

Tratamiento farmacológico de las dislipemias

I. López Rodríguez

Unidad de Atención Primaria de Begonte. Begonte. Lugo. España.

INTRODUCCIÓN

Cuando el tratamiento no farmacológico resulta insuficiente para el control de la dislipemia, se ha de indicar un tratamiento farmacológico siempre asociado a aquél (cuya observancia se ha de mantener a lo largo de la vida del individuo y siempre estimulando a su seguimiento)^{1,2}.

Sólo está indicado el tratamiento farmacológico ya de primera intención, junto a las medidas no farmacológicas en aquellos casos en los que se observe la existencia de una dislipemia familiar o de base genética.

Los objetivos a conseguir, por medio de la intervención con fármacos, son los siguientes^{1,2}:

1) Analizar la eficacia del tratamiento indicado para este fin sobre los niveles de colesterol total (CT), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y triglicéridos (TG).

2) Disminuir la incidencia de la enfermedad cardiovascular (ECV).

3) Modificar la mortalidad por ECV.

La decisión de iniciar el tratamiento farmacológico ha de estar basada en el acuerdo tácito con el paciente, a la luz de las pruebas disponibles sobre la conveniencia del mismo, teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios de los fármacos y la relación riesgo/beneficio. Se trata, en cualquier caso, de adoptar una estrategia personalizada, tomando en consideración todas aquellas características del individuo y de los fármacos a emplear que nosotros podamos controlar. La indicación del fármaco hipolipemiente debe centrarse en la fracción lipoproteica más alterada y que mayor riesgo vascular relativo suponga, todo ello en el contexto del riesgo global que presente el individuo. *El objetivo primario del tratamiento ha de ser siempre reducir el*

c-LDL que es lo que más ha demostrado disminuir nuevos episodios cardiovasculares, morbimortalidad cardiovascular y mortalidad total. Cuando se alcancen los objetivos de c-LDL, se deben controlar otros parámetros lipídicos como el c-HDL y los TG. La tabla 1 muestra las diferentes opciones de tratamiento para la dislipemia según el momento de intervención considerado y con los objetivos establecidos.

La dosis de partida del fármaco (o fármacos) a utilizar debe ser la *mínima indicada para la obtención de los objetivos propuestos*. En el caso de no lograr alcanzar los objetivos establecidos se debe titular la dosis hasta la máxima tolerada o bien combinar dos fármacos de mecanismo de acción diferente (ezetimiba, resinas, niacina, fibratos).

Los fármacos hipolipemiantes modifican la concentración plasmática de las lipoproteínas mediante diversos mecanismos de acción³: modificando su síntesis intrahepatocito, alterando su metabolismo intravascular o incrementando su eliminación. Desde un punto de vista práctico, disponemos de seis grupos de fármacos para el tratamiento de las dislipemias: los inhibidores de la 3-hidroxi 3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa o estatinas, los inhibidores de la absorción intestinal de colesterol (ezetimiba), las resinas de intercambio iónico, los fibratos, el ácido nicotínico y los ácidos grasos omega-3.

ESTATINAS

Son los fármacos hipocolesterolemiantes más potentes, los más utilizados en la práctica clínica y la opción terapéutica que más ha revolucionado la prevención cardiovascular³⁻⁵. Todas las estatinas actúan inhibiendo de forma competitiva la síntesis endógena del colesterol al inhibir la acción enzimática de la HMG-CoA reductasa. Dicha inhibición determina una reducción del *pool* intracelular de colesterol en el hepatocito, provocando un incremento en la actividad y expresión de los receptores para el c-LDL y, consecuentemente, un aumento en el catabolismo del c-LDL. Simultáneamente a los descensos en la concentración plasmática del c-LDL se observan descensos de los TG e incremento en la concentración plasmática del

Correspondencia: I. López Rodríguez.
Unidad de Atención Primaria de Begonte.
Campo San Lázaro, s/n.
27373 Begonte. Lugo. España.
Correo electrónico: ilopezr@medynet.com

Tabla 1. Opciones terapéuticas en las dislipemias

Tipo de dislipemia	Fracción lipídica	Tratamiento inicial	Tratamiento adicional
Dislipemia mixta	CT > 200 mg/dl c-LDL ↑ c-HDL < o ≥ 40 mg/dl Triglicéridos > 200 mg/dl	Bajar peso ↑ ejercicio No fumar No tomar alcohol Control de la DM Cambio estilo de vida	Estatinas Ezetimiba Resinas Fibratos Ácidos grasos ω-3 Niacina
Hipercolesterolemia	CT > 200 mg/dl c-LDL ↑ c-HDL ≥ 40 mg/dl Triglicéridos < 200 mg/dl	Bajar peso ↑ ejercicio No fumar Cambio estilo de vida	Estatinas Ezetimiba Resinas Fibratos Niacina
-	CT > 200 mg/dl c-LDL ↑ c-HDL < 40 mg/dl Triglicéridos < 200 mg/dl		Estatinas Ezetimiba Resinas Fibratos Niacina
Hipoalfalipoproteinemia	c-HDL < 40 mg/dl c-LDL en objetivo	↑ ejercicio No fumar	Fibratos Niacina
Hipertrigliceridemia	Triglicéridos > 200 mg/dl CT < 200 mg/dl c-LDL en objetivo	Bajar peso ↑ ejercicio No fumar No tomar alcohol Control de la DM Cambio estilo de vida	Fibratos Ácidos grasos ω-3 Niacina

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DM: diabetes mellitus.

c-HDL en función de la dosis utilizada. El descenso de los TG es tanto más notorio cuanto más alta sea la concentración basal de los mismos, y dicho efecto parece estar en relación con la potencia hipolipemiente. Sin embargo, las estatinas no son los fármacos de elección ante una hipertrigliceridemia aislada.

Todas las moléculas que constituyen este grupo han demostrado ser eficaces en la prevención de la ECV⁶⁻¹⁰, por lo que elegir una u otra va a depender fundamentalmente de la capacidad intrínseca, o su potencia relativa, para disminuir la concentración del c-LDL. La magnitud del efecto indicado varía entre el 20 y el 55%, según el tipo de estatina y la dosis máxima administrada de las comercializadas en España (tabla 2)⁷⁻¹³.

La eficacia de reducción del c-LDL con la administración de estatinas sigue una relación logarítmica lineal, de forma que la concentración de c-LDL disminuye entre un 6 y un 8% adicional por cada duplicación de dosis. Todas

las estatinas, excepto la fluvastatina 80 mg de liberación prolongada (prolib), se comercializan en un rango de dosis que permite su titulación, pudiéndose aumentar entre 2 y 8 veces la menor dosis disponible^{11,12}.

Las estatinas son fármacos con un buen perfil de seguridad^{5,6}, habiéndose descrito pocos efectos secundarios, entre los que destacan los trastornos gastrointestinales, erupciones cutáneas, cefalea, insomnio, elevación de las transaminasas, elevación de la creatinina (CK) y dolores musculares. Los efectos secundarios de las estatinas son dosis dependientes, siendo más frecuentes y más graves con las dosis más altas de éstas.

La elevación de las transaminasas se observa en menos del 1% y no necesariamente indica enfermedad hepática secundaria a su empleo, sino que parece venir derivada de la propia modificación lipídica en el entorno del hepatocito. Cuando dicha elevación supera tres veces su valor máximo de normalidad obliga a suspender el tratamiento.

Tabla 2. Descensos porcentuales de la concentración de c-LDL por tipo de estatina y dosis

Estatina	Reducción de la concentración de c-LDL						
	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%	55-60%
Pravastatina*	10 mg	20 mg	40 mg				
Fluvastatina	20 mg	40 mg	80 mg				
Lovastatina	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg			
Simvastatina		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg		
Atorvastatina			10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Rosuvastatina*				5 mg	10 mg	20 mg	40 mg**

*Estatinas hidrosolubles. **Dosis no comercializada en España.

Modificada de Mahley y Bersot¹³.

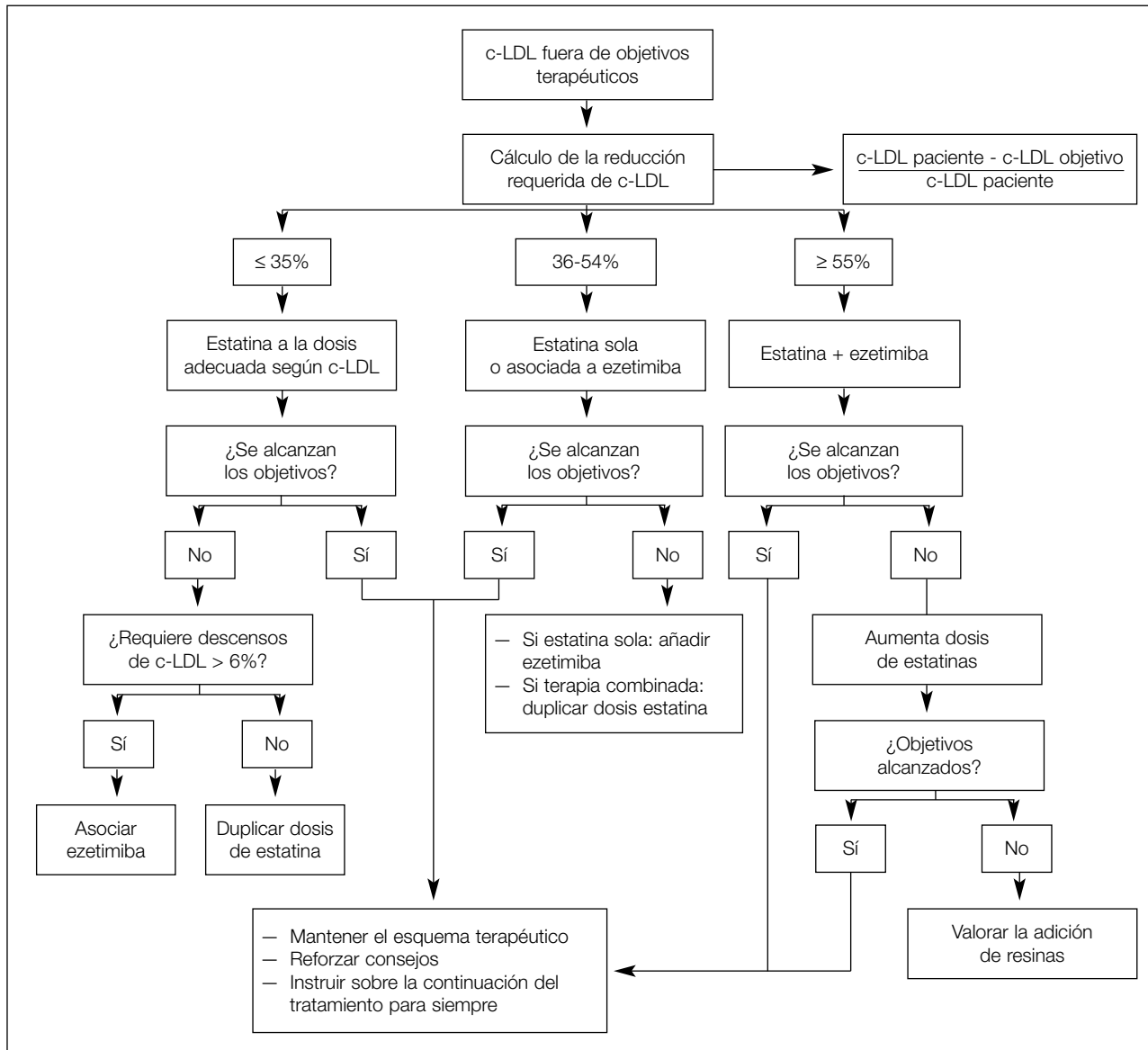


Figura 1. Algoritmo del manejo terapéutico de la dislipemia. c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

El cuadro clínico de rabdomiólisis es muy raro, siendo más frecuente observar elevaciones ligeras de la creatinofosfocinasa. Las variaciones de esta enzima (en su gran mayoría procedentes del músculo esquelético) no se correlacionan con clínica de mialgia, pudiendo ésta manifestarse ante cifras normales de CK. El aumento de CK sólo requerirá la suspensión del fármaco cuando supere en más de 10 veces el valor máximo del rango normal.

Conocer la concentración basal del c-LDL, la potencia de reducción de cada estatina y la limitación que tienen todas al ser tituladas va a permitir elegir la estrategia del tratamiento más oportuno para alcanzar el objetivo terapéutico en cada paciente (fig. 1). Una forma fácil y rápida para conocer el porcentaje de reducción necesario, elegir la terapia más adecuada con la potencia suficiente (monoterapia o terapia combinada de estatinas y ezetimi-

ba) para conseguir los objetivos de c-LDL es el empleo de la Tabla de Masana (tabla 3)¹⁴.

Estos fármacos se administrarán por la noche, antes de acostarse, ya que la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa es mayor durante la noche y de esta forma coincidirán en el tiempo la máxima concentración plasmática de la estatina con el mayor *pool* circulante de colesterol plasmático. Hay acuerdo unánime en que el tratamiento debe iniciarse precozmente y que su acción ha de verse potenciada y complementada con el correcto control de todos los factores de riesgo cardiovascular (RCV).

Si bien el objetivo terapéutico a alcanzar viene definido por las distintas guías de práctica clínica (en base al nivel de RCV global del individuo)^{1,2,7}, las evidencias científicas disponibles señalan que no hay un umbral mínimo de c-LDL a partir del cual su disminución no se asocie a bene-

Tabla 3. Planificación del tratamiento de la hipercolesterolemia orientada a la consecución de objetivos.

LDL INICIAL mg/d (mmol/l)	% RED LDL < 130 (3,37)	% RED LDL < 100 (2,59)	% RED LDL < 70 (1,81)	S20	S40	S80	P40	L40	L80	F80	A10	A20	A40	A80	S10 + EZ	S20 + EZ	S40 + EZ	S80 + EZ	P20 + EZ	P40 + EZ	L20 + EZ	L40 + EZ	L80 + EZ	F80 + EZ	A10 + EZ	A20 + EZ	A40 + EZ	A80 + EZ
300 (7,77)	57	67	77																									
295 (7,64)	56	66	76																									
290 (7,51)	55	65	76																									
285 (7,38)	54	65	75																									
280 (7,25)	53	64	75																									
275 (7,12)	53	64	74																									
270 (6,99)	52	63	74																									
265 (6,86)	51	62	73																									
260 (6,73)	50	61	73																									
255 (6,6)	49	61	72																									
250 (6,47)	48	60	72																									
245 (6,34)	47	59	71																									
240 (6,22)	46	58	71																									
235 (6,09)	45	57	70																									
230 (5,96)	43	56	69																									
225 (5,83)	42	55	69																									
220 (5,7)	41	54	68																									
215 (5,57)	39	53	67																									
210 (5,44)	38	52	67																									
205 (5,31)	37	51	66																									
200 (5,18)	35	50	65																									
195 (5,05)	33	49	64																									
190 (4,92)	31	47	63																									
185 (4,79)	30	46	62																									
180 (4,66)	28	44	61																									
175 (4,53)	26	43	60																									
170 (4,4)	24	41	59																									
165 (4,27)	21	39	57																									
160 (4,14)	19	37	56																									
155 (4,01)	16	35	55																									
150 (3,88)	13	33	53																									
145 (3,75)	10	31	52																									
140 (3,62)	7	29	50																									
135 (3,5)	4	26	48																									
130 (3,37)		23	46																									
125 (3,24)		20	44																									
120 (3,11)		17	42																									
115 (2,98)		13	39																									
110 (2,85)		9	36																									
105 (2,72)		5	33																									

Tomada de Masana L, Plana N¹⁴.

ficio adicional en términos de prevención de la ECV^{8-11,13}. En este sentido, cabe citar que por cada descenso del c-LDL de aproximadamente 1 mg/dl se obtiene una reducción de episodios cardiovasculares del 1%. Junto a esto, cabe señalar que el *Heart Protection Study* (HPS) puso de manifiesto que todos los pacientes a los que se reduce la concentración plasmática de c-LDL obtienen beneficio derivado del tratamiento con una estatina, independientemente del c-LDL basal¹⁵.

Muy recientemente se ha corroborado que las estatinas tienen también beneficios incontrovertibles en la prevención primaria de la ECV (en aquellos individuos con elevado RCV pero sin evidencia de ECV)¹⁰: mejoran la supervivencia y reducen el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular o neurovascular mayor. En este contexto, no se observaron diferencias de efecto subgrupos de población (edad, sexo, diabéticos). Las estatinas son los fármacos de elección en prevención primaria en aquellos pacientes que estén en una situación de alto RCV.

Algo similar sucede para el caso de los pacientes con diabetes mellitus, sin que admita discusión¹¹: dada la magnitud del efecto observado, que depende fundamentalmente del descenso del c-LDL, el tratamiento con estatinas es una opción de clara indicación en todo paciente con diabetes mellitus, independientemente del tipo de ECV que haya desarrollado (si ha sido el caso) y del perfil lipídico que presente, debido a que los pacientes diabéticos están considerados como pacientes de alto riesgo con objetivos de prevención secundaria, y por lo tanto, los objetivos de c-LDL son los mismos que para pacientes coronarios. Alcanzar los objetivos en estos pacientes, al igual que en pacientes coronarios, es lo fundamental dado el beneficio que ello va a suponer, y para ello, la primera opción terapéutica son las estatinas.

Las estatinas son, por lo tanto, los fármacos de elección para alcanzar objetivos de c-LDL y se debe tratar de forma agresiva con estos fármacos hasta tener al paciente controlado².

En el caso de que el paciente presentara una intolerancia a una estatina procede intentarlo con alguna otra molécula dentro del mismo grupo terapéutico antes de descartar su empleo, algo que resulta de especial importancia en los supuestos de prevención secundaria (a la luz de lo referido en diversos ensayos clínicos y los correspondientes estudios estadísticos sobre los mismos)^{2,8,9}.

En caso de no poder utilizar estatinas para un paciente en concreto, entonces se debe optar por cualquiera de las demás opciones farmacológicas de indicación en tal supuesto, siendo de elección ezetimiba en monoterapia. Otras alternativas a las estatinas son las resinas y la niacina en monoterapia².

Cuando con las estatinas a las dosis máximas toleradas por el paciente no conseguimos los objetivos de control de c-LDL, debemos utilizar terapia combinada, siendo de elección la combinación de estatinas y ezetimiba (fig. 1). Otras asociaciones alternativas son la combinación de estatinas y niacina o estatinas y resinas.

Sin embargo, a la hora de asociar estatinas y fibratos y de actuar ante otras potenciales interacciones se han de tener en cuenta algunas situaciones³:

1) Confirmar que la función tiroidea y la función renal son normales.

2) Asegurarse de que no existen potenciales interacciones que incrementen los niveles plasmáticos de cualquiera de los hipolipemiantes.

3) Es recomendable empezar por dosis de estatina intermedias, para luego ir aumentando según se precise (siempre con seguimiento estricto de la situación clínica y variables bioquímicas del paciente).

4) Adiestrar al paciente en el reconocimiento de síntomas relacionados con afectación muscular (dolor, aumento de la sensibilidad, pigmento en la orina, etc.).

5) Aconsejable disponer de una cifra de CK previa al inicio del tratamiento (que se ha de repetir si hay clínica o datos de miopatía).

6) Ante la existencia de datos de afectación muscular, con o sin miopatía, hay que descartar factores causales (tales como el ejercicio o trabajo intenso) y procedería indicar restricción del ejercicio.

7) Interrumpir el tratamiento si la CK se eleva más de 10 veces sobre el valor superior de la normalidad (indicado por el laboratorio) o si aparecen datos de afectación muscular. El tratamiento se reiniciaría tras la normalización de los síntomas y signos y se indicaría una dosis más baja de la estatina o de ambos fármacos.

8) En caso de que la posible afectación o la elevación de la CK no supongan más que un grado moderado de repercusión del tratamiento hay que establecer un seguimiento estricto de las variables clínicas y bioquímicas del paciente, hasta la normalización o hasta que se agrave el problema (con lo que sería de indicación lo apuntado anteriormente).

9) Si se indica una estatina concomitantemente con ciclosporina hay que recurrir a las dosis más bajas de aquella (la *Food and Drug Administration* [FDA] aconseja las siguientes dosis: 10-20 mg para lovastatina y pravastatina, 5 mg para rosuvastatina y 5-10 mg para simvastatina).

10) Debe evitarse el uso conjunto de estatinas y antibióticos macrólidos, especialmente en aquellos que tengan insuficiencia renal o que sigan tratamiento con algún otro fármaco que potencie el riesgo de miopatía. En el caso de no poder evitar la prescripción de un macrólido, es aconsejable interrumpir transitoriamente la estatina o disminuir la dosis de la misma. Si el tratamiento conjunto hubiere de seguir por largo tiempo, entonces procedería indicar pravastatina o fluvastatina.

11) Si se requiere la administración conjunta de antifúngicos sistémicos del grupo de los azoles (ketoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol) en dosis de 200 o más mg al día, entonces procede interrumpir transitoriamente la estatina o cambiar a pravastatina.

12) Aquellos pacientes que sigan tratamiento con una estatina que se metabolice por la vía de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 han de limitar el consumo de pomelo o su zumo (máximo media pieza al día).

Tabla 4. Efectos sobre el perfil lipídico de los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de las dislipemias, tanto en monoterapia como en asociación

Grupos farmacológicos	c-LDL	c-HDL	Triglicéridos
Estatinas	↓ 20%-65%*	↑ 5%-15%	↓ 10%-24%
Ezetimiba	↓ 7%-20%	= o ↑ 2%-3%	↓ 6%-11%
Resinas	↓ 20%-25%	↑ 3%-5%	= o ↑ 10%
Fibratos	↓ 5%-20%	↑ 10%-25%	↓ 30%-50%
Niacina	↓ 5%-25%	↑ 15%-35%	↓ 20%-50%
Ácidos grasos ω -3	=	↑ 5%-13%	↓ 28%-45%
Combinaciones			
Estatina + ezetimiba	↓ 35%-80%*	↑ 10%-15%	↓ 30%-35%
Estatina + fenofibrato	↓ 40%-45%	↑ 15%-20%	↓ 50%-55%
Estatina + niacina	↓ 45%-50%	↑ 30%-35%	↓ 45%-50%

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

*Con dosis de estatinas no comercializadas en España.

13) Si el paciente sigue tratamiento con bloqueadores del calcio no dihidropiridínicos (diltiazem, verapamilo) y se ha de indicar una estatina al mismo tiempo, procede optar por la dosis más baja y aumentarla si procede, bajo vigilancia del paciente por riesgo de miopatía. Es igualmente pertinente, en tal supuesto, optar por pravastatina o fluvastatina.

14) Considerar la opción de interrumpir el tratamiento con estatinas si el paciente ha de someterse a cirugía (factor de riesgo para el desarrollo de miopatía) hasta su recuperación.

EZETIMIBA

Es un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol, tanto del que procede de la vía biliar como del que proviene de la ingesta alimenticia; no afecta a la absorción de TG, ácidos grasos, ácidos biliares y vitaminas liposolubles (a diferencia de lo que ocurre con los inhibidores de la lipasa pancreática y las resinas)¹⁶.

Actúa en la superficie del enterocito, donde inhibe un transportador específico de colesterol, la proteína NPC1L1. Sus efectos en las distintas fracciones lipídicas quedan reflejados en la tabla 4¹⁶⁻¹⁹.

A la hora de considerar esta opción terapéutica conviene tener en cuenta que la asociación de ezetimiba con estatinas inhibe simultáneamente la dos vías del colesterol y actúa de forma sinérgica para reducir el CT y el c-LDL. El uso de esta asociación se basa en los mecanismos de acción distintos y complementarios de ambos fármacos. Mientras las estatinas inhiben la síntesis de colesterol a nivel hepático, la ezetimiba inhibe de forma selectiva la absorción intestinal del colesterol. Cuando se bloquea la síntesis de colesterol mediante estatinas el organismo tiende a compensar este déficit aumentando su absorción, por lo que la asociación de ezetimiba a un tratamiento previo con estatinas tiende a evitar esta compensación y produce una reducción adicional y sinérgica del colesterol.

Ezetimiba en primer lugar está indicada en aquellos pacientes coronarios y diabéticos que no alcanzan los objetivos

que marcan las guías con las estatinas. Al actuar sobre las dos fuentes se alcanzan reducciones de c-LDL mayores que si triplicamos la dosis de estatinas, sobre todo en pacientes poco respondedores a las estatinas en los que se observa una mayor absorción intestinal. En un segundo término y excepcionalmente, está indicada en aquellos pacientes que no toleran las estatinas. También está indicada en la hipercolesterolemia familiar heterocigota y en las dislipemias mixtas, siempre que los TG < 350 mg/dl. Recientemente se ha aprobado la aportación reducida (punto negro) para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Asociada a estatinas logra un descenso adicional del 18-25% para cada dosis de estatina. Se puede asociar a cualquier estatina y a cualquier dosis de éstas. De forma general, puede afirmarse que asociando ezetimiba con una estatina se reducen más los niveles de LDL que doblando la dosis de estatina y más pacientes alcanzan los objetivos que con las estatinas en monoterapia.

La dosis diaria recomendada es de 10 mg y su absorción no se ve afectada por la ingesta de alimentos. En monoterapia se puede administrar a cualquier hora del día a diferencia de las estatinas, obteniéndose una reducción de c-LDL del 16-20%, un descenso de TG del 2-5% y un ligero aumento del c-HDL del 1-5%. Asociada a una estatina (recomendándose que ambos fármacos se administren a la misma hora) puede lograr reducciones del 35-80% de c-LDL¹⁴ reducciones del 30-35% de TG e incrementos del 10-15% de c-HDL con mínimos efectos adversos. Ezetimiba tiene un excelente perfil de seguridad y un escaso número de interacciones farmacológicas al no metabolizarse por el citocromo P450¹⁷⁻²⁰. Esta combinación tiene un patrón de efectos colaterales dependiente básicamente de la dosis de la estatina utilizada, sin que la asociación de ezetimiba agregue algún riesgo adicional significativo. Sí se ha observado que produce una disminución en la absorción de esteroides de origen vegetal, si bien dicho efecto es de significado clínico incierto²¹.

Ezetimiba ha demostrado reducir de manera importante el c-LDL en pacientes que no pueden tomar estatinas o en combinación con las mismas o cualquier otro fármaco

hipolipemiente² (aspecto sobre el que insistiremos más adelante). El estudio SANDS²² demuestra que en el tratamiento intensivo para alcanzar cifras de c-LDL < 70 mg/dl (tanto con estatinas en monoterapia como con ezetimiba + estatinas) se observa una regresión de placa significativa vs los tratamientos no intensivos con estatinas donde los pacientes quedaban con un c-LDL en torno a 100 mg/dl y donde se observó progresión de placa. Ello refuerza la importancia de reducir los niveles de c-LDL en pacientes de alto riesgo y que el c-LDL cuanto más bajo mejor. El estudio SEAS²³ es el primer estudio con ezetimiba donde se observa una reducción adicional (21%) de eventos isquémicos vs el brazo tratado con estatinas en monoterapia. Todos estos datos positivos podrían verse reforzados con el estudio IMPROVE-IT diseñado para valorar la efectividad CV en cuanto a morbilidad de coadministrar ezetimiba a simvastatina 40 vs simvastatina 40 mg en monoterapia, con más de 21.000 pacientes incluidos y que se espera para 2012.

Además de la reducción del CT y el c-LDL de forma consistente, la terapia combinada de estatina/ezetimiba ha demostrado reducir los TG y la proteína C reactiva, a la vez que produce un pequeño incremento en el c-HDL de forma similar al efecto que se obtiene con estatinas en dosis altas, contribuyendo a mejorar sensiblemente el RCV de los pacientes con hiperlipemia.

RESINAS DE INTERCAMBIO IÓNICO

Estos fármacos actúan uniéndose a los ácidos biliares en el intestino delgado, evitando su reabsorción y facilitando así su eliminación por vía fecal. Esta interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares determina un aumento en la utilización del colesterol por el hepatocito, lo que conlleva la disminución del *pool* de colesterol intrahepático y, de forma secundaria, un incremento de la expresión de los receptores de c-LDL, lo que redunda en una disminución del c-LDL circulante^{3,24}.

Actualmente hay dos agentes farmacológicos comercializados, la colestiramina (cuya dosis media es de 4 g/día) y el colestipol (cuya dosis media es de 5 g/día), que si bien difieren en su estructura, son análogos en su mecanismo de acción y en los efectos sobre el perfil lipídico (tabla 4).

La experiencia clínica con las resinas de intercambio iónico es amplia, habiendo mostrado beneficios clínicos en términos de reducción de morbilidad cardiovascular y de capacidad de inducir regresión de las lesiones ateromatosas^{3,25}.

A pesar de que estos fármacos no se absorben (y por tanto no pasan a la circulación sistémica), los efectos adversos son predominantemente una mala tolerancia digestiva en forma de estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, flatulencia o epigastralgias que con cierta frecuencia originan el abandono del tratamiento por parte del paciente²⁵.

Estos fármacos pueden interferir con la absorción de otros principios activos como la digoxina, diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, hormonas tiroideas, pero

sobre todo de las vitaminas liposolubles y el ácido fólico. Para evitarlo se debe recomendar al paciente que separe la toma de otro fármaco (una hora antes o cuatro horas después) de la administración de la resina²⁴⁻²⁶.

Su presentación galénica en forma de polvo hace necesaria su disolución en agua o zumos, siendo su palatabilidad y consistencia desagradables para el paciente, lo que dificulta el cumplimiento del tratamiento.

Consejos a la hora de su manejo (para reducir al mínimo sus efectos secundarios)²¹:

1) Aconsejar a los pacientes que mantengan una elevada ingesta hídrica.

2) Vigilar la presencia de estreñimiento (muy útil la adición de *psyllium*, que aparte de mejorar el hábito intestinal refuerza la acción hipolipemiente de las resinas).

3) Algunos fármacos pueden ver disminuida su absorción por la interacción con colestiramina o colestipol (por ejemplo, la hormona tiroidea, los diuréticos tiazídicos y los anticoagulantes orales).

FIBRATOS

Son fármacos derivados del ácido cloro-fenoxi-isobutírico, siendo en la actualidad el fenofibrato y el gemfibrozilo los más utilizados en nuestro país. Sus efectos están mediados por la activación de los receptores celulares, factores de transcripción PPAR α (receptores activados por proliferadores de peroxisomas), que actúan estimulando o inhibiendo diversos genes: activan el de la lipoproteinlipasa (LPL), el de la apolipoproteína A-I (ApoA-I) y ApoA-II, e inhiben el de la ApoC-III, todo lo cual conllevaría un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico (tabla 4). También controlan genes que participan en la beta-oxidación de los ácidos grasos^{27,28}.

Su acción hipolipemiente principal tiene lugar a nivel periférico, acelerando el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG al activar la LPL, enzima clave en el metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), traducándose en un marcado descenso de la concentración de TG. Todas estas acciones condicionan el efecto beneficioso sobre las alteraciones lipídicas relacionadas con la dislipemia aterogénica presente en la diabetes mellitus y el síndrome metabólico (caracterizada por un aumento de los ácidos grasos libres, aumento de los TG, descenso del c-HDL y aumento de partículas c-LDL pequeñas y densas).

Se consideran los fármacos más efectivos para disminuir los TG plasmáticos, consiguiendo reducciones del orden del 50% en función de la trigliceridemia basal²⁷.

Las indicaciones principales para tratamiento con un fibrato son las siguientes^{2,27,28}:

- 1) Concentraciones séricas de TG mayores de 1.000 mg/dl.
- 2) Afectación aterosclerótica por partículas remanentes.
- 3) Bajas concentraciones de c-HDL.
- 4) Tratamiento combinado en las hiperlipemias.

La efectividad de los fibratos, en lo concerniente a la ECV, sigue estando cuestionada, motivo por el cual son siempre una opción secundaria a las estatinas^{2,27-29}.

El fenofibrato puede resultar de mayor utilidad que el gemfibrozilo para obtener un descenso adecuado del c-LDL. En cualquier caso, ambos son una opción de segundo nivel para los supuestos clínicos de hipertrigliceridemia o para un c-HDL anormalmente bajo (sin otras variables de dislipemia acompañantes)².

A la hora de elegir un fibrato como tratamiento adyuvante, en el momento de la prescripción es importante tener en cuenta que el gemfibrozilo inhibe la glucuronidación de las estatinas, con el consiguiente aumento de sus concentraciones plasmáticas y una mayor probabilidad de aparición de efectos adversos, muy especialmente de rabdomiólisis. En cambio, el fenofibrato no presenta ninguna interacción significativa con las estatinas y no incrementa el riesgo de hepatotoxicidad ni de miotoxicidad, por lo que será el fibrato de elección en la práctica clínica, cuando esté indicado instaurar la terapia combinada con estatinas. Es recomendable en estas situaciones administrarlos en tomas separadas 12 horas, las estatinas por la noche y los fibratos por la mañana. El paciente deberá estar instruido sobre los síntomas de una posible miopatía^{2,28,30}.

NIACINA

También denominada ácido nicotínico y vitamina B₃, es un importante precursor de un grupo de coenzimas que participan en la glucólisis, el metabolismo mitocondrial y otras vías metabólicas importantes relacionadas con el metabolismo lipídico.

Es un agente hipolipemiante eficaz, por su efecto global sobre el perfil lipídico, al descender el c-LDL y los TG y ser el fármaco que más eleva el c-HDL (tabla 4) y el único que modifica la concentración de lipoproteína (a)^{2,21,31-33}.

El ácido nicotínico ha demostrado ser más efectivo en la prevención de la ECV cuando se combina con otros fármacos, tales como las resinas o los fibratos. Cuando se combina con una estatina, además de disminuir adicionalmente el c-LDL y normalizar otras fracciones lipídicas, proporciona un beneficio clínico en la enfermedad cardiovascular y retrasa la progresión de la arterioesclerosis como se ha demostrado en los estudios HATS (*HDL-Atherosclerosis Treatment Study*) y ARBITER (*Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol*) 2 y 3. Los efectos de tal combinación incluyen: reducción de la cifra de TG, elevación de la cifra de c-HDL y disminución de las partículas remanentes³.

El principal efecto secundario del ácido nicotínico y que ha limitado en gran medida su uso clínico es la aparición de sofocos en forma de un enrojecimiento de la piel acompañado de sensación de calor y prurito en la parte de la cara, la parte alta del tórax y el cuello. Los sofocos están mediados por las prostaglandinas, en particular la prostaglandina D₂; si bien no suponen un riesgo para la salud del paciente, por la incomodidad que provocan son una causa frecuente de interrupción del tratamiento^{3,31,33}. Para intentar solucionar este efecto adverso se han formulado preparados de ácido nicotínico de liberación prolongada al que recientemente se ha asociado a laropirant, un anta-

gonista altamente selectivo y potente de DP1 que bloquea la unión de prostaglandinas G₂. Su administración conjunta muestra los efectos de modificación del perfil lipídico esperados, al tiempo que disminuye de forma muy prometedora la magnitud del *flushing* (< 30% de los pacientes) y mejora el nivel de adherencia al tratamiento²⁷⁻³⁴.

Sin embargo, puede tener otros efectos adversos añadidos a los de la niacina de liberación prolongada como aumento de la glucosa, el picor y elevación del ácido úrico. Laropirant ya está comercializada en España.

Son contraindicaciones para el uso de niacina las siguientes²¹:

- 1) Enfermedad hepática grave.
- 2) Gota (grave).
- 3) Dispepsia ulcerosa.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Son componentes naturales de la dieta; se encuentran fundamentalmente en los alimentos de origen marino como la caballa, el salmónete, la sardina, el salmón, el atún, la anchoa y el pescado blanco. También se hallan disponibles en preparación farmacéutica cuando se precisan dosis elevadas (3-5 g/día)³⁵.

A dosis de 1 g/día en pacientes con infarto de miocardio reciente han demostrado disminuir la morbimortalidad un 20% (valorada como muerte de causa cardiovascular, infarto no mortal e ictus no mortal)^{36,37}.

Con dosis superiores, de 3 a 5 g/día, reducen los TG a través de la supresión de la lipogénesis hepática. Generalmente son bien tolerados y presentan un adecuado perfil de seguridad³⁷.

OTROS TRATAMIENTOS

Incrementar el consumo de fibra, por medio de suplementos de fibra soluble, así como con la ingesta de fruta y vegetales, determina un descenso del colesterol del 5 al 10%³.

También el aceite de oliva parece tener efectos beneficiosos en la prevención de la ECV^{3,38}.

Los esteroides vegetales revisten igualmente utilidad clínica en el manejo de la dislipemia, al inhibir la absorción intestinal de colesterol³.

En pacientes con hipercolesterolemia grave puede ser necesario recurrir al empleo de aféresis con dextran sulfato, para quelar las lipoproteínas que contienen ApoB³.

TRATAMIENTOS COMBINADOS

Diferentes guías europeas y americanas recomiendan la terapia combinada de fármacos hipolipemiantes en pacientes de alto RCV que presentan concentraciones muy elevadas de c-LDL, como es el caso de la hipercolesterolemia familiar, o bien una dislipemia mixta y tríada aterogénica, como sucede en la hiperlipemia familiar combinada o la dislipemia de la diabetes mellitus o del síndrome metabólico.

Del mismo modo, ésta puede resultar una forma de intervención farmacológica de obligada observancia pa-

ra aquellos casos en los que no se alcanzan objetivos de c-LDL.

En este sentido, los efectos en el perfil lipídico de diversas asociaciones farmacológicas quedan reflejados en la tabla 4.

Al respecto, la potencia de acción de las estatinas puede ser incrementada por medio de fármacos activos en el tracto gastrointestinal, es decir, ezetimiba o resinas. Y cuando la opción de asociación sea una estatina con un fibrato ha de optarse por el fenofibrato, ya que éste no afecta a la glucoronidación de la estatina, circunstancia que sí se produce con el gemfibrozilo²¹.

Un estudio en pacientes de muy alto riesgo con un episodio coronario reciente demostró que la estrategia de cambio a ezetimiba/simvastatina 10/40 mg resulta más eficaz en lo que se refiere a mejorar el perfil lipídico (en todas sus variables: c-LDL, CT, c-HDL, colesterol no-HDL, c-LDL/c-HDL, CT/c-HDL y ApoB) que la duplicación de la dosis de una estatina de potencia baja, intermedia y alta en monoterapia³⁹. El efecto hipolipemiente beneficioso que supuso la indicación de ezetimiba/simvastatina 10/40 mg se observó incluso al compararlo con los regímenes de estatinas a dosis muy altas o máximas. Asimismo, en cada estrato de dosificación de las estatinas, las incidencias de efectos adversos con ezetimiba/simvastatina 10/40 mg fueron semejantes a las observadas con el ajuste de las estatinas^{39,40}.

BIBLIOGRAFÍA

- Guía para la prevención de la enfermedad coronaria. Internacional Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease and International Atherosclerosis Society. Barcelona: Prous Science S.A.U.; 2008.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Lipid management in adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2007.
- Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*. 1999; 341:498-511.
- Brown MS, Goldstein JL. A tribute to Akira Endo, discoverer of a "Penicillin" for cholesterol. *Atherosclerosis Suppl*. 2004;5:13-6.
- Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007; 370:1781-90.
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy. A systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114:2788-97.
- AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update: Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-72.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423. doi:10.1136/bmj.326.7404.1423.
- Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Tu JV, Eisenberg MJ, Humphries K, et al. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *CMAJ*. 2005;172:1187-94.
- Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376. doi:10.1136/bmj.b2376.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
- Nicholls SJ, Kalidindi S, Nissen SE. Reducción intensiva de los lípidos en el paciente cardiovascular: ¿A quién, cuánta reducción y por cuánto tiempo? *Curr Cardiovasc Risk Rep*. (edición en español). 2008;2:77-84.
- Mahley y Bersot. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw Hill; 2005.p.933-66.
- Masana L, Plana N. Planificación del tratamiento de la hipercolesterolemia orientada a la consecución de objetivos. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(3):108-10.
- 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.
- Sudhop T, Lutjohann D, Kodak A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*. 2002;106:1943-8.
- Jeu L, Cheng JW. Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol-absorption inhibitor. *Clin Ther*. 2003; 25:2352-87.
- Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2003;24:729-41.
- Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6:447-70.
- Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of Cancer Data from Three Ezetimibe Trials. *N Engl J Med*. 2008;359:1357-66.
- Fletcher B, Berra K, Ades P, Braun LT, Burke LE, Durstine JL, et al. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation*. 2005;112:3184-209.
- Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25): 2198-205. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org>
- Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. SEAS study. *N Engl J Med*. 2008;359:1343-56.
- Packard CJ, Shepherd J. The hepatobiliary axis and lipoprotein metabolism: effects of bile acid sequestrants and ileal bypass surgery. *J Lipid Res*. 1982;23:1081-98.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990;323:1289-98.
- The Pravastatin Multicenter Study Group II. Comparative efficacy and safety of pravastatin and cholestyramine alone and combined in patients with hypercholesterolemia. *Arch Intern Med*. 1993;153: 1321-9.
- Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ*. 2007;176:1113-20.
- Barter PJ, Rye KA. Cardioprotective properties of fibrates: which fibrate, which patients, what mechanism? *Circulation*. 2006;113: 1553-5.
- Barter P. Managing diabetic dyslipidaemia – beyond LDL-C, HDL-C and triglycerides. *Atheroscler. Suppl*. 2006;7:17-21.
- Davidson MH. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol*. 2002;90:50K-60K.
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: longterm benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1245-55.
- Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, Michalek JA, Maranian AM, Kolasa MW, et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med*. 2005;142:95-104.
- Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-Density Lipoprotein as a Therapeutic Target. A Systematic Review. *JAMA*. 2007;298:786-98.
- Maccubbin D, Koren MJ, Davidson M, Gavish D, Pasternak RC, Macdonell G, et al. Flushing profile of extended-release niacin/laropiprant versus gradually titrated niacin extended-release in patients with dyslipidemia with and without ischemic cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009;104:74-81.

35. Bays H. Clinical overview of omacor: A concentrated Formulation of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Cardiol.* 2006;98 Suppl 1:71-6.
36. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet.* 1999; 354:447-55.
37. Marchioli R, Schweigerb C, Tavazzic L, Valagussad F. Efficacy of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction: Results of GISSI-Prevenzione Trial. *Lipids.* 2001;36:S119-S26.
38. Hu FB. The Mediterranean diet and mortality – olive oil and beyond. *N Engl J Med.* 2003;348:2595-6.
39. Brudi P, Reckless JP, Henry DP, Pomykaj T, Lim ST, Massaad R, et al. Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared to doubling the dose of low-, medium- and high-potency statin monotherapy in patients with a recent coronary event. *Cardiology.* 2009; 113:89-97.
40. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin.* 2007;23: 2009-26.