

Arturo Zárate,  
 Lourdes Basurto,  
 Renata Saucedo

# El tratamiento del colesterol alterado en una encrucijada terapéutica

Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas,  
 Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades,  
 Centro Médico Nacional Siglo XXI,  
 Instituto Mexicano del Seguro Social,  
 Distrito Federal, México

Comunicación con: Arturo Zárate  
 Tel: (55) 5588 7521  
 Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

## Resumen

La corrección de la elevación del colesterol circulante se debe iniciar con cambios en la alimentación y la actividad física, pero si esto es insuficiente, se recurre a la medicación hipocolesterolemica. Las estatinas han demostrado normalizar los niveles de colesterol total y las formas de alta y baja densidad, lo cual puede evitar accidentes vasculares y la muerte, aunque no siempre existe una correlación. Por ello se siguen desarrollando nuevas estatinas que se combinan con otros medicamentos para prevenir la enfermedad cardiovascular.

**Palabras clave:** colesterol, hipercolesterolemia, enfermedades cardiovasculares, inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas

## Summary

In order to correct the high level of cholesterol in blood is necessary to improve the life style which includes proper nutrition and physical exercise, but frequently is added some medication. The initial medication that is used is a statin which decreases total cholesterol and low density cholesterol associated with increment in high density cholesterol in order to prevent cardiovascular involvement. It is frequent the addition of other medicaments, such as niacin or ezetemiba to achieve a greater effect on cholesterol disorders. The effectiveness of anti-cholesterol elevation should be evaluated by the occurrence of cardiovascular events, instead of the improvement in biochemist markers.

**Key words:** cholesterol, hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors

## Introducción

La palabra “colesterol” despierta diferentes interpretaciones entre el público en general, pero también en la comunidad médica ya que indeliberadamente se relaciona con enfermedad. La elevación de la cantidad circulante de colesterol se considera acompañante natural de la obesidad y del riesgo de sufrir un evento vascular, por lo que es una necesidad instaurar medidas para reducirla. Por ello resulta conveniente hacer un análisis del significado real de las alteraciones en la concentración de colesterol, primero para definir el papel que protagoniza en el funcionamiento del organismo.

Aun cuando al colesterol se le atribuye una pésima reputación, se debe aceptar que es esencial para la formación de

todas las membranas celulares y de los esteroides irremplazables en el funcionamiento del organismo. Como se trata de un componente graso es imposible que se mezcle con el medio acuoso de la sangre, así que la evolución ha creado un sistema transportador para que circule libremente y alcance sin excepción todos los sitios del organismo, en el que se han ensamblado vehículos protectores para facilitar dicha circulación, uno de ellos se conoce como “colesterol diabólico”, “colesterol malo” o lipoproteína de baja densidad (LDL), que transporta el colesterol a todas las tejidos; el otro es el “buen colesterol” o lipoproteína de alta densidad (HDL), encargado de eliminar al colesterol excedente, pero que adicionalmente actúa como antioxidante para prevenir procesos inflamatorios en el endotelio arterial.<sup>1</sup>

**Cuadro I** | Presentación farmacológica de ejemplos de estatinas y marcas

Estatina sola	Marca®
Pravastatina	Pravacol, Lipostat
Lovastatina	Mevacor, Dilucid
Rosuvastatina	Crestor
Atorvastatina	Lipitor
Simvastatina	Zocor, Zeid, Colesken
Estatina en combinación:	
Simvastatina + ezetimiba	Vytorin, Zintrepid

El problema parte de que un exceso de LDL contribuye a formar placas ateromatosas en los pequeños vasos arteriales, lo que se conoce como aterosclerosis, que anuncia el riesgo de que se desestabilicen y al romperse generen coágulos que pueden ser el comienzo de un proceso trombótico y de infartos en forma sistémica. Tomando en cuenta lo anterior se postuló el beneficio de manipular las concentraciones de ambas fracciones de colesterol para evitar y prevenir aterosclerosis y eventos vasculares, pero después de la interpretación de múltiples estudios clínicos se encontró que con la reducción de los niveles de LDL no siempre decrecen los eventos vasculares y que tampoco induciendo el incremento de HDL se evitan las complicaciones cardiovasculares. Lo anterior indica que el enfoque de corregir marcadores bioquímicos no necesariamente repercute en forma estricta sobre la enfermedad en total, como se ha demostrado ampliamente en la diabetes, la hipertensión arterial y el cáncer.<sup>2</sup> La enfermedad tiene muchos componentes y por ello un ataque contra uno solo no asegura resolver holísticamente un proceso esencialmente complejo.

## Farmacoterapia de la hipercolesterolemia

La década de 1980 marcó la introducción de las estatinas, hecho que se describe como una anécdota histórica en un artículo publicado recientemente en esta revista.<sup>3</sup> Se ha demostrado que las estatinas fundamentalmente interrumpen la producción hepática de colesterol y, en adición, previenen un proceso inflamatorio que dañe al endotelio. Por ello se convirtieron en un producto de extraordinario uso en medicina para corregir el trastorno metabólico y prevenir la enfermedad cardiovascular (cuadro I). Sin embargo, la generalización terapéutica empezó a mostrar algunos inconvenientes como las miopatías y las alteraciones en las pruebas de laboratorio que miden las enzimas hepáticas, así como el riesgo de producir cáncer.<sup>4,5</sup> La efectividad del uso de estatinas debe valorarse

con base en la prevención de eventos cardiovasculares y muerte, lo cual no necesariamente se asocia con la capacidad reductora de la concentración de los colesterol. En ocasiones una corrección de los niveles de colesterol no implica necesariamente evitar un problema cardiovascular, lo cual confirma que la aterosclerosis es un proceso complejo en el que intervienen múltiples factores y no exclusivamente el colesterol circulante.

Para conseguir la corrección de la hipercolesterolemia y simultáneamente elevar el HDL y reducir LDL se han sintetizado nuevas estatinas, que tienen mayor potencia y menos efectos indeseables, pero en algunos casos fallan en la obtención de resultados óptimos. Por ello se han asociado otros medicamentos que aparentemente tienen acciones adicionales; con este propósito se agrega la ezetimiba (Vytorin®, Zintrepid®) que teóricamente disminuye la absorción de colesterol y, por lo tanto, reduce los niveles de LDL.<sup>6</sup> Asimismo, se ha empleado niacina (Hipocol®) para elevar las concentraciones del colesterol bueno, los fibratos (bezafibrato, clofibrato, etafibrato, fenofibrato, gemfibrozil), pero hasta ahora se encuentra en discusión y controversia el beneficio de estas combinaciones. Las estatinas se han relacionado con la niacina para mejorar la relación entre HDL y LDL, pero todavía no se encuentra disponible en nuestro medio; tampoco ha mostrado utilidad el uso de secuestradores de sales biliares ni la adición de omega-3. Recientemente se informó en la literatura científica que un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, el evacetrapib, tenía un efecto simultáneo sobre el incremento de HDL y la reducción de LDL, por lo que se esperaba una acción terapéutica más efectiva sobre la protección cardiovascular; sin embargo, aún persiste sin confirmación esta opción.<sup>7</sup>

## Conclusiones

En la actualidad se acepta que la primera opción de tratamiento de la hipercolesterolemia para prevenir la enfermedad cardiovascular es el uso de las nuevas estatinas, sin prescindir del cambio en el estilo de vida. La asociación con otros medicamentos coadyuvantes está por aclararse en el futuro; asimismo, otro tipo de fármacos que actúen simultáneamente sobre ambos tipos de colesterol, LDL y HDL, pueden ser benéficos. Tampoco se ha determinado si la concentración elevada de triglicéridos se debe considerar un riesgo, independiente de problema cardiovascular y amerita un tratamiento separado. Lo que es obvio es que el manejo del trastorno del colesterol, como ocurre en la diabetes y la hipertensión arterial, no solo se debe dirigir a corregir la normalización de los marcadores bioquímicos alterados, sino a establecer un enfoque integral. Cada vez se acrecienta la importancia de tener presente la intervención del componente inflamatorio y la disfunción endotelial en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y trombosis para diseñar nuevas estrategias de prevención.

## Referencias

1. Shanes JG, Minadeo KN, Moret A, Groner M, Tabaie SA. Statin therapy in heart failure: prognostic effects and potential mechanism. *Am Heart J* 2007;254:617-623.
2. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults. *Ann Intern Med* 2004;141(6):413-420.
3. Zárate A, Basurto L, Saucedo R. Akira Endo descubridor de las estatinas recibe Premio Lasker por el beneficio sobre la enfermedad cardiovascular. *Rev Med IMSS* 2009; 47(2):119-120.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analyses of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
5. Davery SG, Pekkanen J. Should there be a moratorium on the use of cholesterol lowering drugs? *BMJ* 1992;304: 431-434.
6. Preiss D, Sattar N. Lipids, lipid modifying agents and cardiovascular risk: a review of the evidence. *Clin Endocrinol* 2009;70:815-828.
7. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelin JP, Krueger KA, Wang MD, Shao M, et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol. *JAMA* 2011;306: 2099-2109.

# Del colesterol, al Nobel

*Arturo Zárate, Lourdes Basurto, Renata Saucedo*

La historia del colesterol se repite como otros temas y acontecimientos. A principios del siglo XX, Anitschkow, un científico ruso, propuso que podía existir una relación entre el colesterol y el daño vascular al observar que conejos alimentados con exceso de colesterol desarrollaban lo que ahora se conoce como aterosclerosis. La teoría fue desechada porque se pensaba que el daño vascular era simplemente un acompañante de la vejez, pero casi medio siglo después Gofman revivió el efecto dañino del colesterol y ayudado por el avance tecnológico químico pudo demostrar la forma como era transportado el colesterol en la sangre: dos componentes (las lipoproteínas de alta y baja densidad) tenían la capacidad de fijar y acarrear el colesterol total.

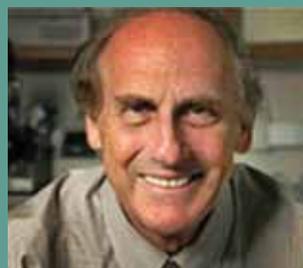
En 1955, Ancel Keys realizó un estudio para demostrar que la dieta impactaba sobre el colesterol y éste, a su vez, sobre el desarrollo de enfermedad cardiovascular, pero aún existía escepticismo acerca de la conveniencia de modificar los hábitos alimentarios. Donald S. Fredrickson empujó la idea de que la forma como se transportaba el colesterol podría explicar el mecanismo de la aterosclerosis, por lo que era necesario recurrir a la genética.

En 1973, Joe Goldstein, estudiante de la Universidad de Washington, clasificó los tipos de transportadores del colesterol; más adelante, él y Michael Brown consiguieron definir la regulación genética del metabolismo del colesterol. Entre 1970 y 1980 demostraron que una enzima era crítica para la síntesis de colesterol, así como la imposibilidad de remover de la sangre el colesterol de baja densidad; todo ello se sumó para que les fuera otorgado primero el Premio Lasker y después el Nobel de Fisiología y Medicina en 1985.

Con este antecedente, Akira Endo, un investigador japonés, obtuvo las estatinas para ser usadas clínicamente porque inhiben la formación natural del colesterol en los organismos; actualmente las estatinas son medicamentos de gran uso en el mundo. Endo recibió el Premio Lasker en 2010.

Otro descubrimiento relevante ha sido un subtipo de las células dendríticas descubierto por Ralph M. Steinman a principios de la década 1970, quien recibió el Premio Lasker en 2007 y acaba de recibir el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 2011; este subtipo actúa de forma similar a los macrófagos y se encarga de remover los fragmentos de las placas de aterosclerosis.

Joe Goldstein  
y Michael Brown,  
del Southwestern  
Medical Center,  
University of Texas,  
en Dallas, TX



Ralph M. Steinman,  
de la Rockefeller  
University,  
en New York City, NY