

El efecto pleiotrópico es primordial para el beneficio del tratamiento con estatinas

Agonista

ALCEO R. BARRIOS^{MTSAC, 1}

Las primeras estatinas aisladas fueron la lovastatina y la mevastatina, obtenidas a partir de hongos *Aspergillus* a finales de los setenta. A partir de entonces se desarrollaron nuevas moléculas y en la actualidad podemos considerar dos tipos: 1) naturales (por fermentación): simvastatina y pravastatina y 2) sintéticas: fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina. Estos fármacos inicialmente se utilizaron para reducir los niveles plasmáticos de colesterol y actúan a nivel hepático por inhibición competitiva de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-Co-A) reductasa. Esta enzima es la responsable de producir mevalonato, un precursor de los esteroides, entre ellos el colesterol. Pero ésta no es la única inhibición que provocan, también actúan sobre la producción de isoprenoides, responsables de la activación de proteínas G como las Rho y Ras, que intervienen en los mecanismos de inflamación y disfunción endotelial, que junto con la trombosis son los principales mecanismos que interactúan en los síndromes coronarios agudos (SCA).

La reducción de los lípidos fue el único mecanismo reconocido durante años, pero debemos abrir nuestra mente a la pleiotropía. Pero, definamos pleiotropía, palabra surgida de la genética que luego fue utilizada en farmacología: condición en la cual un gen tiene efectos múltiples en la vida de un organismo.

Hasta el momento, los efectos pleiotrópicos reconocidos en los SCA son tres: 1) antiinflamatorio, 2) antitrombótico, 3) antidisfunción endotelial. Estos efectos son claves en la etapa aguda de los SCA, pues la inflamación, el estado protrombótico y la disfunción endotelial llevan a la inestabilidad de la placa aterosclerótica y a la formación del trombo, y viceversa, provocando un círculo vicioso muchas veces difícil de controlar.

Efecto antiinflamatorio: voy a hacer referencia a las evidencias de dos ensayos clínicos que reclutaron un número significativo de pacientes y demostraron estos efectos: MIRACL y PROVE-IT TIMI 22. (1, 2) El PROVE-IT demostró en 4.000 pacientes una reducción significativa de un marcador inflamatorio como la PCR, con un beneficio aún mayor en pacientes con colesterol LDL menor de 70 mg/dl, con la administración de 80 mg de atorvastatina (rama intervención) *versus* 40 mg de pravastatina (rama conservadora). El estudio se planeó para demostrar la no

inferioridad de la pravastatina sobre la atorvastatina en los SCA, pero durante su desarrollo se debió incrementar la dosis de pravastatina ante la evidente superioridad de la dosis de atorvastatina. No obstante, se obtuvo una reducción de los puntos finales del 25%. El beneficio se acompañó de la reducción de la PCR, pero la relación de la reducción de la PCR con la reducción del colesterol LDL fue muy débil: 0,13.

El otro estudio considerado, MIRACL, que reclutó 2.000 pacientes, demostró no sólo una reducción significativa de la PCR, sino de otros marcadores de inflamación como el ligando CD 40 y el amiloide sérico A. Otro ensayo realizado en la Argentina (3) demostró que con 40 mg de atorvastatina se lograban reducciones significativas de la PCR independientemente de la reducción del colesterol, tal lo demostrado también en el PROVE-IT y con reducción además de la velocidad de eritrosedimentación globular. Si bien la especificidad de la PCR es baja, el estudio REVERSAL (4) demostró una fuerte relación entre la reducción de la PCR y la regresión de la placa evaluada con ultrasonografía intracoronaria.

Efecto antitrombótico: quiero destacar un estudio experimental (5) que demostró una clara reducción en la expresión del factor tisular en el plasma y en células endoteliales ante la presencia de simvastatina. Esto no tuvo relación tampoco con los niveles de reducción del colesterol. Otro ensayo en SCA tratados con 10 mg de atorvastatina y con una media de colesterol total en la población de 210 mg/dl evidenció una reducción significativa de la ATIII, factor Va y de von Willebrand con respecto a los que recibieron placebo. (6)

Antidisfunción endotelial: un ensayo experimental en ratones a los cuales se les aplicó rosuvastatina a un grupo y solución fisiológica a otro demostró un incremento significativo del óxido nítrico plasmático en el grupo rosuvastatina; la contraprueba con una sustancia que inhibe la NO sintetasa redujo los niveles plasmáticos de NO en ambos grupos. (7) Es interesante comentar otro estudio llevado a cabo con simvastatina y ezetimibe. Ambas drogas redujeron los niveles de colesterol LDL en un 15%, en comparación con los valores basales; pero al realizar la prueba del brazo y midiendo la vasodilatación posisquemia, el grupo ezetimibe no presentó diferen-

cias con los valores basales luego de 16 semanas de tratamiento, mientras que el grupo simvastatina demostró un incremento significativo del flujo luego de su aplicación. (8)

Otros estudios, como OPUS TIMI 16, (9) GUSTO IIb (10) y PURSUIT, (11) demostraron una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular en los pacientes tratados con estatinas. Si bien fueron análisis *post-hoc*, los resultados merecen ser considerados.

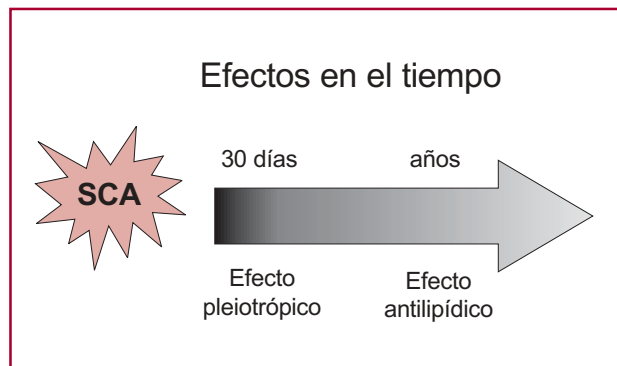
Es importante además el momento del inicio del tratamiento con estatinas en los SCA. Por las evidencias demostradas en los estudios MIRACL y PROVE-IT, deben administrarse tempranamente, no más allá de las 96 horas. El estudio ARMYDA 1 (12) demostró además una reducción del infarto enzimático en pacientes que iban a ser sometidos a angioplastia coronaria en cuadros agudos y que recibían estatinas previamente.

Un subestudio del estudio MIRACL demostró que la reducción de riesgo absoluto para un evento como el ACV a las 16 semanas del tratamiento era igual a los resultados de los estudios CARE (13) y LIPID (14) ¡a cinco años! Lo que ocurrió es que en el MIRACL eran pacientes agudos y tratados precozmente y con dosis altas, a diferencia de los otros dos estudios mencionados en los que los pacientes eran crónicos y tratados tardíamente al evento inicial.

Por lo tanto, creo que los efectos pleiotrópicos comentados son los que predominan en el beneficio de los pacientes agudos durante los primeros treinta días; luego comienza a imbricarse el efecto antilipídico, el predominante en la etapa crónica, en la prevención de eventos alejados en el transcurso de los años.

Estamos en los albores de estos conceptos y de tantos otros nuevos para la medicina. Aún existen publicaciones que no consideran estos efectos, pero fueron evaluados en pacientes crónicos o tratados en forma tardía, fuera de las 96 horas comentadas. Quizás mi oponente se refiera a ellos para defender su postura.

Concluyo con un gráfico que resume lo considerado en esta presentación.



BIBLIOGRAFÍA

- Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, Ganz P, Waters D, Kane JP, et al. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:578-81.
- Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1425-33.
- Macin SM, Perna ER, Farias EF, Franciosi V, Cialzeta JR, Brizuela M, et al. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2005;149:451-7.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al; Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
- Undas A, Brummel KE, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation* 2001;103:2248-53.
- Tousoulis D, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Antoniadis C, Katsi V, Stefanadis C. Effects of early administration of atorvastatin treatment on thrombotic process in normocholesterolemic patients with unstable angina. *Int J Cardiol* 2006;106:333-7.
- Jones SP, Gibson MF, Rimmer DM 3rd, Gibson TM, Sharp BR, Lefer DJ. Direct vascular and cardioprotective effects of rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1172-8.
- Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005;111:2356-63.
- Smith CS, Cannon CP, McCabe CH, Murphy SA, Bentley J, Braunwald E. Early initiation of lipid-lowering therapy for acute coronary syndromes improves compliance with guideline recommendations: observations from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Am Heart J* 2005;149:444-50.
- A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *N Engl J Med* 1996;335:775-82.
- Schulman SP, Goldschmidt-Clermont PJ, Topol EJ, Califf RM, Navetta FI, Willerson JT, et al. Effects of integrilin, a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist, in unstable angina. A randomized multicenter trial. *Circulation* 1996;94:2083-9.
- Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G; ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004;110:674-8.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.

Antagonista

RICARDO REY^{MTSAC, 1}

En el título de esta controversia hay dos palabras fundamentales que considero deben ser claramente definidas. Efecto “pleiotrópico” y “primordial”. El primer término es un vocablo tomado del habla inglesa y ésta del griego *pleiōn*, más, y *tropos*, giro o vuelta, inexistente en el Diccionario de la Real Academia Española. El vocablo original, “pleiotropic”, fue empleado por los genetistas para explicar la expresión fenotípica múltiple “*pleiotropic gene*”. Una extensión de su significado sería que produce más de un efecto. En el caso de las estatinas podría entenderse como “los otros efectos”, además de la disminución del colesterol plasmático, que producen estos fármacos.

La otra palabra clave es “primordial”, un vocablo derivado del latín (*primordiālis*) cuya definición es: primitivo, primero. Se dice del principio fundamental de cualquier cosa.

A partir de estas definiciones considero que los efectos pleiotrópicos existen, pero no se ha publicado ningún estudio aleatorizado y controlado que demuestre que “los otros efectos de las estatinas” son “el principio fundamental” por el cual estos fármacos son beneficiosos en la reducción de los eventos cardiovasculares. En la actualidad nadie duda que son los fármacos hipolipemiantes más potentes y eficaces disponibles. Desde la publicación del estudio 4S hasta la actualidad, numerosos estudios controlados y aleatorizados han demostrado que diferentes estatinas disminuyen los eventos cardiovasculares mayores.

Los efectos pleiotrópicos de estas drogas se han vinculado a su acción sobre la vía de los isoprenilos, geranil difosfato y farnesil difosfato que modulan proteínas intracelulares como Rho y Ras que actúan en diferentes procesos intracelulares vinculados con la expresión de óxido nítrico, moléculas de adhesión y proliferación celular. A partir de estos hallazgos experimentales *in vitro* que demuestran acciones antiinflamatorias, antiproliferativas, moduladoras de la expresión de diferentes moléculas de adhesión, antioxidantes. También diversos estudios han evidenciado el efecto de estos fármacos sobre la función endotelial. Considerando que en la aterogénesis están involucrados mecanismos inflamatorios, procesos de oxidación, liberación de diferentes cininas, moléculas de adhesión, migración celular y proliferación celular, se han asociado los efectos pleiotrópicos al efecto antiaterosclerótico de las estatinas. Sin embargo, es fundamental comprender que en la génesis inicial de la aterosclerosis el aumento del nivel de colesterol LDL

–de hecho, el término es aterosclerosis, “acumulación de grasa”– es primordial.

Un punto que debe considerarse son las diferencias que existen entre las experimentaciones básicas, que se desarrollan en modelos aislados en los laboratorios y los procesos biológicos en los humanos. En el primer caso es posible aislar el fenómeno por investigar y por ende modificar una sola variable, que es la que se desea estudiar. En el ser humano, cuando se administra un fármaco, como en este caso de las estatinas, se producen múltiples cambios que actúan a diferentes niveles. De todas las modificaciones inducidas por estas drogas, la que se ha relacionado con la disminución de eventos cardiovasculares ha sido la disminución del colesterol.

En la literatura médica hay diversas situaciones en las que puede observarse que los resultados de estudios experimentales no se trasladan a la práctica clínica. Dos ejemplos recientes que se podrían considerar por estar vinculados con el tema de la aterosclerosis son:

- Los procesos de oxidación: a través de estudios en laboratorios se ha demostrado que la oxidación produce desde modificaciones en las diferentes lipoproteínas, en especial las LDL, hasta cambios en la función endotelial. Sin embargo, los estudios controlados y aleatorizados que emplearon fármacos antioxidantes o vitaminas no demostraron disminución de los eventos cardiovasculares.
- Los procesos de inflamación: es conocido y ampliamente difundido que se encuentran íntimamente vinculados a la aterosclerosis, como ya se ha comentado previamente. Nuevamente, no se ha podido demostrar ni que los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva ultrasensible (PCRu), aporten beneficios sobre las escalas tradicionales de riesgo (Framingham) ni que los antiinflamatorios no esteroides disminuyan el riesgo cardiovascular. En la revisión sistemática y el metaanálisis realizado por Mc Gettigan y Henry, los autores observaron que el robecoxib incrementa el riesgo de eventos en un 33%, que el diclofenac lo hace en un 40%, que el piroxicam y el ibuprofeno fueron neutros y que solamente el naproxeno lo disminuye en un 3%. Considerando las limitaciones metodológicas de este estudio, puede concluirse que el control de la inflamación, con fármacos potentes para el control de este tipo de procesos, no disminuye el riesgo de eventos vasculares e incluso podría aumentarlos.

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Jefe de Cardiología Preventiva y Detección Precoz de la Aterosclerosis del Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires
ricardo.rey@hospitalitaliano.org.ar

En estas situaciones observamos que los datos experimentales de laboratorio conducen a un racional fisiopatológico que no ha encontrado correlato en las evidencias brindadas por los estudios clínicos. Por consiguiente, es posible aseverar que el hallazgo de procesos fisiopatológicos o mecanismos de acción demostrados en estudios experimentales no siempre se trasladan a la práctica clínica.

Basado en los ejemplos anteriores es interesante plantearse algunos interrogantes:

¿Es posible disecar en el ser humano (*in vivo*) el efecto hipolipemiante de las estatinas de sus otras acciones? ¿Es posible afirmar que es “*primordial*” el pleiotropismo en el beneficio que brindan las estatinas?

La respuesta a estos interrogantes nos traslada a un mundo fascinante y, en general, poco conocido por los médicos no especialistas en trastornos lipídicos: el control de las formas severas por medio de estrategias agresivas no farmacológicas, como son las técnicas quirúrgicas y la LDL aféresis.

En 1990 se publicó el estudio POSCH que incluyó 838 pacientes aleatorizados a *bypass* ileal parcial o control. La reducción del colesterol LDL fue del 37,7% y la de los eventos combinados (infarto de miocardio-muerte cardiovascular) fue del 35%. En el seguimiento angiográfico a los 3, 5, 7 y 10 años se observó una disminución significativa de la progresión de la aterosclerosis coronaria. Este estudio demostró que la reducción del colesterol disminuye los eventos vasculares y la aterosclerosis coronaria.

Sin embargo, no evaluó otros parámetros vinculados a los efectos pleiotrópicos de las estatinas como la acción sobre la función endotelial, las moléculas de adhesión, etc.

Un tema interesante es saber si la reducción de colesterol *per se* mejora o tiene otras acciones. En este campo de la investigación, el estudio de Tamai y colaboradores abre un espectro de conocimiento poco difundido. El autor empleó una técnica conocida como LDL aféresis, que consiste en realizar una extracción de las lipoproteínas de alta densidad por medio de un procedimiento similar a la plasmaféresis. Con esta técnica demostró que la disfunción endotelial medida por plestimografía de antebrazo mejora con rapidez cuando la concentración plasmática de colesterol LDL se reduce en forma drástica. Con procedimientos similares se demostraron mejoría de la disfunción endotelial a nivel coronario, aumento del flujo coronario y disminución de la isquemia demostrada por tomografía de emisión de positrones y un punto de gran importancia fue que el beneficio se observó entre las 20 y las 24 horas de finalizada la aféresis. Además de estos efectos sobre la disfunción endotelial, también se ha demostrado que reducciones bruscas del colesterol total del orden del 44,6% y del colesterol LDL del 54,6% se asocian con disminuciones significativas de las siguientes moléculas: factor de von Willebrand (38,6%), sE-selectina (22,6%), sICAM-1 (14%) y sVCAM-1 (15,5%). En una revisión actual,

Koga explica que las reducciones del colesterol por aféresis también producen estabilización y regresión de las placas de aterosclerosis. Todos estos efectos se lograron sin fármacos o técnicas que actúen por inhibición de la vía de los geranilos y/o farnesilos, mecanismo postulado por el cual se producen las acciones pleio-trópicas de las estatinas. De la evidencia publicada surge el concepto que la simple reducción del colesterol mejora la función endotelial, modula la expresión de moléculas inflamatorias y de adhesión, disminuye la progresión de las placas de aterosclerosis.

Por último, es interesante analizar el efecto de reducir el colesterol más allá del efecto que brinda una estatina. En el estudio controlado aleatorizado conocido como postCABG se empleó una dosis fija de lovastatina en ambos grupos y se asoció colestiramina con el objetivo de lograr un nivel plasmático de colesterol LDL mayor o menor de 100 mg/dl. El grupo con niveles de 93-97 mg/dl tuvo menor progresión de la enfermedad coronaria (angiografía) en comparación con el que alcanzó niveles de 136 mg/dl.

Con la evidencia analizada es posible concluir que:

Los hallazgos experimentales no siempre se correlacionan con los resultados en estudios que incluyen pacientes.

La disminución del colesterol produce reducciones de los eventos coronarios y tiene efectos antiateroscleróticos expresados sobre la función endotelial y diferentes moléculas vinculadas a la génesis de la aterosclerosis.

Disminuciones del colesterol superiores a las alcanzadas por las estatinas, con la suma de otros fármacos como ezetimibe o colestiramina, reducen la aterosclerosis y los parámetros de inflamación, como la PCRu. Sager observó en 668 pacientes que recibieron simvastatina sola en dosis de 10 a 80 mg *versus* simvastatina más ezetimibe 10 mg al analizar el *pool* de dosis que las reducciones del colesterol LDL fueron del 37,15% *versus* el 51% y para el cuartil superior de PCRu, del 34,4% *versus* el 51,3%, respectivamente. Este hallazgo es interesante porque el ezetimibe actúa a nivel de la membrana del enterocito y no tiene efectos sistémicos, lo cual avala el concepto de que la reducción “sola” del colesterol tiene efectos antiinflamatorios.

Recientemente se ha publicado el estudio efectuado por Bleske y colaboradores en pacientes con insuficiencia cardíaca de origen no isquémico tratados con dosis altas de atorvastatina (80 mg/dl), en el que evaluaron el efecto sobre el péptido natriurético cerebral, la PCRu, el TNF alfa, los anticuerpos anti-LDL oxidadas, el VAM1, la p selectina y moléculas de adhesión intracelular. Los autores no observaron cambios significativos en ninguna de estas moléculas en comparación con el grupo placebo.

En conclusión, de los datos presentados surge que:

- No hay estudios aleatorizados, controlados, en seres humanos que hayan podido demostrar el efecto “pleiotrópico” aislado de las estatinas.

- Sí hay evidencias del efecto de disminuir *sólo* el colesterol con otras técnicas y/o fármacos que no tienen acción sistémica: reduce la aterosclerosis, la inflamación y las moléculas vinculadas a la aterogénesis.

Por lo tanto, *no* puede sostenerse que los efectos pleiotrópicos sean *primordiales* (según la acepción de la Real Academia Española) para justificar el beneficio que se observa con las estatinas y que parte de los hallazgos sobre inflamación, adhesión, etc., no se deban simplemente a la reducción del colesterol.

Por último, más allá de este análisis, considero que es importante rescatar el concepto de que las estatinas son los fármacos hipolipemiantes más eficaces para reducir la morbimortalidad coronaria y la mortalidad general y por ello deben emplearse independientemente del o de los mecanismos moleculares por los cuales actúan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
3. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1451-8.
4. Bley J, Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Appel LJ, Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006;84:880-7.
5. Brotman DJ, Walker E, Lauer MS, O'Brien RG. In search of fewer independent risk factors. *Arch Intern Med* 2005;165:138-45.
6. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-44.
7. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH) *N Engl J Med* 1990;323:946-55.
8. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95:76-82.
9. Igarashi K, Tsuji M, Nishimura M, Horimoto M. Improvement of endothelium-dependent coronary vasodilation after a single LDL apheresis in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Apher* 2004;19:11-6.
10. Mellwig KP, Baller D, Schmidt HK, V Buuren F, Wielepp JP, Burchert W, et al. Myocardial perfusion under H.E.L.P. -apheresis. Objectification by PET *Z Kardiol* 2003;92:III30-7.
11. Ramunni A, Ranieri G, Giancipoli G, Guerriero S, Ria R, Saliani MT, et al. Is the efficacy of LDL apheresis in ischemic optic neuropathy linked to a reduction in endothelial activation markers? *Blood Purif* 2006;24:405-12.
12. Ramunni A, Quaranta N, Saliani MT, Fallacara RA, Ria R, Ranieri

G. Does a reduction of adhesion molecules by LDL-apheresis have a role in the treatment of sudden hearing loss? *Ther Apher Dial* 2006;3:282-6.

13. Koga N. Meaning of low-density lipoprotein-apheresis for hypercholesterolemic patients at high risk for recurrence of coronary heart disease. *Ther Apher* 2002;5:372-80.

14. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:153-62.

15. Sager PT, Melani L, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, et al; Ezetimibe Study Group. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003;92:1414-8.

16. Bleske BE, Nicklas JM, Bard RL, Brook RD, Gurbel PA, Bliden KP, et al. Neutral effect on markers of heart failure, inflammation, endothelial activation and function, and vagal tone after high-dose HMG-CoA reductase inhibition in non-diabetic patients with non-ischemic cardiomyopathy and average low-density lipoprotein level. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:338-41.

RÉPLICA DEL AGONISTA

El vocablo pleiotropía, aún no incluido en el Diccionario de la Real Academia Española (RAE) y por lo tanto sin la acepción correspondiente, se utiliza en genética. Sin duda, la Academia lo incorporará como lo ha hecho con otros términos científicos.

En cuanto a la presencia o no de efectos pleiotrópicos, la medicina en general ha sido reacia en considerar precozmente efectos diferentes en medicaciones que se habían presentado para un fin determinado. Un ejemplo es el de la aspirina, que durante mucho tiempo se utilizó como antipirético, analgésico y antiinflamatorio, y que luego de casi un siglo se descubre y aceptan sus efectos beneficiosos en la patología cardiovascular, es decir, un efecto pleiotrópico.

Quiero ahora referirme a algunos puntos considerados por mi oponente: si bien es cierto que es imposible aislar el efecto de estos fármacos en el contexto del ser humano, existen algunas evidencias en los últimos tiempos que respaldan mi postura. El estudio REVERSAL demostró una reducción de la PCR, lo cual produjo además una regresión de la placa aterosclerótica. Esta reducción de la PCR fue independiente de los niveles de colesterol. Si se considera que la PCR es muy inespecífica, entonces consideremos otro marcador más específico de inflamación y activación plaquetaria como el ligando CD-40, que se redujo significativamente con la utilización de atorvastatina en el estudio MIRACL. El PROVE-IT demostró que la reducción de la PCR y del LDL colesterol tampoco son paralelos con el uso de estatinas; su correlación es débil: 0,13 al final del seguimiento.

En lo que respecta a otras intervenciones para reducir el colesterol, como el *bypass* ileal o los ácidos biliares sequestradores, se consigna que hacen falta por lo menos tres años para obtener un beneficio similar a las estatinas a cuatro semanas.

Si se duda de los resultados de los estudios aleatorizados, entonces podemos basarnos en los registros de pacientes, más acordes a la medicina “real”: el registro GRACE reclutó 15.693 pacientes con síndrome coronario agudo. Los pacientes se dividieron en grupos, acorde a la combinación de aspirina, clopidogrel y estatinas; el grupo que incluía estatinas tuvo menor mortalidad y rehospitalización a los 6 meses.

Por otro lado, la reducción del colesterol con cualquier fármaco, no tiene el mismo efecto sobre la función endotelial, en el estudio de Landmesser y colaboradores en un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca se utilizó ezetimibe en una rama y estatinas en la otra; en ambas el colesterol se redujo exactamente igual, pero la prueba del brazo demostró efecto beneficioso sólo en la rama estatinas. Eran pacientes con niveles de colesterol LDL menor de 130. El efecto beneficioso de las estatinas en pacientes con niveles de colesterol normal, con coronariopatía aguda o crónica, no tiene explicación solamente en la reducción del colesterol, salvo que se presuma que la presencia del colesterol es mala y debe reducirse a niveles mínimos, para explicar la postura de mi oponente.

Se están desarrollando estudios en los cuales los niveles de colesterol no tienen una importancia fundamental, como ocurre en la insuficiencia cardíaca. En estos estudios, CORONA y GISSI-HF, se utilizan estatinas.

Aludiendo a Hamlet, “ser o no ser”, “creer o no creer” siempre estará vigente. Pero creo que el número de creyentes en cuanto a los efectos pleiotrópicos (término que con el tiempo habrá de incluirse el Diccionario de la RAE), crece día a día.

Dr. Alceo R. Barrios

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Concuerdo con el Dr. Alceo Barrios en algunos de los puntos tratados. En la descripción del origen de las estatinas y en la descripción de los mecanismos celulares que justifican los efectos pleiotrópicos (EP). Sin embargo, no he encontrado la respuesta a la controversia basada en que los EP son primordiales para el beneficio que brindan las estatinas, centro de la presente discusión. El Dr. Barrios ha centrado su presentación en dos estudios efectuados en agudos. En el primero, MIRACL, en la hipótesis original no se planteaba la demostración de que los EP fuesen fundamentales para el efecto beneficioso de las estatinas.

Los resultados aportaron evidencias de que a las 6 semanas 80 mg diarios de atorvastatina producían un descenso muy importante del colesterol LDL y que se correlacionaba con una disminución de los eventos combinados. Con respecto al accidente cerebrovascular (ACV), la diferencia fue estadísticamente significativa en los casos no fatales; al incluir todos los ACV, el valor de *p* fue de 0,45. Creo que extrapolar estos resultados al concepto de que la reducción de eventos cerebrales, medida a los 3 meses, se debe en forma “primordial” a un EP más que a la disminución del colesterol LDL o a la multiplicidad de otros factores que intervinieron, es pedirle demasiado a los datos existentes.

El segundo estudio referido es el PROVE-IT. Es importante conocer que los pacientes se incluyeron con una media de 7 días luego del evento (no dentro de las primeras horas o del primer día) y que los datos iniciales se recabaron a los 30 días. Por lo tanto, podemos observar que el efecto no se inició en forma tan aguda, dado que el fármaco se administró a la semana, ni los resultados iniciales se obtuvieron en forma tan precoz. La reducción del 51% del colesterol LDL con atorvastatina tiene *per se* efectos sobre la PCR ultrasensible. El beneficio en la reducción de eventos no es inmediato; al analizar los resultados puede observarse que la significación estadística se alcanza recién a partir de los 180 días. Éstos se obtuvieron en el punto final primario, que fue combinado (muerte de cualquier origen + eventos cardiovasculares). En el análisis de los eventos por separado no hubo diferencias significativas, incluso en ACV. Otro tema importante está relacionado con el perfil lipídico basal. Los pacientes que antes de iniciar la estatina tenían valores de colesterol LDL iguales o mayores de 125 obtuvieron beneficios mayores con respecto a aquellos que la iniciaban con valores menores (34% *versus* 7%, respectivamente).

Más allá de todas las especulaciones teóricas elaboradas a partir de interpretaciones *sui generis* de los datos obtenidos de estos estudios no es posible aseverar que los EP son “primordiales” para el beneficio que brindan las estatinas. Analizar este tema desde una óptica basada en un “sistema lineal” conduce a errores conceptuales. Quizás deberíamos permitirnos reflexionar qué modelos basados en “la teoría sistémica” podrían explicar mejor la interacción entre cambios lipoproteicos, los EP, la aterotrombosis y los eventos cardiovasculares

Dr. Ricardo Rey