

TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA CON ACIPIMOX

José G. Jiménez Montero*, Marco A. Vargas Picado*, Marlen Roselló,*
Eric Mora Morales**

RESUMEN

La hipertrigliceridemia es un trastorno frecuente del metabolismo de las lipoproteínas. En los pacientes con hipertrigliceridemia se deben identificar y corregir las causas secundarias como la obesidad, la diabetes mellitus descompensada, o la excesiva ingestión etílica. Cuando la hipertrigliceridemia es de origen primario y no se alcanzan concentraciones deseables de triglicéridos, a pesar de haber modificado los factores secundarios, se recomienda la terapia farmacológica, en particular en aquellos casos en los que coexistan otras condiciones de riesgo coronario.

En este informe, se presenta el efecto del acipimox (derivado del ácido nicotínico), sobre el perfil de los lípidos y lipoproteínas en pacientes con hipertrigliceridemias primarias, en quienes la dieta y la pérdida de peso no logró reducir las concentraciones anormales de lípidos. De 40 sujetos que iniciaron el estudio 29 lo finalizaron (21 hombres con edad de $44,9 \pm 2,0$ años; peso de $74,7 \pm 2,3$ kilos, presión arterial de $125,0/81,0$ mmHg y 8 mujeres, con edad de $49, \pm 3,0$ años, peso de $65,0 \pm 3,0$ kilos, presión arterial de $130,0/86,0$ mmHg).

Al final del período de dieta, en los hombres, la concentración del colesterol, triglicéridos y colesterol HDL fue de

$206,9 \pm 8,1$; $386,6 \pm 28,5$ y $28,1 \pm 0,98$ mg/dl, respectivamente. Dieciséis hombres presentaban un fenotipo IV y 5 fenotipo IIb. En las mujeres, la concentración del colesterol, triglicéridos y col HDL fue de $244,6 \pm 13,9$; $249,4 \pm 37,9$; y $42,9 \pm 5,0$ mg/dl, respectivamente. Había 3 mujeres con fenotipo IIa, 2 con fenotipo IIb y 3 con el tipo IV.

En los pacientes con fenotipo IIb, la disminución en la concentración del colesterol total fue en promedio de 23 mg/dl, y los triglicéridos bajaron 30% en ambos sexos. En los casos de hiperlipidemia tipo IV, la respuesta fundamentalmente se observó en una reducción de los triglicéridos, alcanzando cambios de 19 y 26% al mes y dos meses de tratamiento, respectivamente.

Los resultados de este estudio mostraron que el acipimox disminuye significativamente la concentración del colesterol ligado a las lipoproteínas de muy baja densidad y de los triglicéridos plasmáticos, sin modificar significativamente la del colesterol HDL. (Rev. Cost. Cienc. Méd. 1991; 12(3,4): 11- 18).

INTRODUCCION

Las hiperlipidemias representan uno de los principales factores de riesgo coronario, en particular cuando la concentración del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es superior a 160 mg/dl (1-3), o cuando la del colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) es menor de 35 mg/dl (1-3).

* Unidad de Bioquímica y Nutrición, INCIENSA.

** Servicio de Endocrinología Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

La hipertrigliceridemia moderada (250-500 mg/dl) se ha considerado como un factor menor de riesgo coronario (1). Sin embargo, se debe considerar que las elevaciones en la concentración de triglicéridos generalmente se asocian con alteraciones en los niveles de col HDL (4) y esta combinación amerita atención, con el fin de reducir el riesgo cardiovascular (2). Por otro lado, la hipertrigliceridemia masiva (triglicéridos > 1000 mg/dl), con quilomicrones, representa una condición de riesgo asociada con episodios de dolor abdominal y pancreatitis aguda (5,6).

Ante un enfermo con hipertrigliceridemia, el médico descartará y corregirá las causas secundarias, como la obesidad, la excesiva ingestión de etanol, la diabetes mellitus, y la exposición a ciertas drogas (5), con el fin de reducir y preferiblemente normalizar la concentración de triglicéridos. En aquellos casos en los que la hipertrigliceridemia persista, a pesar de una adecuada intervención dietética (6-8), y modificación de otros factores determinantes de hipertrigliceridemia, el médico se planteará la necesidad de recurrir al tratamiento farmacológico (5).

En la actualidad se dispone de agentes hipolipemiantes potentes que actúan a diverso nivel, reduciendo la concentración de las lipoproteínas aterogénicas (9-12). Por ejemplo, la colestiramina y los inhibidores de la enzima 3 hidroxí 3 metil glutaril Co A reductasa, que fundamentalmente afectan la concentración del colesterol LDL (9-12) se emplean para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Los fibratos como el clofibrato, gemfibrozil, bezafibrato (8-10), y el ácido nicotínico y su análogo, el acipimox (12-13), modifican la concentración de los triglicéridos, favore-

ciendo la degradación y disminuyendo la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

El acipimox es un análogo del ácido nicotínico, que por su acción antilipolítica a nivel del tejido adiposo (14), disminuye la concentración de ácidos grasos libres en el plasma (14) y reduce la producción de VLDL (14). En estudios clínicos, se ha demostrado su eficacia para reducir las concentraciones de los lípidos plasmáticos (15), en especial las VLDL, pero también puede disminuir la concentración del col LDL.

En este informe, se presenta el efecto del acipimox sobre el perfil de lípidos y lipoproteínas, en pacientes con hipertrigliceridemia primaria, que no respondieron adecuadamente a la terapia dietética.

MATERIAL Y METODOS

Se evaluaron 40 pacientes con hiperlipidemia referidos al Servicio de Endocrinología del Hospital Rafael Angel Calderón Guardia, en San José, Costa Rica. Se efectuó una evaluación clínica completa y la hiperlipidemia se corroboró mediante una segunda determinación del perfil de lípidos y lipoproteínas de acuerdo a criterios establecidos (8, 16). Se excluyó a los pacientes con enfermedad renal, hepática, y/o diabetes mellitus descompensada. Aquellos diabéticos con un buen control glicémico pero que persistían con hiperlipidemia, fueron aceptados en el estudio.

Cinco pacientes eran diabéticos insulino independientes, 2 con tratamiento dietético únicamente, los restantes tenían control con dieta e hipoglicemiantes orales. Cuatro pacientes tenían angor estable, uno de ellos había sufrido un infarto al miocardio un año antes.

Los pacientes hipertensos (n =5) recibían enalapril y aquellos con insuficiencia coronaria, atenolol y ácido acetil salicílico.

A los pacientes se les realizó una historia clínica, examen físico, evaluación nutricional y se les explicó el protocolo del estudio. Se prescribió la fase I de la dieta hipolipemiente (7) y después de 4 semanas se evaluó el apego a la misma. Se tomó una nueva muestra de sangre para evaluar el efecto de la intervención nutricional sobre el perfil lipídico. Aquellos sujetos que mantenían cifras de colesterol o de triglicéridos sobre el percentil 75 para la edad y sexo (17) iniciaron el tratamiento con acipimox (250 mg cada 12 horas) durante un mes. Al final de este período, si la concentración de los triglicéridos era superior a 250 mg/dl o del colesterol mayor de 240 mg/dl, la dosis de acipimox se aumentó a 250 mg cada 8 horas. Al final de cada mes se revisó el apego a la dieta y se efectuaron las recomendaciones nutricionales necesarias (7).

Se indicó a los pacientes que señalaron cualquier efecto adverso que notaran con el uso del acipimox.

Se tomó una muestra de sangre venosa a cada paciente después de un ayuno de 12 horas, empleando tubos al vacío con EDTA. La muestra se mantuvo a 4°C y el plasma se separó por centrifugación a 2,500 rpm en una centrífuga refrigerada. El colesterol total y los triglicéridos se determinaron en muestras de plasma fresco, como ha sido descrito previamente (16). En 15 casos, la fracción VLDL se separó por medio de ultracentrifugación preparativa (16). Para esto, la muestra del plasma se colocó en tubos ultraclears para ultracentrífuga (Beckman ultraclear tubes) y el plasma se centrifugó a 35,000 rpm durante 18 horas. La fracción superior se separó

cortando el tubo para aislar las VLDL. El colesterol se determinó con esa fracción. El infranadante se trató con polietilén glicol 20,000 para precipitar las LDL y en el sobrenadante se determinó el colesterol ligado a las HDL. Cuando la concentración de triglicéridos fue menor de 450 mg/dl, se determinó el colesterol HDL por medio de la precipitación de las lipoproteínas que contienen apoproteína B (16) omitiéndose la ultracentrifugación, y el colesterol VLDL se estimó dividiendo la concentración de triglicéridos entre 5, de acuerdo con la fórmula de Friedewald (18).

Al comparar estos dos procedimientos, se encontró una correlación significativa, por lo que se presentan juntos los resultados de ambos métodos. El coeficiente de variación para las determinaciones de lípidos y lipoproteínas fue menor del 5%. Los resultados se presentan como promedio \pm error estándar del promedio. Las comparaciones se realizaron empleando la prueba de Student apareada. Para que la diferencia fuera significativa, se consideró una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Después de un período de cuatro semanas con dieta, los 40 pacientes bajaron en promedio 2 kilos. En nueve pacientes, la concentración de lípidos y lipoproteínas alcanzó niveles deseables (colesterol < 200 mg/dl, triglicéridos < 250 mg/dl) (6,8). Los restantes 31 pacientes fueron tratados con acipimox (250 mg/BID). Dos pacientes rehusaron continuar el tratamiento después del primer día porque presentaron prurito generalizado y enrojecimiento facial. Por lo tanto, veinte y nueve sujetos (21 hombres con edad de $44,9 \pm 2,0$ años; peso de $74,7 \pm 2,3$ kilos, presión arterial

de 125,0/81,0 mmHg y 8 mujeres, con edad de 49, \pm 3,0 años, peso de 65,0 \pm 3,0 kilos, presión arterial de 130,0/86,0 mmHg) constituyen el grupo que finalizó el estudio.

Al final del período de dieta, en los hombres, la concentración de colesterol, triglicéridos y colesterol HDL fue de 206,9 \pm 8,1; 386,6 \pm 28,5 y 28,1 \pm 0,98 mg/dl, respectivamente. Dieciséis hombres presentaban un fenotipo IV y 5 fenotipo IIb.

En las mujeres, la concentración del colesterol, triglicéridos y col HDL fue de 244,6 \pm 13,9; 249,4 \pm 37,9; y 42,9 \pm 5,0 mg/dl, respectivamente. Había 3 mujeres con fenotipo IIa, 2 con fenotipo IIb y 3 con el tipo IV.

La Figura 1 muestra el efecto del acipimox sobre la concentración del colesterol, los triglicéridos, el colesterol VLDL y el colesterol HDL en los 29 pacientes, que después del período de dieta recibieron este agente durante dos meses. En los pacientes con fenotipo IIb, la disminución en la concentración del colesterol total fue en promedio de 23 mg/dl y los triglicéridos bajaron 30% en ambos sexos. En los casos de hiperlipidemia tipo IV, la respuesta fundamentalmente se observó en una reducción de los triglicéridos alcanzando cambios de 19 y 26 por ciento al mes y dos meses de tratamiento, respectivamente.

Cinco pacientes presentaron prurito en tórax y brazos, cinco ardor y enrojecimiento facial durante los 3 primeros días de iniciada la terapia, y este efecto duró aproximadamente una hora después de ingerido el acipimox. En un caso, se presentó epigastralgia ardorosa; sin embargo, el paciente estaba tomando varios medicamentos, entre los que estaba el ácido acético salicílico. No se observaron cambios en la glicemia, insulinemia, ni en la uricemia. Un pacien-

te con hiperuricemia fue tratado con Alopurinol desde el período inicial de dieta, y mantuvo concentraciones de ácido úrico dentro de límites normales durante la fase de tratamiento con acipimox. Los pacientes diabéticos no presentaron variaciones en el control glicémico.

DISCUSION

La hipertrigliceridemia ha sido considerada como un factor menor de riesgo coronario, en virtud de que varios estudios reportaron que la asociación entre la enfermedad vascular y la concentración de triglicéridos dejaba de ser significativa cuando se efectuaban cálculos estadísticos multivariados, en los que se incluye en el análisis el col HDL (1). Se sugirió entonces que la relación inversa existente entre los triglicéridos y el colesterol HDL podría explicar, en parte, la asociación entre la hipertrigliceridemia y enfermedad coronaria.

Sin embargo, los reportes recientes del estudio del corazón de Framingham señalan que en ciertos grupos de pacientes, la hipertrigliceridemia constituye un factor independiente de riesgo coronario (19).

En pacientes con hipertrigliceridemia, se encuentran subfracciones de LDL de pequeño tamaño y densas constituyendo lo que se ha denominado patrón B de las subfracciones de LDL (20).

Aparentemente los pacientes con este patrón tienen mayor riesgo coronario que los portadores del patrón A (LDL de mayor densidad y tamaño). Este hecho y otras condiciones, como es el caso de la hiperlipidemia tipo III, condición en la que coexiste la hipertrigliceridemia el riesgo vascular (6) sugieren que las lipoproteínas ricas en triglicéridos, son poten-

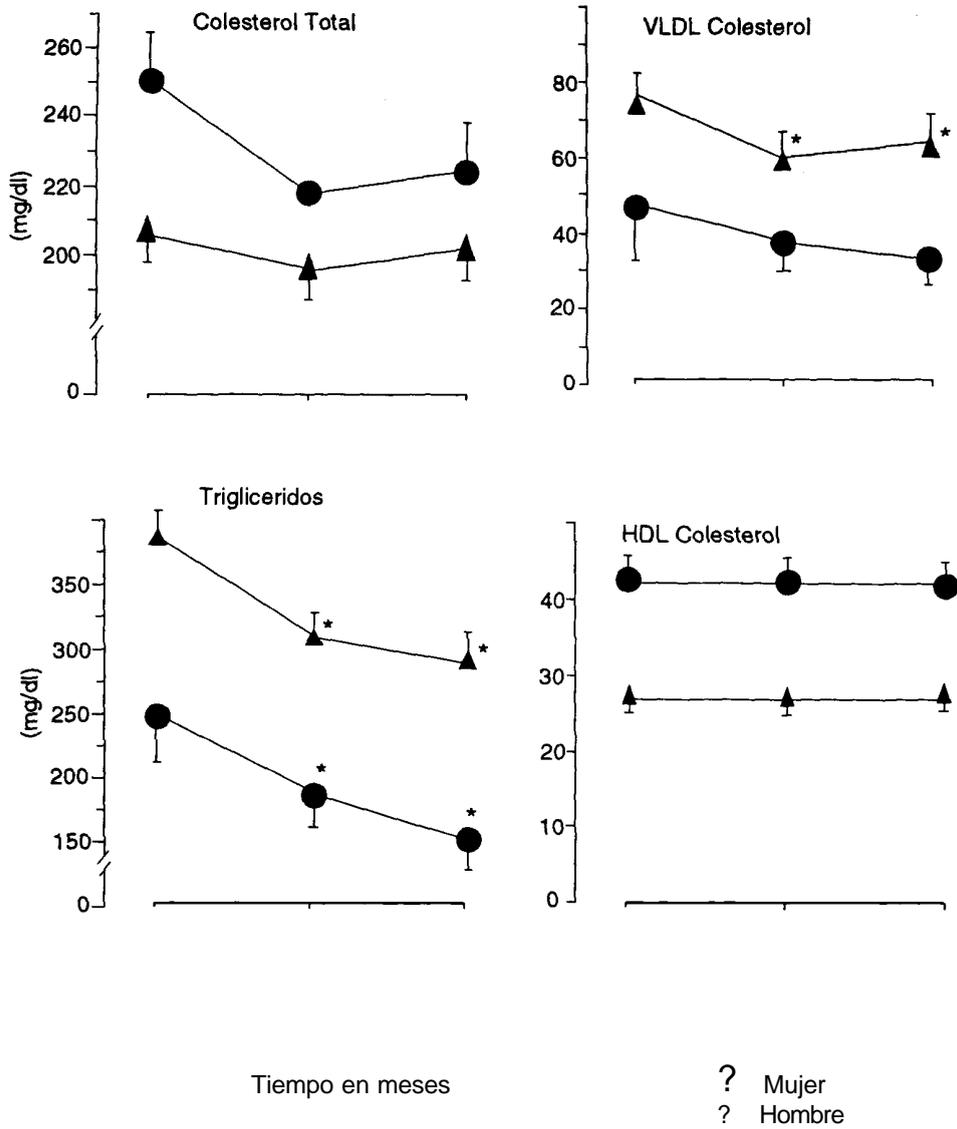


Figura 1. Cambios en la concentración de colesterol total, triglicéridos, colesterol VLDL y colesterol HDL en 21 hombres y 8 mujeres durante la terapia con acipimox durante dos meses.
 * P < 0,05 comparado con tiempo 0.

cialmente aterogénicas. Por lo tanto, ha surgido el concepto de que los triglicéridos plasmáticos pueden ser un indicador de riesgo vascular (19-21).

En particular, los pacientes diabéticos, o aquellos con hiperlipidemia familiar combinada, o los sujetos hipertensos con hipertrigliceridemia, representan ejemplos de situaciones en las cuales el clínico debe considerar el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia, en un esfuerzo por reducir el riesgo coronario (5,19-21).

Es de particular importancia señalar que de acuerdo con varios reportes (21, 14-22), el acipimox tiene un efecto favorable en el metabolismo de los hidratos de carbono, por su efecto reductor de la concentración de ácidos grasos libres. De acuerdo con Randle (23), cuando hay abundancia de ácidos grasos, la oxidación de éstos inhibe la glicólisis, y por lo tanto, se afecta el metabolismo de la glucosa. El acipimox, al inhibir la lipólisis, disminuye este efecto sobre la oxidación de la glucosa (14-15), mejorando el control glicémico. En los pacientes diabéticos incluidos, no se observaron modificaciones de la glicemia, quizás porque ya se había alcanzado un control metabólico óptimo. Los resultados obtenidos en este estudio demuestran la eficacia del acipimox para reducir significativamente la concentración de los triglicéridos y del colesterol VLDL. El efecto sobre la concentración del colesterol HDL no fue significativo; sin embargo, el período de tratamiento fue muy corto.

El acipimox surge como agente útil en el tratamiento de la hipertrigliceridemia, y de acuerdo con algunos reportes previos, puede ser empleado en pacientes diabéticos (24), sin riesgo a deteriorar el control glicémico (14, 15,21), y más bien, en un reporte reciente, en forma aguda

mejora la acción de la insulina aumentando tanto el metabolismo oxidativa y no oxidativa de la glucosa (24).

SUMMARY

Hipertriglyceridemia is a frequent lipoprotein abnormality. In patients with hipertriglyceridemia, secondary causes such as obesity, uncontrolled diabetes mellitus or alcohol abuse must be identified and treated. However, when hipertriglyceridemia is due to a primary lipid disorder, and desirable triglyceride levels are not achieved after correcting the secondary causes, pharmacologic therapy is recommended, particularly in those patients in whom other coronary risk factors coexist.

In this report the effect of acipimox (nicotinic acid derivate), on lipid and lipoprotein profiles is presented, in patients with primary hipertriglyceridemia, in whom dietary therapy and weight loss failed to reduce abnormal lipid levels.

Twenty nine subjects (21 males with ages of $44,9 \pm 2,0$ years old weight $74,7 \pm 2,3$ kilos, arterial blood pressure of $125,0/81,0$ mmHg, and 8 females with ages of $49,0 \pm 3,0$ years, weight $65,0 \pm 3,0$ kilos, arterial blood pressure of $130,0/86,0$ mmHg) represent the study group. In males cholesterol, triglyceride and HDL cholesterol concentrations were $206,9 \pm 8,1$; $386,6 \pm 28,5$ y $28,1 \pm 0,98$ mg/dl, respectively. Sixteen males had type IV phenotype and 5 type IIb phenotype. In females cholesterol, triglyceride and HDL cholesterol levels were $244,6 \pm 13,9$; $249,4 \pm 37,9$; y $42,9 \pm 5,0$ mg/dl, respectively. Three females had type IIa, 2 type IIb fenotipo IIb and 3 type IV phenotypes. In patients with type IIb phenotype, the mean reduction in cholesterol concentration was 23 mg/dl and

triglyceride levels decreased by 30% in both sexes. In those patients with IV hyperlipidemia, a reduction of 19 and 26% in triglyceride levels were achieved after one and two months of treatment, respectively.

These results demonstrate that acipimox significantly reduces very low density lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations, however, no significant changes in HDL cholesterol concentrations were observed.

AGRADECIMIENTO

Se reconoce la excelente asistencia técnica de los señores Minor Mata Muñoz y Jorge Astúa Vega en las determinaciones de lípidos y lipoproteínas y de la señora Teresita Rodríguez por su participación en la recolección de la información nutricional.

BIBLIOGRAFIA

1. Castelli, W. P.: Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am. J. Med.* 1984; 76 (2A): 4-12.
2. The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. Study Group, European Atherosclerosis Society. *European Journal* 1988; 9: 571-600.
3. Multiple risk factor intervention trial research group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
4. Albrink, M. J.; Krauss, R. M.; Lindgren, F. T.: Intercorrelations among plasma high density lipoproteins, obesity and triglycerides in normal population. *Lipids* 1980; 15: 668-76.
5. Jiménez, J.G.; Mora E.: Diagnóstico y manejo de las dislipoproteinemias. *Rev. Cost. Cienc. Med.* 1990; 11(1):41-49.
6. Report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. The expert panel. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148:36-69.
7. Araúz, A. G.; Jiménez, Z.; Durán, L.; Rojas, M.; Jiménez, J. G.: Intervención nutricional en pacientes con hiperlipoproteinemia. *Rev. Cost. Cienc. Med.* 1987; 8: 205-10.
8. Chaves, A.; Fuchs, J.; Guzmán, R.; Jiménez, J. G.; Mora, E.: Instrucciones generales para el abordaje diagnóstico y terapéutico de las dislipoproteinemias. *Fármacos* (Costa Rica); 1991; 1:3-11.
9. Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results I. Reduction in incidence of CHD. Lipid Research Clinics Program. *JAMA* 1984; 251:351-364.
10. Frick, M. H.; Elo, O.; Haapa, k; Heinonen, O. P.; Heinsalmi, P.; Helo, P., *et al.* Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with Gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 1237-45.
11. Blankenhorn, D. H.; Nessim, S. A.; Johnson, R. L., Sanmarco, M. E.; Azan, S. P.; Cashing-Hemphill, L.: Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous by pass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233-40.
12. Angel, A.; Jiménez J. G.: Tratamiento farmacológico de las dislipoproteinemias. *Rev. Cost. Cienc. Med.* 1990; 11(1):61-68.
13. Crepaldi, G.; Avogaro, P.; Deseovic, G.C.; Di Perri, T.; Postiglioni, A.; Sirtori, C. R.; Strano, A., *et al.*: Plasma lowering activity of acipimox in patients with type II and type IV hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1988; 70:115-121.
14. Stirling, G.; McAller, M.; Reckless, J. P. D.; Campbell, R. R., Mundy, D. J.; Foster, K.: Effects of acipimox, a nicotinic acid derivate, on lipolysis in human tissue and on cholesterol synthesis in human jejunal mucosa. *Clin. Sci.* 1985; 68(1):83-88.
15. Regal, H.; Lageder, H.; Irisgler, K.; Maggi, E.; Mandelli, V.; Tamasia, V.; Petrescu, D.: Effect of single oral dose of acipimox on glucose

- utilization after intravenous glucose load in obese patients. *Drug. Exptl. Clin. Res.* 1984 (8-9); 621-625.
16. Lipid and lipoprotein analysis: Lipid Research Clinics Program Manual of laboratory operations, vol. 1. Washington, D. C., U. S. Government printing office. (DHEW publication no. NIH), 1974; 75-628.
 17. Jiménez, J.G.; Castro, V.; Piza, J.; Díaz, G.; Valverde, P.; Amador, C.: Colesterol y triglicéridos en la población costarricense: Interpretación de los resultados obtenidos en la Encuesta Nacional de Nutrición de 1982. *Rev. Cost. Cienc. Med.* 1987; 8: 89-95.
 18. Friedewald, W.T.; Levy, R.L. Fridrikson, D. S.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifugation. *Clin. Chem.* 1972; 18: 499-502.
 19. Castelli, W. P.: The triglyceride issue. A view from Framingham. *Am. Heart J.* 1986; 112: 432-37.
 20. Austin, M. A.: Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease: the epidemiologic evidence and beyond. *Am. J. Epidemiol.* 1989; 129:249-255.
 21. Gotto, A.: Controlling hypertriglyceridemia in diabetes. *Atherosclerosis Reviews* 1991; 22: 179-182.
 22. Alberti, K. G. M. M.; Fulcher, G.; Walker, M.: Metabolic effects of acipimox in non-insulin-depedent diabetes mellitus. *Atherosclerosis Reviews* 1991; 22: 193-196.
 23. Randle, P. J., Hales, C. N., Garland, P. B.; Newsholme, E. A.: The glucose-fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolism of disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963; 1:785-789.
 24. Vaag, A.; Skott, P.; Damsbo, P.; Gall, M. A.; Richter, E. A.; Beck-Nielsen, H.: Effect of the antilipolytic micotimic acid analogue acipimox on whole-body and skeletal musde glucose metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1991,88: 1282-1290.