
Dislipidemia e hipertensión arterial ¿Patologías independientes o correlacionadas? Artículo de revisión

*Arturo Arellano-Moya**

Resumen:

La presente revisión tiene como objetivo evaluar la posible relación entre la dislipidemia y la hipertensión arterial, desde el punto de vista fisiopatológico y a nivel terapéutico.

La eficacia demostrada de los hipolipemiantes orales, específicamente de las estatinas y los fibratos, en la disminución de las concentraciones séricas de las lipoproteínas de baja (LDL) y muy baja densidad (VLDL), y su relación estadística con la disminución de las cifras tensionales en pacientes hipertensos con dislipidemia, pudiera estar mediada por una disminución de la reactividad vascular. Sin embargo, se necesita mayor evidencia clínica para demostrar esta afirmación y la eventual relación fisiopatológica.

Palabras claves: ESTATINAS - FIBRATOS - LDL - VLDL - HDL - HIPERTENSIÓN ARTERIAL - DISLIPIDEMIA - REACTIVIDAD VASCULAR

* Médico Cirujano, Universidad Central de Venezuela, Magister Scientiarum in Health and Care Management. Caribbean International University, Magister Scientiarum en Farmacología Sanitaria. Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda", Especialista en Farmacología, Diplomado de Docencia en Educación Superior. Docente UACA y Director Médico Centroamérica y el Caribe de CFR Pharmaceuticals (Gynopharm).

Summary:

This review aimed to evaluate the possible relationship between dyslipidemia and hypertension, from a physiopathological point of view and therapeutic level.

The demonstrated efficacy of oral lipid-lowering, specifically statins and fibrates, in lowering serum levels of lipoprotein (LDL) and very low density lipoprotein (VLDL) and their statistical relationship with the decrease of blood pressure in hypertensive patients with dyslipidemia; It could be mediated by decreased vascular reactivity.

However, more clinical evidence is needed to prove this statement and possible pathophysiological relation.

Key Words: STATINS - FIBRATES - LDL - VLDL - HDL - HYPERTENSION - DYSLIPIDEMIC- VASCULAR REACTIVITY

Recibido: 5 de marzo de 2016

Aceptado: 5 abril de 2016

Introducción

Las dislipidemias y la hipertensión arterial son dos patologías que frecuentemente están asociadas y que forman parte del complejo síndrome endocrino-metabólico-hemodinámico (Fragachan, 1996).

Esta asociación guarda relación con una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial, la aterosclerosis y la enfermedad arterial coronaria (Kannel, 2000).

Por esta razón, se han hecho grandes esfuerzos por entender estas patologías, y en ese proceso se han investigado y desarrollado varios fármacos que han demostrado ser útiles en el control de la

dislipidemia o de la hipertensión (Schwartz, 1998). Sin embargo, hasta la actualidad, no se ha evaluado sistemáticamente el efecto que la hipertensión arterial puede tener sobre la monoterapia con fármacos hipolipemiantes.

Una de las formas más eficaces que se puede plantear acerca de si existe alguna relación fisiopatológica entre estas entidades es estableciendo una terapia que impacte positivamente una de las patologías, y en consecuencia, mejore la otra. No obstante, pudiese ocurrir que solo mejore una de las patologías, y la otra siga la evolución natural de la enfermedad.

Los fármacos hipolipemiantes seleccionados para hacer esta revisión pertenecen a dos grupos terapéuticos diferentes: estatinas (simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina) (Fuster, et al, 1992) y fibratos (ciprofibrato, fenofibrato). Esto se debe a que son dos grupos terapéuticos de amplio uso que han demostrado su eficacia y seguridad en estudios clínicos en grandes poblaciones y durante su comercialización. Se describirá brevemente algunas características generales de ambos grupos farmacoterapéuticos.

Fármacos hipolipemiantes

Estatinas

Las estatinas son fármacos que inhiben la HMG-CoA-Reductasa que, a su vez, disminuyen los depósitos de colesterol intracelular y aumentan los receptores de LDL hepáticos. Asimismo, se ha demostrado que posee un efecto reductor de triglicéridos. Existe una amplia gama de estatinas desarrolladas por la Industria Farmacéutica, como son la lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y atorvastatina.

Química y farmacocinética

Se absorben rápidamente después de su administración vía oral, alcanzando concentraciones picos en 1 a 2 horas. La absorción se incrementa en proporción a la dosis administrada. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente 12% y la

capacidad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa es cercana al 30%. Se unen en 98% a las proteínas plasmáticas. Se metabolizan por el citocromo P-450 3A4 a derivados orto y parahidroxilados y otros productos de la betaoxidación. El metabolismo de primer paso, por citocromo P-450 3A4, difiere con las distintas estatinas, como sucede con rosuvastatina. Aproximadamente 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa se atribuye a los metabolitos activos (Castellanos, 2013). Las estatinas y sus productos son sustratos de la glicoproteína P. Se eliminan por vía biliar luego del metabolismo hepático y extrahepático. Su vida media es 14 horas, pero la inhibición de la actividad inhibitoria enzimática persiste de 20 a 30 horas (Witztum, 2001).

Mecanismo de acción

Las estatinas producen una inhibición competitiva reversible de la enzima hidroximetil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la cual media el primer paso en la biosíntesis del mevalonato, precursor de la síntesis de colesterol. Debido a que el colesterol que finalmente se forma es un inhibidor de la expresión de la proteína receptora, al disminuir la concentración de colesterol en la célula, se desinhibe la síntesis de los receptores para LDL de gran afinidad, los cuales al migrar hacia la membrana celular aumentan la captación de las LDL, así como la extracción hepática de sus precursores (remanentes de VLDL), lo que se traduce en una disminución significativa de las LDL plasmática.

Esta captación requiere de la previa transformación de la lipoproteína (principalmente oxidación, acetilación o acetoacetilación). También se han observado disminución de triglicéridos y pequeños aumentos de las concentraciones de colesterol HDL (Castelli, 1996).

Uso terapéutico y dosificación

El principal beneficio descrito de las estatinas es la disminución de cifras plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), las cuales pueden alcanzar entre un 20% a un 55%, según la dosis

y la estatina utilizada. Dosis comparables de las estatinas más potentes (simvastatina y atorvastatina 80 mg/día; rosuvastatina 40 mg/día) ocasionan una disminución de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos entre 10 a 45%, y el colesterol de alta densidad HDL tiende a aumentar entre 8 a 10% (Goodman, 2009).

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

El efecto adverso más importante de las estatinas es la elevación de transaminasas hepáticas en plasma, miositis y rabdomiolisis. Estos efectos adversos se ven incrementados en sujetos con ingestión alcohólica y uso concomitante de fibratos, ácido nicotínico, eritromicina o ciclosporina. (Pyorala, et al., 1994).

Evidencia clínica del uso de las estatinas

En este siglo múltiples ensayos clínicos han demostrado que este grupo de fármacos hipolipemiantes tienen además otros efectos beneficiosos pleiotrópicos y en prevención, reducción de complicaciones y una mejor recuperación de distintas formas clínicas de la enfermedad cardiovascular. Las estatinas tienen un potente efecto antiinflamatorio a nivel endotelial provocando modificaciones en el proceso aterogénico por distintos mecanismos, lo que ha permitido que su uso se extienda más allá del tratamiento de las dislipidemias (Castellanos, 2013).

En el caso de la simvastatina, es una estatina con un balance beneficio-riesgo bien conocido en el paciente dislipidémico, con la cual se han realizado estudios confirmatorios en grandes poblaciones. En tal sentido, uno de los estudios más emblemáticos, el estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) fue el primero en el que se demostró la eficacia de los hipolipemiantes en la reducción de la mortalidad y de eventos cardíacos en pacientes con enfermedades coronarias previas, además de prevención secundaria para accidentes cerebrovasculares en estos pacientes. Ese estudio incluyó 4,444 pacientes con historia de angina o infarto al miocardio previo y con niveles de colesterol total de 213

a 309 mg/dl y triglicérido 221 mg/dl; ellos recibieron simvastatina 20-40 mg/día con un seguimiento de 5 a 4 años. Se observó una reducción relativa del riesgo en eventos coronarios de un 33%, disminución del colesterol total de al menos de un 25% y de LDL de 35%, con aumento de HDL del 8% (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994).

Otros estudios clínicos posteriores que confirman estos resultados son el estudio HPS (Heart Protection Study) y el estudio IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering). (Pedersen, et al, 2005).

La evidencia que existe con la atorvastatina es bastante robusta como potente hipolipemiante. En una de las revisiones más recientes realizadas por Cochcrane en el 2015, se describe que la atorvastatina es uno de los fármacos prescritos más ampliamente y la estatina prescrita más ampliamente en el mundo. Se realizaron búsquedas de todas las pruebas de ensayos de tres a 12 semanas de duración que informaran el efecto de la atorvastatina en el nivel de colesterol en sangre. Esta actualización encontró 42 ensayos adicionales e informa sobre 296 ensayos con 38 817 participantes. La atorvastatina mostró un efecto consistente sobre la reducción del colesterol en sangre sobre el intervalo de dosis de 2,5 a 80 mg diarios. El efecto fue mayor con las dosis mayores que con las dosis inferiores. La atorvastatina funciona de igual manera que la rosuvastatina en la reducción del colesterol, pero es cerca de tres veces menos potente. El riesgo de sesgo en todos los ensayos evaluados fue alto. Los revisores no pudieron evaluar los efectos perjudiciales de la atorvastatina porque los ensayos incluidos tuvieron una duración demasiado corta y porque solamente 34 ensayos incluidos evaluaron los efectos perjudiciales (Adams, 2012).

Experiencias desarrolladas en modelos animales sustentan la eficacia de las estatinas para prevenir y disminuir la hipertensión pulmonar. Zeng y colaboradores diseñaron el estudio Atorvastatina en hipertensión pulmonar (Atorvastatin in Pulmonary Arterial Hypertension -APATH) en el cual analizan la eficacia terapéutica de este inhibidor de la HMGCoA reductasa en humanos.

El APATH es un estudio doble ciego, aleatorizado, del cual participaron 220 pacientes con hipertensión arterial crónica o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. La población se asignó, al azar, a atorvastatina 10 mg/día o placebo; todos continuaron recibiendo el tratamiento de sostén.

Los autores concluyeron que los resultados con una dosis diaria de 10 mg de atorvastatina durante seis meses no tienen beneficios que repercutan en la evolución natural de la hipertensión arterial crónica ni la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (Zeng, 2012).

Las estatinas reducen ligeramente la presión al disminuir la frecuencia cardíaca por inhibición de la actividad simpática, pero además atorvastatina demostró en el estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial), que al reducir el espesor de la pared de la arteria carótida, ésta adquiere mayor elasticidad y con ello reduce la presión en su interior. (Manisty, 2009).

En relación a la rosuvastatina muchos estudios clínicos, algunos comparativos, han confirmado su alta eficacia como hipolipemiante, además de que parece otorgar un 20% de reducción de la morbimortalidad. La reducción del riesgo absoluto es mayor en los pacientes con alto riesgo inicial y en los que demuestran mayor reducción de los niveles de LDLc. La incidencia de efectos colaterales graves con la rosuvastatina no es mayor que con otras estatinas.

A su vez, la rosuvastatina es la primera estatina que ha mostrado su eficacia para reducir los ateromas de las arterias coronarias y la aterosclerosis ya instalada. El estudio ASTEROID investigó el efecto de la rosuvastatina en altas dosis sobre la aterosclerosis instalada mediante ecografía intravascular (EIV). Se constató una reducción promedio del 6.8% en el volumen de los ateromas en el 78% de los participantes (Aggarwal, 2013).

El estudio *An Individual Patient Data Meta-Analysis of Statin Therapy in at Risk Groups: Effects of Rosuvastatin, Atorvastatin and Simvastatin (VOYAGER; n = 32 258)* consistió en un protocolo de comparación de la eficacia de la rosuvastatina, por un lado,

con la de la atorvastatina o la simvastatina, por el otro. En un subestudio en el que participaron sujetos con diabetes (27.5% del grupo de estudio), la rosuvastatina representó la alternativa más eficaz para reducir el nivel de LDLc y alcanzar una meta inferior a 70 mg/dl. Del mismo modo, la rosuvastatina fue más eficaz que la atorvastatina para mejorar los valores de HDLc.

En el ensayo *Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I; n = 3 140)* se determinaron los efectos de la conversión del tratamiento hipolipemiente con atorvastatina, simvastatina o pravastatina a bajas dosis de rosuvastatina. El 27.2% de los participantes eran diabéticos. Se demostró en este subgrupo de enfermos que la indicación de 10 mg/día de rosuvastatina reducía significativamente los niveles de LDLc en comparación con la administración de 10 mg de atorvastatina, 20 mg de simvastatina o 40 mg de pravastatina. No se demostraron diferencias en términos de la seguridad de la terapia con rosuvastatina entre los pacientes con diabetes o sin ella.

En el protocolo *Evaluation to Compare Lipid-lowering Effects of Rosuvastatin and Atorvastatin in Force-Titrated Subjects: a Prospective Study of Efficacy and Tolerability (ECLIPSE)*, se demostró que la proporción de pacientes que cumplían las metas de LDLc era mayor entre los participantes que recibieron rosuvastatina, incluidos los pacientes diabéticos.

Además de estos subestudios, se dispone de datos obtenidos de ensayos diseñados en forma específica para la evaluación de los sujetos con diabetes. Se destaca el estudio *A Randomized, Double-Blind Study to Compare Rosuvastatin and Atorvastatin in Patients with Type II Diabetes (ANDROMEDA)*, en el cual se verificó que, en comparación con la administración de atorvastatina, la terapia con rosuvastatina se asoció con un mayor descenso del LDLc y con una mayor proporción de pacientes que alcanzaron las metas de LDLc y colesterol total; ambas diferencias fueron estadísticamente significativas. Se reconoció que la media del incremento de la hemoglobina glucosilada resultó significativamente mayor entre los individuos tratados con rosuvastatina, si bien en ambas cohortes de comprobó adecuado control glucémico. Del mismo

modo, en el protocolo Compare Rosuvastatin with Atovastatin on apo B/apo A1 Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Dyslipidaemia (CORALL), la rosuvastatina se vinculó con una mayor reducción del cociente entre las apolipoproteínas B y A1, así como de los niveles de LDLc, en comparación con la atorvastatina.

Los efectos de la rosuvastatina no se limitan a su efecto hipolipemiante, sino que se ha descrito una acción beneficiosa sobre el estrés oxidativo. Asimismo, se verifica que la inflamación desempeña un papel relevante en la patogenia de la aterosclerosis. La proteína C-reactiva (PCR) se correlaciona directamente con la magnitud de la inflamación; se ha informado que los altos niveles de PCR incrementan el riesgo cardiovascular. En el estudio ANDROMEDA, la proporción de pacientes en los cuales se alcanzó tanto un descenso del LDLc por debajo de 70 mg/dl como de la PCR a menos de 2 mg/dl fue significativamente mayor entre los participantes tratados con rosuvastatina. Se hace énfasis en que la integridad del endotelio es esencial para mantener la homeostasis cardiovascular. En modelos experimentales, se ha verificado que tanto la rosuvastatina como la atorvastatina mejoran la disfunción endotelial y los niveles de PCR.

Por otra parte, si bien el principal objetivo de tratamiento de la dislipidemia en pacientes diabéticos consiste en la reducción del LDLc, se ha informado que la rosuvastatina reduce la tasa de catabolismo y mejora el recambio de las partículas de HDL. En los individuos con diabetes se verifica un mayor catabolismo de estas partículas, lo que parece explicar el bajo nivel de LDLc en estos enfermos.

En otro orden, en función de datos experimentales y clínicos, se ha sugerido que la rosuvastatina podría asociarse con beneficios en relación con la función renal en pacientes diabéticos. El fármaco parece mejorar la albuminuria y el estrés oxidativo en forma independiente de sus efectos sobre los lípidos (Escobar, 2012).

El enfoque adecuado de la dislipidemia de los pacientes diabéticos se considera de gran importancia. Las estatinas de alta potencia, como la rosuvastatina, se han vinculado con efectos destacados sobre los niveles de LDLc. Asimismo, la rosuvastatina

se asocia en estos pacientes con aumento del HDLc y reducción de los triglicéridos, con un efecto positivo global sobre el perfil lipídico. Se hace énfasis en que los beneficios de la terapia con rosuvastatina no se limitan a su actividad hipolipemiente, sino que se verifican efectos sobre el estrés oxidativo, la inflamación y la función del endotelio vascular. En consecuencia, la rosuvastatina se define como una excelente alternativa para la terapia de la dislipidemia en los pacientes diabéticos.

A pesar de que existe suficiente evidencia sobre el beneficio de las estatinas en la mejoría del perfil lipídico y riesgo cardiovascular, la misma no define con precisión el impacto de esta mejoría sobre las cifras tensionales.

Fibratos

Los fibratos son un grupo de hipolipemiantes que han mostrado su eficacia para modificar los diferentes parámetros de la dislipidemia aterogénica. Inhiben la síntesis y favorece la oxidación de los ácidos grasos, que a su vez activan la lipoproteína lipasa. En consecuencia son fármacos eficaces en la disminución de los lípidos plasmáticos, con mayor impacto sobre los triglicéridos.

Los derivados de este ácido fibríco (bezafibrato, gemfibrozil, ciprofibrato y fenofibrato) reducen los niveles de VLDL y, en consecuencia, de los triglicéridos, aumentando los de HDL. Igualmente, reducen el colesterol unido a LDL cuando este está aumentado.

Mecanismo de acción

Aunque el mecanismo de acción no está claro, los estudios en seres humanos han demostrado una reducción de colesterol VLDL, un aumento moderado de HDL colesterol y un efecto variable sobre las LDL, así como disminución de los triglicéridos.

Todo esto se debe aparentemente a la estimulación de la proliferación de peroxisomas a través de su interacción con los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR)

que regulan la transcripción genética, por lo que se inhibe la síntesis y favorece la oxidación de los ácidos grasos. Se han identificado 3 isotipos de receptores PPAR: alfa, beta y gamma.

Los fibratos se unen al isotipo principal PPAR alfa, que se expresa primariamente en hígado y tejido adiposo, y en forma secundaria en el riñón, corazón y músculo estriado. También se ha observado un incremento en la actividad de la lipoproteína lipasa y disminución de la síntesis de APO CIII mediada por los fibratos, lo cual aumenta el metabolismo de las lipoproteínas y altera la composición de las lipoproteínas VLDL.

La hidrólisis de las VLDL inducida por el ciprofibrato y el aumento de la expresión de APOA-1 y APOA-2 por estimulación de los receptores PPAR alfa puede explicar las concentraciones elevadas de HDL colesterol. El incremento de la expresión de Apo A1, aumenta la síntesis de HDL entre 5 y 20%, disminuyen el LDL entre 5-15% y los TG entre 20 y 40%.

De manera similar a lo ya explicado para las estatinas, la disminución de las LDL colesterol inducido por los fibratos puede deberse a cambios en el contenido de colesterol y triglicéridos de las LDL mediados por la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol, lo que favorece la afinidad por el receptor LDL en el hígado, así como aumento de la síntesis de receptores hepáticos para LDL por inhibición de la biosíntesis hepática de colesterol.

Adicionalmente, se han observado efectos antiaterotrombótico, antiagregante y fibrinolítico con el uso de los fibratos, lo cual aporta un beneficio adicional, no relacionado con la actividad hipolipemiente, en pacientes con cardiopatía isquémica aterogénica (Heart Protection Study Collaborative Group, 2005).

Absorción, distribución y excreción

Los fibratos mayormente usados en la actualidad son el ciprofibrato y el fenofibrato. La absorción del ciprofibrato es rápida y eficaz, cercana al 100%; cuando se administra junto

a los alimentos la absorción disminuye en un 17%. La unión a proteínas plasmáticas es del 95%, con un tiempo para alcanzar la concentración máxima de 0.7 a 3 horas, y su vida media es de 80 horas. El medicamento se distribuye ampliamente en el organismo en un volumen de distribución de $11,7 \pm 1,7$ litros.

El ciprofibrato se elimina en un 80 a 97% por riñón y 3% por las heces. Cerca del 75% del fármaco excretado se elimina por el riñón en la forma no conjugada, el resto se elimina como metabolitos inactivos unidos al ácido glucurónico (Bermúdez, Bermúdez, Cano, 2000).

El fenofibrato favorece la betaoxidación de ácidos grasos e inhibe su síntesis, disminuyendo así el sustrato para la síntesis de TG. La concentración plasmática máxima se alcanza entre las 2 y las 4h tras la administración oral de fenofibrato en nanopartículas. La estabilidad plasmática se consigue a los pocos días y se mantiene a lo largo del tratamiento. Sus efectos farmacológicos se aprecian a partir de las 2 primeras semanas de tratamiento. La vida media es de 21,7h, eliminándose principalmente por orina (Díaz, 2013).

Los fibratos son productos generalmente bien tolerados. Aproximadamente el 5% de los pacientes pueden presentar trastornos gastrointestinales; otros efectos poco frecuentes son exantema, alopecia, urticaria, mialgias, fatiga, cefalea, anemia e impotencia.

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal o hepática, así como en pacientes tratados con anticoagulante y antiagregantes. Los pacientes tratados con inhibidores de la HMG-COA reductasa (estatinas) junto a fibratos, pueden en un 5% presentar elevación de transaminasas, creatinproteínaquinasa (CPK) y eventualmente miositis. Los fibratos pueden inducir la producción de cálculos biliares.

Evidencia clínica del uso de los fibratos

El mejor balance riesgo beneficio observado en la actualidad para el manejo de las dislipidemias con fibratos, han sido los realizados en ciprofibrato y fenofibrato.

En un estudio clínico realizado por un grupo venezolano de investigadores (Espinosa, et al., 2006) se evaluaron las modificaciones de los lípidos séricos, el fibrinógeno y otros parámetros hemostáticos por acción del ciprofibrato en pacientes hiperlipidémicos con y sin enfermedad arterial coronaria.

En este estudio, 40 individuos de ambos sexos, 20 aparentemente sanos y los otros 20 pacientes con evidencia clínica y angiográfica de enfermedad arterial coronaria, fueron asignados en forma aleatoria balanceada a recibir 100 mg de ciprofibrato o placebo durante un seguimiento promedio de 56 semanas. A todos se les realizó un examen clínico, electrocardiograma, prueba de esfuerzo y exámenes de laboratorio que incluyó el perfil lipídico, fibrinógeno plasmático (Fg), factor VII, factor von Willebrand, proteína C (PC) y el activador tisular del plasminógeno, con controles cada 8 semanas hasta finalizar el seguimiento. El grupo que recibió ciprofibrato mostró cambios significativos de los lípidos séricos al compararlo con el grupo placebo: colesterol total -23%, triglicéridos -31%, lipoproteínas de alta densidad (HDL) +24% y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) -23%, excepto en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) -24%; de los parámetros hemostáticos sólo el Fg logró un descenso de 21% ($p = 0,001$) a las 40 semanas, disminuyendo un 9% en la semana 56 del seguimiento.

En el grupo placebo, la HDL mostró un cambio beneficioso al incrementarse en un 10% ($p = 0,02$), la PC se redujo un 20% ($p = 0,01$) y el Fg se mantuvo en niveles cercanos al basal hasta la semana 40, para luego descender un 10% al final del seguimiento. En este estudio, el uso de ciprofibrato en pacientes con riesgo a desarrollar un episodio aterotrombótico evidenció ser eficaz y seguro en el manejo de la hiperlipidemia, así como mantener un adecuado balance hemostático.

El Gemfibrozilo y luego fenofibrato son los que tiene la mayor eficacia sobre TG y HDL, en cambio el bezafibrato, ciprofibrato son los que tienen mejor efecto sobre LDL. Fenofibrato y gemfibrozilo disminuyen TG en 20% a 30% y aumentan HDL en 5% a 10%, dependiendo de los niveles basales. En un subanálisis posterior del estudio Helsinki Heart Study, hombres con TG >204 mg/dL y HDL <40 mg/dL e IMC > 26 kg/m² que eran tratados con

gemfibrozilo tuvieron una reducción significativa del riesgo CV relativo de enfermedad coronaria (78% reducción, $R = 0.002$). Así mismo, en un sub-análisis del estudio FIELD (27), se evidenció que el mayor beneficio CV del fenofibrato era en sujetos con dislipidemia mixta (27% reducción, $p = 0.005$). (Scott R, 2008).

Relación dislipidemia e hipertensión arterial

La conocida relación de dislipidemia e hipertensión arterial como factores de riesgo cardiovascular ha llevado a varios grupos internacionales a proponer el manejo integral de esas patologías.

Aun cuando no se conocen estudios que específicamente correlacionen el efecto que la presión arterial tendría sobre la disminución de valores elevados de colesterol y triglicéridos en pacientes hipertensos-dislipidémicos, sí existen estudios que sugieren la relación de cifras elevadas de esos lípidos como parte del síndrome hipertensivo.

En ese sentido, existen varios mecanismos por medio de los cuales las dislipidemias pueden influir directamente sobre el aumento de las cifras tensionales, entre ellos se pueden mencionar:

1. Las dislipidemias producen disfunción endotelial, aun sin evidencia de formación de placa ateromatosa. Esto sucede ya que las dislipidemias condicionan en el endotelio un deterioro en la síntesis de óxido nítrico (vasodilatador) o el incremento de su inactivación por los radicales libres superóxidos (estrés oxidativo), lo cual puede conducir a un aumento del tono vascular, disminución del diámetro arteriolar, aumento de la reactividad vascular (factor dinámico) y de la resistencia vascular periférica. Las LDL oxidadas inhiben marcadamente la relajación del endotelio y potencian la vasoconstricción por efecto directo sobre el músculo liso vascular, ya que las LDL alteran la actividad del óxido nítrico e inhiben la acumulación del GMP cíclico a causa de una interacción química entre LDL y óxido nítrico, por posible secuestro de este último por el componente lipídico de la lipoproteína. Otro mecanismo propuesto es que en las hipercolesterolemias se ha

evidenciado disminución de la producción óxido nítrico por deficiencia de un cofactor de la vía de la L-Arginina que es la tetrahidrobiopterina, el desacoplamiento de esta vía inducirá la producción del anión superóxido (O₂⁻) que inactiva el óxido nítrico producido. La disminución del anterior a su vez inhibe la captación de L- Arginina de las plaquetas y disminuye la actividad del óxido nítrico sintetasa, lo que conlleva a trombosis, obviamente, cuando se ha formado la placa ateromatosa, la ruptura del endotelio y una deficiencia de las sustancias producidas por él, como las prostaciclina.

2. Un factor que también se ha propuesto, aunque no está suficientemente sustentado, es el incremento de la endotelina (ET-1) o la mayor sensibilidad del músculo liso vascular a este péptido, que se ha observado en algunos estudios experimentales.
3. La aterogénesis se inicia cuando la LDL o la IDL altamente concentradas en plasma por la ingesta (causa exógena) o síntesis (causa endógena) exagerada de colesterol y de ácidos grasos saturados, todos de carga electrostática positiva, entran en la íntima arterial y se fijan a los proteoglicanos existentes allí, conformando el anclaje del LDL-colesterol nativo. La íntima, relativamente acelular, se convertirá, por los mecanismos inmunológicos que allí se desarrollan, en un sitio de gran actividad celular y molecular en donde convergerán monocitos, linfocitos, macrófagos, células espumosas, fibroblastos, células musculares lisas, radicales libres y factores de crecimiento (Simmonds, L., 1993).

Las LDL-colesterol nativas ancladas se oxidan cuando los radicales libres actúan sobre los ácidos grasos poliinsaturados constituyentes de la LDL-colesterol, convirtiéndolos en peróxidos lipídicos. Las apoB100 sufren la ruptura de los puentes disulfuro, perdiendo su capacidad de reconocer las LDL-colesterol, aumentando así su capacidad antigénica. La glicosilación de las Apo (B100, B48, A1, A2, A4, C1, C2, C3, E, y otros) también producen pérdida de sus respectivas funciones y establecen procesos inmunológicos que conducen a su oxidación (Ye, S. et al., 1998).

La LDL-colesterol oxidada se comporta como una partícula extraña, estimulando el sistema inmunológico celular y humoral. Los macrófagos engloban la LDL-colesterol oxidada y generan la interleukina 2.

4. Esta citocina (IL-2) estimula otras células blancas como el linfocito T “ayudador”, que a su vez da lugar a otras citocinas, entre ellas la proteína quimiotáctica para monocitos que facilita la entrada de los mismos de la luz vascular al interior de la íntima arterial, donde contribuye a formar el foco aterosclerótico primario.

El linfocito T “ayudador” también produce interleukina 2 que actúa sobre los linfocitos B, los cuales en presencia de LDL-colesterol oxidado producen una reacción antigénica con producción de anticuerpos contra la LDL-colesterol oxidada. Este complejo antígeno- anticuerpo se une en el intersticio de la íntima arterial con capacidad quimiotáctica, el cual es englobado nuevamente por los macrófagos, iniciándose así la formación de células espumosas. Estas células son agrupadas y envueltas por una capa de células fibrosas constituidas por tejido conectivo neoformado, proveniente de las células musculares lisas que progresivamente emigran de la media a la íntima arterial. De esta manera, se forma la estría grasa, que es la primera manifestación de la aterosclerosis. La proteína quimiotáctica para monocitos continúa actuando y se forman más células espumosas; esta proteína aumenta la expresión de los receptores vasculares y endoteliales para facilitar la adhesividad de los monocitos.

Una vez adheridos los monocitos a los receptores, experimentan un fenómeno de rodamiento hasta encontrar un poro endotelial que les permita su entrada a la íntima arterial. En el interior de los macrófagos se liberan radicales libres (hidroxilo y superóxido), los cuales tienden a destruir la partícula englobada de LDL-colesterol oxidada, situación que no ocurre, produciéndose ruptura de la membrana del macrófago y consecuente liberación de los radicales libres y LDL. La salida de LDL-colesterol oxidada liberada ocasiona la secreción en las plaquetas del factor de crecimiento, el cual se considera el principal estímulo para la migración de las células musculares lisas hacia la íntima y su consecuente proliferación. Estas células musculares lisas son las responsables del aumento de la producción de proteoglicanos en la íntima, que finalmente conducen a una amplificación del proceso de anclaje y oxidación de la LDL.

Esta lesión aterosclerótica aumenta la relación pared/lumen, por lo cual disminuye el diámetro de la luz vascular y aumenta la resistencia vascular periférica; ello condiciona el aumento de la presión arterial. Así mismo, el estrés oxidativo puede modificar el equilibrio iónico de transmembrana, aumentar la concentración de calcio iónico intracelular, e incrementar la reactividad vascular que ya está alterada en la hipertensión arterial (Rodríguez, C. et al., 1994).

5. La lesión endotelial y el aumento del tono vascular también se evidencian a nivel del aparato yuxtaglomerular del nefrón, probablemente en la arteriola aferente, produciéndose la activación del sistema renina - angiotensina- aldosterona, lo cual estimula la reabsorción tubular de sodio contribuyendo a la aparición de hipertensión arterial (Ridken P, et al, 1993).
6. En el caso de las hipertriglicéridemias, diversos estudios en humanos no obesos hipertriglicéridémicos y en animales de experimentación han demostrado resistencia a la insulina. En estos pacientes no se ha establecido el sitio del defecto en la utilización de la glucosa, aunque se ha pensado que la elevación de las VLDL podría disminuir la unión de la insulina a sus receptores. Este hiperinsulinismo eleva la producción hepática de VLDL al disminuir la remoción de triglicéridos e incrementándose la hipertriglicéridemia. La insulina es un factor de crecimiento mitogénico per se, que puede favorecer la proliferación de células musculares lisas de la pared arterial y su migración desde la túnica media a la íntima empeorando el proceso aterosclerótico. A su vez, puede aumentar la reabsorción tubular de sodio e incrementar la actividad simpática y la hiperreactividad vascular, lo cual puede contribuir al desarrollo de la hipertensión arterial (Reaven, G. et al., 1983).

Hipertensión Arterial Sistémica

Esta se define como una elevación de la presión arterial por encima de 140/90 mmHg (OMS). Aproximadamente el 90% constituye la hipertensión arterial primaria (HAP) y, el resto, la

hipertensión secundaria en enfermedades tales como: enfermedad del parenquima renal, feocromocitoma, Síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo primario y coartación de la aorta. La HAP constituye un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de cardiopatía isquémica.

Según el Séptimo Reporte del Comité Nacional Unido sobre la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial de los Estados Unidos (JNC 7/2003), en las personas mayores de 55 años el riesgo de enfermedad cardiovascular comienza con 115/75 mmHg y se duplica con cada incremento de 20/10 mmHg.

Los sujetos con una presión arterial de 120/80 mmHg a 139/89 mmHg deben ser considerados pre-hipertensos y requieren cambios en su estilo de vida para promover la salud y prevenir la enfermedad cardiovascular (Séptimo Reporte del Comité Nacional Unido sobre la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial, 2003).

El Octavo Reporte del Comité Nacional Unido sobre la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial de los Estados Unidos (JNC 8/2013) relajan las metas de presión sanguínea del JNC 7, así como los umbrales para el inicio del tratamiento tanto en pacientes de edad avanzada, como en pacientes menores de 60 años con diabetes y enfermedad renal.

Existe una fuerte evidencia para apoyar el tratamiento de personas hipertensas de 60 años o más a una meta de menos de 150/90 mm Hg, y a personas hipertensas 30 a 59 años de edad a una meta de presión diastólica de menos de 90 mmHg (James, P. et al., 2014).

Los pacientes hipertensos crónicos sin tratamiento desarrollan hipertrofia del ventrículo izquierdo por sobrecarga sostenida de presión sobre el ventrículo, con lo cual se facilita la aparición de cardiopatía isquémica debido a:

- Disminución de mitocondrias en el corazón hipertrofiado.
- Engrosamiento de las paredes de las arterias y de los pequeños vasos coronarios.
- Aumento del grosor de la fibra y, en consecuencia, mayor distancia para la difusión de oxígeno, provocando mayor demanda del mismo.
- Interferencia del colágeno entre las fibras a la llegada de sangre a las fibras miocárdicas y a la difusión de oxígeno.
- Acción de la angiotensina II al aumentar la hipertrofia ventricular localmente y al alterar el endotelio, lo cual favorece la trombosis arterial.

Posteriormente, la carga hipertensiva crónica (sobrecarga de presión) sobre el músculo liso vascular conduciría a su hipertrofia (factor fijo).

Como se mencionó por diferentes mecanismos, la hipertensión arterial puede desarrollar alteraciones de los lípidos, y de acuerdo a lo expuesto, ello condiciona un estado de hiperreactividad vascular que contribuye con el mantenimiento de la hipertensión arterial.

Ese estado hiperreactivo, adicionalmente, ha tenido diferentes análisis que han sido sustentados en diferentes estudios con animales de experimentación y en ensayos clínicos con pacientes hipertensos:

1. Inhibición del co-transporte de sodio/potasio a través de la inhibición de la bomba sodio-potasio ATP asa sensible a la Ouabaina.
2. Inhibición de la síntesis o liberación del óxido nítrico.
3. Aumento en la actividad de la Proteína Kinasa C como segundo mensajero, lo cual puede estar relacionado con alteraciones en la regulación de la concentración de calcio intracelular y en la contracción del músculo liso vascular (Galle, J. et al., 1991).

Conclusiones

Considerando que existe una interrelación entre hipertensión arterial y dislipidemia, donde probablemente ambas modifican la reactividad vascular (hiperreactividad), y así mismo, que dicha hiperreactividad se ha demostrado tanto en animales de experimentación como en personas hipertensas, es posible que los pacientes que tengan ambas patologías se vean beneficiados con el uso de hipolipemiantes en monoterapia, o con combinaciones a dosis bajas de antihipertensivos.

Aunque recientemente existe una combinación aprobada por las autoridades sanitarias internacionales de un antihipertensivo del grupo de los calcioantagonistas, en combinación con una estatina, la misma se encuentra en fase observacional.

Como se puede observar en esta revisión, existe poca evidencia que sustente el beneficio clínico del uso hipolipemiantes orales en pacientes hipertensos con dislipidemia, aunque desde el punto de vista fisiopatológico y por mecanismo de acción tiene sentido clínico dicha mejoría. El mejor acercamiento encontrado en dicha relación farmacoterapéutica fue la discreta mejoría observada en los pacientes con hipertensión pulmonar e hipertensión crónica con el uso de atorvastatina. Sin embargo, dicho beneficio no fue estadísticamente significativo.

Se requieren más estudios clínicos comparativos en pacientes que solo tengan ambas patologías (Hipertensión y Dislipidemia), los cuales puedan confirmar la correlación del efecto beneficioso hemodinámico de los hipolipemiantes en pacientes hipertensos dislipidémicos.

Bibliografía

- Adams, S., Tsang, J. y Wright J. (2012) Eficacia de lá atorvastatina en lá reducción del nivel de lípidos. The Cochrane Library.
- Aggarwal, R. & Showkathali, R. (2013) SIIC Expert Opinion on Pharmacotherapy 14 (9),1215-1227.
- Barrios, V. y Escobar, C. (2012). Rosuvastatin and Diabetes: When the Evidences Talk. SIIC. Cardiovascular and hematological agents in medicinal Chemistry.
- Bermúdez, F., Bermúdez, V. y Cano, C. (2000) La disfunción endotelial. En: Réтали A, editor. Cardiopatía Isquémica. Ediciones McGraw Hill Interamericana de Venezuela.
- Castelli, W. (1996) Lipids risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 124 (S 1-9), pp. 51-59.
- Castellanos, J. *et al.* (2013) Las estatinas en prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Fed Arg Cardiol*. 42 (2), pp. 96-101.
- Diaz, L. y García, A. (2013) Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias. *Rev Mex Cardiol*. 24 (3), pp.103-129.
- Chobanian, A. (2003) El Séptimo Reporte del Comité Nacional Unido sobre la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. Recuperado el 14 de enero de 2016 de, <http://www.samfyc.es/pdf/GdTCardioHTA/20094.pdf>
- Espinosa, R., Rodríguez, E. y Nagy, E. *et al.* (2006) Modificaciones de los lípidos séricos, el fibrinógeno y otros parámetros hemostáticos por acción del ciprofibrato, en pacientes hiperlipémicos con o sin Enfermedad Arterial Coronaria. *Investigación Clínica*; 47 (Supp 1), pp. 35 - 48.

- Fragachan F. (1996) Hipertensión Arterial y Aterosclerosis: Importancia de la dehidroepiandrosterona. Cardona, R., Soltero, I. (Eds.) *Aterosclerosis al Día*. 3 ed. (pp. p.101 -136). Venezuela: Ediciones Vegoni.
- Fuster, V. *et al.* (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med* (Parts 1 and 2) p. 326, pp.242-250, pp.310-318.
- Galle, J., Busse, R. & Bassenge, E. (1991) Hypercholesterolemia and atherosclerosis change vascular reactivity in rabbits by different mechanisms. *Atherosclerosis and Thrombosis*. 11 (6), pp. 1712-1718.
- Goodman, A. (2009) Farmacoterapia de la hipercolesterolemia y dislipidemia. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (pp. 611-615). México: Mc Graw Hill.
- Heart Protection Study Collaborative Group. (2005) The effects of cholesterol lowering with simvastatin on cause specific mortality and on cancer incidence in 20536 high-risk people: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Medicine*, 3 (6), pp.1186- 1741.
- Huang, C., Cardona, R. & Michelakis, A. (1978) Existence of a new vasoactive factor in experiment hypertension. *Am J Physiol*, 234 (1), 25- 31.
- James, P., Oparil, S. & Carter, B., *et al.* (2014) Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. DOI:10.1001/jama.2013.284427
- Kannel, W. (2000) Coronary Atherosclerosis Sequelae of Hypertension. En:*Hypertension*.

- Manisty, C., Mayet, J. & Tapp, R. *et al.* (2009) ASCOT Investigators. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT). *Hypertension*, 54 (5), pp.1009-13.
- Pedersen, T., Faergeman, O. & Kastelein, J. *et al.* (2005) Incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering (IDEAL) study group high-dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA*, 294, pp. 2437-45.
- Pyorala, K., Backer, G., Graham, I., Poole, W. & Wood, P. (1994) Prevention of coronary heart disease and clinical practice. Recommendations of the task force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*, 15, pp. 1300-31.
- Reaven, G., Mejean, L., Villaume, C., Drouin, P. & Debry, G. (1983) Plasma glucose and insulin responses to oral glucose in nonobese subjects and patients with endogenous hypertriglyceridemia. *Metabolism*, 32, pp. 447- 450.
- Ridken P, *et al.* (1993) A prospective study of LP (a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA*; 270, pp. 2195-2199.
- Rodríguez C, *et al.* (1994) LP (a) and coronary heart disease. *Clin chem of lipids*; 67/68: 389-398.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. (1994) Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344, pp.1383-9.
- Schwartz, G. (1998) Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction. *AM J Cardiol.*, 81, pp. 578-581.

- Scott, R., O'Brien, R., Fulcher, G., et al. (2008) The effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9795 people with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the FIELD study. *Diabetes Care*, Nov 4 R.
- Simmonds, L. (1993) Lp (a) an important risk factor or passing fashion? *Aust J Med*, 158, pp.19-26.
- Witztum, J. (2001) Fármacos usados en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia. En: Goodman A, editor. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 10 ed. México: Mc Graw Hill.
- Ye, S., et al. (1998) Interaction of LDL and other Apolipoprotein B with Lp (a). *Journal of biology chemistry*, 263, pp. 6337- 6343.
- Zeng, W., et al. (2012) Estudio de Atorvastatina en hipertensión arterial pulmonar (APATH) *Eur Respir J*, 40, pp.67-74.