

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# Manejo farmacológico de las hiperlipidemias

DR. ALBERTO MAIZ GURRUCHAGA  
 Profesor Adjunto de Medicina  
 Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición

La prescripción de drogas en el tratamiento de las dislipidemias se plantea cuando la respuesta terapéutica a la dieta resulta insuficiente y cuando se han evaluado y tratado las causas secundarias, como hipotiroidismo, diabetes mellitus descompensada, etcétera. Sólo en casos de dislipidemias graves (hipercolesterolemias >350 mg/dl asociadas a xantomas o en disbetalipoproteinemias) es aconsejable el uso de medicamentos desde su diagnóstico.

La indicación de estas drogas es a largo plazo, muchas veces de por vida. Idealmente ellas deben ser eficaces, con pocos efectos adversos y buena adherencia a la prescripción, lo que se logra con buena tolerancia, cómoda posología y costo razonable. Se justifica la mantención de un fármaco si con ello se logra al menos una respuesta significativa (reducciones de hipercolesterolemia mayores de 20%), aunque no logre la normalización de la dislipidemia.

### ELECCION DE DROGAS

La elección de drogas en diferentes tipos de dislipidemias se encuentra esquematizada en la Tabla 1.

**Hipercolesterolemia.** En las formas leves o moderadas de aumento del Col-LDL, especialmente si se asocian a hipertrigliceridemia y déficit de Col-HDL, hay respuesta favorable a los derivados del ácido fibrico (bezafibrato, gemfibrozilo) y del ácido nicotínico (acipimox, etofibrato), como también a dosis bajas de resinas secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina) o de inhibidores de HMGCoAR (hidroximetilglutarilcoenzimo A reductasa: lovastatina).

En casos de hipercolesterolemias graves (>300 mg/dl) sólo son eficaces las resinas y los inhibidores de la HMGCoAR.

**Hipertrigliceridemias.** Aunque la mayoría de ellas son secundarias a otras condiciones patológicas como obesidad, diabetes y alcohol, los pacientes deben ser tratados si presentan hipertrigliceridemias mayores a 250 mg/dl, especialmente las mujeres post menopáusicas, diabéticos y pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria y de pancreatitis. Los derivados del ácido fibrico y del ácido nicotínico son las drogas de elección. Estas drogas también son efectivas en el tratamiento de las disbetalipoproteinemias secundarias a los defectos de Apo E (tipo III de la clasificación de Fredrickson).

En pacientes con hipertrigliceridemia grave asociada a hiperquilomiconemia (tipo V de la clasificación de Fredrickson), se ha descrito respuesta favorable al uso de altas dosis de ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA).

**TABLA 1**  
**ELECCION DE DROGAS HIPOLIPEMIANTES**  
**SEGUN TIPO DE DISLIPIDEMIAS**

TIPO	DROGAS
I (↑ quilomicrones)	Ninguna
II a (↑ LDL)	Lovastatina Colestiramina
II b (↑ LDL y VLDL)	Moderada: derivadas de ácidos fibrico y nicotínico  Grave: Lovastatina, colestiramina y eventualmente asociados a derivados del ácido fibrico o del nicotínico
III (↑ IDL)	Derivados de los ácidos fibrico y nicotínico
IV (↑ VLDL)	Derivados de los ácidos fibrico y nicotínico
V (↑ VLDL y quilomicrones)	Acidos grasos omega 3 y derivados de los ácidos fibrico y nicotínico
Déficit HDL	Derivados de los ácidos fibrico y nicotínico

**Déficit de Col-HDL.** El nivel de Col-HDL, que representa el transporte retrógrado de colesterol hacia el hígado, es condicionado genéticamente, pero se ve disminuido en pacientes obesos, diabéticos, sedentarios y en hipertensos tratados con betabloqueadores y diuréticos. Además de controlar esas condiciones patológicas y de modificar la terapia antihipertensiva, pueden resultar útiles las drogas derivadas del ácido fibríco y del ácido nicotínico que estimulan la síntesis del HDL.

#### DROGAS HIPOLIPEMIANTES

Las drogas hipolipemiantes más empleadas, así como sus dosis y mecanismos de acción aparecen en la Tabla 2.

**Derivados de ácido fibríco.** El clorfibrato, introducido en 1962, fue la primera droga que se usó como hipolipemiante. Estos últimos años se han desarrollado compuestos más eficaces.

TABLA 2

#### DROGAS PARA LAS DISLIPIDEMIAS

GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS/DÍA	MECANISMO DE ACCIÓN
<b>Derivados del ac. fibríco:</b>			Inhiben síntesis y estimulan catabolismo de VLDL Inhibición leve de HMGCoAR Aumentan síntesis de HDL
Bezafibrato	Oralipin	200-600 mg	
Gemfibrozilo	Lopid	300-1200 mg	
<b>Análogos del ac. nicotínico:</b>			
Acipimox	Olbetam	250-1250 mg	Inhiben la lipólisis y síntesis de VLDL Inhibición leve de HMGCoAR Aumentan síntesis de HDL
<b>Resinas:</b>			
Colestiramina	Questran	4 - 32 g	Reducen absorción intestinal de ácidos biliares y colesterol Aumentan receptores de LDL
<b>Inhibidores de HMGCoAR:</b>			
Lovastatina	Mevacor	20-80 mg	Inhiben HMGCoAR Aumentan receptores de LDL

**Bezafibrato (Oralipin®).** Se absorbe en el intestino delgado, circula unido a albúmina y un 95% se excreta por vía renal. Reduce los niveles de VLDL, por una parte, estimulando la lipasa lipoproteica periférica, lo que aumenta su catabolismo, y por otra, reduciendo su síntesis hepática. Ello explica la disminución de la hipertrigliceridemia hasta en un 60%. Menor es su efecto sobre el colesterol total y el Col-LDL, que disminuye en un 10% a 25%. A diferencia del clorfibrato, el bezafibrato aumenta los niveles de Col-HDL en un 15% a 30%. La dosis diaria útil es de tres tabletas de 200 mg o una tableta de 400 mg de liberación prolongada.

Los efectos secundarios son escasos (leves molestias digestivas), pero su indicación debe ser cuidadosa en pacientes con insuficiencia renal, pues puede producir una miopatía con elevación de la creatinofosfoquinasa, que cede al suspender la droga. Por ello está contraindicada en la insuficiencia renal avanzada y en la insuficiencia hepática. A diferencia del clorfibrato, no parece favorecer la litiasis biliar. En los pacientes con anticoagulantes de tipo cumarínico debe ajustarse su dosificación, pues el bezafibrato potencia su efecto.

**Gemfibrozilo (Lopid®).** Se absorbe en el intestino, se metaboliza en el hígado y se excreta en un 80% por vía renal. Su mecanismo de acción y eficacia son semejantes a los de bezafibrato, por lo que su indicación es similar: hipertrigliceridemias, disbetalipoproteinemias e hipercolesterolemias moderadas, especialmente si hay déficit de Col-HDL. Un estudio prospectivo para la prevención de la mortalidad coronaria en hombres hiperlipidémicos efectuado en Helsinki demostró reducción del colesterol total (8%), del Col-LDL (8%) y de los triglicéridos (35%) y aumento del Col-HDL (10%). Esto se asoció a una disminución del 37% en la incidencia de infartos al miocardio en cinco años. Es una droga bien tolerada y con efectos secundarios escasos. Deben tenerse en cuenta las mismas precauciones que con el bezafibrato. Su dosis diaria habitual es de 2 tabletas de 600 mg.

**Derivados de ácido nicotínico.** El ácido nicotínico ha sido empleado desde hace muchos años como agente hipolipemiante. Sin embargo, su tolerancia es pobre y favorece la intolerancia a la glucosa e hiperuricemia. Sus derivados tienen ventajas en este aspecto.

**Acipimox (Olbetam®).** Es un análogo del ácido nicotínico que com-

parte su eficacia, pero con mucho mejor tolerancia. Su principal efecto es a nivel de lipólisis periférica y reducción de los ácidos grasos libres. Por ello disminuye la síntesis de VLDL y los niveles plasmáticos de triglicéridos entre un 20% a 60%. Reduce los niveles de colesterol total y Col-LDL en un 10% a 25% debido a la menor síntesis de VLDL o por inhibición parcial de la HMGCoAR. El Col-HDL aumenta en 15% a 30%. No estimula la excreción biliar de colesterol.

En dosis de 750 a 1.250 mg al día (3 a 5 tabletas) tiene buena tolerancia. Los síntomas vasomotores son leves, transitorios y pueden evitarse con una dosis baja de aspirina. No se ha demostrado que favorezca la intolerancia a la glucosa. Por el contrario, la disminución de los ácidos grasos libres mejora la utilización de glucosa y es de ayuda en el mejor control de la hiperglicemia en los diabéticos, especialmente en los insulino -no- dependientes obesos, que con frecuencia tienen hipertrigliceridemia.

**Resinas secuestrantes de ácidos biliares.** La colestiramina y el colestipol han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

**Colestiramina (Questran<sup>®</sup>).** Es un polímero insoluble en agua que no se absorbe en el tracto digestivo. Intercambia el ion cloruro con otros aniones como los ácidos biliares, lo que aumenta su excreción por las heces y reduce la absorción de colesterol. A consecuencia de ello reduce el contenido de colesterol en el hepatocito, lo que incrementa la síntesis y el número de receptores de LDL, por lo que las concentraciones plasmáticas de Col-LDL se reducen significativamente.

Su eficacia es dosis dependiente, la que puede variar entre 4 a 32 g al día (1 a 4 dosis diarias con las comidas principales), obteniéndose reducciones del colesterol total en un 20% a 30%, especialmente de Col-LDL. No tiene efecto sobre el Col-HDL y puede observarse un leve aumento del nivel de triglicéridos. Su acción sobre el colesterol y sobre la reducción de la morbimortalidad coronaria fue demostrada en un programa de prevención primaria en un estudio multicéntrico realizado en USA en 1.906 hombres. La reducción del colesterol en un 13% se tradujo en una disminución de 24% de las muertes de origen cardíaco en un periodo de siete años.

La tolerancia a la colestiramina es un factor limitante, debido a que sobre 8-12 g/día habitualmente aparecen molestias gastrointestinales como constipación, meteorismo y náuseas. En dosis altas puede producir esteatorrea y déficit de vitaminas liposolubles. También puede inhibir la absorción de otros medicamentos, como digoxina, tiroxina, tiazidas, tetraciclinas y cumarínicos, por lo que esas drogas deben administrarse una hora antes o dos horas después de la dosis de colestiramina.

**Inhibidores de la HMGCoAR.** Estas drogas (lovastatina, sinvastatina), introducidas al uso clínico en 1987, son inhibidores competitivos de la HMGCoAR, que es la enzima limitante de la síntesis de colesterol.

**Lovastatina (Mevacor<sup>®</sup>).** Es una lactona inactiva obtenida de un hongo; parte de su estructura es similar a la del sustrato de la HMGCoAR, inhibiendo de esta manera su actividad. El 70% de la droga es captada por el hígado. Al inhibir la síntesis de colesterol, especialmente en el hígado, aumenta el catabolismo de las LDL, ya que se incrementan

sus receptores hepáticos. Por ello, los niveles de colesterol total y especialmente de Col-LDL se reducen en un 30% a 40%. Tiene poco efecto sobre el Col-HDL y sobre los triglicéridos.

A las dosis empleadas de 20-80 mg al día (1 a 4 tabletas) tiene buena tolerancia digestiva y no altera la biosíntesis de los esteroides adrenales ni sexuales. Tampoco parece interferir con el efecto de otras drogas. Se han descrito casos de miopatía cuando se ha usado en pacientes en tratamientos con inmunosupresores (ciclosporina). Puede inducir elevaciones de transaminasas, muchas veces transitorias y moderadas. Por ello, está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa y deben vigilarse los niveles de transaminasas y creatinfosfoquinasa. Su principal limitante por el momento es su elevado costo.

## OTRAS DROGAS

**Probucol (Bifenabid<sup>®</sup>).** Esta droga es muy hidrofóbica y se deposita en el tejido adiposo por varios meses. Reduce la absorción de lípidos y la conversión de colesterol a ácidos biliares. Se acumula en lipoproteínas y favorece el metabolismo de LDL por una vía diferente a los receptores habituales. Reduce los niveles de Col-LDL en 5%-15%, pero también el Col-HDL en 15%-30%, lo que ha restringido su uso. Sin embargo, por su efecto antioxidante parece reducir la peroxidación de las LDL, mecanismo que pareciera prevenir la progresión de la aterosclerosis, efecto que está en investigación.

**Estrógenos.** La terapia de sustitución hormonal con estrógenos es una buena alternativa terapéutica en las mujeres post menopáusicas con leve a moderada hipercolesterolemia. Por una parte, los estrógenos reducen el Col-LDL aumentando los receptores hepáticos a LDL y, por otra, aumentan el Col-HDL por mayor recambio de VLDL e inhibición de la lipasa proteica hepática. Este efecto beneficioso se reduce cuando se asocian a progestágenos, dependiendo de la potencia androgénica de estos últimos.

**Ácidos grasos omega 3.** Los aceites derivados de pescado tienen un leve efecto sobre los lípidos plasmáticos en dosis útiles de 4 a 6 g/día. En los raros casos de hiperlipidemia tipo V (hipertrigliceridemia con quilomicrones) se ha observado un efecto positivo con dosis de 6 a 10 g al día. Su acción preventiva de la aterogénesis deriva de la modificación del metabolismo de los eicosanoides, disminuyendo la agregación y otros efectos aterogénicos de las plaquetas.

## COMBINACION DE DROGAS

En pacientes portadores de hiperlipidemias graves, como aquellos con hipercolesterolemias familiares con xantomatosis, la terapia combinada de drogas ha demostrado ser efectiva en obtener mayores reducciones del colesterol. Las combinaciones más eficaces han sido la de colestiramina con lovastatina para la hipercolesterolemia pura o la combinación de colestiramina o lovastatina con fibratos o acipimox, en casos con hipertrigliceridemia. ❖

## REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Blankenhorn, D.H., Nessim, S.A., Johnson, R.L. et al. Beneficial effects of combined colestipol and niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA*, 1987; 257:3233-3240.
2. Crepaldi, G., Gretten, H., Schettler, G., Baggio, G. Lipoprotein metabolism and therapy of lipid disorders. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1982.
3. Frick, M.H., Elo, O., Haapa, K. et al. Helsinki heart study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 1987; 317:1237-1245.

4. Havel, R.J. Lowering cholesterol 1988. Rationale, mechanisms and means. *J Clin Invest*, 1988; 81:1653-1660.
5. The Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Int Med*, 1988; 148:36-69.
6. The lovastatin study group II. Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in non familial hypercholesterolemia. A multicenter study. *JAMA*, 1986; 256:2829-2834.