

Durante la campaña electoral reciente en EE UU, el candidato Obama prometió eliminar la norma dispuesta por George Bush que limitaba el uso de fondos federales para la investigación de células madre embrionarias humanas. Por ello, existe gran expectativa en el ambiente científico médico americano. La falta de fondos federales para este objeto había originado un gran desorden y falta de contacto fluido entre el sector privado y público, lo que no solo había retrasado sino dificultado la marcha de las investigaciones. Profesores como Kevin Eggan de la Universidad de Harvard y Sean Morrison de la Universidad de Michigan creen que si Obama cumple con su palabra, se va a reanimar el campo de investigación de las células madre embrionarias, y que proyectos importantes como los del investigador Christopher Henderson, líder en enfermedades neuronales-motoras, podrían mejorar su diseño de experimentación.

Zach Hall, ex presidente del Instituto de Medicina Regenerativa de California, cree que un cambio en la política federal como el prometido tendrá un efecto multiplicador en una serie de proyectos estatales que han estado detenidos por las restricciones de la norma anterior. Esperemos pues el discurso de Obama el próximo 20 de enero.

## LAS ESTATINAS: ¿EN DÓNDE ESTAMOS AL 2009?

AA Dr. Miguel Sánchez-Palacios P.

Hace más de treinta años que el estudio del corazón de Framingham describió que el colesterol elevado, conjuntamente con la hipertensión arterial y el tabaquismo eran factores de riesgo de enfermedad coronaria. En el tiempo, el concepto de enfermedad coronaria se extendió a 'aterosclerosis', proceso único que puede afectar a los territorios de los vasos cerebrales, coronarios e ílio-femorales. Posteriormente, el enorme estudio *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) agregó que el colesterol elevado no solo aumentaba la morbilidad sino también la mortalidad coronaria. También los llamados factores de riesgo han ido aumentando en su número. Obtenida esta información se planteó la 'hipótesis lipídica': si el colesterol elevado es malo, disminuirlo debe ser bueno.

Infinidad de trabajos publicados han acreditado que la hipótesis es cierta. Inicialmente la intervención se realizaba con clofibrato, colesteraquina, colestipol y hasta cirugía de resección intestinal, disminuyendo todos ellos la morbimortalidad coronaria. Posteriormente, se desarrolló un grupo de fármacos que actúan inhibiendo en forma muy eficiente la formación de colesterol a nivel hepático: los inhibidores de la hidroximetil glutaril coenzima-A reductasa (HMGCoA reductasa) o estatinas. Los primeros miembros de esta familia fueron la lovastatina, pravastatina y fluvastatina. Después, se agregaron nuevas drogas de mayor potencia como la cerivastatina, simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina.

Muchos estudios han demostrado el enorme beneficio del uso de estas drogas en personas que presentaron varios factores de riesgo (alto riesgo) y en aquellos con evidencia de aterosclerosis: historia de infarto del miocardio, accidentes cerebrovasculares o presencia de placas ateroscleróticas (prevención secundaria).

Un caso especial lo constituye la diabetes mellitus: un paciente diabético tiene las mismas posibilidades de tener un infarto del miocardio que un no diabético que ya tuvo uno. Por eso, a la diabetes se le considera un 'equivalente de riesgo coronario'. En los diabéticos, las estatinas son muy efectivas en la reducción del riesgo cardiovascular. También, un subestudio ha demostrado su beneficio en pacientes con síndrome metabólico.



La presencia de aterosclerosis, independiente del nivel de colesterol basal que puede tener el paciente, es indicación del uso de estatinas. Algunos autores van más lejos y establecen que en el caso de diabetes, tenga o no aterosclerosis clínica, deben recibir estatinas.

Varios cambios han ocurrido en el tiempo, uno de ellos es el uso del colesterol- LDL como mejor marcador de riesgo, reemplazando al colesterol total. Otro cambio en proceso es el de establecer cual es la meta terapéutica del LDL colesterol. ¿Hasta dónde lo debemos bajar? La hipótesis de 'cuanto más bajo mejor' está en plena discusión. La Guía utilizada establecida por un panel de expertos del *National Cholesterol Education Program* de los Estados Unidos tiene muchos años de publicada y se espera que la nueva Guía ya próxima a publicarse deba proponer metas más bajas. En prevención secundaria, la meta de LDL colesterol era de 100 mg/dL. Varios estudios clínicos han demostrado beneficio adicional alcanzando niveles por debajo de 100 mg/dL de LDL colesterol. Una recomendación más reciente es que la meta sea de 70 mg/dL.

Los estudios con estatinas utilizando metas 'subrogadas' o 'substitutadas' midiendo la progresión del grosor íntima media carotídeo, utilizando ecografía y de volumen de placa coronaria con ultrasonido intravascular (IVUS), han demostrado la detención de la tasa de progresión y hasta leve reducción de ella cuando se alcanzan niveles bajos de LDL-colesterol, independiente de su nivel inicial. En un estudio de cambios en el volumen de placa, la reducción en el volumen se acompañó con un significativo aumento de la luz coronaria, evaluada con cinecoronariografía.

La necesidad de lograr metas más bajas ha ocasionado el uso de las estatinas más potentes o a las dosis más altas.

### Efectos pleiotrópicos

Una de las áreas más fascinantes del estudio de las estatinas es el conocimiento de una serie de efectos que parecen ser independientes de su capacidad de reducir el colesterol-LDL y establecen una capacidad antiinflamatoria a nivel de la pared endotelial de los vasos afectados: reducen el número de macrófagos localmente, reducen las citocinas pro inflamatorias, reducen los factores procoagulantes y reducen la activación plaquetaria.

El cuadro clínico donde serían más evidentes estos efectos es en el de los síndromes coronarios agudos en los que existe una placa vulnerable, inflamada. Diferentes estudios han indicado que un tratamiento agresivo a dosis alta con estatinas al inicio del cuadro produce un beneficio muy rápido en la morbimortalidad coronaria. Se sigue debatiendo si el efecto más importante es el de reducir el colesterol-LDL o el pleiotrópico antiinflamatorio. El máximo beneficio se obtiene en personas con ambos: el LDL-LDL y la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) elevados.

### Prevención primaria

Se cuestiona el uso de estatinas en personas sin factores de riesgo coronario y sin aterosclerosis que presentan únicamente elevación moderada de colesterol-LDL. Se ha establecido que se requiere tratar alrededor de 500 personas para que solo una se beneficie. Del punto de vista de salud pública, esta no es una indicación de las mejores y ha sido duramente criticada.

En una publicación reciente, haciendo un metanálisis con 20 estudios clínicos en prevención primaria, prospectivos y aleatorizados, se encontró una reducción de riesgo de mortalidad total de 7% y de infarto del miocardio de 23%, fortaleciendo la indicación del uso de estatinas en estos pacientes.

Otro estudio con rosuvastatina, en pacientes sin enfermedad conocida aterosclerótica, con colesterol-LDL normal, pero que tenían proteína C reactiva ultrasensible elevada encontró enorme beneficio en reducción de la morbimortalidad coronaria. Los pacientes llegaron a un colesterol-LDL promedio de 55 mg/dL. La PCRus está asociada a la presencia de inflamación vascular y abre una puerta que requiere más estudios para esta indicación de estatinas.

### Eventos adversos

Solo me voy a referir a los dos más comunes: inflamación del hígado e inflamación del músculo esquelético. La inflamación hepática se mide con la actividad de transaminasas y alcanza el 0,1%. La incidencia de mialgias es de 1 a 3% y la franca elevación de la creatininfosfocinasa (CPK) es de 1,6 x 100 000 personas tratadas. Se ha establecido que se acepta una elevación de las transaminasas hasta tres veces el valor superior normal, y del CPK hasta diez veces el valor superior normal. Grandes elevaciones del CPK pueden asociarse con daño renal. La cerivastatina tuvo que ser retirada del mercado por la severidad del daño producido. En pacientes que reciben estatinas es obligatorio el control periódico de transaminasas y CPK.

### Algunas preguntas pendientes en terapia con estatinas

- El valor relativo de las estatinas en la prevención primaria en pacientes de muy bajo riesgo (con PCRus normal). Faltan más estudios.
- La seguridad de largo plazo con estatinas, sobre todo si es tomada por décadas y asociadas a otros medicamentos.
- La contribución de los efectos no relacionados a reducción del colesterol-LDL, también llamados "efectos pleiotrópicos" sobre el beneficio total vascular

Cualesquiera que sean las dudas pendientes, es claro que estas drogas han mejorado dramáticamente el cuidado de los pacientes con aterosclerosis sintomática. Debe quedar claro sin embargo que, aún con estatinas, queda un riesgo relativo muy alto, de 60-70%. La lucha contra la aterosclerosis continúa, y se está explorando la terapia de elevación del colesterol-HDL, asociación con otros fármacos y nuevas fármacos con novedosos mecanismos de acción que ya están en camino.

Termino enfatizando que independiente de todos los avances en terapéutica que se logren, la modificación del estilo de vida sigue siendo la base de la prevención de la aterosclerosis, y como médicos debemos educar a nuestros pacientes sobre su importancia.

### Referencias bibliográficas

- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26- year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-977.
- Kannel WB, Thomas HE, Kjelsberg MO. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 32,548 men screened for the MRFIT. *Am Heart J* 1986;112:825-836.
- Sever PS, Dahlöf M, Poulter NR, et al., for the ASCOT investigators. 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;361:1149-1158.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. For the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
- *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1411-1416
- *NEJM* 1998;339:229-234
- *Lancet* 2004;364:685-696
- *Circulation* 2001;103:993



- JAMA 2001;285:2486-2497
- Circulation 2004;110:227-239
- JAMA 2007;297:1344-1353
- Circulation 2008;117:000-000
- JAMA 2006;295:1556-1565
- Arch Int Med 2005;165:2671-2676
- Am j Cardiol 2006;97 (suppl8A)52C-61C
- NEJM 2008; (Nov 9) AHA
- J Am Coll Cardiol 2008;52:1768-1781

## DE LA TRADICIÓN A LA CIENCIA

**AA Dr. Gustavo Gonzáles**

El Jueves 11 de diciembre de 2008 se realizó organizado por la Academia Nacional de Medicina el Foro: 'Alimentos Transgénicos y Salud', brillantemente presidido por el AN Dr. Luis Pinillos Ashton, presidente del Comité de Actividades Científicas de la Academia. En este foro, como en otros, se vio la importancia del conocimiento tradicional y como la ciencia participa para generar nuevos conocimientos en menor tiempo, contribuyendo con ello al desarrollo de la humanidad.

El Perú es un país rico en conocimiento tradicional, y llevado más a nuestro campo en medicina tradicional, con características propias en las diferentes regiones del país. Un ejemplo de este conocimiento tradicional que ha contribuido a la humanidad es el caso de la maca. Esta planta crece sobre los 4 000 metros de altitud, particularmente en los Andes centrales. La maca es cultivada en estos lugares (Junín, Carhuamayo, Huayre, Ninacaca, Óndores) desde hace unos 1 300 a 2 000 años. El hipocótilo de forma tuberosa es la parte comestible y luego de ser secada y puesta a cocción es consumida con propósitos nutricionales y por su capacidad de mejorar la fertilidad, como lo describió en 1653 el Jesuita Bernabé Cobo en su libro "Historia del Nuevo Mundo". Esta prodigiosa planta fue declarada en peligro de extinción en 1982 por el Consejo Nacional de Investigación de los Estados Unidos; sin embargo, el interés en los mercados asiáticos y europeos en la década de los noventa ha resultado en un incremento notable en la producción y exportación de esta extraordinaria planta.

La tradición ha contribuido con darnos el conocimiento de las bondades de esta planta en lo nutricional, en lo médico al mejorar la fertilidad y ser energizante para las personas. Para obtener este conocimiento han debido transcurrir largos años. El interés en este producto por sociedades no tradicionales, tanto en el Perú como en el extranjero, ha despertado el interés en la ciencia en, primero, comprobar sus propiedades, las cuales han sido claramente demostradas y, más allá, la ciencia ha contribuido en demostrar otras propiedades nunca antes conocidas, como el efecto de la maca negra sobre la producción de espermatozoides, sobre la memoria y el aprendizaje y sobre la fatiga; y el de la maca roja como antiinflamatorio, sobre la hiperplasia benigna de próstata y sobre la osteoporosis. Para que ocurra un pasaje de la tradición a la ciencia se ha requerido que se genere una necesidad, en este caso el interés en los mercados internacionales por la maca, y la ciencia ha contribuido en un tiempo mucho más corto que lo haría la tradición en demostrar propiedades a esta milagrosa planta, beneficiando con ello a los productores de los Andes centrales al tener mayor demanda de sus productos.

Otra necesidad que ya se presenta en muchas partes del mundo y que se va a acrecentar en los próximos cincuenta años es el de tener alimentos para toda la humanidad. El