

Indicaciones de los hipolipemiantes

Serrano Cumplido A. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Repelega. Portugalete. Bizkaia

RESUMEN

Los hipolipemiantes son un grupo heterogéneo de fármacos que, actuando por distintos mecanismos de acción, modifican las diferentes fracciones lipídicas mejorando su perfil y conduciendo a una reducción de los eventos cardiovasculares.

Su empleo va siempre acompañado por la mejora de los estilos de vida saludables así como la valoración y tratamiento, si procede, de otros factores de riesgo cardiovascular.

El conocimiento adecuado de las características de los diferentes fármacos hipolipemiantes, de sus indicaciones y contraindicaciones, y el reconocimiento de sus efectos secundarios, mejorará el empleo de los mismos y la consecución de los objetivos lipídicos prefijados en el paciente.

Identificar, valorar y educar adecuadamente al paciente susceptible de ser tratado con hipolipemiantes, hará que la cumplimentación terapéutica sea adecuada por parte del paciente, y más en un proceso muchas veces asintomático y que precisará de tratamiento durante el resto de su vida.

PALABRAS CLAVE: Hipolipemiantes. Revisión. Indicaciones

ABSTRACT

The hypolipidemic agents are a heterogeneous group of drugs that, acting for different mechanisms of action, modify the different lipid fractions improving the lipid profile and driving to a reduction of the cardiovascular events.

The use of hypolipidemic drugs will be accompanied always by the improvement of the healthy lifestyle as well as the valuation and treatment, if it proceeds, of other cardiovascular risk factors.

The suitable knowledge of the hypolipidemic drugs characteristics, its indications and contraindications, and the recognition of its side effects, will improve the employment of the same ones and the attainment of the lipid level aims prearranged in the patient.

To identify, to value and to educate adequately the patient capable of being treated with hypolipidemic drugs, it will do that the therapeutic compliance is adapted by the patient, and more in a process often asymptotically and that will need treatment during the rest of his life.

KEY WORDS: Hypolipidemic drugs. Review. Indications

Inf Ter Sist Nac Salud 2010; 34: 41-48

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo la primera causa de muerte precoz en los países occidentales. La supervivencia de los pacientes que sufren un evento cardiovascular agudo se ha visto incrementada gracias a la mejora y la rapidez de la atención prestada. Si a esto añadimos el mejor control de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular, la prevalencia de pacientes afectados de enfermedades cardiovasculares va en aumento. Esto provoca un aumento de las necesidades sanitarias en estos pacientes, un incremento en el número de hospitalizaciones y, por lo tanto, un incremento importante en el gasto sanitario. Prevenir y controlar adecuadamente a estos pacientes es un ob-

jetivo prioritario de los sistemas de salud en los países occidentales.

La enfermedad cardiovascular se sustenta, en la mayoría de los casos, en la existencia de *arteriosclerosis*.

La arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica, y generalizada, que se localiza en la pared arterial.

En el desarrollo de la arteriosclerosis están involucrados un amplio número de factores de riesgo. Debido a este carácter multifactorial, en su prevención, será preciso abordar todos y cada uno de los factores de riesgo identificados en el sujeto y que sean susceptibles de ser modificados.

Pero en demasiadas ocasiones la primera manifestación de la enfermedad cardiovascular viene determinada por el evento agudo, bien sea un infarto agudo

de miocardio, un ictus cerebral o por la muerte súbita, todos ellos eventos graves que hablan de un fracaso en los mecanismos de identificación de los pacientes de alto riesgo cardiovascular o bien en el tipo o intensidad de las medidas preventivas aplicadas sobre los mismos. Identificarlos de manera precoz, antes de que ocurra el primer evento cardiovascular, es un objetivo en demasiadas ocasiones difícil de alcanzar. Por ello debemos mejorar los métodos para identificar a los pacientes susceptibles de sufrir un evento cardiovascular.

Al objeto de disminuir el riesgo cardiovascular de estos sujetos, deberemos mejorar la utilización y el empleo de los fármacos hipolipemiantes cuando estos estén indicados, al objeto de disminuir el riesgo cardiovascular de estos sujetos.

Se ha comprobado que el mantenimiento, y la modificación si fuera necesario, de los estilos de vida saludables previene el desarrollo de la arteriosclerosis y la aparición de los eventos cardiovasculares. Por ello es necesario que toda actuación farmacológica sobre los factores de riesgo cardiovascular vaya precedida y acompañada por las modificaciones de los estilos de vida. Más aún, el correcto mantenimiento de los estilos de vida adecuados desde la infancia haría, con toda seguridad, frenar el desarrollo de la arteriosclerosis y, por lo tanto, la disminución de los eventos cardiovasculares.

Indicaciones de los hipolipemiantes

Los hipolipemiantes son un grupo heterogéneo de fármacos que tienen en común el actuar sobre los lípidos, por diferentes mecanismos, mejorando su perfil. Esta mejora del perfil lipídico viene dada no sólo por el descenso de algunas fracciones lipídicas (colesterol y triglicéridos) sino que, además, pueden mejorar los niveles de colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad o de HDL (c-HDL).

Estos fármacos hipolipemiantes, que inicialmente son utilizados en monoterapia para el control de las dislipemias, permiten la posibilidad de ciertas asociaciones entre ellos con el fin de complementarse en la consecución del objetivo marcado o de suplementarse en el control de las diferentes fracciones lipídicas [Tabla I].

Por otro lado, algunos de los fármacos hipolipemiantes pueden modificar el fenotipo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), haciendo que el fenotipo de lipopartícula de LDL pequeña y densa, frecuente en pacientes diabéticos y con síndrome metabólico, además de en aquellos que ya han sufrido un evento cardiovascular, se modifique a un fenotipo de lipopartícula de LDL de mayor tamaño y menor densidad y, por lo tanto, menos aterogénica.

Pero la verdadera importancia de los fármacos hipolipemiantes viene dada por el beneficio último que su empleo reporta en la disminución del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.

Son múltiples los ensayos clínicos que han demostrado que empleando fármacos hipolipemiantes, tanto

Tabla I
Efecto de los diferentes hipolipemiantes y sus asociaciones sobre las diferentes fracciones lipídicas*

TRATAMIENTO	DESCENSO LDL (%)	INCREMENTO HDL (%)	DISMINUCIÓN TG (%)
MONOTERAPIA			
Estatinas	25-63	4-12	14-29
Ezetimiba	18-25	1	9
Resinas	10-18	3	Neutro o ↑
Acido Nicotínico	10-20	14-35	30-70
Fibratos	4-21	11-13	30
ASOCIACIONES			
Ezetimiba/Estatinas	55-70	10-15	30-35
Estatinas/ Fenofibrato	40-45	15-20	50-55
Estatinas/Niacina	45-50	30-35	45-50

(*)= La elección del fármaco adecuado estará en función de la fracción o fracciones lipídicas que tengamos que modificar, y de la tolerabilidad por parte del paciente.

en aquellos sujetos que no han sufrido un evento cardiovascular (*Prevención Primaria*) como en aquellos pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular (*Prevención Secundaria*), se reduce el riesgo relativo en la aparición de los eventos. Lógicamente y dado el diferente riesgo absoluto que presentan los sujetos en Prevención Secundaria respecto a aquellos en Prevención Primaria, la reducción del riesgo absoluto será superior en los pacientes en Prevención Secundaria.

Por ello, el tratamiento hipolipemiente se empleará, sin duda, en aquellos pacientes en Prevención Secundaria. En Prevención Primaria será preciso valorar el riesgo individual de desarrollar un evento cardiovascular y valorar el coste-eficacia de la actuación farmacológica, teniendo en cuenta que en la valoración del coste-eficacia se incluirá no sólo el coste económico de la intervención, sino el coste personal que le supondrá al sujeto.

Por esto es preciso priorizar qué sujetos, en líneas generales, van a ser subsidiarios de indicación de tratamiento hipolipemiente [Tabla II], para posteriormente individualizar la necesidad de emplear hipolipemiantes en un sujeto concreto.

Las indicaciones últimas de los fármacos hipolipemiantes vienen determinadas por aquellas para las que han sido aprobados [Tabla III].

Sin embargo, las indicaciones aprobadas para los diferentes fármacos hipolipemiantes no determinan en qué paciente concreto hemos de emplearlos, qué fármaco hipolipemiente será el de elección y, en el supuesto de que éste sea tituable, a qué dosis hemos de emplearlo.

Tabla II
Prioridades para el inicio del tratamiento farmacológico en la práctica clínica

- Pacientes con **enfermedades cardiovasculares** establecidas
- Individuos asintomáticos **con riesgo cardiovascular** aumentado debido a:
 - Múltiples factores de riesgo que producen un incremento del RCV ($\geq 5\%$ de riesgo de mortalidad por ECV a 10 años según SCORE)
 - Diabetes tipo 2 o tipo 1 con microalbuminuria
 - Aumento notable de factores de riesgo individuales, especialmente cuando se asocian a lesión de órgano diana
- Familiares de primer grado con **ECV prematura** o que presentan **riesgos particularmente elevados** (evidencia de enfermedad cardiovascular subclínica, valores de c-LDL superiores a 240 mg/dl, etc.)

Tabla III
Indicaciones aprobadas para los fármacos hipolipemiantes*

Inhibidor selectivo de la absorción de colesterol	
Ezetimiba	Asociado a las estatinas en la hipercolesterolemia primaria y la familiar homocigótica o en monoterapia si no se toleran las estatinas o están contraindicadas; sitosterolemia homocigótica
Resinas de intercambio iónico	
Colestípol	Hiperlipidemias, sobre todo de tipo IIa
Colestiramina	Hiperlipidemia, sobre todo de tipo IIa; prevención primaria de la enfermedad coronaria en varones de 35-59 años con hipercolesterolemia primaria; prurito asociado con obstrucción biliar parcial y cirrosis biliar primaria; trastornos diarreicos
Filicol**	Dislipidemia primaria mixta (en combinación con fármacos con acción sobre los triglicéridos); prurito asociado a obstrucción biliar parcial
Fibratos	
Bezafibrato	Hiperlipidemia de tipo IIa, IIb, III, IV y V
Fenofibrato	Hiperlipidemia de tipo IIa, IIb, III, IV y V
Gemfibrozilo	Hiperlipidemia de tipo IIa, IIb, III, IV y V; prevención primaria en la enfermedad cardiovascular en varones con hiperlipidemia
Estatinas	
Atorvastatina	Hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar heterocigótica, hipercolesterolemia familiar homocigótica e hiperlipidemia combinada (mixta)
Rosuvastatina	Hipercolesterolemia primaria (tipo IIa, incluida la hipercolesterolemia familiar heterocigótica), dislipemia mixta (tipo IIb) o hipercolesterolemia familiar homocigótica
Simvastatina	Hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar homocigótica o hiperlipidemia combinada (mixta). Prevención de los episodios cardiovasculares de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o diabetes mellitus. Cardiopatía coronaria
Fluvastatina	Hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia combinada (mixta-tipos IIa y IIb); para frenar la progresión de la aterosclerosis coronaria en la hipercolesterolemia primaria y la enfermedad coronaria concomitante; prevención de los episodios coronarios después de la intervención coronaria percutánea
Lovastatina	Reducción de los niveles elevados de colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria; enlentecimiento de la progresión de la aterosclerosis coronaria en pacientes hipercolesterolémicos con cardiopatía coronaria
Pravastatina	Hipercolesterolemia o hiperlipidemia combinada (mixta) primaria ; prevención de las complicaciones cardiovasculares entre los pacientes con hipercolesterolemia; prevención de episodios cardiovasculares, en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina inestable; reducción de hiperlipidemia en pacientes en tratamiento inmunosupresor tras un trasplante de órgano sólido
Otros	
Ácido Nicotínico	Asociado a la estatina en dislipidemia o utilizado por sí solo si no se tolera la estatina
Omega-3	Complemento para reducir los triglicéridos plasmáticos en la hipertrigliceridemia grave

(*)= Toda actuación farmacológica hipolipemiente tiene que ir acompañada de las adecuadas modificaciones en los estilos de vida.

(**)= no comercializado en España.

Tabla IV	
Efectos adversos de los fármacos hipolipemiantes*	
Ezetimiba	Trastornos gastrointestinales, cefalea, fatiga, mialgia. Raramente: reacciones de hipersensibilidad. Muy raramente: pancreatitis, colestiasis, colecistitis, trombocitopenia, elevación de CK, miopatía y rabdomiolisis.
Resinas	Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, molestias gastrointestinales, la hipertrigliceridemia puede empeorar. Mayor tendencia hemorrágica.
Fibratos	
Bezafibrato y Fenofibrato	Trastornos digestivos, erupción, prurito. Con menos frecuencia: cefalea, fatiga, mareos, insomnio. Raramente: colestiasis, hepatomegalia, colestasis, hipoglucemia, impotencia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, aumento del riesgo de hemorragia, alopecia, reacciones de fotosensibilidad, elevación de CK, miotoxicidad con particular riesgo en la insuficiencia renal.
Gemfibrozilo	Alteraciones gastrointestinales, cefalea, fatiga, vértigo, eczema, erupción. Con menos frecuencia: fibrilación auricular. Raramente: pancreatitis, apendicitis, alteración de la función hepática, mareos, parestesia, disfunción sexual, trombocitopenia, anemia, leucopenia, eosinofilia, acción contra la médula ósea, mialgia, miopatía, miastenia, miositis acompañada de aumento de CK, visión borrosa, dermatitis exfoliativa, alopecia y fotosensibilidad.
Estatinas	
Con carácter general	Cefalea, anomalías de la función hepática, parestesias, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, diarrea, náuseas y vómitos. Mialgias, miositis y miopatía. Raramente: reacciones de erupción e hipersensibilidad.
Atorvastatina	Angina, insomnio, mareos, hipoestesia, artralgia, dolor de espalda. Con menor frecuencia: anorexia, malestar general, aumento de peso, amnesia, impotencia, trombocitopenia, acúfenos y alopecia. Raramente: pancreatitis, neuropatía periférica y edema periférico. Muy raramente: ictericia colestásica, hipoglucemia, hiperglucemia y síndrome de Stevens-Johnson.
Fluvastatina	Insomnio. Muy raramente: disestesias, hipoestesia, neuropatía periférica, trombocitopenia, vasculitis, eczema, dermatitis, exantema bulloso y síndrome similar al lupus eritematoso.
Lovastatina	Las generales.
Pravastatina	Con menor frecuencia: fatiga, mareos, trastornos del sueño, micción anormal, disfunción sexual, trastornos visuales, alopecia. Muy raramente: pancreatitis, ictericia, necrosis hepática fulminante, neuropatía periférica, síndrome lúpico.
Rosuvastatina	Mareos y astenia, proteinuria. Raramente: ictericia, artralgia y polineuropatía.
Simvastatina	Alopecia, anemia, mareos, neuropatía periférica, astenia, hepatitis, ictericia, pancreatitis.
Otros	
Ácido Nicotínico	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, rubefacción, prurito, erupciones. Más raramente: taquicardia, palpitaciones, falta de respiración, edema periférico, cefalea, mareos, aumento del ácido úrico, hipofosfatemia, tiempo de protrombina prolongado y número reducido de plaquetas. Raramente: hipotensión, síncope, rinitis, insomnio, tolerancia reducida a la glucosa, mialgia, miopatía y miastenia. Muy raramente: anorexia, rabdomiolisis.
Omega-3	Dispepsia, náuseas.

(*)= Sospechar la existencia de efecto adverso ante la aparición de alguna manifestación no esperada. Necesidad de comunicación a los Servicios de Farmacovigilancia correspondientes.

Por ello, para poder aplicar de manera adecuada el tratamiento farmacológico a un paciente concreto, deberemos apoyarnos en las diferentes guías que nos ayudan a valorar al paciente desde el punto de vista del riesgo cardiovascular. Al objeto de unificar criterios y simplificar las dudas que surgen del excesivo número de guías y de recomendaciones, se ha publicado recientemente la “Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación Española del CEIPC 2008”, en la que han participado

miembros de diferentes Sociedades Científicas. Sin embargo, todas las ecuaciones de cálculo del riesgo cardiovascular están basadas en datos poblacionales, por lo que nos llenan de dudas y nos crea una cierta incertidumbre cuando hemos de aplicarlas a un paciente concreto. Por ello será preciso, apoyándonos en las tablas de riesgo cardiovascular, individualizar al paciente y sus circunstancias. Será preciso, en aquellos pacientes que se cataloguen como “de riesgo moderado”, seguir investigando para aproximarnos a su riesgo

cardiovascular real y tomar la decisión más correcta sobre la necesidad de emplear o no fármacos hipolipemiantes. Con ello podemos mejorar el coste-eficacia de nuestra intervención farmacológica en ese paciente y podremos justificar que esa intervención, que por ahora será preciso mantener a lo largo de toda la vida del paciente, es la adecuada.

No hay que olvidar que el empleo de fármacos hipolipemiantes, al igual que ocurre con cualquier otro fármaco, implica la posibilidad de aparición de efectos secundarios que ocasionalmente pueden ser peligrosos (Tabla IV). Además, el iniciar una terapia farmacológica puede hacer que el paciente perciba la existencia de “enfermedad” con la carga psicológica que ello puede conllevar.

Basándonos en las indicaciones aprobadas para los diferentes fármacos hipolipemiantes deberemos *decidir que fármaco será el más conveniente* para nuestro paciente. Es importante tener en cuenta el mecanismo de acción de los diferentes fármacos hipolipemiantes (Tabla V), por ayudarnos a comprender cuál será el mejor mecanismo de acción sobre el que actuar en función de la fisiopatología de las diferentes dislipemias y, al mismo tiempo, en el caso de precisar el uso de alguna combinación entre varios de ellos conocer cual será la combinación más adecuada.

Tabla V
Mecanismo de acción de los fármacos hipolipemiantes

Ezetimiba	Disminuye la absorción intestinal del colesterol y de los esteroides disminuyendo la formación de quilomicrones. Aumento compensatorio parcial de la síntesis hepática de colesterol y sobreexpresión de receptores hepáticos de LDL
Resinas	Aumentan la eliminación de los ácidos biliares en las heces debido a la interrupción de la recirculación enterohepática. Reducen el depósito de colesterol hepático produciéndose un aumento de la síntesis hepática de colesterol y una sobreexpresión de los receptores de LDL.
Estatinas	Disminución de la síntesis de colesterol mediante inhibición de la HMG CoA-reductasa. Sobreexpresión de los receptores hepáticos de LDL.
Fibratos	Agonistas de los PPAR-alfa, disminuyen la producción de la Apo C-III e incrementan la producción de las Apo A-I, la Apo A-II, proteína transportadora de ácidos grasos, la actividad de la lipoproteinlipasa y la oxidación de ácidos grasos
Ácido Nicotínico	Disminuye la liberación de ácidos grasos libres e inhibe la acción de la diacilglicerolaciltransferasas, disminuyendo la síntesis de Triglicéridos y de Apo B-100. Disminuye el catabolismo de las lipoproteínas de HDL.
Omega-3	Supresión de la lipogénesis hepática e incremento de la oxidación de los ácidos grasos tanto a nivel hepático como en el músculo esquelético

Aunque el objetivo último del tratamiento es reducir el riesgo y evitar la aparición de nuevos eventos cardiovasculares, el control y seguimiento del tratamiento

hipolipemiente viene marcado por alcanzar aquellos objetivos lipídicos mínimos que, en función del riesgo cardiovascular se atribuya al paciente, hayan demostrado el beneficio óptimo.

Los fármacos hipolipemiantes se han relacionado con diferentes efectos pleiotrópicos. Sin embargo, ha quedado demostrado que, en general, el beneficio en disminuir el riesgo cardiovascular viene determinado por el descenso del colesterol transportado por las lipoproteínas de LDL (c-LDL), independientemente del tipo de fármaco que se haya empleado. Por ello, el *primer objetivo lipídico* que deberemos alcanzar en el paciente en tratamiento hipolipemiente, en la mayoría de las ocasiones, será el marcado para los valores de c-LDL. Sin embargo, en aquellos casos en que los triglicéridos del paciente presenten cifras por encima de 200 mg/dl, el ATP-III (Adult Treatment Program III) recomienda alcanzar objetivos de colesterol no transportado por las lipoproteínas de HDL (c-no-HDL), que será considerado como un *segundo objetivo*. En la valoración del c-no-HDL va incluido el colesterol transportado por todas aquellas lipoproteínas consideradas como aterogénicas (VLDL, IDL, LDL, Lp(a)) y no exclusivamente por el transportado por las LDL.

Al igual que lo comentado sobre el c-LDL, el descenso del c-no-HDL también determina la disminución del riesgo cardiovascular independientemente del fármaco con el que se haya logrado. Los objetivos del c-no-HDL deseables vendrán definidos por aquellos asignados al c-LDL incrementados en 30 mg/dl.

También habrá que tener en cuenta los valores de c-HDL y de los triglicéridos, tanto por el riesgo que conllevan de enfermedad cardiovascular como por el riesgo de desarrollar episodios de pancreatitis en los pacientes con hipertrigliceridemia severa, riesgo que será preciso tener en cuenta en algunos pacientes.

Los fármacos hipolipemiantes presentan diferentes acciones, tanto cualitativas como cuantitativas, sobre las fracciones lipídicas.

Sin embargo, los fármacos hipolipemiantes que al día de hoy han demostrado un mayor beneficio, tanto en la disminución del c-LDL como en la reducción del riesgo cardiovascular, han sido las *estatinas*. Las estatinas han demostrado este efecto beneficioso tanto en Prevención Primaria como en Prevención Secundaria. Por ello, en la *reducción del riesgo cardiovascular* serán las estatinas los fármacos hipolipemiantes *de elección*, siempre que estén indicadas, no estén contraindicadas y sean bien toleradas.

Pero otros fármacos hipolipemiantes, solos o asociados a la estatina en curso, también han demostrado un beneficio cardiovascular añadido. Sin embargo, y a pesar del beneficio logrado desde la introducción de las estatinas al tratamiento habitual de los pacientes de alto riesgo cardiovascular, persiste un elevado número de eventos. Este elevado número de eventos puede ser debido al fallo en alcanzar el objetivo marcado para el c-LDL en función del riesgo del paciente, pero además por no valorar el riesgo asociado a la presencia de otras fracciones lipídicas como son los Triglicéridos,

el c-HDL u otras no habitualmente determinadas como la Lp(a). Pero además, un gran número de eventos cardiovasculares se presentan en pacientes con riesgo cardiovascular no considerado como alto, y en los que por lo tanto se puede considerar que el empleo de fármacos hipolipemiantes no estaría aconsejado. Es por esto que es necesario avanzar de manera precisa en la valoración del paciente susceptible de ser tratado con fármacos hipolipemiantes más allá del mero cálculo del riesgo cardiovascular por alguna de las ecuaciones predictoras de la aparición de eventos cardiovasculares.

Para mejorar el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular deberemos utilizar la estatina más adecuada a las condiciones del paciente, es decir, aquella con la potencia suficiente para alcanzar o acercarnos al objetivo de c-LDL. Y es que, no todas las estatinas tienen la misma potencia [Tabla VI].

Pero además de por su potencia sobre las diferentes fracciones lipídicas, las estatinas tienen diferentes características, como son su carácter hidrofílico o no (lo que estará en relación con la frecuencia en la aparición y el tipo de algunos efectos secundarios), el efecto de los alimentos, la vía por la que es metabolizada (que se relacionará con la posibilidad de interacciones con otros fármacos o la necesidad o no de modificar la dosis de las mismas en los casos de existir alteración de la función renal) (Tabla VII).

Una vez decidido cuál es la estatina que mejor se adapta a las características de nuestro paciente, a su dislipemia y a la intensidad de la misma, tenemos que conocer a qué dosis va a ser necesario administrarla. Habitualmente empezaremos por la dosis baja o moderada que haya demostrado un efecto hipolipemiante aceptable, y

en función de la respuesta individual a la misma y de la aparición o no de efectos adversos, seguir titulando hasta alcanzar el efecto hipolipemiante deseado [Tabla VIII].

Tabla VI
Efecto de las estatinas sobre los lípidos*

	Reducción c-LDL (%)	Incremento HDL (%)	Reducción TG (%)
<i>Atorvastatina</i>	26-60	5-13	17-53
<i>Fluvastatina</i>	22-36	3-11	12-25
<i>Lovastatina</i>	21-42	2-10	6-27
<i>Pravastatina</i>	22-34	2-12	15-24
<i>Rosuvastatina</i>	45-63	8-14	10-35
<i>Simvastatina</i>	26-47	8-16	12-34

(*)= El porcentaje de reducción del c-LDL que tengamos que conseguir, nos indicará la estatina con la que hemos de iniciar el tratamiento, además de la necesidad de valoración de otras características.

En el supuesto de no alcanzarse el objetivo con la dosis máxima aprobada o de no tolerar la dosis necesaria, será preciso asociar otros fármacos que nos ayuden a alcanzar el objetivo de c-LDL. En estas situaciones el *Ezetimiba* y las *Resinas* serán, fundamentalmente, los fármacos de elección. Serán las resinas las que presenten efectos secundarios con mayor frecuencia, fundamentalmente aquellos relacionados con su intolerancia digestiva. Pero además, en el caso de empleo de resinas, será preciso que la toma de otros fármacos se separe de la toma de la misma, tomando el resto de fármacos o bien dos horas antes o bien 4 horas después de la toma de la resina.

Tabla VII
Características diferenciales de las estatinas

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
Hidrofilia	No	No	No	Sí	Sí	No
Efecto de los alimentos	Disminuye (13%)	Disminuye (15-25%)	Aumento (50%)	Disminuye (30%)	No se modifica	No se modifica
Metabolización	CYP 3A4	CYP 2C9	CYP 3A4	NS	CYP 2C9*	CYP 3A4
Modificar dosis según función renal	No modificar	No modificar	Insuficiencia renal severa	Insuficiencia renal moderada-severa	Insuficiencia renal severa	Insuficiencia renal severa

* la rosuvastatina también utiliza, mínimamente, la vía del CYP 2C19

Tabla VIII
Potencia de las estatinas sobre el descenso de c-LDL*

	27%	34%	41%	48%	55%	60%
<i>Pravastatina</i>	20 mg	40 mg				
<i>Fluvastatina</i>	40 mg	80 mg				
<i>Lovastatina</i>	20 mg	40 mg	80 mg			
<i>Simvastatina</i>	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg		
<i>Atorvastatina</i>		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
<i>Rosuvastatina</i>				10 mg	20 mg	40 mg

(*)= Necesidad de elección de la estatina adecuada, con la potencia suficiente para alcanzar o acercarnos al objetivo de c-LDL. Comenzar por la dosis baja o moderada que ha demostrado su utilidad e ir titulando hasta alcanzar el objetivo. La relación dosis-respuesta es curvilínea.

Pero en muchos casos, y a pesar de conseguir el objetivo de c-LDL, persisten otras fracciones lipídicas no controladas como son el c-HDL o los triglicéridos. En estos casos, también será necesario el emplear asociaciones de varios fármacos hipolipemiantes. Serán los *Fibratos* o el *Ácido Nicotínico* los fármacos de elección para ser asociados a la estatina en curso. De esta manera conseguiremos mejorar los niveles del c-LDL, de los triglicéridos y del c-HDL. En el supuesto de decidir la asociación de una estatina con un fibrato, no debe utilizarse el Gemfibrozilo por el riesgo de aumentar el número de eventos adversos.

Estas asociaciones serán especialmente necesarias en aquellos pacientes que presentan un riesgo cardiovascular alto o muy alto, y en aquellos que presenten alteraciones en varias fracciones lipídicas, como es el caso de los pacientes diabéticos que presentan la denominada “dislipemia aterogénica” que se acompaña de triglicéridos elevados y HDL bajo asociado a un fenotipo de LDL pequeñas y densas que son más aterogénicas.

Pero, además, hemos de valorar la existencia de otras patologías en ese paciente, la posibilidad de interacciones

[Tabla IX] con otros fármacos que vaya a tomar o esté tomando el paciente y la aparición de efectos secundarios.

Las estatinas son fármacos seguros, de presentarse algún efecto secundario [Tabla IV], éste suele ser leve. Es importante conocer los posibles efectos adversos para así poderlos reconocer en el caso de presentarse y, de presentarse, comunicarlo convenientemente a los sistemas de Farmacovigilancia correspondientes.

Sin embargo, y de manera ocasional, pueden aparecer efectos adversos graves que pueden incluso poner en peligro la vida del paciente. Son estos casos los que, en multitud de ocasiones, suelen ser debidos a interacciones entre la estatina y otros fármacos u otras sustancias que aumenten los niveles de la estatina. Cuando utilicemos las estatinas en monoterapia, será con la dosis aprobada más elevada de la estatina con la que la frecuencia e intensidad de los efectos adversos puede ser más elevada.

Pero como cualquier fármaco, las estatinas y el resto de fármacos hipolipemiantes también poseen ciertas contraindicaciones [Tabla X] que habrá que tener en

Tabla IX
Posibles interacciones de los hipolipemiantes

Estatinas (en función de su vía de metabolización)*	
CYP 3A4	Amiodarona, antibióticos macrólidos, ciclosporina, diltiazem, itraconazol, ketoconazol, lacidipino, mibefradil, midazolam, nefazodona, nifedipino, inhibidores de la proteasa, quinidina, sildenafil, terbinafina, verapamilo, warfarina, zumo de pomelo
CYP2C9	Diclofenaco, fenitoína, barbitúricos, tolbutamida, warfarina
CYP 2C19	Diazepam, ibuprofeno, barbitúricos, omeprazol, fenitoína
Fibratos	Ácido nicotínico, anticoagulantes orales, estatinas, fenitoína, furosemida, hipoglucemiantes orales, tiroxina
Gemfibrozilo	Carbamazepina, ciclosporina, insulina, estatinas, repaglinida
Omega-3	Warfarina
Ezetimiba	Ciclosporina

(*)= Ver estatinas según vía de metabolización en tabla VII. Sospechar posible interacción ante la aparición de efectos secundarios en pacientes polimedicados, aumentándose el riesgo en casos de disminución de la función renal o hepática, edades extremas, situaciones médicas agudas, alteraciones endocrinológicas o metabólicas, medicación con rango terapéutico estrecho

Tabla X
Contraindicaciones de los fármacos hipolipemiantes

Inhibidor selectivo de la absorción de colesterol	
Ezetimiba	lactancia
Resinas de intercambio iónico	
Colestipol	
Colestiramina	Obstrucción biliar completa
Filicol	Estreñimiento grave y obstrucción biliar completa
Fibratos	
Bezafibrato	Alteración grave de la función hepática y renal, hipoalbuminemia, cirrosis biliar primaria, enfermedad de la vesícula biliar; síndrome nefrótico, embarazo, lactancia
Fenofibrato	Enfermedad de la vesícula biliar, fotosensibilidad al ketoprofeno, insuficiencia hepática grave, embarazo, lactancia
Gemfibrozilo	Alcoholismo, enfermedad del tracto biliar incluida la colelitiasis; fotosensibilidad a los fibratos; insuficiencia hepática; embarazo y lactancia
Estatinas	
Generales	En la hepatopatía aguda (o ante una alteración persistente de las pruebas de función hepática), embarazo y lactancia

cuenta a la hora de iniciar el tratamiento y que, de existir, influirán en la elección del fármaco hipolipemiante.

Los fármacos hipolipemiantes diferentes a las estatinas, como son los *fibratos* o el *ácido nicotínico*, suelen emplearse en monoterapia en pacientes con cifras elevadas de triglicéridos y/o bajas de c-HDL. Los fibratos han demostrado disminuciones de infarto de miocardio no fatal, fundamentalmente en pacientes con triglicéridos elevados y HDL bajo. El ácido nicotínico asociado a la estatina en curso ha demostrado reducir de manera importante el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Estos fármacos suelen darse a dosis fijas (Tabla XI) y sus principales características ya han sido reseñadas en las correspondientes tablas.

Tabla XI
Dosis de los fármacos hipolipemiantes no estatinas

Resinas	
<i>Colestiramina</i>	4 g/ 8-12 h
<i>Colestipol</i>	5 g/12 ó 24 h
<i>Filicol</i>	6 ó 9 g/24 h
Fibratos	
<i>Fenofibrato</i>	200 mg/día
<i>Bezafibrato</i>	200 mg/ 12h (LI) 400 mg/ 24 h (LR)
<i>Gemfibrozilo</i>	600 mg /12 h
Otros	
<i>Ezetimiba</i>	10 mg/24 h
<i>Ácido nicotínico</i>	1000 – 3000 mg/24h
<i>Omega-3</i>	1 – 4 g/ día

LI: liberación inmediata;

LR: liberación retardada

Tabla XII
Objetivos lipídicos*

	Paciente sano	Paciente de alto riesgo, diabetes o ECV	Paciente de muy alto riesgo
Colesterol Total	< 200 mg/dl	< 175 mg/dl	
c-LDL	< 130 mg/dl	< 100 mg/dl	< 80 mg/dl
c-HDL	>40 mg/dl en el varón o > 45 mg/dl en la mujer		
Triglicéridos	< 200 mg/dl		
c- no-HDL	30 mg/dl por encima del marcado para c-LDL		

(*)= En el paciente de alto riesgo se recomienda, si es factible, alcanzar niveles de c-LDL por debajo de 80 mg/dl. El ATP-III recomienda en los pacientes de muy alto riesgo, niveles de c-LDL por debajo de 70 mg/dl. Aunque no hay un objetivo específico para valores de c-HDL o de Triglicéridos, valores de c-HDL por debajo o de Triglicéridos por encima de los indicados en la tabla, producen incremento del riesgo cardiovascular. El empleo del c-no-HDL es recomendado por el ATP-III en aquellos pacientes que presentan niveles de triglicéridos por encima de 200 mg/dl.

Algo similar ocurre con los Omega-3 que han demostrado descensos de triglicéridos cuando se emplean, en los casos de hipertrigliceridemia, a dosis de 2-4 g/día, con el único inconveniente de sus efectos secundarios digestivos, y que asociado al tratamiento habitual en pacientes postinfartados a dosis de 1 g/día podría disminuir la aparición de nuevos efectos cardiovasculares.

En última instancia, será preciso que una vez valorado el paciente y tomada la decisión de tratar farmacológicamente a ese paciente, si es que *los beneficios* resultantes de tomar el fármaco hipolipemiante *superan los posibles riesgos*, deberemos tratar de conseguir los objetivos marcados para ese paciente en función del riesgo cardiovascular que tuviera asignado [Tabla XII], bien titulando el fármaco si ello fuera posible o bien recurriendo al empleo de asociaciones farmacológicas.

Hay que insistir en adquirir los estilos de vida adecuados en los pacientes en tratamiento hipolipemiante, siendo preciso que estos estilos de vida adecuados sean seguidos a lo largo de toda la vida.

Bibliografía

1. SEMERGEN Doc. Documentos Clínicos SEMERGEN. Dislipemias. Madrid. EDICOMPLET 2009.
2. Grupo de Trabajo de Dislipemias de la semFYC. DISLIPEMIAS. Manejo de las dislipemias en Atención Primaria. Barcelona. Semfyc ediciones. 2007.
3. 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 Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486-2509.
4. Grundy SM, Cleeman JI, C, Merz NB, H, Brewer Jr B, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith Jr SC, Stone NJ, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program and Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.
5. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Guía europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. *Clin Invest Arterioscl* 2009; 21(3):124-150.
6. Cuarto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular: versión resumida. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(1):e1-e49.