

RESEÑA

# Hipolipemiantes y el uso de terapias combinadas en el tratamiento de las dislipidemias: una breve revisión

**Julio César Fernández-Travieso**

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, La Habana, Cuba.

Recibido: 11 de octubre de 2012.

Aceptado: 1 de noviembre de 2012.

Palabras clave: hipolipemiantes, dislipidemia, riesgo cardiovascular, terapia combinada.

Key words: hypolipidemic drugs, dyslipidaemia, cardiovascular risk, combined therapies.

**RESUMEN.** El tratamiento de las dislipidemias tiene como objetivo fundamental disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular, la cual constituye la primera causa de muerte en los países desarrollados, así como en Cuba. Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado la correlación existente entre las concentraciones elevadas de colesterol total y en particular, del transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), así como los beneficios clínicos de la terapia hipolipemiente a largo plazo en pacientes hipercolesterolémicos con o sin antecedentes cardiovasculares. El impacto de los hipolipemiantes en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular ha sido demostrado en numerosos estudios. Los hipolipemiantes modifican las diferentes fracciones lipídicas mejorando su perfil y logrando una reducción de los eventos cardiovasculares. Su uso debe acompañarse siempre de cambios en los estilos de vida, ejercicio físico, así como de la valoración y tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular. Para poder aplicar de manera adecuada el tratamiento hipolipemiente, deben tomarse en consideración las recomendaciones de los paneles de expertos internacionales que ayudan a valorar al paciente desde el punto de vista del riesgo cardiovascular, así como tener en cuenta las características de los diferentes hipolipemiantes, sus indicaciones y contraindicaciones, a qué dosis pueden ser empleados, sus mecanismos de acción y sus eventos adversos, lo cual debe contribuir a lograr el perfil lipídico en cada paciente. En la presente revisión se reseñan brevemente las características de los diferentes hipolipemiantes, así como se aborda la aplicación de terapias combinadas en el tratamiento de las dislipidemias cuando es necesario. Se concluye que para un manejo más eficaz de las dislipidemias y el riesgo cardiovascular asociado se ha implementado la terapia farmacológica combinada con mecanismos de acción complementarios, como ha ocurrido con otras patologías como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.

**ABSTRACT.** In the treatment of dyslipidaemias, the key objective is the reduction of the cardiovascular morbidity and mortality constitute the first cause of death in developing countries, including Cuba. Different epidemiological studies demonstrate the correlation between the total elevated cholesterol concentrations, particularly cholesterol transported by low density lipoproteins (LDL-C) and clinical benefit of the long term hypolipidemic therapy in hypercholesterolemic patients with or without cardiovascular antecedents. The impact of hypolipidemic drugs in the reduction of cardiovascular morbidity and mortality has been shown in numerous studies. The hypolipidemic drugs modify the different lipid fractions, improving the lipid profile and driving to a reduction of the cardiovascular events. The use of hypolipidemic drugs will always be accompanied by the improvement of the healthy lifestyle, as well as physical exercises and the evaluation and treatment of other cardiovascular risk factors, if proceed. A suitable knowledge of the hypolipidemic drugs, characteristics. Indications and contraindications, dose, mechanisms of action and side effects will improve the attainment of the target lipid level. The present paper briefly reviews the characteristics of the different hypolipidemic drugs as well as the application of combined therapy in the treatment of dyslipidaemias when necessary. In condusing for a more effective management of cardiovascular risk and associated dyslipidaemias, combined therapy with complementary pharmacological action mechanisms can be used as usually in other pathologies, such as arterial hypertension and diabetes mellitus.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las dislipidemias tiene como objetivo fundamental disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular, la cual constituye la primera causa de muerte en los países desarrollados, así como en Cuba.<sup>1</sup>

Las dislipidemias son trastornos metabólicos condicionados por factores ambientales, tales como la nutrición o las anomalías metabólicas asociadas al síndrome metabólico, la diabetes mellitus y la obesidad.<sup>2</sup>

Ciertas dislipidemias aparecen más frecuentemente en familiares de los individuos afectados que en la población general y diferentes estudios han permitido demostrar que la elevada incidencia familiar es en parte de origen genético. La caracterización de las mutaciones que modulan significativamente el transporte plasmático de los lípidos contribuye a la comprensión del determinismo genético de las dislipidemias.<sup>3</sup>

Las dislipidemias se clasifican en primarias (causadas por defectos genéticos) o secundarias (asociadas a patologías como la obesidad, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la colestasia, la insuficiencia renal y el síndrome nefrótico o de factores ambientales entre los que sobresalen los cambios cualitativos y cuantitativos de la dieta y algunos medicamentos). En muchas ocasiones, los defectos genéticos requieren de la presencia de factores secundarios para expresarse clínicamente (dislipidemias mixtas).<sup>4</sup>

Las dislipidemias primarias fueron clasificadas por Fredrickson (clasificación fenotípica) en cinco tipos: tipo I o quilomicronemia familiar, tipo IIa o hipercolesterolemia familiar, tipo IIb o hipercolesterolemia familiar combinada, tipo III o disbetalipoproteinemia, tipo IV o hipertrigliceridemia familiar y tipo V o hiperlipidemia mixta. Esta clasificación se basa en el patrón de lipoproteínas asociadas a la elevación de colesterol, triglicéridos o ambos, sin tener en cuenta el colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), no es una clasificación etiológica, pero ha sido ampliamente utilizada al caracterizar las principales anomalías del perfil lipídico.<sup>5</sup>

En contraste con la clasificación de Fredrickson, las dislipidemias primarias también se han clasificado de acuerdo con sus características genéticas en: hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia poligénica e hiperlipidemia tipo III. No obstante, la clasificación clínica de estas patologías metabólicas incluye: la hipercolesterolemia aislada, la hipertrigliceridemia aislada, la dislipidemia mixta y el déficit de HDL.<sup>6</sup>

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado la correlación existente entre los concentraciones elevadas de colesterol total y en particular, del transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y los beneficios clínicos de la terapia hipolipemiente a largo plazo en pacientes hipercolesterolémicos con o sin antecedentes cardiovasculares.<sup>7</sup>

### Tratamiento de las dislipidemias

La terapia de primera opción para el manejo de las dislipidemias consiste en la adhesión a una dieta hipocolesterolemizante de primer nivel, si bien esta alternativa por sí sola frecuentemente resulta insuficiente para garantizar el control deseado, por lo que se requiere el empleo de drogas hipolipemiantes eficaces y seguras.<sup>8</sup>

Teniendo en cuenta el impacto de los hipolipemiantes sobre la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, su uso ha sido bien documentado, tanto en Prevención Primaria (pacientes que no han sufrido un evento cardiovascular) como en Prevención Secundaria (pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular).<sup>9</sup>

Los hipolipemiantes actúan por diferentes mecanismos sobre el perfil lipídico y esta acción se caracteriza por el descenso del colesterol total, fundamentalmente de las LDL-C y de los triglicéridos, así como por el incremento de las concentraciones de las HDL-

C. Incluso algunos pueden modificar el fenotipo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de pequeñas y densas, frecuente en pacientes diabéticos, con síndrome metabólico, así como en pacientes con enfermedad cardiovascular, a LDL de mayor tamaño y menor densidad y, por lo tanto, menos aterogénicas.<sup>10,11</sup>

No obstante, es muy importante que el tratamiento farmacológico con hipolipemiantes debe acompañarse siempre de cambios en los estilos de vida saludables que incluyan una modificación dietética con restricción de grasas saturadas, grasas trans, colesterol dietético y aumento de la fibra, así como, incremento del ejercicio físico y corrección de otros factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo y la hipertensión arterial, entre otros.<sup>12</sup>

Teniendo en cuenta las indicaciones aprobadas para los diferentes hipolipemiantes (Tabla 1) y con el apoyo de las diferentes guías de los consensos nacionales e internacionales que contribuyen a valorar al paciente desde el punto de vista del riesgo cardiovascular, puede decidirse qué hipolipemiente será el más apropiado para cada paciente.<sup>13-16</sup>

**Tabla 1.** Indicaciones aprobadas para los hipolipemiantes.

Hipolipemiente	Indicaciones
Estatinas	Hipercolesterolemia (HC) primaria tipo IIa, incluida la HC familiar heterocigótica, dislipidemia mixta (IIb) o HC familiar homocigótica
Ezetimibe	HC primaria, HC familiar homocigótica
Resinas	HC IIa poligénica o familiar
Fibratos	Hipertrigliceridemia tipo IV o V, dislipidemia combinada, hipoalfalipoproteinemia, disbetalipoproteinemia, HC leve
Ácido nicotínico	Dislipidemia combinada, HC poligénica o familiar, hipertrigliceridemia tipo IV o V, hipoalfalipoproteinemia, disbetalipoproteinemia
Omega-3	Hipertrigliceridemia, dislipidemia familiar combinada
Policosanol	HC primaria tipo IIa o IIb, antiagregante plaquetario

Además, es importante conocer el mecanismo de acción de los diferentes hipolipemiantes y a qué dosis se deben indicarlos, para comprender cuál será el más apropiado en función de la dislipidemia y en el caso de requerir una terapia combinada, conocer cuál será la combinación más adecuada.<sup>17</sup>

El tratamiento hipolipemiente tiene el objetivo de modificar el perfil lipídico en función del riesgo cardiovascular del paciente, aunque el objetivo final del tratamiento es reducir el riesgo y evitar la aparición de nuevos eventos cardiovasculares.<sup>16</sup> Por tanto, el primer objetivo a alcanzar en el paciente bajo tratamiento hipolipemiente, será el descenso de las concentraciones de las LDL-C<sup>17</sup> (Tabla 2).

Sin embargo, en la valoración debe estar incluido el colesterol transportado por todas aquellas lipoproteínas consideradas como aterogénicas (VLDL, IDL, LDL, Lp-a) y no exclusivamente el transportado por las LDL.<sup>19</sup> También hay que tener en cuenta las concentraciones de las HDL-C y de los triglicéridos, tanto por el riesgo que representan de enfermedad cardiovascular, como por el de desarrollar episodios de pancreatitis en los pacientes con hipertrigliceridemia severa.<sup>20,21</sup>

Por otra parte, debe valorarse la existencia de otras patologías en estos pacientes, la posibilidad de interacciones con otros fármacos y la aparición de efectos adversos, así

**Tabla 2.** Objetivo primario del tratamiento hipolipemiante.

<b>Riesgo cardiovascular</b>	<b>LDL-C (mg/dL)</b>
<b>Bajo</b> (pacientes sin o con un factor de riesgo). Riesgo cardiovascular según tablas Framingham < 10 %. <sup>18</sup>	< 160
<b>Moderado</b> (pacientes con dos o más factores de riesgo). Riesgo cardiovascular según tablas Framingham 10-20 %. <sup>18</sup>	< 130
<b>Alto</b> (pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular o equivalentes de prevención secundaria: diabetes, otras formas de enfermedad arteriosclerótica). Riesgo cardiovascular según tablas Framingham > 20 %. <sup>18</sup>	< 100
<b>Muy alto</b> (pacientes con síndrome coronario agudo, diabéticos con enfermedad cardiovascular)	< 70

como que los hipolipemiantes también poseen ciertas contraindicaciones que hay que tener en cuenta a la hora de iniciar el tratamiento y que, de existir, influirán en su elección.<sup>22</sup>

Actualmente, los hipolipemiantes más utilizados internacionalmente para disminuir las concentraciones de colesterol plasmático y en particular, de las LDL-C, son las estatinas o inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMGCoA) reductasa (rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, pravastatina y lovastatina).<sup>23</sup>

Las estatinas inhiben a nivel hepático, la síntesis del colesterol y activan la síntesis de receptores de las LDL y, por ello, contribuyen a su aclaramiento, con lo que disminuye su concentración plasmática. Reducen las LDL-C (20-55 %) dependiendo del tipo y la dosis utilizada (10-80 mg/d) y la respuesta terapéutica es dosis dependiente, así como en menor cuantía también descienden la de los triglicéridos (7-25 %) y elevan las concentraciones de las HDL-C (5-10 %).<sup>23</sup>

A pesar del beneficio establecido por las estatinas en prevención primaria y secundaria, estudios clínicos han demostrado el beneficio adicional de una terapia más agresiva con ellas, lo que ha llevado a la propuesta de metas de LDL-C más estrictas. Sin embargo, aun con la disponibilidad actual de estatinas de mayor potencia relativa (rosuvastatina, atorvastatina), en un porcentaje significativo de pacientes no se alcanzan las metas de tratamiento, siendo esta situación crítica en los pacientes de mayor riesgo cardiovascular.<sup>24</sup>

Con gran frecuencia no se titulan adecuadamente las estatinas hasta las dosis más altas para alcanzar un mayor efecto, por su asociación a eventos adversos hepáticos o musculares o ambos inclusive que impiden alcanzar todo su potencial hipolipemiante, persistiendo un elevado número de eventos cardiovasculares, lo cual puede deberse al fallo en alcanzar el objetivo establecido para las LDL-C en función del riesgo cardiovascular del paciente, pero además por no valorar el riesgo asociado a la presencia de otras fracciones lipídicas tales como los triglicéridos y las HDL-C.<sup>25,26</sup>

Por otra parte, un gran número de eventos se presentan en pacientes con riesgo cardiovascular no considerado como alto. Es por esto que es necesario valorar de manera precisa al paciente susceptible de ser tratado con hipolipemiantes, más allá del mero cálculo del riesgo por las ecuaciones predictoras de la aparición de eventos cardiovasculares.<sup>27</sup>

Para disminuir el riesgo cardiovascular se debe valorar y utilizar la estatina más adecuada a las condiciones del paciente, es decir, aquella con la potencia suficiente para

alcanzar o acercarse al objetivo de disminuir satisfactoriamente las concentraciones de las LDL-C.<sup>28</sup>

Pero además de su potencial acción sobre las distintas fracciones lipídicas, se debe valorar a las estatinas por sus diferentes características, como son su carácter hidrofílico (rosuvastatina, pravastatina) o no (atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, lovastatina), lo que estará en relación con la frecuencia en la aparición y el tipo de algunos eventos adversos, la vía por la que son metabolizadas que se relaciona con la posibilidad de interacciones con otros fármacos o la necesidad o no de modificar las dosis correspondientes en los casos de existir alteración de la función renal.<sup>29</sup>

Una vez decidido cuál es la estatina que mejor se adapta a las características del paciente, a su dislipidemia y a la intensidad de ella, se debe determinar a qué dosis va a ser necesario administrarla. Habitualmente, se debe comenzar por la dosis baja o moderada que haya demostrado un efecto hipolipemiante aceptable y en función de la respuesta individual a ella y de la aparición o no de eventos adversos, seguir titulando hasta alcanzar el efecto hipolipemiante deseado.<sup>30</sup>

Las estatinas en general son bien toleradas, los eventos adversos más frecuentes son cefalea, flatulencia, dolor abdominal, parestesias, diarreas, náuseas, vómitos y en ocasiones, anomalías en la función hepática, mialgias y miopatía.<sup>23</sup>

Resulta indispensable señalar que la miopatía en un reducido número de casos, sobre todo en aquellos en los que se emplean terapias combinadas con otros medicamentos (fibratos, ciclosporina, entre otros), puede llegar a provocar fallo renal y muerte del paciente, lo cual trajo como consecuencia la retirada del mercado de la cerivastatina, aspecto que se debe tomar en cuenta tras la indicación de la estatina y tomar todas las medidas pertinentes con vistas a preservar la vida de los pacientes.<sup>23</sup>

Otro de los hipolipemiantes ampliamente utilizado es el ezetimibe (10 mg/d), el cual inhibe selectivamente la absorción intestinal de colesterol. Este mecanismo disminuye el aporte de colesterol al hígado, aumentando la sobre expresión de receptores hepáticos de LDL y conduce a una reducción de LDL-C (15-20 %), con mínimos cambios sobre HDL-C (1-3 %) y una reducción de los triglicéridos (5-10 %). Es un fármaco bien tolerado y entre los eventos adversos más frecuentes se encuentran los trastornos gastrointestinales, cefalea, fatiga y mialgia.<sup>31</sup>

Por su parte, las resinas de intercambio (colestipol 5 g/12 h, colestiramina 4 g/12 h) son polímeros, insolubles en agua, resistentes a las enzimas digestivas y capaces de unirse a los ácidos biliares y al colesterol en la luz intestinal, lo que aumenta su excreción fecal y reducen el contenido hepático de colesterol, lo que estimula la síntesis de receptores LDL y acelera el aclaramiento plasmático de estas lipoproteínas. Al no absorberse carecen de toxicidad sistémica y son consideradas como seguras, pero muy frecuentemente provocan una grave intolerancia digestiva e interfieren la absorción de algunos fármacos.<sup>32,33</sup>

El empleo de las resinas se ha reducido, por la mala tolerancia a las dosis elevadas requeridas, por lo que en los últimos años han aparecido nuevas resinas como la colestimida o colesevelam, que han sido modificadas en su estructura para aumentar su tolerancia y tienen un importante efecto sobre la reducción de las concentraciones de las LDL-C (15-30 %).<sup>34</sup>

Otros hipolipemiantes como los fibratos, el ácido nicotínico y el omega-3, suelen emplearse en monoterapia en pacientes que presentan concentraciones elevadas de triglicéridos o bajas de HDL-C o ambas inclusive.<sup>35</sup>

Los fibratos reducen de modo efectivo las concentraciones de triglicéridos (20-50 %), lo cual se asocia a una marcada disminución de las VLDL plasmáticas y de su principal constituyente proteico la apolipoproteína B. El mecanismo que sustenta estos efectos se

basa en la estimulación de la actividad de la enzima lipoproteína lipasa y en menor grado, de la lipasa hepática, lo cual conduce a incrementar el catabolismo de las VLDL.<sup>36</sup>

Además, los fibratos (fenofibrato 200 mg/d, bezafibrato 200 mg/12 h, gemfibrozilo 600 mg/12 h) reducen las concentraciones de las LDL-C (5-15 %) e incrementan las de las HDL-C (10-15 %) y han demostrado reducir los eventos cardiovasculares, fundamentalmente en pacientes que presentan concentraciones elevadas de triglicéridos y bajas de las HDL-C.<sup>37</sup>

Los fibratos son en general bien tolerados y entre los eventos adversos más frecuente se encuentran los trastornos gastrointestinales, erupción, prurito y con menos frecuencia cefalea, fatiga, mareos e insomnio.<sup>36</sup>

En cuanto al ácido nicotínico (ácido 3-carboxilpiridina ( $C_6H_5NO_2$ ) o vitamina B<sub>3</sub>), es el hipolipemiante más antiguo disponible en el mercado y en dosis elevadas (2 g/d) tiene un importante efecto hipolipemiante. Actualmente, se cuenta con una formulación de acción sostenida, la cual logra una buena efectividad con una menor dosis y menos eventos adversos asociados a su uso.<sup>38</sup>

El ácido nicotínico se une al receptor GPR109A en la pared de los adipocitos, lo que disminuye la liberación de ácidos grasos libres al torrente sanguíneo y su aporte al hígado, con disminución de la síntesis de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En el hígado incrementa la degradación intracelular de apo B y la síntesis de apo A1. Se ha demostrado un aumento de la captación de colesterol desde los macrófagos a través de la vía de la ABCA1 que contribuiría a sus efectos antiaterogénicos.<sup>38</sup>

El ácido nicotínico (niacina) (1-3 g/d) es, actualmente, el agente más potente para elevar las HDL-C (15-35 %) y reducir los triglicéridos (15-50 %), además de que en menor cuantía reduce las LDL-C (5-25 %) y la Lp(a) en un 20 %. Entre los eventos adversos más frecuentes se reportan diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, rubefacción cutánea, prurito y erupciones.<sup>38</sup>

Por otra parte, los ácidos grasos omega-3 (1-4 g/d) reducen significativamente las concentraciones de triglicéridos (20-50 %), lo cual se relaciona con: su capacidad para reducir la síntesis hepática de triglicéridos y VLDL, inhibición de la esterificación de otros ácidos grasos necesarios para la síntesis de triglicéridos, aumento de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos por los peroxisomas hepáticos con lo que disminuye su disponibilidad para la síntesis de VLDL, inhibición de la actividad de la enzima acil-CoA:1,2-diaglicerolaciltransferasa que interviene en la síntesis de triglicéridos, inhibición de la síntesis y secreción de quilomicrones y aceleración del aclaramiento postprandrial de los triglicéridos.<sup>39</sup>

Estudios epidemiológicos, de intervención nutricional y prospectivos indican que el consumo de ácidos grasos omega-3 incide favorablemente en la salud cardiovascular.<sup>40</sup>

Es un tratamiento seguro y bien tolerado y entre los efectos adversos más frecuentes han sido descritos diarreas, eructos, reflujo, acidez, indigestión y dolor abdominal.<sup>41</sup>

Por último, el policosanol, es una mezcla de alcoholes alifáticos primarios de alto peso molecular, purificada de la cera de caña de azúcar, cuyo principal componente es el octacosanol. El mecanismo reductor del colesterol del policosanol se relaciona con la inhibición de la síntesis de colesterol en etapa previa a la formación de mevalonato mediante la regulación de la actividad de la HMGCoA-reductasa, habiéndose demostrado que esta regulación involucra la activación de la AMP kinasa.<sup>42</sup>

El hecho que el policosanol regule y no inhiba directamente la actividad de la HMGCoA-reductasa se ha considerado como una ventaja para la seguridad y tolerabilidad del tratamiento. Además, el policosanol aumenta el número de receptores y

la velocidad catabólica de las LDL, lo cual contribuye a su capacidad para reducir la concentración de las LDL-C.<sup>42</sup>

El policosanol (5-20 mg/d) reduce la concentración de las LDL-C (15-35 %) e incrementa las de HDL-C (10-30 %), mientras sus efectos sobre los triglicéridos son modestos e inconsistentes. Estudios desarrollados en poblaciones de alto riesgo vascular han revelado que el tratamiento con policosanol a largo plazo reduce la frecuencia de los eventos vasculares, coronarios, cerebrovasculares y la mortalidad total.<sup>43</sup>

Es un tratamiento seguro y bien tolerado y entre los eventos adversos reportados para el policosanol, aunque no llegan a clasificarse como frecuentes, han sido descritos pérdida de peso, poliuria, polifagia, dolor de cabeza, mareos, artralgia e insomnio.<sup>44</sup>

### Uso de terapias combinadas en el tratamiento de las dislipidemias

Para alcanzar eficazmente los objetivos terapéuticos que permitan controlar el significativo riesgo cardiovascular aterosclerótico, surge la necesidad de nuevas estrategias hipolipemiantes, teniendo en cuenta la evidencia creciente del beneficio clínico del tratamiento hipolipemiante intensivo junto con la elevada incidencia de dislipidemias mixtas asociadas al síndrome metabólico.<sup>45</sup>

Las recomendaciones internacionales han establecido metas cada vez más estrictas, al definir una categoría de pacientes de muy alto riesgo cardiovascular que requieren lograr concentraciones de las LDL-C < 70 mg/dL. De hecho, se ha acuñado la expresión “mientras más bajo es mejor” para el manejo de las concentraciones de las LDL-C como factor de riesgo cardiovascular, aunque este concepto solo ha sido validado en prevención secundaria para los pacientes portadores de enfermedad coronaria.<sup>46</sup>

Sin embargo, es interesante mencionar que neonatos y aborígenes que viven aislados del mundo moderno presentan concentraciones de las LDL-C entre 50-70 mg/dL, los cuales son compatibles con un desarrollo normal y un menor riesgo cardiovascular, respectivamente. Estos hallazgos epidemiológicos pudieran estar condicionados por su nutrición y actividad física, así como permiten especular que una meta más exigente en la reducción de las concentraciones de las LDL-C sería una estrategia segura que también podría tener un impacto favorable en el contexto de la prevención primaria de la aterosclerosis.<sup>47</sup>

No obstante, en muchos casos y a pesar de conseguir el objetivo de reducir las concentraciones de LDL-C, persisten otras fracciones lipídicas no controladas como son las HDL-C o los triglicéridos. En estos casos, es necesario emplear terapia combinada, con la cual se consiguen mejores concentraciones de las LDL-C, de los triglicéridos y de las HDL-C (Tabla 3).<sup>48</sup>

**Tabla 3.** Efecto de las terapias combinadas sobre indicadores lipídicos

Terapias combinadas	Reducción (%)	LDL-C	Incremento (%)	HDL-C	Reducción TG (%)
Estatinas / Ezetimibe	55 - 70		10 - 15		30 - 35
Estatinas / Fibratos	40 - 45		15 - 20		20 - 50
Estatinas / Niacina	45 - 50		30 - 35		25 - 50
Estatinas / Omega-3	20 - 50		5 - 10		20 - 50
Policosanol / Fibratos	20 - 35		15 - 25		25 - 45
Policosanol / Omega-3	20 - 30		15 - 20		15 - 25

Estas terapias combinadas son necesarias en aquellos pacientes que presentan un riesgo cardiovascular alto o muy alto y en aquellos que presentan alteraciones en varias

fracciones lipídicas, como es el caso de los pacientes diabéticos que muestran la denominada “dislipidemia aterogénica” que se acompaña de triglicéridos elevados y HDL-C bajo, asociado a un fenotipo de LDL pequeñas y densas que son más aterogénicas.<sup>49</sup>

Además, también son indicadas cuando no se alcanza el objetivo de reducir las concentraciones de LDL-C con la dosis máxima aprobada para las estatinas o de no tolerar la dosis necesaria.<sup>50</sup> En esta situación, el ezetimibe o las resinas son parte de los hipolipemiantes de elección, aunque las resinas presentan efectos adversos con mayor frecuencia, fundamentalmente aquellos relacionados con su intolerancia digestiva.<sup>51</sup>

La terapia combinada de bajas dosis de estatinas con ezetimibe permite bloquear de manera eficaz las dos fuentes básicas de colesterol del organismo, mediante inhibición de la síntesis de colesterol por acción de las estatinas y de la absorción intestinal del colesterol dietario y de origen biliar por efecto del ezetimibe. Esta estrategia permite alcanzar un efecto hipocolesterolemizante similar o incluso superior a la monoterapia con elevadas dosis de estatinas, así como mejora, significativamente las concentraciones de triglicéridos y HDL-C en forma comparable con la monoterapia con estatinas.<sup>52</sup>

Por otro lado, la terapia combinada de bajas dosis de estatinas con ezetimibe tiene una mayor eficacia para alcanzar los objetivos terapéuticos de reducción de las LDL-C según el riesgo cardiovascular y se aplica no solo a los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, sino también, a pacientes diabéticos o con síndrome metabólico.<sup>53</sup>

En relación con el perfil de seguridad, la terapia combinada de estatina con ezetimibe tiene un patrón de efectos adversos dependiente básicamente de la dosis de la estatina utilizada, sin que la asociación con el ezetimibe agregue algún riesgo adicional. De hecho, se ha mostrado consistentemente una menor incidencia de elevación en las enzimas hepáticas y musculares plasmáticas para un mismo efecto hipocolesterolemizante en pacientes tratados con terapia combinada con dosis bajas de estatinas más ezetimibe versus dosis altas de estatinas.<sup>54</sup>

Dado que se ha propuesto que las estatinas ejercen su efecto protector cardiovascular mediante acciones pleiotrópicas extralipídicas que son dosis-dependiente, se plantea que la terapia de inhibición dual con bajas dosis de estatinas y ezetimibe podría ejercer un menor efecto protector cardiovascular que el tratamiento intensivo con elevadas dosis de estatinas. Sin embargo, los estudios que han evaluado las concentraciones de proteína C reactiva ultrasensible como marcador del efecto pleiotrópico de un tratamiento hipolipemiante han demostrado que la terapia combinada de estatina con ezetimibe reduce este índice pro-inflamatorio en forma similar al efecto que se obtiene con altas dosis de estatinas.<sup>55</sup>

Por otra parte, muchos pacientes con enfermedad cardiovascular presentan hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, lo que obliga a utilizar combinaciones de medicamentos para controlar ambos factores de riesgo.<sup>48</sup>

La hipertrigliceridemia no solo constituye un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, sino que son la principal causa de otras enfermedades lipídicas como el síndrome de quilomicronemia, la dislipoproteinemia familiar (desorden en el metabolismo de los triglicéridos con gran prevalencia y complicaciones vasculares), la hiperlipidemia familiar combinada (asociada a elevada incidencia de aterosclerosis) y la diabetes mellitus tipo 2 (caracterizada también por concentraciones elevadas de triglicéridos y microangiopatía). Meta-análisis de varios ensayos clínicos demostraron que cada aumento de 1 mmol/L de triglicéridos en plasma, se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>20</sup>

Una de las variantes más indicadas cuando un paciente presenta hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia es la terapia combinada estatina-fibratos, sin embargo, esta terapia combinada se asocia a efectos adversos hepáticos o musculares o a ambas inclusive que impiden alcanzar todo su potencial hipolipemiante, por lo que su empleo debe indicarse con precaución y sobre todo, empleando bajas dosis de estatinas.<sup>36</sup>

El uso de niacina asociado a otros fármacos hipolipemiantes (resinas, fibratos y estatinas) también ha sido una de las estrategias combinadas más exploradas. No obstante, a pesar del favorable efecto normolipidémico global, la terapia combinada tiene como desventaja que la niacina induce flash cutáneo que puede resultar molesto durante su uso crónico en los pacientes.<sup>56</sup>

Diversos estudios han demostrado que la combinación de omega-3 con estatinas es segura, efectiva y produce una reducción adicional en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, además han demostrado un efecto aditivo de la combinación de estatinas con omega-3 en pacientes con dislipidemia combinada que se traduce en una reducción de las concentraciones plasmáticas de LDL-C, triglicéridos, apolipoproteínas, LDL pequeñas y densas y en la hipertrigliceridemia postprandial, así como en un aumento de las HDL-C.<sup>57</sup> También el aumento de la supervivencia producido por los ácidos grasos omega-3 es adicional al producido por las estatinas, por tanto, esta asociación resulta de interés en pacientes con enfermedad coronaria o con hipertrigliceridemia y alto riesgo cardiovascular.<sup>58</sup>

Los estudios de terapia combinada del policosanol con otros hipolipemiantes han mostrado que la terapia combinada con estatinas brinda pocas ventajas, resultado lógico si se tiene en cuenta que aunque sus mecanismos de acción difieren, ambos confluyen en la actividad de la HMGCoA-reductasa, mientras que las terapias combinadas con fibratos y omega-3 han resultado seguras y producen una reducción adicional de las concentraciones de LDL-C, colesterol total y triglicéridos, así como un incremento significativo de las concentraciones de las HDL-C, con la obtención de resultados superiores en relación con las respectivas monoterapias.<sup>59,60</sup>

En estos momentos, se encuentran en desarrollo nuevas alternativas terapéuticas dirigidas a la regulación integral del metabolismo lipídico, por lo que se vislumbra un futuro promisorio para el tratamiento de las dislipidemias con monoterapia o terapias combinadas, que permitirán mejorar aún más el impacto de los hipolipemiantes en el manejo del riesgo cardiovascular.

## **CONCLUSIONES**

Para un manejo más eficaz de las dislipidemias y el riesgo cardiovascular asociado, se ha implementado el uso de la terapia farmacológica combinada con mecanismos de acción complementarios, como ha ocurrido con otras patologías como la hipertensión y la diabetes.

Las recomendaciones actuales contemplan las terapias combinadas para alcanzar las metas de LDL-C o para corregir otros trastornos lipídicos asociados (hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de las HDL-C) cuando es insuficiente el uso de monoterapias.

Una vez valorado el paciente, será preciso alcanzar los objetivos marcados en función del riesgo cardiovascular, bien titulando el fármaco hipolipemiante si ello fuera posible o recurriendo al empleo de terapias combinadas.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Menchaca RL, Fernández CS. Nuevos retos en el tratamiento de las dislipidemias y del riesgo cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2009; 5:241-244.

2. Lahsen R. Dislipidemia en Medicina Interna. Medwave. 2010; 10(4):4497 doi 10.5832.
3. Fernández JC. Consideraciones genéticas sobre las dislipidemias y la aterosclerosis. Revista CENIC Ciencias Biológicas. 2008; 39:161-172.
4. Eckel R. Nuevas alternativas farmacológicas en dislipidemias. Medwave. 2009; 9(5) doi 10.5867.
5. Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinemias. In: The Metabolic Basis of Inherited Disease, Stanbury, Wyngaarden and Fredrickson (Eds), New York: McGraw-Hill;1972, pp 545-614.
6. Alonso R, Mata N, Mata P. Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. Revista Española de Cardiología. 2007; 6:24-35.
7. Shauma RK, Singh VN, Reddy HK. Thinking beyond low-density lipoprotein cholesterol: strategies to further reduce cardiovascular risk. Vasc Health Ris Manag. 2009; 5:793-799.
8. Fernández J, Aguirre C, López FR. Protocolo de tratamiento de las dislipidemias aterogénicas. Medicine. 2009; 10:2731-2741.
9. Nestel PJ, O'Brien R, Nelson M. Management of dyslipidaemia - evidence and practical recommendations. Aust Fam Physician. 2008; 37:521-527.
10. Pahan K. Lipid-lowering drugs. Cell Mol Life Sci. 2006; 63:1165-1178.
11. Rubenfire M, Brook RD, Rosenson RS. Review Treating mixed hyperlipidemia and the atherogenic lipid phenotype for prevention of cardiovascular events. Am J Med. 2010; 123:892-898.
12. Evans M, Roberts A, Davies S, Rees A. Review Medical lipid-regulating therapy: current evidence, ongoing trials and future developments. Drugs. 2004; 64:1181-1196.
13. Nasiff A, Pérez LM, Hernández A, Fleitas A, Navarro D, Illnait J, et al. Primer Consenso Nacional de Dislipoproteínemias: Guía para la Prevención, Detección, Diagnóstico y Tratamiento. Rev Cubana Endocrinología. 2006 (Suplemento). Disponible en [http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol17\\_4\\_06/end01406.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol17_4_06/end01406.htm).
14. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer B, Clark LT, Hunninghake DB, *et al.*, 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.
15. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, *et al.* AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung and Blood Institute. Circulation. 2006; 113:2363-2372.
16. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007; 14:S1-S113.
17. Drexel H. Statins, fibrates, nicotinic acid, cholesterol absorption inhibitors, anion-exchange resins, omega-3 fatty acids: which drugs for which patients? Fundam Clin Pharmacol. 2009; 23:687-692.

18. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117:743-753.
19. Graversen L, Christensen B, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. General practitioners' adherence to guidelines on management of dyslipidaemia. *Scand J Prim Health Care*. 2010; 28:47-54.
20. Morrison A, Hokanson JE. The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5:89-95.
21. Stoki AE, Marinko J. Treatment of low HDL-cholesterol levels in the reduction of cardiovascular risk. *Med Pregl*. 2007; 60:145-150.
22. Gotto AM, Assman G, Carmena R, Davignon J. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease. Second Edition New York: International Lipid Information Bureau (ILIB); 2000.
23. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*. 2005; 366:1267-1278.
24. Chapman MJ. Review Beyond the statins: new therapeutic perspectives in cardiovascular disease prevention. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005; 19:135-139.
25. Waters DD. Safety of high-dose atorvastatin therapy. *Am J Cardiol*. 2005; 96:69F-75F.
26. Selwyn AP. Antiatherosclerotic effects of statins: LDL versus non-LDL effects. *Curr Atheroscler Rep*. 2007; 9:281-285.
27. Hobbs R, Hoes A. Review Effective management of dyslipidaemia among patients with cardiovascular risk: updated recommendations on identification and follow-up. *Eur J Gen Pract*. 2005; 11:68-75.
28. Kiranbir J, Finlay MA. Cholesterol lowering for secondary prevention: What statin dose should we use? *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3:615-627.
29. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low-density lipoprotein with intensive statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:1411-1416.
30. Pisabarro R. Statins: a therapeutic revolution underway for the treatment of cardiovascular disease. *Arch Med Int*. 2010; 32:35-60.
31. Kalogirou M, Tsimihodimos V, Gazi I, Filippatos T, Saougos V, Tselepis AD. Effect of ezetimibe monotherapy on the concentration of lipoprotein subfractions in patients with primary dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23:1169-1176.
32. Insull W. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidaemia: a scientific review. *South Med J*. 2006; 99:257-273.
33. Yamakawa T, Takano T, Utsunomiya H, Kadonosono K, Okamura A. Effect of colestimide therapy for glycemic control in type 2 diabetes mellitus with hypercholesterolemia. *Endocr J*. 2007; 54:53-58.
34. Bays H, Jones PH. Colesevelam hydrochloride: reducing atherosclerotic coronary heart disease risk factors. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3:733-742.
35. Chapman MJ, Le Golf W, Guerin M, Kontush A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin. *Eur Heart J*. 2010; 31:149-164.

36. Fazio S. Management of mixed dyslipidaemia in patients with or at risk for cardiovascular disease: a role for combination fibrate therapy. *Clin Ther.* 2008; 30:294-306.
37. Braillon A. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes. *Lancet.* 2010; 376:1051-1052.
38. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol.* 2008; 101:20B-26B.
39. Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effect: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6:391-409.
40. Von Schacky C, Harris W. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovascular Res.* 2007; 73:310-315.
41. Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99:35C-43C.
42. Singh DK, Li L, Porter TD. Policosanol inhibits cholesterol synthesis in hepatoma cells by activation of AMP-kinase. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 106:107-144.
43. Mas R, Castaño G, Fernández J, Illnait J, Fernández L, Gámez R, *et al.* Effects of policosanol on morbidity and mortality in older hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (Suppl B):429B.
44. Mas R. Policosanol. *Drugs of the Future.* 2000; 25:569-586.
45. Wierzbicki AS, Hardman TC, Viljoen A. New lipid-lowering drugs: an update. *Int J Clin Pract.* 2012; 66:270-280.
46. Barter P, Gotto AM, La Rosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007; 357:1301-1310.
47. O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dL: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 2142-2146.
48. Schulz I. Treatment of dyslipidaemia: how and when to combine lipid lowering drugs. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50:344-359.
49. Davidson M. A review of the current status of the management of mixed dyslipidaemia associated with diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2008; 102:19L-27L.
50. Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, Adler Y. Optimal management of combined dyslipidaemia: what have we behind statins monotherapy? *Adv Cardiol.* 2008; 45:127-153.
51. Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, *et al.* Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009; 265:568-580.
52. Miura S, Saku K. Ezetimibe, a selective inhibitor of the transport of cholesterol. *Intern Med.* 2008; 47:1165-1170.
53. Simons L, Tonkon M, Masana L, Maccubbin D, Shah A, Lee M, *et al.* Effects of ezetimibe added to ongoing statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20:1437-1445.
54. Califf RM, Harrington RA, Blazing MA. Premature release of data from clinical trials of ezetimibe. *N Engl J Med.* 2009; 361:712-717.

55. Sager PT, Capece R, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, *et al.* Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2005; 179:361-367.
56. Brown BG, Zhao XQ. Nicotinic acid, alone and in combinations, for reduction of cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2008; 101:58B-62B.
57. McKenney JM, Sica D. Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. *Pharmacotherapy*. 2007; 27:715-728.
58. Barter P, Ginsberg HN. Effectiveness of combined statin plus omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidaemia. *Am J Cardiol*. 2008; 102:1040-1045.
59. Marcello S, Gladstein J, Tesone P, Mas R. Effects of combination policosanol-bezafibrate therapy in patients with combined dyslipidaemia: A pilot study. *Curr Ther Res Clin & Exptl*. 2000; 61:346-357.
60. Castaño G, Fernández L, Más R, Gámez R, Illnait J, Mendoza S, *et al.* Effects of policosanol added to Omega-3 fatty acids therapy on lipid profile of patients with type II hypercholesterolemia. *Drugs R&D*. 2005; 6:207-219.