

Consideraciones terapéuticas en las dislipemias

THERAPEUTIC CONSIDERATIONS ON LIPID DISORDERS

Blas Gil Extremera (1)

1) *Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.*

Resumen

El tratamiento de las dislipemias comprende no sólo la normalización de los parámetros lipídicos (colesterol total, triglicéridos, colesterol-HDL y colesterol-LDL), es decir, descender el colesterol total, triglicéridos y colesterol-LDL e incrementar el colesterol-HDL a las concentraciones establecidas por la NCEP Adult Panel III. Es fundamental, que una vez se han alcanzado estos objetivos no suspender la medicación frente a la dislipemia –error desafortunadamente, bastante común en la práctica clínica-, y los factores de riesgo que la acompañan pues se añadirá el peligro de una recaída –a veces letal- de la enfermedad arteriosclerótica.

Palabras clave: Factores de riesgo cardiovascular, dislipemia, hipolipemiantes.

Abstract

Measures of control of lipid disorders include not only the normalization of lipid parameters (total cholesterol, triglycerides, LDL-Cholesterol and HDL-Cholesterol, respectively); in other hand, to decrease total cholesterol, triglycerides and LDL-Cholesterol and to increase the HDL-Cholesterol fraction according to the National Cholesterol Education Program, by drug therapy; also, is important an effective control of cardiovascular risk factors (tabaquism, high blood pressure, diabetes, obesity, sedentarism, hyperuricemia, etc.) responsables to develop atherosclerosis.

Key words: Cardiovascular risk factors, lipid disorders, hypolipemic agents.

1. Introducción

Como responsable desde su creación en 1990, de la Unidad de Hipertensión y Lípidos del Hospital Universitario "San Cecilio" de Granada, y a la vista de la experiencia acumulada a lo largo de dos décadas pueden establecerse algunas consideraciones terapéuticas sobre la problemática clínica que plantean los pacientes con trastornos de los lípidos. Estas ideas han surgido de observar la inadecuada, en muchas ocasiones, terapéutica aplicada en estos casos (dosis insuficientes, controles inadecuados, o incluso supresión del tratamiento cuando los valores de lípidos plasmáticos estaban dentro de la normalidad). Las consecuencias derivadas de estas posturas se reflejan de manera frecuente en la clínica por los efectos deletéreos y complicaciones serias de estas actitudes médicas.

Es suficientemente conocido, desde hace largo tiempo, la importancia de aplicar las medidas preventivas (dieta, ejercicio, eliminación de hábitos tóxicos) para evitar las consecuencias,

tantas veces funestas, de la aterosclerosis. Situación responsable de que en el mundo occidental las enfermedades cardiovasculares (hipertensión, cardiopatía isquémica, ictus cerebral, arteriopatía periférica, etc.,) representen la primera causa de morbimortalidad. Este panorama está estrechamente unido al hábito de fumar, la dislipemia, la obesidad, la diabetes, el sedentarismo y otros factores de riesgo. En otras palabras, los graves problemas cardiovasculares permanecen en íntima relación con el grado de control del riesgo vascular; es decir, a mejor tratamiento menor incidencia de enfermedad coronaria, ictus, demencia vascular, etc. En suma, la trílogía formada por hipertensión, tabaco y dislipemia mixta representan la patogenia más importante de aterosclerosis y de forma subsidiaria de enfermedad vascular.

A la vista de la situación que se plantea, se ofrecen algunas ideas derivadas por un lado de

la experiencia clínica acumulada a lo largos de los años; y de otro, de los trabajos de investigación y ensayos clínicos realizados en este campo, que de manera ininterrumpida, durante las dos últimas décadas, viene realizando la Unidad de Hipertensión y Lípidos del Hospital Universitario "San Cecilio" de Granada.

2. Descenso de las concentraciones lipídicas en sangre

La estrategia para normalizar las cifras séricas lipídicas (colesterol, colesterol total, triglicéridos, colesterol-HDL y colesterol-LDL) forma parte de las medidas orientadas a actuar sobre los factores de riesgo; por ejemplo, el objetivo para la presión arterial está en conseguir valores inferiores a 130/80 mmHg; respecto a la dieta reducir la ingesta de grasas saturadas (embutidos, grasas animales, bollería de azúcar refinado); incremento en el consumo de verduras, frutas, alimentos con fibra, moderado consumo de frutos secos sin sal (almendras, avellanas, anacardos, nueces, etc), consumo de pescado azul (sardina, boquerón, atún, caballa, jurel, etc.); restricción en la ingesta de sal a dos gramos al día; caminar al menos treinta minutos diarios, eliminar el tabaco y reducir la toma de café, té, bebidas con cola etc. En la tabla 1 se exponen las cifras de normalidad de los parámetros lipídicos con arreglo a las directrices internacionales. Merece resaltarse la importancia de la fracción colesterol-HDL que actualmente se considera un factor de riesgo, pero al que sin embargo, no se le presta todavía la suficiente atención clínica.

3. Errores frecuentes en la práctica clínica

Tres tipos de errores son frecuentes en la práctica clínica por parte de un número no desdeñable de facultativos: a) se toman como valores lipídicos cifras que ya no corresponden a la normalidad en el momento actual (tabla 1) de manera que muchos casos con colesterol, triglicéridos y colesterol-LDL elevados de forma moderada (cifras de 35 a 40 mg/dl que exceden a los valores normales) no se les dá importancia y estos pacientes no reciben tratamiento; b) es sabido, que no debe asociarse en un mismo paciente fibrato y estatina para tratar la dislipemia mixta y, sin embargo este hecho sigue ocurriendo. La razón de no utilizar ambos fármacos simultáneamente es por el peligro de incrementar los efectos secundarios (rabdomiolisis, principalmente) que pueden ser graves y hasta mortales; no obstante, en el ensayo clínico, que ha contado con la participación de nuestro grupo (9), se incluyó un grupo de pacientes dislipémicos tratados con la triple asociación (ezetimiba/simvastatina+ fenofibrato) frente al de monoterapia (fenofibrato) y biterapia (ezetimiba/simvastatina). Los resultados con la triple asociación mostraron una mejoría, estadísticamente significativa de los parámetros lipídicos frente al empleo de fenofibrato; aunque, la asociación de fibratos más estatinas no está indicado por los posibles efectos ya señalados, en este caso concreto, corresponde a un ensayo clínico multicéntrico, internacional que ha llevado un control exhaustivo de los pacientes incluidos en el mismo. Futuros estudios determinarán de

Colesterol	Objetivo
Valor ideal	< 200 mg / dl
Valores superiores Límite	200 - 239 mg / dl
Elevados	> 239 mg / dl
Colesterol - HDL	40 - 55 mg / dl
Colesterol - LDL	50 - 130 mg / dl
Triglicéridos	50 - 150 mg / dl

Tabla 1. Valores de colesterol total, triglicéridos, colesterol-HDL y colesterol LDL, según guías de la NCEP*, Adult Panell III (2001)
* NCEP: National Cholesterol Education Program

manera inequívoca si la asociación señalada pueda ser o no pertinente; c) en nuestra experiencia, el error más frecuente en la práctica clínica es la suspensión, por los facultativos, de la medicación hipolipemiente cuando se alcanza la normalidad de los parámetros lipídicos. Y, como cabe esperar al dejar de tomar la medicación (estatinas, fibratos o ezetimiba) los valores lipídicos vuelven a elevarse de forma patológica.

Con el actual arsenal terapéutico disponible puede conseguirse la normalización de las concentraciones de lípidos en sangre en un elevado número de pacientes. El estudio 4S (3) demostró por primera vez que el enérgico tratamiento hipolipemiente lograba reducir la mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica al descender el colesterol de pacientes con cifras de 212 a 309 mg/dl (media: 260 mg/dl). El estudio CARE (4) reveló

Fármacos reductores de colesterol-LDL	Nuevas estatinas Inhibidores ACAT Inhibidores MTP Inhibidores del transporte de ácidos biliares Inhibidores específicos de la absorción de colesterol (eze timibe)
Fármacos que incrementan el colesterol-HDL	Ácido nicotínico Receptores de agonistas α/α PPAR Activadores de la lipoproteína lipasa Inhibidores CETP
Fármacos para la hipertrigliceridemia	Derivados de ácido fibríco Ester etil icosapent Ester etil doconexent

Tabla 2. Fármacos recomendados en las dislipemias.

ACAT= Acyl-CoA Cholesterol Acyl transferase; MTP= Microsomal triglyceride transfer protein; PRAR= Proleferaton- activated receptor; CETP= Cholesteryl ester transfer protein

	NORMAL PAS 120-129 y/ó PAD 80-84	NORMAL PAS 130-139 y/ó PAD 85-89	GRADO 1 PAS 140-159 y/ó PAD 90-99	GRADO 2 PAS 160-179 y/ó PAD 100-109	GRADO 3 PAS > 180 y/ó PAD > 110
Sin FR adicionales	RIESGO DE REFERENCIA	RIESGO DE REFERENCIA	RIESGO BAJO	RIESGO MODERADO	RIESGO ALTO
1 - 2 FR adicionales	RIESGO BAJO	RIESGO BAJO	RIESGO MODERADO	RIESGO MODERADO	RIESGO MUY ALTO
> 3 FR / DM2/ LOD	RIESGO MODERADO	RIESGO ALTO	RIESGO ALTO	RIESGO ALTO	RIESGO MUY ALTO
Procesos Clínicos Asociados	RIESGO ALTO	RIESGO MUY ALTO	RIESGO MUY ALTO	RIESGO MUY ALTO	RIESGO MUY ALTO

Tabla 3. Estratificación del riesgo vascular para establecer el pronóstico de los pacientes. FR: Factor de riesgo; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica. Riesgo absoluto de enfermedad CV en 10 años (Framingham) / mortalidad (Score):
BAJO: < 15% / < 4%
MODERADO: 15-20% / 4-5%
ALTO: 21-30% / 5-8%
MUY ALTO: >30% / > 8%

Guidelines Committee ESH/ESC. J Hypertens 2003; 21: 1011-1053

efectos beneficiosos en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y colesterol total de 175 a 240 mg/dl (media: 211mg/dl); el estudio LIPID (5), mostró así mismo beneficio en la mortalidad cardiovascular total al corregirse las colesterolemias inferiores al estudio 4S (media, 220 mg/dl).

El AFCAPS/TexCAPS (6) destacó el beneficio del tratamiento hipolipemiente sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en prevención primaria, en pacientes con colesterol total de 180 a 264 mg/dl (media, 221 mg/dl) en personas de 45 a 75 años y colesterol-HDL ligeramente disminuido; valores hasta entonces considerados normales. El estudio PROVE-IT (7) demostró así mismo, cómo la terapia hipolipemiente intensiva frente a la convencional, tras un episodio coronario agudo, redujo de forma significativa la morbi-mortalidad vascular. Estos y otros estudios han facilitado el camino para recomendar de forma generalizada estatinas en pacientes en prevención secundaria (alto riesgo) y en prevención primaria con otros factores de riesgo asociados (8).

FACTORES DE RIESGO	LESIÓN DE ÓRGANO DIANA	ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES ASOCIADAS
<ul style="list-style-type: none"> - HTA sistólica y diastólica - Hombres > 55 años Mujeres > 65 años - Tabaquismo - Dislipemia: CT > 200 mg/dl LDL > 130 mg/dl HDL, H <40 mg/dl M <48 mg/dl - Enfermedad CV: familiares 1er grado H< 55a; M<65 a. - Obesidad abdominal H>102 cm; M>88 cm - Proteína C reactiva (> 1 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> - HVI, ECG, S-L>38 mm; Cornell>2.440 mm/ms; ECO, IMVI, H> 125g/m2; M>110 g/m2 - Engrosamiento pared arterial (carótida > 0.9 mm o placa) - Creatinina, H1.3-1.5 mg/dl M1.2-1.4 mg/dl - Microalbuminuria, 30-300 mg/dl; Alb/creat, H>22; M>31 mg/g Cr; H>2.5; M>3.-5 mg/mmol - Diabetes tipo 2, glucemia en ayunas >126 mg/dl; glucemia 120 min >200 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> Ictus isquémico Hemorragia intracerebral Ictus isquémico transitorio Infarto de miocardio Angina Insuficiencia cardíaca congestiva Nefropatía diabética Arteriopatía periférica Retinopatía grave

En nuestra experiencia la coadministración de ezetimiba/simvastatina + fenofibrato mejora el perfil lipídico aterogénico de pacientes con hiperlipemia mixta (9).

En otro estudio reciente, con participación de nuestro grupo (10) la asociación de "niacina de liberación lenta y laropirant+estatina" mejora significativamente el perfil lipídico en comparación con la "doble dosis" de estatina; en general el tratamiento fue bien tolerado en los pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta.

Entre las moléculas actualmente en estudio ("clinical trials") donde nuestro grupo está participando activamente cabe señalar las expresadas en Merck Pipeline (julio 15, 2009); a saber: cardiovascular MK-0736, MK6621 (vernacalant); atherosclerosis MK-0524-A (tredaptive) (10) MK0524B y MK-0859 (anacetrapib).

Tabla 4. Directrices para el estudio y tratamiento de la hipertensión. Factores influyentes en el pronóstico.

HTA: Hipertensión arterial; CV: Cardiovascular; H: Hombres; M: Mujeres; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; Alb/Creat: (Albúmina/creatinina)

Por otro lado, debe insistirse que la normalización de los valores de colesterol-LDL, colesterol total y de triglicéridos puede ser "testigo" del descenso de la enfermedad cardiovascular; de ahí los esfuerzos presentes para incrementar las concentraciones de colesterol-HDL gracias a los fármacos, actualmente en estudio como anacetrapid (11) y dalcetrapid (12). En resumen, el tratamiento y control de la enfermedad arterioclerótica pasa necesariamente por la atención y tratamiento global de los factores de riesgo; particularmente respecto a las dislipemias hay que reducir el colesterol-LDL a valores normales mediante la inhibición de ambas fuentes de colesterol –endógeno y exógeno-, y descender los valores de triglicéridos e incrementar las cifras de colesterol-HDL; para ello es imprescindible mantener las medidas dietéticas y el tratamiento farmacológico de manera ininterrumpida en la gran mayoría de los pacientes.

Referencias

1. The ONTARGET Investigators . Telmisartan, Ramipril, or Both in Patient at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1547-1559
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial of Cholesterol Lowering in 4.444 patients with Coronary Heart Disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009
5. Prevention of cardiovascular event and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357
6. Down JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statin after acute coronary syndromes. *N. Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and the treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
9. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J* 2007; 153: 335.e1-335.e8
10. Shah S, Ceska R, Gil Extremera B et al. Efficacy and safety of extended release niacin/laropiprant added on to statin versus doubling the dose of statin in patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 727-738
11. Cannon ChP, Shah S, Dansky HM, et al. Safety of Anacetrapid in Patients with or at High Risk for Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1-10 Stein EA, Stroes ESG, Steiner G, et al. Safety and Tolerability of Dalcetrapid. *Am J Cardiol* 2009; 104: 82-91