

## TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LAS DISLIPOPROTEINEMIAS

Autores:

Aubie Angel. Instituto de Ciencias Médicas, Universidad de Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.

José G. Jiménez Montero. Unidad de Bioquímica, INCIENSA y Depto de Farmacología, Universidad de Costa Rica.

### Correspondencia:

- José G. Jiménez. Unidad de Bioquímica y Nutrición, INCIENSA. Apdo 4 Tres Ríos, Cartago.

- **Palabras clave:** Dislipoproteinemia. Tratamiento farmacológico.

### RESUMEN:

Las dislipoproteinemias son condiciones de diversa etiología y pueden ser secundarias a alguna enfermedad o trastornos primarios del metabolismo de las lipoproteínas. El tratamiento de las dislipoproteinemias se basa en identificar la causa y establecer un tratamiento específico. El tratamiento nutricional constituye un elemento fundamental en el manejo de estas enfermedades y debe de ser permanente. La intervención farmacológica se introduce cuando no se logra normalizar el perfil de lípidos y lipoproteínas, a pesar de que el paciente mantenga un buen control dietético.

Este informe presenta los criterios para iniciar la terapia hipolipemiente; se discuten las indicaciones, efectos secundarios y dosificación de los principales agentes hipolipemiantes de uso actual. (Rev. Cost. Cienc Méd. 1990; 11(1): ).

---

\* Presentado en el Primer Simposio Internacional sobre Aterosclerosis, Diabetes y Enfermedad Coronaria, San José, Costa Rica, diciembre de 1990

### Introducción:

El tratamiento de las enfermedades del metabolismo de las lipoproteínas, particularmente la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y las concentraciones reducidas de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), es fundamental en un esfuerzo de evitar el desarrollo de la enfermedad coronaria prematura (1-5). En tanto que los triglicéridos podrían no estar implicados directamente en la aterosclerosis, es crítico tratar la hipertrigliceridemia severa para evitar el dolor abdominal recurrente y la pancreatitis aguda (3).

Las causas de las dislipoproteinemias son variadas y pueden presentarse como consecuencia de otras enfermedades, como la diabetes, el hipotiroidismo, la obesidad, enfermedad renal o hepática (causas secundarias), o pueden deberse a enfermedades primarias del metabolismo de las lipoproteínas (6).

En años recientes, las nuevas drogas que modifican el metabolismo de las lipoproteínas han mostrado su eficacia y seguridad en varios estudios clínicos multicéntricos (7-9). Estos estudios han demostrado también que la dieta y algunas drogas hipolipemiantes no solamente son eficaces para disminuir la concentración de lípidos, sino que también reducen la frecuencia de eventos coronarios (7-9).

Es importante estar de acuerdo acerca de cuáles pacientes con dislipoproteinemias deben ser tratados médicamente. Se aconseja el tratamiento con agentes hipolipemiantes en los adolescentes con hipercolesterolemia familiar, o en aquellos con hiperlipidemia familiar, en quienes la dieta como única intervención no logra normalizar la dislipoproteinemia (10). En hombres jóvenes o de mediana edad con dislipoproteinemia significativa, el tratamiento farmacológico para prevenir la enfermedad coronaria tiene una indicación precisa (3).

El uso de medicamentos en la población geriátrica es controversial, y la relación costo-beneficio todavía es incierta. Sin embargo, el médico debe tomar en cuenta el efecto potencial de la reducción de los lípidos y las lipoproteínas y de otros factores de riesgo sobre la calidad de vida del enfermo, y decidir cuáles de sus pacientes de edad geriátrica podrían recibir una terapia hipolipemiente (11).

Por otro lado, los niños con hiperlipidemia tipo I (Síndrome hiperquilomocromémico) requieren una terapia nutricional para prevenir el dolor abdominal y la pancreatitis; sin embargo, en estos casos, el empleo de drogas hipolipemiantes no es de utilidad (3). Las recomendaciones de la Conferencia de Consenso sobre la hipercolesterolemia (3), difundidas en Estados Unidos en 1985 y avaladas por grupos similares en Europa, y Canadá (12-13) poco tiempo después, reconocen las concentraciones riesgosas del colesterol plasmático total y del colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

En general, debido a que los niveles sanguíneos de los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas son más altos en los países occidentales, comparados con las poblaciones asiáticas, los niveles recomendados para iniciar las intervenciones se relacionan más con un valor teóricamente idealizado como normal (asociado a un reducido riesgo coronario) (3) que con un valor promedio dentro de la población.

De acuerdo con las publicaciones previamente citadas (3-7) sobre el colesterol plasmático y el estado de riesgo coronario, el tratamiento de la hipercolesterolemia se inicia cuando la concentración de colesterol excede 240 mg/dl después de la terapia nutricional. En presencia de dos factores de riesgo coronario adicionales, como la hipertensión arterial, el tabaquismo, o la diabetes mellitus y particularmente ante una fuerte historia familiar de enfermedad coronaria, la intervención farmacológica, está claramente indicada aún cuando la concentración de colesterol esté entre 220 y 240 mg/dl(3).

### **El Tratamiento farmacológico en hipercolesterolemia primaria.**

El tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia está indicado cuando la dieta y las intervenciones para cambiar el estilo de vida no son suficientes para reducir la concentración plasmática de LDL colesterol por debajo de 160 mg/dl (colesterol total <240 mg/dl), en los pacientes sin enfermedad coronaria, o menor de 130 mg/dl (colesterol total <200 mg/dl) en aquellos con enfermedad coronaria o con otros factores de riesgo importantes (3).

En general, entre más alto sea el colesterol plasmático, más preocupado estará el médico, y por lo tanto, éste deberá considerar el inicio de la terapia con agentes hipolipemiantes (3).

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar (14), como aquellos con hiperlipidemia familiar combinada (15), responden pobremente a la intervención dietética, y en ellos la farmacoterapia está indicada después de un período de intervención nutricional, que de todas formas debe ser permanente.

### **AGENTES HIPOLIPEMIANTES**

Las drogas hipolipemiantes pueden clasificarse de acuerdo a su acción predominantemente hipocolesterolemiantes (Grupo I) o

según sus efectos sobre la concentración de triglicéridos (Grupo II) como se ilustra en el Cuadro (16).

### **La colestiramina y el colestipol.**

Los secuestradores de los ácidos biliares, la colestiramina y el colestipol, son agentes de primera elección para la terapia inicial de la hipercolesterolemia, y pueden ser empleados en pacientes de cualquier edad (3,7). Estos agentes han sido usados durante cuarenta años, y sus mecanismos de acción son bien conocidos. Ambos agentes interrumpen la circulación enterohepática de ácidos biliares, aumentando la excreción fecal de los ácidos biliares. La reducción del colesterol hepático estimula la producción y expresión de receptores para LDL en la membrana celular, con lo que el aclaramiento del LDL se incrementa, y se reduce la concentración de la lipoproteína en el plasma (14). Este efecto es particularmente importante en los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, que tienen un alelo mutante para el receptor de LDL, y otro normal. En estos pacientes, se puede aumentar el número de receptores de LDL normales mediante la reducción del contenido de colesterol intrahepático, alcanzado con la interrupción de la circulación enterohepática de ácidos biliares (14).

En los pacientes con hiperlipidemia familiar combinada (15) con fenotipos IIb, la elevación de la LDL es generalmente secundaria al aumento en la producción de VLDL, y en estos casos, la colestiramina o el colestipol podrían ser menos eficaces, e incluso podrían aumentar los niveles de VLDL. Este efecto puede presentarse, pues estos agentes aumentan la síntesis hepática de colesterol, triglicéridos y de VLDL.

Los principales efectos secundarios de la colestiramina y el colestipol son cambios en la función intestinal, incluyendo la constipación, la llenura epigástrica, náuseas y flatulencia. Este agente tiene una textura arenosa, y

puede no ser agradable al gusto (3). Con dosis altas y por tiempo prolongado, puede ocurrir una disminución en la absorción de vitaminas liposolubles, aunque este efecto ha sido reportado infrecuentemente. Se sabe que estos agentes interfieren con la absorción de otras drogas antióticas, incluyendo la digoxina, la tiroxina, el coumadin y los diuréticos tiazídicos (3). La dosis máxima de 16 a 20 gramos por día reduce la concentración de colesterol LDL en 15 a 30 por ciento.

### **El ácido nicotínico.**

Esta es una droga muy eficaz para reducir el colesterol. El efecto hipolipemiente fue descubierto hace 30 años y los mecanismos de acción no se relacionan con su acción como coenzima. El ácido nicotínico ejerce su efecto en el hígado y en el tejido adiposo. El efecto más potente del ácido nicotínico se da a nivel del tejido adiposo, en donde inhibe la lipólisis. Como consecuencia, disminuye el flujo de ácidos grasos libres al hígado e inhibe la síntesis de VLDL (3). En conjunto, estos efectos también reducen la síntesis de LDL.

El ácido nicotínico también eleva la concentración de HDL colesterol, lo cual representa una ventaja por la conocida asociación inversa entre colesterol HDL y la aterosclerosis (17).

El ácido nicotínico tiene varios efectos adversos, por lo que esta droga ha sido reemplazada por otros agentes. El principal efecto secundario es un enrojecimiento facial, que ocurre de 15 minutos a 2 horas después de ingerido el medicamento. Este efecto es mediado por prostaglandinas, y puede ser disminuido con dosis bajas de aspirina. Desafortunadamente, la frecuencia de otros efectos, como náuseas, molestias abdominales y diarrea, así como complicaciones más severas que incluyen la exacerbación de la enfermedad úlcero-péptica, la gota y la diabetes mellitus, limita su empleo (3). Por lo general, estos efectos

se presentan cuando se administran dosis mayores a 3 gramos, y esas son las dosis terapéuticas más efectivas. Cuando se emplean estas dosis, se puede alterar la función hepática (3), por lo que es recomendable controlarla periódicamente (3).

El ácido nicotínico debe iniciarse con dosis bajas de 0,5 gramos por día, en dosis divididas, e ir aumentándolo gradualmente cada 2-4 semanas, hasta alcanzar la dosis terapéutica de 3-4 gramos diarios. A esta dosis terapéutica, la LDL se reduce en un 15 a un 40 por ciento, y el colesterol HDL se eleva en 10 a 20 por ciento. El ácido nicotínico puede ser empleado en combinación con secuestradores de ácidos biliares (9). Es posible combinar estos medicamentos a dosis submáximas, para evitar los efectos secundarios y lograr buenos resultados. El uso prolongado del ácido nicotínico y la colestiramina ha demostrado que promueve la regresión de xantomas y detiene el progreso de la enfermedad vascular (9).

### **Lovastatina.**

La lovastatina es un nuevo agente hipocolesterolemiante, que ha estado en uso durante un tiempo relativamente corto, pero se ha obtenido gran experiencia con esta droga en forma muy rápida. Se ha demostrado que es uno de los agentes hipocolesterolemiantes más potentes y efectivos (3, 18, 19). Es particularmente útil en los pacientes con hipercolesterolemia, familiar (14), pero también en otras formas de hipercolesterolemia, incluyendo la secuencia.

Pertenece a un grupo de agentes denominados inhibidores de la 3-hidroxi, 3-metilglutaril CoA reductasa (HMG CoA reductasa). Esta droga, mediante la inhibición competitiva de la enzima HMG CoA reductasa, altera la síntesis del colesterol, principalmente en el hígado y también en las células periféricas (18).

En respuesta a estos efectos, las

células aumentan la síntesis de receptores de LDL mediante lo cual se incrementa la captación de colesterol LDL del plasma (14).

La lovastatina administrada en dosis de 20 a 80 mg por día, reduce el colesterol total y el colesterol LDL en 25 a 45 por ciento (18-19) en más del 90 por ciento de los pacientes tratados.

Esta droga también reduce sustancialmente la concentración de triglicéridos y del colesterol en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y puede elevar ligeramente la concentración del colesterol HDL (3, 18, 19).

La lovastatina es eficaz en los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota así como en otras formas de hipercolesterolemia no familiar o poligénica, pero no es eficaz en la forma homocigota de la hipercolesterolemia familiar (3).

La lovastatina se administra una vez al día, por la noche con la cena, para aprovechar al máximo el efecto inhibitorio de la droga y facilitar la aceptación de la droga por parte del paciente (3).

En casos de hiperlipidemias severas, la combinación de lovastatina con gemfibrozil puede emplearse, pero se ha reportado un síndrome de debilidad muscular y miositis (20), particularmente en pacientes transplantados o en aquellos que reciben tratamiento con ciclosporina, por lo que es preferible evitar el empleo de estos agentes al mismo tiempo.

Los efectos secundarios más frecuentes de la lovastatina pueden ser molestias gastrointestinales leves y cefalea. En algunos pacientes se elevan las enzimas hepáticas, particularmente las transaminasas, lo que requiere suspender el medicamento (18). La opacidad en el cristalino no es una complicación significativa con esta droga, como se creyó al principio (18).

### **El probucol.**

El probucol es una droga de segunda línea, que ha ganado y perdido popularidad a través del tiempo. La droga tiene relativamente poca absorción gastrointestinal y se acumula en el tejido adiposo por períodos prolongados (21). El probucol puede reducir el colesterol LDL en un 8 a 15 por ciento, pero también reduce el colesterol HDL (21).

A pesar de que el mecanismo de acción del probucol como hipocolesterolemiante es desconocido, el interés en el uso de este medicamento radica en sus propiedades como antioxidante (21, 22).

Steingberg y colaboradores han propuesto el concepto de que la aterosclerosis asociada con hipercolesterolemia podría ser debida a acumulaciones de LDL que ha sido modificada en el compartimento intersticial (22). Las LDL sometidas a ciertas condiciones, tales como la incubación con células endoteliales, se oxida, cambios que pueden ocurrir *in vivo* y que las hacen susceptibles a ser captadas por macrófagos, contribuyendo a la formación de células espumosas en la íntima de las arterias (23, 24).

El probucol inhibe la oxidación de la LDL (21,23), previniendo esa forma de captación de la lipoproteína por los macrófagos. En investigaciones recientes, (24) se ha demostrado que el probucol, empleado en conejos hipercolesterolémicos portadores de una forma análoga a la hipercolesterolemia familiar homocigota del hombre, reduce la cantidad de lípidos en la aorta, y este efecto es independiente de la acción hipocolesterolemiante. Es por esto que existe gran interés en explorar la propiedad antioxidante del probucol o de otras drogas similares en el tratamiento de la aterosclerosis debida a hipercolesterolemia.

La dosis máxima del probucol es de 500 mg administrados con el desayuno y 500

mg con la cena. Por el momento, sólo se recomienda para el tratamiento de los adultos con hipercolesterolemia (21).

Los efectos secundarios son mínimos y generalmente son gastrointestinales, como diarrea y flatulencia (21).

### **El tratamiento de la hipertrigliceridemia.**

La hipertrigliceridemia severa (concentración de triglicéridos mayor da 500 mg/d) debe ser tratada, por el riesgo de pancreatitis aguda (6). Los pacientes con concentraciones elevadas de triglicéridos en ayunas invariablemente tienen lipemia postprandial, y están en riesgo de desarrollar pancreatitis y quizás una enfermedad coronaria (25). La hipertrigliceridemia se correlaciona fuertemente con concentraciones reducidas de colesterol HDL, por lo que el tratamiento de la hipertrigliceridemia también debe realizarse para corregir esta anomalía (26).

El tratamiento de la hiperlipidemia familiar combinada en la que tanto las VLDL y LDL están elevadas, puede iniciarse con fibratos, como el gemfibrozil o el clofibrato (15). Ambas drogas son eficaces.

El efecto reductor de los triglicéridos es debido a la reducción en la síntesis de VLDL, pues el gemfibrozil tiene una potente acción antilipolítica. Al reducir el flujo de ácidos grasos libres del tejido adiposo al hígado, se disminuye la síntesis de VLDL plasmáticas ocurre también una disminución en la concentración de LDL colesterol. Esta droga también aumenta la degradación de las LVDL a través de la activación de la lipasa lipoproteica (3).

El gemfibrozil se administra en dosis de 600 mg dos veces al día y es, en general, bien tolerada en la mayoría de los pacientes. Los efectos secundarios más frecuentes son a nivel gastrointestinal, caracterizados por malestar abdominal y en ocasiones náuseas. Se puede presentar dolor

muscular, y los pacientes deben de tener controles de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina (3).

Tanto el clofibrato como el gemfibrozil aumentan el riesgo de formación de litiasis vesicular (3).

Estas drogas son eficaces para el tratamiento de la hiperlipidemia familiar combinada, con fenotipos IIb, la hiperlipoproteinemia tipo III, tipo IV y tipo V y en particular el gemfibrozil en un estudio de intervención primaria demostró que reduce el riesgo de cardiopatía isquémica (8).

#### CUADRO 1

##### PRINCIPALES AGENTES HIPOLIPEMIANTES

GRUPO I	GRUPO II
Colestiramina	Gemfibrozil
Colestipol	Clofibrate
Lovastatina	Bezafibrate
Simvastatina	Acido nicotínico
Probucol	Acipimox

Fuente: Schettler G. (16)

## ABSTRACT

*Lipoprotein abnormalities are common medical conditions which may be secondary to an underlying disease or primary lipid disorders. In order to properly treat lipoprotein disorders it is necessary to identify the cause and establish specific therapy. Nutritional intervention is the first line of treatment in these disorders. Pharmacologic therapy is initiated when diet alone does not correct abnormal lipid and lipoprotein concentrations.*

*This report summarizes the current criteria for the treatment of dyslipoproteinemias. The indications, side effects and doses of the current hypolipemic agents are discussed.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Castelli WP. Epidemiology of coronary artery disease: the Framingham study. Am J Med. 1984; 16(2A): 4-12.
2. Blackburn H. Epidemiologic evidence for the prevention of atherosclerosis. Pathogenesis and prevention. En: Steinberg D, Olefsky J. Hypercholesterolemia and atherosclerosis New York: Editorial Churchill Livingstone 1987; 53-98.
3. Report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch Intern Med. 1988; 148:36-69.
4. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results JAMA 1982; 248:1465-1477.
5. Tikkanen M.J. Pyorala K. Cholesterol reduction in coronary artery disease: an overview of clinical trials up to 1986. Drugs 1988; 36 (supl 3): 27-31.
6. Schaefer EJ, Levy RI. Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. N Engl J Med 1985; 312:1300-1310.
7. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251 :351-374.
8. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with hyperlipidemia. N Engl J Med 1987; 317:348-356.
9. Blankenhorn D H, Nessim S, Johnson R, Sanmarco M, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. JAMA 1987; 257:340-347.
10. Reckless J. Hyperlipidaemia in children. Lipid review 1990; 4(6):41 -47.
11. Beaumont JL. Risk factors in the derly and their management. Lipid Review. 1988; 2:9-14.
12. Study group, European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 1988; 8:571 -600.

13. Canadian Consensus Conference on Cholesterol. Preliminary report. 1988, Ottawa, Ontario, Canadá.
14. Brown MS, Goldstejn JL. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 1986; 232:34-37.
15. Goldstejn J L, Schrott H G H, Hazzard WR, Gierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder. Combined hiperlipidemia. J Clin Invest 1973; 52:1544-1568.
16. Schettl ler G. Guidelines for the management of hiperlipidaemia. Lipid Review 1987; 1:77-8 1.
17. Miller NE, Forde OH, Thelle DS et al The Tromso heart study High density lipoproteins and coronary heart disease: a prospective-case control study. Lancet 1977; 1:965-968.
18. Lovastatin study group. Therapeutic response to lovastatine (mevinolin) in nonfamilial hypercholesterolemia : a multicenter study. JAMA 1986; 256:2829-2834.
19. Jiménez JG, Vargas MA, Rosello M, Mora E. Nuevas direcciones en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria. Acta Med Cost. 1990; 33:17-24.
20. Smith PF, Eydeloth RS, Schwartz M, Stubbs RJ, MacDonald JS. Myopathy produced by HMG-CoA reductase inhibitors in the rat: potentiation by cyclosporin A. In Lipid lowering drugs: focus on HMG-CoA reductase inhibitors. 1990. 55th Annual Meeting of the European Atherosclerosis Society Control of Blood Cholesterol, Brugge, Belgium.
21. Zimetbaum P, Eder H, Frishman W. Probucol: pharmacology and clinical application. J Clin Pharmacol 1990; 30:3-9.
22. Steingberg D, Parthasarathy S, Carew TE Khoo JC Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity N Engl J Med 1989; 320: 915-923.
23. Steingberg D, Parthasarathy S, Crew TE Khoo JC, Witztum JI. Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989; 230: 915-924.
24. Steingberg D, Parthasarathy S, Carew TE. In vivo inhibition of foam cell development by probucol in Watanabe rabbits. Am J Cardiol 1988; 62: 6B-12B.
25. Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. Am Heart J 1986; 112:432-37.
26. Albrink MJ, Krauss RM, Lindgren et al. Interactions among plasma high density lipoproteins, obesity and triglycerides in normal populations. Lipids 1980; 17:668-676.