

# AVANCES EN TERAPEUTICA

## PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

\* *Rafael Pichardo, M.D., M. Sc.*

En la última década se han hecho esfuerzos exhaustivos en controlar los factores de riesgo y por tanto tratar de reducir los ataques al corazón. En U.S.A. hubo una disminución en las muertes cardiovasculares de 1968 a 1975, de 19% para hombres blancos y de 29% para hombres de la raza negra.<sup>1</sup> En este esfuerzo se entiende que hay muchos factores envueltos: cuidados coronarios más sofisticados, unidades ambulantes (muy rudimentarias todavía) y por supuesto un mayor control sobre los factores de riesgo principales: Hiperlipidemia, hábito de fumar e Hipertensión. No es nuestra intención polemizar, pero sí aclarar y orientar a la clase médica dominicana sobre alguna información que ha aparecido recientemente sobre una droga muy conocida y utilizada en nuestro medio para reducir los lípidos plasmáticos, o sea, el colesterol y/o triglicéridos: el Clofibrato.

Será muy extenso para el propósito de esta revisión analizar los beneficios o no de reducir los lípidos plasmáticos. La relación entre el colesterol y las lesiones ateroscleróticas ha sido muy bien documentada desde hace tiempo, en el laboratorio,<sup>2,5</sup> a nivel experimental en animales<sup>4,5</sup> y en estudios epidemiológicos.<sup>6,7,8</sup>

Recientemente un investigador que se podía considerar como escéptico y que había publicado resultados preliminares en una población parecida a la nuestra, acaba de encontrar, como era de esperarse, una correlación entre los niveles de colesterol y el desarrollo de enfermedad isquémica coronaria.<sup>9</sup>

El panorama no es tan claro cuando se trata de demostrar que reducir el colesterol puede beneficiar a una parte de la población de alto riesgo. Los datos epidemiológicos al presente no son concluyentes, pero se pueden mencionar algunos trabajos orientados a demostrar el papel de la dieta baja en grasa saturada: proyecto de Chicago y New York,<sup>10</sup> proyecto del Hospital Finlandés de Enfermedades Mentales<sup>11</sup> y el estudio del Hospital de

Veteranos de Los Angeles.<sup>12</sup> Este último, que fue el único controlado y doble ciego, demostró una incidencia más baja de aterosclerosis severa para los pacientes menores de 65 años. La mortalidad total fue similar debido a muertes no cardiovasculares en el grupo experimental, lo que invalidó los resultados finales.

Otro proyecto reciente sugiere resultados más importantes en personas de menos de 40 años de edad, en base a una dieta baja en grasa saturada vs. una dieta norteamericana standard (resultados no publicados, proyecto de Minnesota).

Krasno y Kidera ya habían publicado resultados en 1972 en una población de personas sanas a la entrada del estudio, seguidas por un promedio de 3 días y sometidas a un tratamiento con clofibrato.<sup>13</sup> Más recientemente publicaron una extensión del mismo estudio, ya con un "follow up" promedio de 10 años y aparentemente demuestran una mortalidad más baja en el grupo tratado con clofibrato sin efectos secundarios importantes.<sup>14</sup>

A este nivel nos situamos para discutir el meollo del asunto y cuestionar el mencionado medicamento.

Nadie discute actualmente la eficacia del clofibrato en reducir colesterol y/o triglicéridos plasmáticos.<sup>15,16</sup> Algunos autores han demostrado que esta eficacia puede correlacionarse negativamente con los niveles de triglicéridos cuando existe hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia combinadas<sup>17</sup> y que incluso hay pacientes que elevan el llamado beta colesterol, que es justamente el colesterol aterogénico,<sup>18</sup> lo cual implica que estos pacientes se deben detectar precozmente en el tratamiento. Parece ser que incluso la farmacocinética del clofibrato puede ser alterada según el paciente sea resistente o no al medicamento.<sup>18</sup>

En el "Coronary Drug Project"<sup>19</sup> el clofibrato no se demostró ser muy efectivo e incluso se plantearon algunos efectos secundarios aunque no significativos estadísticamente. Se le criticó a este estudio que los pacientes resistentes no fueron excluidos y de ahí que el promedio de la reducción del colesterol fue de 6.5% solamente. Muy recientemente se publica en el *British Heart Journal*<sup>20</sup> los resultados de un estudio de 4-6 años de duración, realizado simultáneamente en Edimburgo, Praga y Budapest. En este estudio se dividieron los

(\*) Jefe Departamento Investigaciones Clínicas del Instituto Dominicano de Cardiología y Encargado Clínica de Lípidos—Aterosclerosis.

Profesor de Farmacología de la Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD).

pacientes en tres grupos: I) pacientes con "alto colesterol" y bajo clofibrato; II) pacientes con "alto colesterol" bajo placebo; y III) un grupo con colesterol "bajo" colocados también en placebo. Los resultados a "grosso modo" e interpretados por el propio encargado del proyecto, el Dr. M.F. Oliver,<sup>21</sup> arrojan lo siguiente:

1) Menor incidencia de infartos del miocardio no fatales (P 0.05) en el grupo tratado con clofibrato.

2) Más muertes en el grupo tratado con clofibrato; muertes debidas a causas no cardiovasculares, principalmente problemas de vías digestivas; así como mayor incidencia de coleditiasis.

3) Correlación significativa entre la reducción del colesterol y la incidencia de infarto del miocardio: mientras más altos eran los niveles y mayor reducción del colesterol, menor incidencia de infartos (posiblemente el punto más importante a plantear de este estudio).

Se pueden esbozar algunos criterios críticos, algunos de los cuales reconoce el propio Oliver. En primer lugar en el grupo III (con bajo colesterol) hubo la misma cantidad de muertes que en el grupo tratado con clofibrato, sobre todo al hacer reajustes según la edad, lo que plantearía que el grupo II no era representativo y tenían índices de mortalidad muy bajos por causas desconocidas. A señalar también que en este trabajo multicéntrico no se correlacionaron los efectos del clofibrato en los niveles de triglicéridos ni se investigaron los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL Aterogénica) o de lipoproteínas de alta densidad (protectoras de aterosclerosis).

Las recomendaciones pueden ser confusas y el problema debe analizarse en el contexto actual. No cabe duda de que estos resultados son importantes, aunque no creemos que exista la suficiente información científica para afirmar categóricamente tal o cual cosa y, en todo caso, creo que todo esto debe llevar a poner más atención sobre el tema y sobre todo a hacer esfuerzos tendientes a que en nuestro medio exista una selección más amplia (que desgraciadamente no hay en el momento) de medicamentos hipolipidémicos, como sería, por ejemplo: la colestiramina, D-tiroxina, Probuco y Acido Nicotínico (éste a dosis realmente hipocolesterolemiantes: 2-6 g/día). Obviamente todo esto nos llevaría a enfatizar todavía más el papel de la dieta y la reducción del consumo de las grasas saturadas.

Somos de opinión que la reducción del colesterol tiene realmente importancia en la prevención primaria de la aterosclerosis y de la enfermedad coronaria, cuando se comienzan en temprana edad y el mismo Stamler<sup>1</sup> lo plantea en la infancia. El análisis a 20 años de las tablas y recomendaciones del estudio de Framingham demuestran que la variable más importante en la prevención por debajo de los 35 años es la reducción del colesterol<sup>22</sup> y que a medida en que se asciende en la edad comienzan a predominar el cigarrillo y la hipertensión arterial como factores de riesgo principales. Por ejemplo, un investigador (H.M. White) le aplicó computadoras a las tablas confeccionadas del estudio de Framingham, en

las cuales se predice las posibilidades de sufrir un ataque cardíaco en X número de años en base a las cifras de colesterol, presión sistólica, diabetes y hábito de fumar. El buscaba el valor predictivo a 20 años y encontró lo siguiente: Si usted tiene 35 años, es fumador y tiene una presión arterial mayor de 165 mm Hg., con un colesterol en 310 mg%, tiene 33 posibilidades de 100 de tener un ataque al corazón en 20 años. Si usted disminuye el colesterol a 210 en ese caso las posibilidades se reducen a 14 de 100 (una reducción del 60%). Sin embargo, si usted tiene 55 años, al reducir el colesterol a 210 mg% sólo disminuye las posibilidades en menos del 5% (de 25 de 100 a 18 de 100).

Los datos y las referencias están ahí; a cada quien que saque sus propias conclusiones.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Stanler, Jeremiah: Lifestyle, Major Risk Factors, Proof and Public Policy / *Circulation* 58: 3, 1978.
- (2) Walton, W.W.: Pathogenetic mechanisms in Atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 35: 542, 1975.
- (3) Smith, E.: The relationship between plasma and tissue lipids in human atherosclerosis / *Adv. Lipid Res.* 12: 1, 1974.
- (4) Wissler, R.N.: Recent progress in studies of experimental primate atherosclerosis / *Prog. Biochem. Pharmacol.* 4: 378, 1968.
- (5) Armstrong, M.L.; E.D. Warner: Regressions of coronary atheromatosis in Thesus Monkey / *Circ. Res.* 27: 59, 1970.
- (6) Stamler, J.: Epidemiology of coronary Heart Disease / *Med. Clin. North Am.* 57: 5, 1974.
- (7) Keys, Ancel: Coronary Heart Disease — the global Picture / *Atherosclerosis* 22: 149, 1975.
- (8) Keys, A.: Mortality and coronary heart disease in Mediterranean Area. Proceedings of the II International Congress in the Biological Value of Olive Oil / *Torreminas, Spain.* 1976. Pág. 281.
- (9) Costas, Raúl; M. García Palmieri; E. Nazario and P. Sorlie: Relation of lipids, weight and Physical activity to incidence of coronary heart disease. The Puerto Rico study / *Am. J. Card.* 42: 653, 1978.
- (10) Christakis, G. and cols.: The anticoronary Club: A dietary approach to the prevention of coronary heart disease: A seven-year report / *Am. J. Public Health* 56: 299, 1966.
- (11) Miettinen, M. and cols.: Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from coronary heart-disease and other causes: A twelve-year clinical trial in men and women / *Lancet.* 2: 835, 1972.
- (12) Dayton, S. and cols.: A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis / *Circulation* 40 (Suppl. II): 1969.
- (13) Krasno, L.R., and G. Kidera: Clofibrate in Coronary Heart Disease / *J.A.M.A.* 219: 845, 1972.
- (14) Krasno, L.R.; Brown, B.W.; Kidera, G.J. and D.C. Harrison: Comunicación en el VIII Congreso Mundial de Cardiología, Tokio, 1978.
- (15) Levy, R.I. and B.M. Rifkind: Lipid lowering drugs and hyperlipidaemia / *Drugs* 6: 12, 1973.
- (16) Lees, R.S. and D.E. Wilson: The treatment of hyperlipide-

- mia. / New Eng. J. Med. 284: 186, 1971.
- (17) Davignon, J. and cols.: Heterogeneity of familial Hiperbeta-lipoproteinemia type II on the basis of fasting plasma triglyceride/Cholesterol ratio and plasma cholesterol response to CPIB / Rev. Can. Biol. 30: 307, 1971.
- (18) Pichardo, Rafael; Lucie Boulet and J. Davignon: Pharmacokinetics of clofibrate on familial hypercholesterolemia. / Atherosclerosis 26: 573, 1977.
- (19) The coronary Drug proyect. Clofibrate and Niacin in coronary heart disease / J.A.M.A. 27: 360, 1975.
- (20) A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate / Br. Heart J. 40: 1069, 1978.
- (21) Oliver, M.F.: Cholesterol, coronaries, clofibrate and Heath. N. Engl. J. Med. 299: 1360, 1978.
- (22) White, M.M.: Potential effect on coronary heart-Disease Morbidity of lowering the blood-Cholesterol. / The Lancet, April 1975, p. 906;