformación radial (RS) y basal circunferencial (BCS) del VI frente a individuos sanos con un estilo de vida sedentario.



OBJETIVOS

Evaluar determinados parámetros de la **deformación del VI** en individuos deportistas masculinos con **hipertrofia cardíaca fisiológica** y compararlo con otros individuos deportistas y no deportistas sin hipertrofia.

MÉTODOS



Durante las **24 h previas** al experimento, los participantes no debían realizar **ejercicios vigorosos** y no se permitió el consumo de **cafeína, alcohol** o suplementos con **antioxidantes**.



1 Ecocardiograma² transtorácico y STE2 de referencia realizados a todos los participantes después de una noche de descanso reparadora y **antes de realizar la prueba de esfuerzo** (pre-Ex).

2 Prueba de esfuerzo incremental³. Los participantes comenzaron pedaleando durante 3 min (60-70 rpm) y luego se incrementó la carga (40 W) cada 3 min hasta alcanzar la marca máxima personal.

3 Ecocardiograma transtorácico y STE realizados a a todos los participantes **después de la prueba de esfuerzo** (post-Ex).

HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo, STE: ecocardiografía de rastreo de marcas (*Speckle Tracking Echocardiography*).

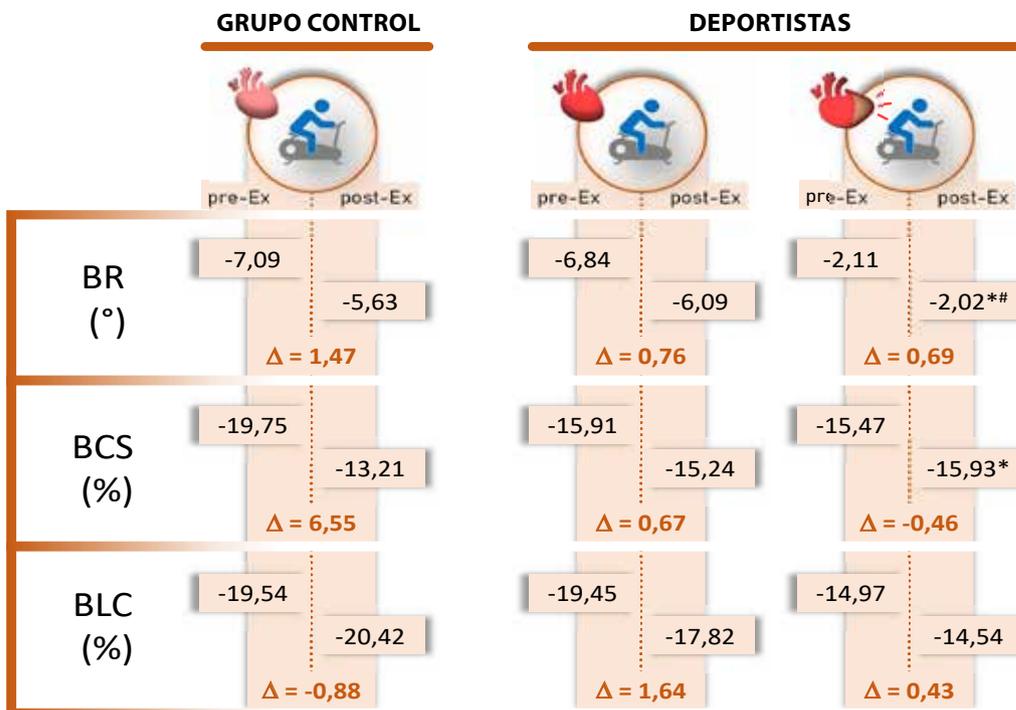
¹ Los deportistas fueron reclutados de asociaciones deportivas de ciclistas de Polonia.

² Para evaluar la deformación y rotación del VI, se utilizó un dispositivo Vivid E9. Para analizar la rotación cardíaca se calcularon los siguientes parámetros: índice de rotación basal (BR), índice de deformación basal circunferencial (BCS) y la deformación global longitudinal (GLS) del VI. A partir de las imágenes digitales proporcionadas por el equipo, una vez seleccionada el área correspondiente al VI, esta es dividida en 17 segmentos que permiten el trazado de las curvas de deformación y rotación del órgano. Las curvas generadas a partir de segmentos de imágenes con insuficiente calidad fueron excluidas (10%).

³ Inicialmente se determinó la potencia máxima (P_{máx}) y el consumo máximo de oxígeno (VO₂máx) de cada participante. La frecuencia cardíaca (HR), el consumo de oxígeno (VO₂), la producción de dióxido de carbono (VCO₂) y el volumen respiratorio por minuto (VE) fueron monitorizados continuamente antes y durante el ejercicio.

RESULTADOS

Valores absolutos de BR, cambios relativos de BCS y BLC y dinámica de cambios (Δ) antes y después del esfuerzo físico en deportistas con y sin HVI y en el grupo control.

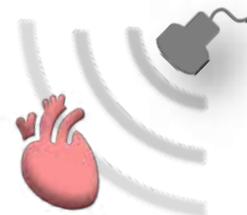


Los cambios considerados para la evaluación de la rotación basal (BR) fueron absolutos y los considerados para la deformación longitudinal (BLC) y circunferencial (BCS) fueron cambios relativos. * $p < 0,05$ (con-HVI frente a GC); # $p < 0,05$ (con-HVI frente a sin-HVI)

CONCLUSIONES



- La HVI en el entrenamiento de resistencia tuvo un efecto significativo en la **reducción** del rango de la BR del VI en reposo y durante el esfuerzo físico.
- En el grupo con HVI, la BR, la BCS y la GLS mostraron **menos diferencias antes y después del esfuerzo físico** que el resto de grupos analizados.
- Los resultados obtenidos sugieren la existencia de una **reducción de la capacidad adaptativa del miocardio** en lo que respecta a la deformación y rotación del corazón en deportistas que presentan una hipertrofia significativa.
- La evaluación de la rotación del VI mediante ecocardiografía por rastreo de marcas (STE) puede ser muy útil en la **predicción de los trastornos cardíacos** causados por el esfuerzo físico en individuos con hipertrofia **cardíaca** fisiológica y patológica.



“PARECE EXISTIR UNA RELACIÓN LINEAL, SIN UMBRAL, ENTRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE COLESTEROL LDL Y EL RIESGO DE SUFRIR UN EVENTO CARDIOVASCULAR”

¿Cree que las herramientas recomendadas por las guías para medir el riesgo vascular son aplicables en la práctica clínica del mundo real?

► Las escalas de riesgo basan sus ecuaciones en parámetros de uso clínico habitual y su empleo no consume mucho tiempo, por lo que son fácilmente aplicables en la práctica clínica.

Hay que considerar que las escalas de riesgo pretenden mejorar la eficiencia de la práctica clínica, definiendo poblaciones de alto riesgo que puedan beneficiarse del tratamiento farmacológico intensivo para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Un error frecuente es pensar que las escalas de riesgo predicen el riesgo individual, cuando realmente estratifican el riesgo poblacional. Su verdadera utilidad es seleccionar grupos de pacientes de alto riesgo absoluto para proponerles estrategias intensivas de prevención primaria.

Las actuales escalas tienen algunas limitaciones prácticas: tienen una escasa precisión temporal, son poco específicas para grupos de edad extremos (jóvenes, ancianos), sobreestiman el riesgo en poblaciones con baja incidencia de enfermedad cardiovascular, y lo infraestiman en sujetos con ateromatosis subclínica, con lesión en órganos diana o con diabetes.

En definitiva, las escalas de riesgo son un instrumento que ayuda a la toma de decisiones, pero nunca pueden sustituir al juicio clínico individualizado.

Sigue habiendo discusión sobre hasta dónde es seguro bajar los niveles de cLDL en pacientes con alto riesgo cardiovascular. ¿En qué situaciones cree que está justificada una reducción por debajo de 70 mg/dl?

► Muchos estudios, epidemiológicos y de intervención, sugieren que existe una relación lineal, sin umbral, entre los niveles plasmáticos de cLDL y el riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Actualmente, se recomienda que los pacientes de muy alto riesgo (sujetos en prevención secundaria, con

enfermedad renal crónica [filtración glomerular < 30 mL/min], diabetes o SCORE > 10%) mantengan unos niveles de cLDL por debajo de 70 mg/dL. A la vista de las últimas evidencias disponibles, es probable que las próximas guías recomienden niveles de cLDL incluso más bajos, por debajo de 50 mg/dL, cifras que con los nuevos fármacos hipolipemiantes pueden alcanzarse con facilidad y de forma segura.

¿En qué perfil de pacientes, a pesar de tener un alto riesgo cardiovascular, cree que se deberían adoptar objetivos menos estrictos de los propuestos por las guías?

► En los pacientes muy ancianos, por encima de los 80-85 años, existen muy pocas evidencias del beneficio del tratamiento con estatinas o con antiagregantes. En estos casos, es imprescindible realizar una valoración individualizada, sopesando la relación riesgo-beneficio del tratamiento farmacológico.

En los pacientes con poca expectativa de vida, en situación paliativa, debemos simplificar al máximo los esquemas terapéuticos, priorizando las medidas de confort.

Cuando se habla de reducir el riesgo cardiovascular siempre se centra la atención en el cLDL. ¿Cree que se olvida demasiado el papel que puede desempeñar el cHDL en ciertas situaciones?

► Muchos estudios epidemiológicos señalan que existe una relación inversa entre niveles de cHDL y el riesgo



Dr. Ricardo Gómez Huelgas

*Presidente de la Sociedad Española de Medicina Interna.
Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna,
Hospital Regional Universitario, Málaga.*

vascular. Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha con fármacos que incrementan el cHDL han sido desalentadores, porque no han demostrado un claro beneficio clínico, incluso se ha observado un incremento paradójico de eventos. En la actualidad se están desarrollando nuevos fármacos cuya diana terapéutica es el cHDL, por lo que en breve dispondremos de nuevos datos.

Tanto las guías americanas como las europeas recomiendan tratar con estatinas a pacientes con enfermedad arterial periférica. ¿Cuáles deberían ser, a su juicio, los niveles objetivo?

► Los pacientes con enfermedad arterial periférica presentan un elevado riesgo cardiovascular. Como en el resto de pacientes en prevención secundaria, se recomienda mantener unos niveles de cLDL por debajo de 70 mg/dL.

¿Considera justificado el tratamiento con estatinas en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio pero tienen niveles normales de cLDL?

► Deberíamos abandonar el concepto de niveles “normales” de colesterol, sería preferible hablar de niveles “recomendables”. En este sentido, también en los pacientes con infarto de miocardio deberíamos perseguir un objetivo de cLDL inferior a 70 mg/dL.

En los últimos años, se han oído algunas voces sobre posibles efectos adversos de las estatinas. ¿Cree que están justificadas?

► Las estatinas son fármacos de amplio uso, muy seguros y muy bien tolerados. La alteración de la bioquímica hepática es frecuente, pero sin relevancia clínica; solo deberíamos plantearnos su retirada cuando la elevación de transaminasas sea superior a 3 veces los niveles normales. En el caso de que el motivo de la elevación de las transaminasas sea una esteatosis hepática, podría mantenerse el tratamiento con estatinas incluso con valores superiores. Las alteraciones musculares (mialgias, calambres) son generalmente leves y transitorias, aunque excepcionalmente los pacientes pueden presentar miositis y rabdo-

miólisis. Algunos estudios apuntan a que un elevado porcentaje de casos de supuestos efectos adversos musculares por estatinas son atribuibles a un efecto nocebo del fármaco. Respecto al aumento del riesgo de desarrollo de diabetes, la disminución de los eventos cardiovasculares demostrado por las estatinas hace que el beneficio que aportan supere con creces dicho riesgo. Finalmente, no existe ninguna evidencia sobre la asociación del uso de estatinas con el desarrollo de cáncer o de deterioro cognitivo.

Los beneficios de las estatinas en prevención cardiovascular secundaria están demostrados, pero ¿cree que deberían utilizarse también en algunos pacientes en prevención primaria?

► Por supuesto, las estatinas están fuertemente recomendadas en pacientes en prevención primaria que presenten alto riesgo vascular según las escalas de riesgo, así como en aquellos que presentan diabetes tipo 2, hipercolesterolemia familiar, enfermedad arteriosclerótica subclínica o enfermedad renal crónica.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2019 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

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

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados. Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare Ibérica, S.L.

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

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group