

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

Dr. Fernando Filippini

La enfermedad cardiovascular (ECV), a través de sus distintas manifestaciones Enfermedad arterial coronaria (EAC), Enfermedad cerebrovascular, (ECV) y Arteriopatía periférica (AP), constituye, en conjunto, la primera causa de muerte en el mundo occidental.

Entendiendo a la ECV como un proceso de etiología multifactorial, nos limitaremos en esta charla a enfocar el tratamiento de uno de los factores de riesgo más importantes, como las dislipidemias.

Para poder entender la utilidad de las distintas drogas que hoy se usan en la terapéutica de las dislipidemias, es necesario recordar que el metabolismo lipídico se realiza por una doble vía , exógena y endógena La proporción en que participa cada uno de estos caminos es aproximadamente de 30 % y 70% respectivamente.

La vía exógena la constituyen el colesterol y triglicéridos que ingresan con la alimentación, así como los lípidos que llegan al intestino por la bilis del circuito entero hepático

En la vía endógena, el hígado es el órgano que mayor participación tiene en la síntesis lipídica, si bien no el único, ya que tejidos extrahepáticos también lo hacen.

El colesterol es esencial para la vida. Participa en la formación de ácidos biliares, hormonas, y membranas celulares. Los triglicéridos , por su parte, representan una extraordinaria y prolongada reserva de energía. El rol que compete al colesterol HDL no está totalmente desentrañado ,aunque se conoce bien su función en el transporte reverso . En realidad, y en base a lo antes referido, el problema no consiste en tener o no colesterol, sino en sus valores elevados. El endotelio funciona óptimamente con niveles de 100 mg ,o menores, de LDL, cifra que muy pocos individuos poseen espontáneamente, sin uso de fármacos. El mayor sedentarismo, la falta de actividad física, dietas inadecuadas, etc, contribuyen a que las dislipidemias sean un problema cotidiano.

Enfoque escalonado del tratamiento de las dislipidemias

Primer paso: luego de la detección inicial de la alteración lipídica, deberá efectuarse una determinación en ayunas, de colesterol total, triglicéridos y HDL y calcularse colesterol LDL y no HDL, por fórmula. Es imprescindible una cuidadosa historia clínica y examen físico, investigando además antecedentes de eventos cardiovasculares en familiares directos, siendo las edades límites 45 años para los hombres y 55 años para las mujeres. En esta etapa es imprescindible descartar otras patologías, drogas o situaciones clínicas capaces de generar dislipidemias secundarias, cuyo tratamiento será el de la causa etiológica.

Segundo paso: evaluación del riesgo global calculado a través de tablas como Framingham (<http://hin.nhlib.nhi.gov/atpiii/calculator.asp?usertype=prof>) y Procarn (<http://www.chd-taskforce.com/assessment.htm>). Deberá evaluarse en forma muy especial la presencia de diabetes, síndrome metabólico y equivalentes de riesgo (lesiones carotídeas, arteriopatías periféricas, etc.).

Tercer paso: determinar metas de tratamiento de acuerdo al riesgo individual y la alteración lipídica, recomendándose para ello seguir las pautas del ATP III.

Cuarto paso: seleccionar los fármacos adecuados según el fenotipo predominante (colesterol, triglicéridos o formas mixtas).

Quinto paso: considerar situaciones especiales y decidir la necesidad de su tratamiento (menopausia, ancianos, niños, insuficiencia renal crónica, Sida, accidente cerebro vascular, etc.).

Tratamiento dietético y cambios en el estilo de vida

Medidas nutricionales y cambios en el estilo de vida

Una vez que se decide iniciar el tratamiento de las dislipidemias, es necesario considerar que las pautas nutricionales y los cambios de hábitos constituyen el eslabón inicial y esencial de la terapéutica. Dichas modificaciones deben mantenerse en forma permanente, en tanto dure el tratamiento. Asimismo, en cada consulta debe insistirse con los consejos y verificación de adherencia.

Es necesario remarcar que la sección dieta representa para la mayoría de los pacientes una prohibición de disfrutar de situaciones placenteras. Por ello son pocos los individuos que logran beneficios claros y duraderos con estas modificaciones.

La dieta puede descender hasta un 15% aproximadamente los valores lipídicos y es de particular utilidad en las hipertrigliceridemias. Este descenso no es despreciable y puede constituir por sí solo el tratamiento de la dislipidemia o bien ser un complemento de jerarquía a la acción de fármacos.

Criterio de selección de fármacos

En el tratamiento de las dislipidemias es útil conocer las distintas clasificaciones que a lo largo de muchos años han demostrado su utilidad. Sin embargo, para el médico práctico es operativo considerar el fenotipo de la dislipidemia expresada por el paciente. En otras palabras, precisar si el trastorno consiste en un aumento del colesterol, de los triglicéridos, o de ambos. Asimismo, aquellas formas clínicas que cursan con hipertrigliceridemia suelen tener colesterol HDL bajo.

Con este criterio y haciendo mención a las drogas disponibles en Argentina, puede sintetizarse el tratamiento del siguiente modo:

Hipercolesterolemias- Estatinas

Ezetimibe

Resinas

Hipertrigliceridemias- Fibratos

Estatinas

Ezetimibe

Formas mixtas- Estatinas asociadas a fibratos

Estatinas asociadas a Ezetimibe

Estatinas a altas dosis

Estatinas

Esta familia de drogas se caracteriza por un original mecanismo de acción, común a todas ellas, cual es la inhibición competitiva reversible de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG CoA Reductasa), que cataliza la conversión de HMG a mevalonato..

Dado que las células y en especial el hepatocito, necesitan colesterol, y el mismo se ve disminuido, se activará un original mecanismo para obtenerlo ,a través de la expresión de receptores de membrana, que captarán partículas plasmáticas de ApoB-LDL. Este mecanismo, altamente selectivo y eficaz, permite internalizar LDL en el hepatocito , que acumulará al mismo en forma esterificada, o bien lo utilizará y reciclará por vía biliar.

Cuando en el interior celular hay una cantidad suficiente de colesterol, este mecanismo de receptores se inhibe, pudiendo reactivarse ulteriormente en función de las necesidades.

Estas drogas han sido diseñadas para actuar esencialmente en el hígado, donde se produce la síntesis de las dos terceras partes del pool endógeno de colesterol. El bloqueo de síntesis de colesterol en otros órganos aporta pocos beneficios y muchos problemas eventuales.

Si bien sus efectos se consideran globalmente como de "clase" de droga, cada una tiene particularidades que podrían interpretarse como "efecto" de droga . Actualmente se considera que las estatinas en conjunto son eficaces no sólo por su efecto hipolipemiante sino por una serie de mecanismos adicionales, denominados pleiotrópicos. En tal sentido, esto representa un conjunto de acciones que confiere a esta familia de drogas un verdadero efecto antiinflamatorio para la pared arterial, que les confiere la capacidad de modificar el proceso de formación de placas, así como estabilizar las mismas. En otras palabras, a través de sus acciones, devuelven al endotelio el funcionalismo perdido.

EFFECTOS INDESEABLES DE LAS ESTATINAS EN CONJUNTO

Dispepsia %	1- 3%	Cefaleas	1- 9%	Astenia	1,1 - 1,8
Constipación	1- 4,7 %	Diarrea	2- 6 %	Dolor Abdominal	1,1 - 5,7 %
Aum. TGO/TGP	1- 5 %	Aum. CPK	1- 5 %	Nauseas	1- 7 %
Mialgias	2- 3 %	Rash	1.7 – 5 %		
(Aum. = Aumento)					

Secuestrantes de ácidos biliares o resinas

Esta familia de drogas, integrado por colestiramina, colestipol y colesevelan, se utiliza desde hace muchos años, aunque en la Argentina sólo se cuenta con la primera. Todas son similares en su mecanismo de acción y beneficios, difiriendo sólo en algunos aspectos de la tolerancia.

El mecanismo de acción de la colestiramina consiste en la unión, no específica, con los ácidos biliares en el intestino. Con ello logra aumentar la excreción biliar de los mismo interfiriendo con su reciclado en el circuito enterohepático. Esto resta aporte de colesterol al hígado, que deberá expresar un mayor número de receptores de LDL en la membrana del hepatocito para obtenerlo de la circulación. Así se producirá el descenso de colesterol total y LDL circulantes.

Su dosis varía de 4 a 24 grs por día y se comercializa en forma de sobres de 4 grs.. .

Se utiliza exclusivamente en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Debe tenerse en cuenta que puede aumentar el nivel de triglicéridos, en especial en formas familiares, severas o mixtas. Debe tenerse precaución cuando los niveles de triglicéridos superan los 200 mg, en pacientes diabéticos con neuropatía autónoma gastrointestinal, por la posibilidad cierta de impacto fecal. Puede originar los muy raros "fármacobezoares" , verdaderos conglomerados de droga que ejercen el efecto de un fecaloma.

Sin embargo, la mayor limitación a su uso está dada por su sabor desagradable y los trastornos digestivos en forma de meteorismo, constipación, sensación de plenitud.

Otro aspecto trascendente lo constituyen la interferencia con otros fármacos en la luz intestinal. Para evitar estas interacciones se recomienda administrar colestiramina dos horas antes o cuatro después de otros fármacos .

Derivados del ácido fibríco

Mecanismo de acción

Aunque aún hoy se ignoran algunos aspectos íntimos de su mecanismo de acción, puede decirse que las drogas de esta familia, así como genfibrozil, que no es estrictamente un fibrato desde el punto de vista químico, aumentan el catabolismo de los triglicéridos a través de la enzima lipoproteinlipasa (LPL) ubicada en el endotelio vascular. Se cree también que estimulan la actividad de la lipasa hepática y reducen la secreción de VLDL por el hígado. Esto descende niveles aumentados de triglicéridos.

Hasta hace unos años se desconocía el mecanismo por el cual los fibratos aumentaban los niveles de HDL. Hoy se sabe que lo logran a través de un mecanismo molecular, por estimulación de una familia de receptores nucleares conocida como PPAR (por sus siglas en inglés Peroxisome Proliferator Activated Receptor). La estimulación de este sistema en el núcleo de las células hepáticas condiciona un aumento de síntesis de Apo A I y disminución de Apo C III, con aumento del clearance de quilomicrones y VLDL. El aumento de Apo A I generará mayores niveles de HDL .

Eficacia

Los fibratos como familia de drogas (incluido genfibrozil) se caracterizan por su efectividad en disminuir triglicéridos y aumentar HDL. En la evidencia disponible a la fecha, se han observado disminuciones de triglicéridos que oscilan entre un 20 y un 50%, en tanto que el aumento de HDL ronda el 10 al 15%. Con respecto a colesterol total y LDL, se han observado descensos leves, si bien en grupos de pacientes no respondedores puede verificarse un aumento

de LDL en los primeros meses de tratamiento. Sin embargo, se sabe hoy que los fibratos poseen la capacidad de modificar las partículas de LDL transformando las **fracciones pequeñas y densas**, altamente aterogénicas, a **formas grandes y flotantes**, menos susceptibles de oxidación. También pueden estimular el clearance del LDL.

Los fibratos tienen indicación en hipertrigliceridemias y formas combinadas de dislipidemias (II B), tipos III, IV y V de la clasificación de Fredrickson. Algunos reportes citan mejores resultados terapéuticos en mujeres que en hombres, aunque ello dependerá probablemente del fenotipo que expresen.

Asimismo, debe tenerse en cuenta que en severas hipertrigliceridemias (valores superiores a 1500 – 2000 mg) en las que puede producirse una pancreatitis por triglicéridos , esta familia de drogas tiene especial indicación.

Seguridad y tolerancia

Entre los efectos colaterales o indeseables se citan trastornos digestivos, cefalea, vértigos y náuseas, fatiga, ansiedad, alteración del sueño, alopecia, disminución de la libido, mialgias, etc., pero debe destacarse que no son frecuentes. Al igual que con las estatinas, deben controlarse las enzimas hepáticas (TGO y TGP) y musculares (CPK). Se han citado casos de miopatías y rabdomiolisis cuando se asocian con estatinas. Este efecto es destacable cuando se utilice genfibrozil.

La excreción de estos fármacos se produce mayormente por vía renal, por lo que deberán descartarse formas subclínicas o evolutivas de insuficiencia renal.

Hay expresa contraindicación de uso en insuficiencia hepática, cirrosis biliar primaria , hepatopatías crónicas en estadios avanzados y patología vesicular preexistente. Se recomienda especialmente no utilizarlos en nefropatía diabética, embarazo y lactancia.

Interacciones con otros fármacos y tratamientos combinados

La **asociación con estatinas** en caso de formas mixtas de dislipidemias, obliga a un estricto control de enzimas hepáticas y musculares. Es aconsejable en tal caso usar Fluvastatina (citocromo 2C9) o Pravastatina, que emplea otras vías metabólicas, si bien esta última es capaz de interactuar con genfibrozil.

Se recomienda administrar las estatinas por la noche y los fibratos por la mañana, eligiendo siempre fármacos de vida media corta para atenuar las interacciones metabólicas.

Cuando se asocian a fármacos anticoagulantes orales, en especial Warfarina, debe tenerse en cuenta que al ser desplazadas estas drogas de su unión con la albúmina, queda un importante porcentaje de droga libre, capaz de originar trastornos de sangrado. Es también conocida la interacción con ciclosporina y otras drogas metabolizadas en el sistema de los citocromos . Las resinas y antiácidos atenúan la absorción de fibratos.

Ezetimibe

Desde hace años se trataba de conseguir un nuevo fármaco que complementara el tratamiento de las dislipidemias. En el año 2002 comenzó a usarse un nuevo compuesto, Ezetimibe, que posee un original mecanismo de acción.

Es el primer fármaco de una nueva familia de bloqueantes selectivos de la absorción del colesterol, y no debe confundírsele con resinas u Orlistat.

Ezetimibe actúa en la vía exógena del colesterol, interfiriendo la absorción del colesterol dietario y biliar, a nivel del ribete en cepillo del enterocito.

Eficacia

Ezetimibe puede ser utilizado como monoterapia, estando dirigido fundamentalmente al descenso de colesterol total y LDL, efecto que logra en un valor cercano al 25%, teniendo alguna acción sobre triglicéridos y HDL (descensos de 15% y aumento de 3% respectivamente).

Sin embargo, su real importancia terapéutica reside en la asociación con una estatina. Al bloquearse simultáneamente las vías exógena y endógena, se obtienen descensos lipídicos equivalentes a los alcanzados por las dosis máximas de estatinas. Esto tiene una doble ventaja:

maximiza el resultado terapéutico haciendo más factible lograr metas establecidas, al mismo tiempo que minimiza los efectos indeseables de dosis máximas de droga.

Asimismo, FDA autorizó el uso de esta droga en niños mayores de 10 años con trastornos lipídicos severos.

Indicaciones

Como monoterapia, en niños, adultos en prevención primaria de bajo riesgo, intolerancia a estatinas (mialgias) y en pacientes con tratamientos combinados con varias drogas.

Como terapia combinada, en prevención secundaria y en todas aquellas dislipidemias que requieran altas dosis de estatinas.

No deberá emplearse ezetimibe en embarazo, lactancia ni en mujeres en edad fértil que no cuenten con una anticoncepción segura.

No hay experiencia suficiente que avale su uso, asociado a fibratos.

Dosis y farmacocinética

La dosis efectiva es de 10 mg, en una única toma en cualquier momento del día, ya que su absorción no se ve interferida por alimentos.

Interacciones

No deberá asociarse ezetimibe con alcalinos ni colestiramina, ya que interfieren con su absorción y nivel plasmático. El resto de los fármacos de uso clínico habitual no interactúa con esta droga, que no estimula ni inhibe el sistema de los citocromos.

Controles de seguridad y monitoreo

Al igual que con otros fármacos, se aconseja control de enzimas musculares y hepáticas, función hepática y renal. Si bien el uso asociado a estatinas modifica muy poco estos parámetros, es aconsejable el control periódico de los mismos.

Efectos indeseables

Se ha reportado en menos del 2% de los pacientes, la aparición de efectos leves en forma de náuseas, mareos, fatiga o cefalea, trastornos gastrointestinales ligeros (meteorismo, distensión abdominal o dolor, constipación o diarrea), mialgias o insomnio. Los mismos son muy infrecuentes y similares a los presentados en individuos que reciben placebo.

Acido Nicotínico

Hace pocos meses se incorporó una nueva droga al tratamiento de las dislipidemias. El Acido nicotínico es un fármaco conocido desde hace muchos años, con una excelente capacidad para modificar el perfil lipídico alterado. Se conoce parcialmente su mecanismo de acción, pero se sabe que modifica la liberación de ácidos grasos libres y su movilización hacia hígado. También disminuye la secreción de VLDL y el pasaje de ésta a LDL.

Sin embargo, los efectos indeseables, tanto de la forma de liberación inmediata (enrojecimiento facial, trastornos digestivos, etc) como de la forma prolongada (toxicidad hepática severa) llevaron a su abandono.

Recientemente se diseñó una nueva formulación, de liberación extendida, con una matriz especial donde ingresa el agua y se libera gradualmente la droga, que ha conjugado su conocida eficacia hipolipemiante con pocos efectos colaterales.

Este fármaco tiene indicación en las hipertrigliceridemias, así como cuando se desea aumentar los niveles de HDL colesterol, siendo la droga que mejor respuesta logra. Su eficacia es menor sobre el colesterol, pero es ideal para tratar formas mixtas de dislipidemias. También disminuye niveles de Lipoproteína (a).

Se recomienda su administración nocturna, con una comida muy ligera y sin grasas. Iniciando tratamiento con 500mg, que se incrementarán gradualmente hasta alcanzar 1500 o 2000 mg, según sea la respuesta terapéutica.

Si bien no se dispone aun de amplia experiencia, se cree que paulatinamente ingresará en los tratamientos habituales de las alteraciones lipídicas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Knoop,R . Drug treatment of Lipid disorders. N Engl J Med 1999;341 :498-511
- 2 –Gotto A, Stein E , Guyton J “et al”. Current Atherosclerosis Report. Statin Drugs and No Statin Drugs. 2000. Vol 2, (1) :11- 35
- 3-Shepherd “et al.” Presentación de un nuevo abordaje para el tratamiento de la hipercolesterolemia: Foco sobre la vía exógena . (Traducción al Castellano). 2001; Vol 3 Suplemento E : E2-E 5 y E 6 -E 10
- 4-Abookire S “et al”. Use and Monitoring of “Statin” Lipid-Lowering Drugs Compared With the Guidelines .Arch Intern Med 2001;161 :53-58
- 5-NCEP. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol. JAMA. 2001;285:2486-2497
- 6-Brewer H “et al”. Manejo Optimo del Colesterol. (Traducción al castellano).The American Journal Of Maneged Care.2002. Vol 8 (2), Sup. S4-S28
- 7-Knoop,R. “et al” .Evaluación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Ezetimibe en hipercolesterolemia primaria.International Journal of Clinical Practice. June 2003;Vol 57 (5) :1-7
- 8-Carlson L, Gotto A, Illingworth D. Actualización sobre Hiperlipidemia. Science Press. 2001
- 9-Gotto A , Pownall H. Therapeutic Interventions .Section IV, en Manual of Lipid Disorders. Second Edition. Baltimore. Williams &Wilkins 1999
- 10-Gotto A “ et al ”. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Dyslipidemia and Coronary Heart Disease. 3rd Edition. New York. 2003