

# Dislipidemias

*Pautas para su abordaje terapéutico*

El término dislipidemia indica una elevada concentración de lípidos en la sangre. Hay varias categorías de este trastorno, según los lípidos que estén alterados. Las dos formas más importantes son la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, aunque hay otras alteraciones que pueden ser frecuentes, como la hiperquilomicronemia o la disminución del colesterol HDL. En el presente trabajo se tratan las bases metabólicas de las dislipidemias y su abordaje terapéutico, ya sea a partir de los cambios en el estilo de vida o con un tratamiento farmacológico.



La dislipidemia está considerada como uno de los principales factores de riesgo de la cardiopatía coronaria, junto a la hipertensión y el hábito tabáquico. Sin embargo, hay otros factores de riesgo, que deben tenerse en cuenta (tabla 1).

Cuando hablamos de arteriosclerosis nos referimos a un proceso inflamatorio en el que interactúan, a través de moléculas de adhesión, citoquinas, quimioquinas

y factor protrombótico, muchas moléculas diferentes como las lipoproteínas, células del endotelio vascular, macrófagos, células del músculo liso, linfocitos T activados y plaquetas.

Clínicamente, la importancia de la inflamación en el proceso arteriosclerótico queda demostrada por el poder predictivo de la proteína C reactiva (PCR) en la predicción de futuros episodios coronarios.

**JOSÉ ANTONIO LOZANO**

FARMACÉUTICO COMUNITARIO. MÁSTER EN INFORMACIÓN Y CONSEJO SANITARIO EN LA OFICINA DE FARMACIA.



La arteriosclerosis es la causa subyacente a las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas, por lo que adquiere gran importancia tanto el control de lípidos plasmáticos como el diagnóstico global de riesgo. En este sentido, las evidencias epidemiológicas confirman completamente la teoría lipídica de la arteriosclerosis, cuya principal complicación clínica, la cardiopatía isquémica, es una de las principales causas de muerte en el mundo occidental. Junto al colesterol total, tanto los triglicéridos (TG) como los valores de HDL son factores independientes, de riesgo en el primer caso y de protección en el caso del HDL.

El riesgo asociado a unos determinados valores de colesterol se multiplica cuando coexisten otros factores de riesgo cardiovasculares que deben considerarse, como la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes, entre otros.

La prevalencia de dislipidemias en España es alta. En estudios realizados en varias comunidades autónomas se han obtenido colesterolemias superiores a 200 mg/dl en un 50% de los adultos, y mayores de 250 mg/dl en un 20%.

## Bases metabólicas de las dislipidemias

### Lípidos plasmáticos

En el torrente sanguíneo circulan cuatro tipos principales de lípidos: colesterol, ésteres de colesterol, TG y fosfolípidos. Dada la naturaleza hidrófuga de las grasas, es preciso un medio de transporte hasta los diferentes órganos, que son las lipoproteínas. Están compuestas por un núcleo que contiene TG y ésteres de colesterol, y una envoltura formada por colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas. Las apolipoproteínas sirven de interfase adicional entre el medio lipídico y acuoso, y participan como activadores o inhibidores de procesos enzimáticos del metabolismo de los lípidos.

Las lipoproteínas se clasifican en cinco clases, según su densidad tras un proceso de ultracentrifugado. Se diferencian, asimismo, en su origen, contenido lipídico y contenido de apolipoproteínas. Las características de cada una de ellas quedan expuestas en la tabla 2.

El colesterol es un componente esencial en todas las células de los mamíferos, sirve de precursor a las hormonas corticosteroides y a los ácidos biliares. Se sintetiza en la mayoría de los tejidos y especialmente

**Tabla 1. Factores mayores de riesgo en pacientes dislipidémicos**

FACTORES MAYORES DE RIESGO EN DISLIPIDEMIAS	
LDL alto	≥ 100, ≥ 130 o ≥ 160, según la categoría de riesgo
Tabaquismo	Consumo habitual de tabaco
Hipertensión arterial antihipertensivo	≥ 140/90 mmHg o estar en tratamiento
HDL bajo	≤ 40 mg/dl
Antecedentes familiares en parientes de primer grado	Historia familiar de patología cardiocoronaria prematura en varones < 55 años y mujeres < 65 años
Sexo	Masculino
Edad	Varones ≥ 45; mujeres ≥ 55 años

en hígado y mucosa intestinal, gracias a la acción de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG CoA) reductasa. Cuando las células lo acumulan en cantidades excesivas, una porción se esterifica con un ácido graso y el producto se almacena como éster de colesterol hasta su demanda. Hay una excreción hepática de colesterol al intestino, parte en forma de ácido biliar y parte directamente, que es reabsorbida en el intestino, pasando a sangre portal (circulación enterohepática).

Los TG son compuestos de glicerina unidos de forma covalente a tres cadenas de ácido grasos. Se almacenan en tejido adiposo y, cuando se necesita un aporte energético, experimentan lipólisis liberando ácidos grasos libres, que pasan a la circulación unidos a albúmina. Los ácidos grasos son transportados fundamentalmente al hígado, músculo y corazón. El hígado es también capaz de utilizarlos para sintetizar nuevos TG. Los ácidos grasos se diferencian entre sí por la longitud de su cadena y sus diferentes grados de saturación. Se distinguen dos tipos, ácidos grasos saturados y ácidos grasos poliinsaturados.

### Metabolismo lipídico

En el metabolismo lipídico se distinguen tres procesos fundamentales:

- *Transporte exógeno de lípidos.* Los lípidos de la dieta son hidrolizados en forma de ácidos grasos libres, mono y diglicéridos. En el enterocito son reesterificados formando TG, fosfolípidos y ésteres de colesterol. De allí, en forma de quilomicrones, pasan a linfa y sangre. En la circulación, parte de los TG son hidrolizados y ceden ácidos grasos a los tejidos periféricos. Así, estas lipoproteínas se transforman, pierden parte de su núcleo y Apo C de la superficie, que pasa a las HDL. La partícula residual, llamada remanente, es captada por el hígado.



**Tabla 2. Características de las principales lipoproteínas**

	DENOMINACION	ORIGEN	PRINCIPAL APO	PRINCIPALES LÍPIDOS TRANSPORTADOS
Quilomicrones		Intestino	B 48	TG exógenos
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad	Hígado	B 100	TG endógenos
IDL	Lipoproteína de densidad intermedia	VLDL	B 100 E	TG endógenos y colesterol esterificado
LDL	Lipoproteína de baja densidad	IDL	B 100	Colesterol esterificado
HDL	Lipoproteína de alta densidad	Tejidos	A1	Colesterol y fosfolípidos
Lp(a)		Hígado	B 100 (a)	Colesterol esterificado y fosfolípidos

- *Transporte endógeno de lípidos.* El hígado sintetiza colesterol y TG a partir de ácidos grasos. Ambos, unidos a Apo B 100 y C III, constituyen la parte fundamental de las VLDL. En el plasma pierden TG por acción de la lipoproteína lipasa (LPL) y Apo C, y se convierten en IDL. Parte de la IDL vuelve al hígado, y otra parte se transforma en LDL. Las LDL transportan la mayor parte del colesterol plasmático y son las que los transfieren a los tejidos, parte para ser utilizado y parte para ser almacenado como ésteres de colesterol.
- *Transporte inverso de colesterol.* El hígado y el intestino sintetizan lipoproteínas HDL nacientes, que durante la circulación captan el exceso de colesterol de los tejidos y de otras lipoproteínas hasta el hígado, de modo que permiten su metabolismo y eliminación por la vía biliar.

## Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de las dislipidemias se establecen en función de las cifras de LDL, y es más o menos agresivo en función de la existencia de otros factores de riesgo añadido. La primera recomendación terapéutica será siempre la modificación de los hábitos de vida, donde debemos incluir la dieta y la práctica de ejercicio físico. En el caso de la existencia de hipertrigliceridemia, ya sea aislada o asociada a hipercolesterolemia, se debe hacer énfasis en la dieta absolutamente exenta de alcohol y de bebidas azucaradas y en la necesidad indiscutible de perder peso; de modo que inicialmente no está indicada la instauración de tratamiento farmacológico si se trata de una hipertrigliceridemia aislada. En el caso de existir en el seno de una enfermedad sistémica como diabetes, los valores deseables de lípidos son los siguientes: CT < 200 mg/dl; TG < 150 mg/dl; LDL < 100 mg/dl, y HDL > 49 mg/dl.

Los fármacos de elección, en el caso de una hipertrigliceridemia aislada son los fibratos, que no ejercen una acción negativa sobre el control glucémico. Si hubiese una hiperlipemia mixta, con predominio de la elevación de colesterol, los fármacos de elección son las estatinas. Las resinas de intercambio incrementan los TG de las VLDL, por lo que están contraindicadas.

## CONSEJOS DESDE LA FARMACIA

### Papel del farmacéutico

El farmacéutico comunitario, además de hacer seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes dislipidémicos, tratará de inculcarles determinados preceptos de educación sanitaria para dar respuesta a las siguientes preguntas:

#### ¿Qué son los medicamentos para bajar el colesterol?

- Son los medicamentos que sirven para reducir los valores de colesterol en sangre.
- El colesterol es una sustancia grasa muy necesaria para el cuerpo porque se utiliza en la formación de hormonas y de tejidos. Sin embargo, cuando hay exceso, puede ser un problema para la salud muy importante.
- Para reducir los valores de colesterol es importante hacer ejercicio físico y llevar una dieta baja en grasas. En algunas personas estas medidas no son suficientes y por ello necesitan la ayuda de medicamentos.

#### ¿Cómo debo tomarlo?

- Las estatinas y los fibratos (si es una sola dosis) deben tomarse por la noche, porque es cuando la síntesis de colesterol es superior.
- La única estatina que debe tomarse con alimentos es la lovastatina, porque se absorbe mejor. En el resto de las estatinas su absorción no se ve alterada por la dieta.
- El único fibrato que debe tomarse 30 min antes de la cena o el desayuno (si son dos dosis al día) es el gemfibrozilo.
- Las resinas deben tomarse 15 min antes de las comidas.
- Cada forma debe acompañarse de, al menos, 150 ml de agua, zumo o leche.

#### Precauciones a considerar

- Algunos medicamentos para la dislipidemia causan dolor abdominal, por lo que es mejor tomarlo con las comidas (excepto resinas y gemfibrozilo).
- Las resinas producen con frecuencia estreñimiento. Beber agua, hacer ejercicio y comer frutas y verduras ayudará a combatirlo. Si no se resuelve, consultar con el médico. No se aconseja beber bebidas gaseosas, ya que con las resinas es frecuente la flatulencia.
- Si el paciente presenta rampas, dolores musculares, entumecimiento, cansancio o fiebre, acudir al médico.
- Hay que realizar los controles que aconseje el médico. ■



## Cambios en el estilo de vida

- Reducir la ingesta de grasas saturadas y de colesterol.
- Reducción de peso.
- Aumento de la actividad física.
- Abstinencia de tabaco.
- Consumo moderado de alcohol.
- Medidas dietéticas para reforzar la reducción de LDL, como ingesta de fibras solubles o consumir alimentos ricos en estanoles o esteroides vegetales. Los hidratos de carbono deben constituir el 50-60% de la dieta, en forma principalmente de hidratos complejos de absorción lenta. Las proteínas deben constituir el 15% de la ingesta total.
- Recomendaciones dietéticas para la prevención de la aterosclerosis en la población general.

### Dieta

Los pacientes con dislipidemia o hipercolesterolemia deben seguir una serie de pautas que se relacionan en la tabla 3.

### Cocinado

Hay que cocinar con poco aceite y evitar, en lo posible, los fritos y guisos. Preferiblemente consumir alimentos cocinados a la plancha o a la brasa. También es aconsejable retirar la grasa visible de la carne antes de cocinarla.

**Tabla 3. Pautas dietéticas de los pacientes con dislipidemias o hipercolesterolemia**

- Mantener una dieta variada, con abundancia de cereales, verduras y frutas
- Reducir el sobrepeso con una dieta baja en calorías
- Disminuir el consumo de carnes rojas, huevos (máximo 2 o 3 por semana), leche entera y derivados (helados, nata, mantequilla, yogures enteros, quesos grasos)
- Consumir preferentemente aceite de oliva y evitar los aceites de coco y palma, presentes frecuentemente en productos de bollería, fritos y precocinados
- Introducir asiduamente en la dieta los pescados blancos y, en especial, los azules (sardina, trucha, atún, caballa, salmón)
- Evitar el consumo de alcohol
- No fumar
- Hacer ejercicio físico de forma regular

### Frecuencia recomendada de carnes y aves

Consumir carnes rojas sólo dos días por semana, y pollo, pavo sin piel o conejo, 2-3 días por semana. La cantidad recomendada es no más de 200 g una sola vez por día.

### Alcohol

Es aceptable en los adultos hasta 2-3 vasitos de vino al día. Es desaconsejable en pacientes con sobrepeso, mujeres embarazadas y pacientes con hipertrigliceridemia.



## Tratamiento farmacológico

### Estatinas

El tratamiento de elección lo constituyen las estatinas.

Las estatinas inhiben la HMG-CoA y disminuyen, por tanto, su producción endógena. Se deben administrar por la noche, en la cena o al acostarse, excepto la atorvastatina, que puede administrarse a cualquier hora del día, además de ser la que más favorece un descenso de los TG, si hay trigliceridemia asociada. Esto es así, puesto que el colesterol ve incrementada su síntesis en las horas nocturnas. Hay que evitar la asociación de estatinas con fibratos,

básicamente a gemfibrocilo. En caso de ser necesario, se puede asociar pravastatina o fluvastatina, que son las que menos incrementan el riesgo de miopatía en asociación. Los efectos sobre los lípidos de prácticamente todas las estatinas son muy similares. Logran reducciones del colesterol total entre el 28-35%, de LDL, entre el 24-60%, y un discreto aumento de HDL entre el 5-15%. La reducción de los TG es de un 10-20%, según la dosis total de fármaco. La reducción del colesterol total y de LDL depende de la dosis, pero con una relación logarítmica se consiguen descensos significativamente mayo-

res por miligramo de fármaco si éste se administra a dosis bajas en lugar de a dosis altas. La potencia del preparado, a igual cantidad de fármaco sería:

Rosuvastatina > atorvastatina > simvastatina > pravastatina = lovastatina > fluvastatina. Estos preparados han demostrado una amplia gama de efectos beneficiosos sobre la función endotelial, mejora de vasodilatación, disminución de la proliferación de células musculares lisas, reducción de la oxidación de las LDL y de agregabilidad plaquetaria, mejora de la perfusión cardíaca, etc. Son fármacos extraordinariamente útiles. Los efectos



adversos más frecuentes son las molestias gastrointestinales, dolores musculares y la hepatitis (incidencia < 1%). Aunque no contraindica la reintroducción posterior del mismo fármaco o uno de su grupo, es conveniente la suspensión del tratamiento si la elevación de las transaminasas (< 5% de pacientes) supera tres veces su límite normal. Pero este hecho hace necesario un control de la función hepática durante el primer año de tratamiento. La miopatía, neuropatía y el exantema son poco frecuentes. Si aparecen síntomas de miopatía o elevación de CPK por encima de 10 veces los límites normales, se debe suspender el tratamiento. Son fármacos que interactúan con multitud de fármacos diferentes (los que se metabolizan a través del citocromo P450), como macrólidos, antifúngicos, ácido nicotínico, fibratos, ciclosporina, etc., lo que incrementa el riesgo de toxicidad hepática y miopatía. Son contraindicaciones formales para su uso la hepatopatía crónica activa y el embarazo.

### Fibratos

**Estimulan los receptores nucleares PPAR-gamma, y aumentan la oxidación de ácidos grasos en hígado y músculo, por lo que disminuyen la secreción hepática de lipoproteínas ricas en TG y aumentan la acción de la lipoproteinlipidasa muscular (LPL), lo que incrementa la lipólisis de VLDL.** Favorecen la betaoxidación de los ácidos grasos, de modo que disminuyen la síntesis de TG e incrementan la expresión de los genes de Apo A-I y Apo A-II (apoproteínas esenciales en las HDL). Todos presentan un poderoso efecto hipotrigliceridemiante, aunque el efecto hipocolesterolemiante es escaso y varía según el fibrato empleado. Como efectos adversos más frecuentes debemos citar las molestias gastrointestinales, coleditiasis, disfunción eréctil y

miositis en pacientes con insuficiencia renal crónica. Desplazan a los anticoagulantes orales en su unión a proteínas, por lo que incrementarían el riesgo de sangrado.

Tenemos disponibles el fenofibrato, bezafibrato y gemfibrozilo. Como ya hemos visto, la combinación con estatinas es de segunda elección, después de resinas y de ezetimibe, aunque no es así en el caso de hiperlipidemias combinadas, en las que es suficiente el uso exclusivo de una estatina. Hay que tener una precaución especial con el gemfibrozilo.

### Resinas de intercambio iónico

**Son compuestos insolubles y resistentes al ataque enzimático digestivo, por lo que se mantienen en el tracto gastrointestinal, quelan sales biliares y, a la larga, disminuyen las concentraciones de LDL.** A largo plazo reducen el riesgo de aparición de cardiopatía isquémica. Su gran problema, a pesar de ser hipolipemiante potente, es la enorme cantidad de efectos adversos, lo que hace que la adhesividad al tratamiento sea muy baja. Deben administrarse justo antes o justo después de las comidas, con su efecto máximo, cuando ocurre la máxima secreción de ácidos grasos biliares, esto es, en los primeros momentos tras la ingesta. La dosis recomendada es de 2-6 sobres diarios, entre 8 y 25 g/día, dependiendo de qué resina se trate; colestiramina, colestipol o filicol. Aún no está comercializado el colesevelam, al parecer una nueva resina con mucha menos incidencia de efectos secundarios y de eficacia demostrada.

### Ezetimiba

**Es el único fármaco disponible como inhibidor de la absorción intestinal de colesterol, tanto dietético como de origen biliar.** No interfiere con la absorción de áci-

dos biliares, TG, vitaminas liposolubles o fármacos. Tiene ciclo enterohepático y se elimina por vía intestinal. Tampoco interactúa con el citocromo P450. Es escasamente eficaz en monoterapia, reduce un 15%, aproximadamente, el LDL, entre el 5-7% los TG, y apenas varía las concentraciones de HDL. Su interés radica en la combinación con estatinas. De manera aditiva, consigue una disminución de LDL del 13-20%, añadido al obtenido por estas últimas en monoterapia. Se administra en dosis única de 10 mg al acostarse, y no precisa ajuste en ancianos, insuficiencia renal o hepática, y puede ser administrado con alimentos. Está contraindicado en el caso de asociarse a una estatina en el embarazo, lactancia, hepatopatía activa o elevaciones persistentes de transaminasas. El tratamiento concomitante con ciclosporina o fibratos eleva la concentración plasmática de ezetimiba.

### Otros fármacos

**El ácido nicotínico es un excelente fármaco para conseguir efectos hipolipemiantes, pero su enorme cantidad de efectos adversos (rubefacción cutánea, conjuntivitis, diarrea, acantosis, ictiosis, hiperuricemia, gota, hiperglucemia, hepatitis, desplazamiento de anticoagulantes orales, etc.) hace que su uso en la actualidad no esté casi nunca justificado.**

Se encuentra en estudio el torcetrapib, un inhibidor de la proteína transportadora de ésteres de colesterol, que podría incrementar alrededor de un 50% las concentraciones de HDL y a su vez disminuir las cifras de LDL en un 17%. Es interesante su efecto sobre la HDL, ya que sería el primer fármaco que específicamente produciría un incremento en este sentido. Ahora bien, veamos si es eficaz, seguro y capaz de disminuir la morbimortalidad cardiovascular. ■