

carbapenémicos, existen pocas alternativas terapéuticas a disposición de los clínicos.

Tigeciclina

Mencionada anteriormente, aunque no es activa contra *Pseudomonas aeruginosa*, ha demostrado eficacia *in vitro* contra *Acinetobacter baumannii*. Sin embargo aún no se tiene suficiente experiencia clínica con el uso de tigeciclina en infecciones por *Acinetobacter baumannii*.

Doripenem

Un nuevo carbapenémico en investigación, ha demostrado tener una mayor actividad contra *Pseudomonas* que meropenem e imipenem. Infortunadamente, no es activo contra las cepas de *Acinetobacter* resistentes a carbapenémicos.

Polimixinas [Polimixina B y colistina (Polimixina E)]

Aunque antibióticos que han estado disponibles por muchos años (descubiertas en 1947) se están empleando recientemente en el manejo de las infecciones por *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, especialmente contra las denominadas cepas pandrogresistentes, es decir, resistentes a todos los antibióticos disponibles.

Las polimixinas actúan sobre la membrana celular, uniéndose electrostáticamente al lipopolisacárido y afectando la

función de la misma, alterando la permeabilidad y conduciendo a la muerte celular. Se pueden emplear por vía intravenosa, intramuscular, intratecal, inhaladas o en preparaciones tópicas y oftálmicas. Esta familia de antibióticos peptídicos se ha asociado a nefrotoxicidad (necrosis tubular aguda) y neurotoxicidad (mareos, debilidad, parestesias faciales y periféricas, vértigo, confusión, síntomas visuales, ataxia, bloqueo neuromuscular), pero estudios recientes parecen demostrar que estos efectos adversos no son tan frecuentes como se pensaba. Existen pocas diferencias entre la polimixina B y la colistina. Sin embargo, algunos reportes afirman que la polimixina B es más tóxica que la colistina.

En la actualidad existen pocos antibióticos en investigación con actividad demostrada contra las cepas pandrogresistentes de *Acinetobacter* y *Pseudomonas*.

Bibliografía

1. Drew RH. Emerging options for treatment of invasive, multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy* 2007; **27**: 227-49.
2. Adebayo S, Johnson L. Newer antistaphylococcal agents: In-vitro studies and emerging trends in *Staphylococcus aureus* resistance. *Wounds* 2006; **18**: 129-46.
3. Rice LB. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; **43** (Suppl 2): S100-5.
4. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; **40**: 1333-41.

Avances recientes en el manejo de las dislipidemias

Recent advances in the management of dislipidemia.

ÁLVARO J. RUIZ • BOGOTÁ, D.C.

La enfermedad coronaria, responsable de una muerte cada minuto en América Latina y de un infarto del miocardio en Colombia cada treinta minutos, tiene como principales factores de riesgo prevenibles las dislipidemias, la hipertensión arterial, el tabaquismo, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus.

En el diagnóstico y manejo de las dislipidemias, deben considerarse varios aspectos novedosos, no sólo en su enfoque terapéutico sino en el papel que cumplen en la aterosclerosis.

Efectos pleiotrópicos

Se ha demostrado que las estatinas pueden mejorar la función endotelial, que pueden aumentar la biodisponibilidad de óxido nítrico y que tienen propiedades antioxidantes

Dr. Álvaro J. Ruiz Morales: MD, MSc, FACP. Internista, Especialista Clínico en Hipertensión Arterial, Epidemiólogo Clínico, Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna y Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia
Correspondencia: E-mail: aruiz@javeriana.edu.co
Recibido: 18/VII/07 Aceptado: 25/VII/07

y capacidad para disminuir la respuesta inflamatoria, entre otros factores porque pueden disminuir la producción de metaloproteinasas.

Lo interesante de estas reacciones es que pueden ser producidas por las estatinas sin que haya modificación de las cifras de colesterol, o sin que haya tiempo para que los efectos que se producen se deban a modificación en los niveles de lípidos. En el estudio MIRACL, por ejemplo, la administración de 80 mg de atorvastatina a pacientes con síndrome coronario agudo demostró, en comparación con el grupo que recibió placebo, que había reducciones, en tan poco tiempo como 16 semanas, tanto en isquemia sintomática (26% menos) como en enfermedad vascular cerebral (hasta 50% menos).

El mecanismo de producción de los efectos pleiotrópicos está relacionado con el bloqueo en la producción de isoprenoides (Figura 1), moléculas intermedias en la producción de colesterol que intervienen en la activación (prenilación) de ciertas proteínas señalizadoras (RAS y RHO). Estas proteínas, que se activan con los isoprenoides, tienen un papel activo inflamatorio, protrombótico y proliferativo.

La reducción de los isoprenoides tiene efectos antiinflamatorios, antitrombóticos y de estabilización de placas. Se han demostrado efectos pleiotrópicos para todas las estatinas, aunque parece haber una relación entre la capacidad para reducción del cLDL y la intensidad de los efectos, así como entre los efectos y la dosis de la estatina.

Estos efectos, que aún no demuestran su impacto clínico en reducción de eventos pero que ya han sido claramente estudiados y comprobados, tienen importancia a la hora de seleccionar la terapia para un paciente. Como ejemplo, en aquellos pacientes con síndromes coronarios agudos (infarto del miocardio con y sin elevación del ST y angina inestable) es preferible seleccionar como terapia las estatinas que tengan la mejor capacidad para reducción del cLDL y en las mayores dosis seguras.

Inhibición de la síntesis de escualeno

Las estatinas han demostrado reducción de la frecuencia de eventos cardiovasculares y vasculares cerebrales, principalmente a través de la disminución de los niveles de cLDL, secundariamente a través de modificación de las

otras fracciones lipídicas (triglicéridos, cHDL) y finalmente a través de los efectos pleiotrópicos, producidos, entre otros mecanismos, por la disminución de la producción de isoprenoides.

La acción primaria de las estatinas, inhibición de la reductasa de la HMG-CoA, disminuye la síntesis de colesterol significativamente, puesto que este es un paso limitante de la reacción. Esta disminución de niveles de colesterol lleva a la sobre regulación de receptores para cLDL en el hígado, con el consecuente aumento en la tasa catabólica.

Sin embargo, a pesar de la efectividad de las estatinas, en algunos casos no hay un efecto apropiado y hay una gran variabilidad individual en la respuesta de los lípidos. Algunas personas con bajas tasas de síntesis de colesterol, tal vez relacionadas con altas tasas de absorción de colesterol de la dieta, responden particularmente mal a las estatinas. En estas personas, el aumento de la dosis de la estatina ante una respuesta inapropiada probablemente no signifique ninguna ventaja adicional.

El TAK-475 es un medicamento en fase de experimentación animal, que inhibe selectivamente la sintasa de escualeno, un paso importante en la síntesis de colesterol y que puede ser útil en el tratamiento de aquellos pacientes que no respondan a las estatinas.

El paso en la síntesis del colesterol que inhibe, sin embargo, está más delante de la producción de isoprenoides, de manera que este medicamento potencialmente no tendrá los efectos pleiotrópicos benéficos. Los estudios con esta molécula pueden servir como modelo de estudio para corroborar el impacto clínico de estos efectos, al compararla con las estatinas.

Adicionalmente al efecto en estos pacientes, aún está por evaluarse el efecto de la combinación de esta inhibición con una estatina, así como también está pendiente evaluar su combinación con ezetimibe, que disminuye la absorción de colesterol micelar del intestino pero que aumenta la síntesis hepática de colesterol. Por este último efecto del ezetimibe se lo ha combinado en general con estatinas, logrando una inhibición por dos mecanismos, que se ha conocido como inhibición dual. En el mismo sentido y para contrarrestar ese aumento de síntesis de colesterol, la combinación de ezetimibe con el inhibidor de la sintasa de escualeno podría tener también utilidad.

Inhibición de la CETP

Los niveles elevados de cHDL están relacionados con reducciones significativas en la frecuencia de enfermedad coronaria. Los mecanismos de su efecto tienen que ver con efectos antiinflamatorios, como la inhibición de la oxidación de cLDL, reducción en la activación de macrófagos, en la tasa de conversión a células espumosas y bloqueo de la producción de moléculas de adhesión. Pero el mecanismo más conocido, el transporte reverso del colesterol, permite el paso del colesterol en exceso a las HDL, proveniente de los tejidos y de las LDL.

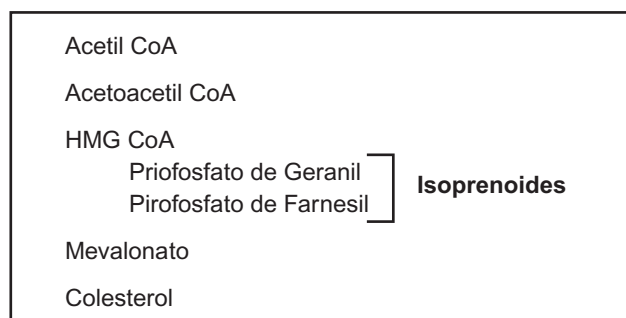


Figura 1. Síntesis de colesterol.

Este paso se hace a través de la acción de la proteína transportadora de ésteres de colesterol, CETP, que aumenta el colesterol en las HDL para que allí se reduzca (pierda su oxidación) mediante el efecto de las apoproteínas (apo AI y apo AII). El hígado tiene mucha más afinidad por el colesterol reducido que por el oxidado, así que es más fácil su captura para la posterior excreción.

La inhibición de la CETP promueve cambios dramáticos en los niveles séricos de cHDL, con aumentos superiores a 50%. Los estudios en animales y las fases clínicas corroboraron su efectividad, superior a cualquier otra medicación para este efecto, y los estudios en combinación con estatinas elevaron aún más los niveles de cHDL, con reducciones simultáneas y muy significativas en cLDL.

La promesa que significaba el medicamento, solo o en combinación con estatinas, se rompió cuando se tuvo que suspender un estudio clínico, con cerca de 15.000 pacientes, por un exceso de mortalidad en el grupo que recibió la combinación de torcetrapib más atorvastatina en comparación con el grupo que recibió solamente la estatina.

Si bien hay varios productos con el mismo mecanismo de acción (inhibición de la CETP) en estudio, no se conocen los mecanismos por los cuales aumentó la mortalidad, y las investigaciones futuras deben explicar las causas para el aumento en la mortalidad. Se pudo comprobar que había aumentos superiores a los esperados en la presión sistólica de los pacientes que recibieron torcetrapib, como una de las posibles explicaciones.

A pesar de que los aumentos en la presión arterial no fueron muy elevados (entre 3 y 4 mmHg), el reciente meta-análisis de Lewington mostró que un aumento de la presión sistólica en esos niveles podría traducirse, en términos poblacionales, en un aumento de hasta 20% en la mortalidad por eventos vasculares cerebrales y de hasta 12% en mortalidad por enfermedad coronaria.

Inhibición del sistema endocanabinoide

Llamado el “guardián del sistema energético”, el sistema endocanabinoide cumple varias funciones, que se resumen en la Tabla 1.

Tiene efectos sobre el apetito, porque por acción mediada por los receptores para endocannabinoides (CB1) en el sistema nervioso central, puede aumentar el apetito por efecto en el hipotálamo y aumentar la motivación para comer por

efecto en el sistema límbico. Adicionalmente, disminuye la saciedad inducida por la colecistoquinina quinasa (CKK), por efecto en receptores periféricos localizados en el tracto gastrointestinal.

Tiene efectos metabólicos por los efectos en receptores periféricos, localizados en hígado, páncreas, musculoesquelético y en adipocitos. Los efectos son la mejoría de la resistencia a la insulina, reducción en los niveles de triglicéridos y cLDL pequeña y densa, así como aumento en niveles de cHDL.

Parte del efecto se debe a la reducción de peso que se logra por el bloqueo selectivo de los receptores CB1, que hacen disminuir el apetito (hipotálamo), disminuir la motivación para comer (sistema límbico) y aumentar la capacidad para producir saciedad (CKK en tracto digestivo). Esta inhibición se ha demostrado con un inhibidor de los receptores, el rimonabant, ya evaluado en fases clínicas y comercializado.

Los estudios que han evaluado el primer inhibidor selectivo de los receptores CB1 del sistema endocanabinoide, llamados estudios RIO (Rimonabant In Obesity) demostraron no sólo una reducción en el peso, consistente y sostenida durante los dos años en los que los pacientes recibieron la medicación, sino una reducción en el perímetro abdominal y también mejoría en los parámetros metabólicos.

Al estudiar estos efectos, se pudo demostrar que casi el 50% de los efectos obtenidos en lípidos, glucosa, hemoglobina glucosilada y presión arterial se podían atribuir a la pérdida concomitante de peso, pero que también cerca del 50% de los efectos eran independientes del cambio en peso corporal, por lo que se demuestra el efecto del bloqueo de los receptores periféricos y en la producción de adipocinas, citoquinas provenientes del adipocito, que genera adiponectina, de gran valor antiaterogénico, y otras que producen los efectos contrarios (leptina, interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa, entre otras).

Uno de los mecanismos más estudiados para la producción de resistencia a la insulina, el aumento de niveles de ácidos grasos, es directamente corregido por el bloqueo selectivo, tanto a través de la pérdida de peso como a través de los efectos metabólicos.

El aumento de ácidos grasos libres, en particular en la grasa visceral, lleva a aumento en la afluencia de estos ácidos grasos al hígado, que aumenta así la generación de apoB y de cVLDL, que lleva a posterior aumento en los triglicéridos, reducción en cHDL y cambio en el patrón de LDL, a la isoforma pequeña y densa, más aterogénica.

Estos ácidos grasos libres son directos competidores de la insulina, ya que si bien ésta promueve la utilización de glucosa y disminuye su producción, aquéllos estimulan su producción y disminuyen su uso periférico, por lo cual antagonizan a la insulina. Como resultado de este antagonismo, el páncreas se ve forzado a aumentar la producción de insulina, y los primeros estados de esta reacción, que se ven en los pacientes con obesidad y acumulación de grasa

Tabla 1. Efectos del sistema endocanabinoide.

Sobre la alimentación
Aumento del apetito, por efecto en el hipotálamo
Aumento de la motivación para comer, por efecto en el sistema límbico
Reducción de la saciedad inducida por colecistoquinina quinasa
Sobre el metabolismo de glucosa y lípidos
Reducción de cLDL, triglicéridos, glucosa y hemoglobina glucosilada
Aumento de cHDL

visceral, son la combinación de obesidad, aumento del perímetro abdominal y glucemia normal. Esta glucemia normal, sin embargo, se obtiene a costa de una producción aumentada de insulina, por lo que se habla en estos casos de “resistencia a la insulina”.

En pasos posteriores, a medida que la célula beta del páncreas se va agotando, los niveles de insulina ya no pueden mantenerse en los niveles altos necesarios para euglucemia, y aparece la diabetes, con hiperglucemia y niveles insuficientes de insulina.

Los estudios RIO se hicieron en diferentes ambientes (RIO Europa y RIO Norteamérica) así como en diferentes perfiles de pacientes con sobrepeso y factores de riesgo o con obesidad (RIO diabetes y RIO lípidos) y demostraron reducción en peso, perímetro abdominal y mejoría metabólica significativas. Está aún por demostrarse su efectividad para la reducción de eventos clínicos.

El bloqueo selectivo de los receptores CB1 ha demostrado en los estudios (RIO y otros adicionales, como SERENADE (en diabetes), STRATUS y CIRRU (en tabaquismo), con un total de más de 15.000 pacientes, que es bien tolerado y que es seguro. Los principales efectos adversos han sido en el tracto digestivo (náuseas, vómito y diarrea) y en el área psicoafectiva (mareo, ansiedad, insomnio y alteración del ánimo con síntomas depresivos). En los estudios se encontró que había una frecuencia superior a la encontrada en el grupo placebo, de ideación suicida, sin que esto hubiera llevado en ningún caso a trastornos mayores o suicidio. La seguridad en términos de la frecuencia y facilidad de control de los efectos observados es muy satisfactoria, aunque se evalúan cuidadosamente estos efectos sobre el ánimo y en particular la ideación suicida. Hay varios estudios en curso y no sólo se evalúan estos efectos mediante reanálisis en los pacientes ya expuestos sino prospectivamente y de manera explícita en los pacientes de los estudios en conducción.

Como un resultado de los efectos encontrados por el bloqueo selectivo de los receptores CB1 para endocannabinoides, se ha propuesto un nuevo signo vital, el *perímetro abdominal*, que ha demostrado ser un excelente predictor de la presencia de grasa visceral y por ende de

riesgo cardiovascular. Si bien no hay un valor de punto de corte establecido para América Latina, hay propuestas para los Estados Unidos (PA <102 para hombres y < 88 para mujeres), Europa (<94 y <80), Asia (<90 y <80) y para Japón (<85 para hombres y <90 para mujeres). Para América Latina, y mientras se esperan los resultados de los estudios que se están llevando a cabo, se han propuesto los mismos límites que para Asia, (<90 para hombres y <80 para mujeres).

Bibliografía

1. **Davignon J.** Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; **109** (23 Suppl 1): III39-43.
2. **Wierzbicki AS, Mikhailidis DP, Reynolds TR.** Atorvastatin for acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; **286**: 532-5.
3. **Menys VC, Durrington PN.** Squalene synthase inhibitors. *Br J Pharmacol* 2003; **139**: 881-2.
4. **Miettinen TA, Gylling H.** Ineffective decrease of serum cholesterol by simvastatin in a subgroup of hypercholesterolemic coronary patients. *Atherosclerosis* 2002; **164**: 147-52.
5. **Naoumova RP, Marais AD, Mountney J, Firth JC, Rendell NB, Taylor GW, et al.** Plasma mevalonic acid, an index of cholesterol synthesis in vivo, and responsiveness to HMG-CoA reductase inhibitors in familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1996; **119**: 203-13.
6. **Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective studies collaboration.** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; **360**: 1903-13.
7. **Filozof C, Gonzalez C, Sereday M, Mazza C, Braguinsky J.** Obesity prevalence and trends in Latin- American countries. *Obes Rev* 2001; **2**: 99-106.
8. **James WP, Chunming C, Inoue S.** Appropriate Asian body mass indices?. *Obes Rev* 2002; **3**: 139.
9. **Examination committee of criteria for 'obesity disease' in Japan; Japan society for the study of obesity.** New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002; **66**: 987-92.
10. **Pi-Sunyer X, Després JP, Scheen A, Van Gaal L.** Improvement of metabolic parameters with rimonabant beyond the effect attributable to weight loss alone: pooled one-year data from the RIO (Rimonabant In Obesity and Related Metabolic Disorders) Program. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**(4 Suppl A): 362A.
11. **Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group.** Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; **295**: 761-75.
12. **Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, RIO-Europe Study Group.** Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; **365**: 1389-97.
13. **Després JP, Golay A, Sjostrom L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group.** Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2121-34.