

## Control de las hiperlipemias en la práctica clínica

Rodrigo A. Alonso Karlezi<sup>a</sup>, Nelva Mata Pariente<sup>b</sup> y Pedro Mata López<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Lípidos. Departamento de Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Epidemiología. Instituto de Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Madrid. España.

Está bien establecida la relación entre la hipercolesterolemia y el desarrollo de enfermedad cardiovascular, especialmente la cardiopatía isquémica. Algunos tipos de hiperlipemia, como las de base genética, tienen un mayor riesgo cardiovascular. La evidencia actualmente disponible apoya el beneficio de la terapia hipolipemiente crónica en la reducción del riesgo de la morbimortalidad cardiovascular. La estratificación del riesgo es fundamental para definir el objetivo terapéutico del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el tratamiento. Las estatinas son los fármacos de elección en las hipercolesterolemias y los fibratos, en las hipertrigliceridemias. Ambos grupos farmacológicos son seguros y tienen una buena tolerancia, y los ensayos clínicos han demostrado su beneficio en la reducción del riesgo cardiovascular. En los pacientes en los que no se consigue el objetivo terapéutico, es preciso asociar fármacos. Las combinaciones más utilizadas son una estatina y un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol, ezetimiba, para las hipercolesterolemias puras, y estatinas con fibratos para las hiperlipemias mixtas.

**Palabras clave:** *Hiperlipemia. Enfermedad cardiovascular. Estatinas. Fibratos. Ezetimiba.*

### Management of Hyperlipemia in Clinical Practice

The relationship between hypercholesterolemia and the development of cardiovascular disease, especially coronary heart disease, is well established. In addition, cardiovascular disease risk is elevated in genetically inherited forms of hyperlipemia. Currently available evidence indicates that long-term lipid-lowering therapy reduces the risk of cardiovascular morbidity and mortality. Risk stratification is important for defining target LDL cholesterol levels and for selecting appropriate therapy. Statins are regarded as first-line treatment for hypercholesterolemia, and fibrates as first-line treatment for hypertriglyceridemia. Both groups of compounds are safe and well-tolerated and have been shown to reduce risk in clinical trials. In patients who do not attain the target LDL cholesterol level, combination therapy is an option. The most useful combinations are a statin plus ezetimibe for severe hypercholesterolemia, and a statin plus a fibrate for mixed hyperlipemia. Careful selection and follow-up of therapy can help to prevent the development of adverse events in liver or muscle.

**Key words:** *Hyperlipemia. Cardiovascular disease. Statins. Fibrates. Ezetimibe.*

## INTRODUCCIÓN

Las hiperlipemias son un conjunto de trastornos del metabolismo lipídico que se caracterizan por un aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol y/o de triglicéridos. La importancia de diagnosticar estos trastornos radica en su relación causal con la enfermedad aterosclerótica, especialmente la coronaria en

el caso de las hipercolesterolemias puras o mixtas, y la pancreatitis aguda en las hipertrigliceridemias graves. En general, se habla de hipercolesterolemia cuando la concentración de colesterol en plasma es  $> 240$  mg/dl y de hipertrigliceridemia cuando la concentración de triglicéridos es  $> 200$  mg/dl. Por otra parte, se consideran concentraciones «deseables» para la población general las que son inferiores a los puntos de corte por encima de los cuales el riesgo cardiovascular aumenta ( $> 200$  mg/dl para el colesterol y  $> 150$  mg/dl para los triglicéridos). Por esto, y como se analizará más adelante, para la definición del riesgo cardiovascular (RCV) se utiliza la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)<sup>1</sup>. En todo paciente con hiperlipemia debe estudiarse la causa, valorar el riesgo cardiovascular y tomar la decisión de tratar

Este trabajo se ha realizado gracias a la ayuda de la Red de Hiperlipemias Genéticas, del Instituto de Salud Carlos III (FIS G03/181), Ministerio de Sanidad y Consumo.

Correspondencia: Dr. P. Mata.  
Unidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. de los Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: pmata@fjd.es

con medidas higiénico-dietéticas y/o farmacológicas de acuerdo con el RCV estimado.

Las hiperlipemias pueden ser primarias o secundarias, dependiendo de si hay algún factor exógeno causal que altere el metabolismo lipídico. Las hiperlipemias secundarias son muy frecuentes en la población general, y en muchos casos es preciso descartarlas para poder diagnosticar una hiperlipemia primaria. Son causas de hiperlipemias secundarias la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, una alimentación rica en grasas saturadas, las enfermedades renales como el síndrome nefrótico, las enfermedades hepáticas y la ingesta de algunos medicamentos, entre otras. El tratamiento inicial es el de la enfermedad causal, pero en muchos casos, y con el fin de reducir el riesgo cardiovascular o el de pancreatitis en el caso de las hipertrigliceridemias, es necesario el tratamiento farmacológico hipolipemiante.

## HIPERLIPEMIAS PRIMARIAS

Las hiperlipemias primarias obedecen a trastornos genéticos con distintos patrones de herencia. En algunos casos hay un condicionamiento genético que puede exacerbarse por algún factor exógeno, como podría ser una alimentación inadecuada, o cualquiera de las causas enumeradas anteriormente; sin embargo, el tratamiento de este factor causal no normaliza totalmente la hiperlipemia. En este sentido, es importante conocer los antecedentes familiares de hiperlipemia y enfermedad cardiovascular (ECV) prematura que, en caso de existir, apoyarán el diagnóstico de una hiperlipemia genética.

Las hipercolesterolemias primarias o de base genética afectan aproximadamente al 5% de la población general. La más frecuente es la hipercolesterolemia poligénica (aproximadamente el 3-4%) y es la consecuencia de la interacción de varios genes con factores ambientales, especialmente una alimentación rica en grasas saturadas. En esta hipercolesterolemia, los antecedentes familiares están presentes hasta en un 20% de los casos. Las hiperlipemias familiares que presentan un modo de herencia autosómica dominante tienen una incidencia del 2%. Destacan en este grupo la hipercolesterolemia familiar heterocigota (HF), el defecto familiar de apo B100 (FDB) y la hiperlipemia familiar combinada (HFC), que se caracterizan por una marcada agregación familiar (afectan al menos al 50% de los familiares de primer grado), así como por una elevada incidencia de ECV en edades tempranas. Algo menos frecuente es la hipertrigliceridemia familiar, cuyo riesgo cardiovascular suele ser bajo. Hay otras formas de hiperlipemias que se heredan de forma recesiva y que son menos frecuentes, como la disbetalipoproteinemia (tipo III), la hipercolesterolemia autosómica recesiva (HAR) que se comporta como una HF severa, y la hiperquilomicronemia familiar.

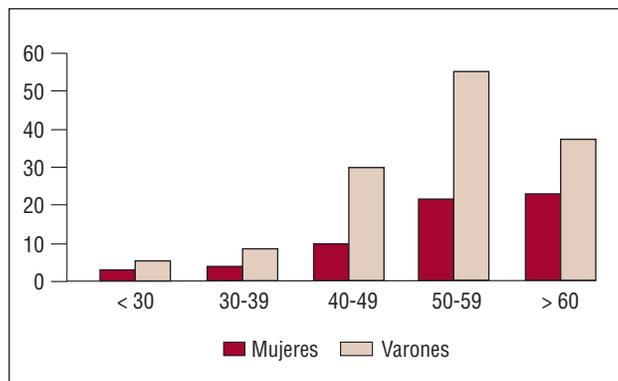
## Hipercolesterolemia familiar

La HF se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia completa y está causada por mutaciones en el gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (r-LDL), lo que produce una reducción importante en el número de receptores hepáticos funcionalmente activos y una elevación del colesterol de al menos 2 veces el valor normal<sup>2</sup>. Su incidencia es de un caso por cada 400-500 personas en la población general, lo que la convierte en uno de los trastornos monogénicos más frecuentes. Aparte de la hipercolesterolemia, la HF puede cursar con xantomas tendinosos (especialmente en los tendones aquileos y extensores de la mano) que, aunque patognomónicos, se detectan en menos del 30% de los casos con diagnóstico genético<sup>3</sup>. Otra característica es la presencia de enfermedad cardiovascular, especialmente coronaria, en edades tempranas de la vida. Ésta suele manifestarse con una antelación de al menos 20 años respecto a los pacientes sin HF. En el registro español de HF<sup>4</sup>, la frecuencia de cardiopatía isquémica fue del 12% en las mujeres y de 27,3% en los varones y fue más severa en los varones que en las mujeres, ya que predominaron el infarto de miocardio como primera manifestación en los varones y la angina en las mujeres. La edad media de aparición de los síntomas fue de 43 años en los varones y de 52 años en las mujeres. Este dato confirma lo descrito en otros estudios que han demostrado que la edad de aparición de la enfermedad coronaria ocurre al menos 9 años antes en los varones que en las mujeres<sup>5</sup>. En el registro español<sup>4</sup>, al igual que en otras series internacionales<sup>6</sup>, la incidencia de enfermedad cardiovascular aumenta con la edad en ambos sexos. Así, el 50% de los varones y el 24% de las mujeres en la década de los 50 años de edad han presentado manifestaciones de enfermedad coronaria (fig. 1). Por esto, un diagnóstico adecuado y un tratamiento precoz son importantes para prevenir el desarrollo de la ECV. Ante la sospecha clínica, la confirmación se obtiene mediante el estudio genético del paciente y el cribado genético de los familiares, para realizar un diagnóstico precoz y aplicar las medidas preventivas correspondientes<sup>7,8</sup>.

## Hiperlipemia familiar combinada

La HFC afecta al 1-2% de la población general y predispone al desarrollo de aterosclerosis precoz. Se estima que en España es la causa de aproximadamente 5.000 a 10.000 infartos de miocardio al año. Cerca del 20% de los sujetos con infarto de miocardio o enfermedad coronaria prematura presentan una HFC, cifra que aumenta hasta un 40% cuando se considera a todos los supervivientes de un infarto de miocardio<sup>9,10</sup>.

El mecanismo exacto de herencia de este trastorno es complejo y no está completamente definido, pero



**Fig. 1.** Frecuencia de la enfermedad cardiovascular en el Registro Español de Hipercolesterolemia Familiar.

Datos del Registro Español de HF. Se incluye infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica ( $p < 0,001$  para cada intervalo de edad).

Figura publicada en Med Clin (Barc). 2002;118(13):487-92. Reproducción autorizada por Ediciones Doyma S.L.

dada la agregación familiar que se observa a través de varias generaciones, parece ser efecto de un gen dominante, o bien de numerosos genes que se expresan conjuntamente<sup>11</sup>. A diferencia de la HF, no hay un diagnóstico de certeza molecular y éste suele basarse en criterios clínicos y en la exclusión de otras causas de hiperlipemia mixta. El análisis familiar muestra una presentación autosómica dominante de hiperlipemia mixta y la expresión de la hiperlipemia es cambiante, tanto en el propio individuo a lo largo del tiempo como en el grupo familiar<sup>10</sup>. A menudo se observa un colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)  $< 35$  mg/dl. Es frecuente hallar concentraciones de apo B  $> 130$  mg/dl en la HFC<sup>10</sup>. La HFC se expresa totalmente al final de la segunda década de la vida o al empezar la tercera. Sin embargo, no es excepcional que observemos a niños y adolescentes de una familia afectada con alteraciones en el perfil lipídico<sup>12</sup>.

Es frecuente en la HFC la presencia de otras alteraciones metabólicas en el propio individuo o en los familiares. Hasta un 20-30% tiene diabetes, hipertensión arterial y obesidad de predominio central, y muchas veces se establece el diagnóstico de síndrome metabólico. También es frecuente la infiltración grasa del hígado con una discreta elevación de las enzimas hepáticas.

### Disbetalipoproteinemia

Este trastorno se transmite de forma autosómica recesiva incompleta y con baja penetrancia<sup>13</sup>. Su frecuencia se estima en 1 de cada 5.000 personas y aproximadamente el 1% de los sujetos con enfermedad coronaria prematura presenta este trastorno. Es rara en niños y en las mujeres antes de la menopausia.

Se presenta como una hiperlipemia mixta grave, con elevación del colesterol y los triglicéridos habitualmente por encima de 350 mg/dl, secundaria al aumento de las lipoproteínas remanentes de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los sujetos con genotipo *E2/E2* desarrollan la enfermedad en presencia de algún otro factor exógeno, como diabetes, obesidad o hipotiroidismo, entre otros<sup>13</sup>.

La cardiopatía isquémica es la causa principal de muerte en este trastorno y la afección vascular es menos selectiva; así, en el momento del diagnóstico, el 50% de los sujetos tiene síntomas en los territorios coronarios, cerebrovasculares y en las extremidades inferiores<sup>14</sup>.

### VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El RCV define la probabilidad que tiene una persona de presentar un episodio cardiovascular en un período de 5-10 años. Este riesgo se puede valorar de forma cuantitativa (porcentaje de riesgo) o cualitativa (se establecen niveles en función del grado y el número de los factores de riesgo presentes). Según las distintas recomendaciones nacionales e internacionales, el objetivo fundamental del tratamiento sigue siendo el cLDL<sup>1,15,16</sup>.

Las personas sin enfermedad coronaria conocida, u otras formas de enfermedad aterosclerótica, y sin diabetes mellitus se definen como «en prevención primaria». En estos casos se debe determinar el número de factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Si no hay ningún otro FRCV o sólo hay 1 se consideran de riesgo «bajo». Si hay 2 o más FRCV se consideran de riesgo «moderado» y debe utilizarse el cálculo de Framingham para determinar el riesgo estimado a 10 años. Las personas que ya han presentado un episodio cardiovascular u otra forma de aterosclerosis, o bien son diabéticas, tienen una HF o su RCV estimado es  $> 20\%$  a 10 años, se consideran de «alto riesgo» y en «prevención secundaria o equivalente coronario»<sup>7,17</sup>.

El objetivo del cLDL varía para cada grupo de RCV. Si el paciente tiene un RCV alto, el cLDL debe ser  $< 100$  mg/dl. Recientemente se ha definido un subgrupo de «muy alto riesgo cardiovascular» constituido por las personas que ya han presentado un episodio CV y, además, persisten con algún factor de riesgo grave, como puede ser el tabaquismo, la diabetes mellitus no controlada o la hipertensión arterial. En estos casos, se sugiere que el cLDL puede ser  $< 70$  mg/dl<sup>17</sup>.

En aquellos casos en «prevención primaria», el objetivo del cLDL dependerá del número de factores de riesgo y del riesgo estimado a 10 años. En los pacientes de riesgo bajo, el objetivo es que sea  $< 160$  mg/dl. Por el contrario, si el riesgo es moderado, el objetivo del cLDL es  $< 130$  mg/dl.

## TRATAMIENTO DIETÉTICO

La dieta sigue siendo la base del tratamiento de las hiperlipemias, además de tener un papel fundamental en la prevención de la aterosclerosis a través de una serie de mecanismos que van más allá del efecto sobre las lipoproteínas<sup>18-20</sup>. Una serie de variables socioculturales, económicas y geográficas pueden influir en el cumplimiento de la dieta y, por tanto, en su eficacia real. En la actualidad, se recomienda una dieta única que permite modificar favorablemente el perfil lipídico, independiente de la alteración previa, con excepción de la hiperquilomicronemia. Reducir el exceso calórico (limitando la grasa total y los hidratos de carbono simples) permite controlar el peso corporal y, además, reducir el cLDL y especialmente el cVLDL (por tanto, los triglicéridos). Por otra parte, la limitación en la ingesta de grasa saturada y su sustitución por grasa monoinsaturada y poliinsaturada reducirá tanto el cLDL como el cVLDL; asimismo, en el caso de los monoinsaturados, puede aumentar discretamente el cHDL<sup>20</sup>. La reducción del colesterol dietético, casi siempre asociado con la grasa saturada, afectará específicamente al cLDL. Una restricción en el consumo de bebidas alcohólicas tendrá un efecto notable en la reducción de los triglicéridos.

El efecto que estas medidas puede tener sobre el colesterol total y el cLDL es variable y depende, entre otros factores, de la cuantía del cambio dietético para un individuo dado y de condicionantes genéticos que explicarían la variación interindividual. Se estima que el efecto reductor del cLDL puede fluctuar entre el 10 y el 15% cuando una persona pasa de una dieta «occidentalizada» a una dieta baja en grasas (especialmente saturadas) y colesterol.

En los últimos años se han incorporado al tratamiento dietético de la hipercolesterolemia los alimentos enriquecidos en esteroles/estanoles vegetales. Estos productos interfieren la absorción del colesterol en el intestino y producen un descenso de un 10-15% del cLDL<sup>21</sup>. El uso de una dieta saludable junto con los esteroles vegetales puede reducir el cLDL hasta en un 25%.

La hiperquilomicronemia requiere limitar al máximo la ingesta de grasa de cualquier tipo, permitiéndose el consumo de ácidos grasos de cadena corta (MCT) que no inducen la formación intestinal de quilomicrones. También hay estudios que demuestran la efectividad de los ácidos grasos omega-3 en dosis altas en el tratamiento de este trastorno.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En las hipercolesterolemias y en las hiperlipemias mixtas, la decisión de tratar con fármacos está determinada por la concentración de cLDL y el riesgo cardiovascular. En las hipertrigliceridemias, ésta se encuentra determinada por el origen de la afección (si es

exógena, los fármacos tienen poco efecto, ya que depende fundamentalmente de las medidas dietéticas) y por la concentración de triglicéridos, que predispone al desarrollo de pancreatitis.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado una reducción en la morbimortalidad coronaria y la enfermedad cerebrovascular con el tratamiento farmacológico hipolipemiante, tanto en prevención primaria como secundaria<sup>22,23</sup>, y han puesto de manifiesto que cuanto más bajo sea el cLDL alcanzado, mayor es el beneficio obtenido<sup>24</sup>. Además, se ha demostrado que la progresión de la enfermedad coronaria se puede retrasar e incluso revertir mediante intervenciones intensas<sup>25,26</sup>.

La elección del fármaco dependerá del trastorno lipídico predominante, de su espectro de acción, de sus características farmacológicas, de sus potenciales efectos más allá de la reducción del colesterol y de sus potenciales efectos adversos. Así, las estatinas disminuyen con más eficacia el cLDL, aumentan ligeramente el cHDL y disminuyen con moderación los triglicéridos. Los fibratos disminuyen de forma moderada el cLDL, aumentan más eficazmente el cHDL y, sobre todo, reducen las concentraciones de triglicéridos cuando se comparan con las estatinas. La ezetimiba en monoterapia y en tratamiento combinado tiene un efecto fundamental sobre el cLDL y discreto sobre los triglicéridos y el cHDL. Las resinas secuestradoras de ácidos biliares reducen el cLDL y en algunos casos pueden aumentar los triglicéridos; sin embargo, su mala tolerancia ha restringido su uso y actualmente se usan en los niños con HF. El ácido nicotínico reduce el cLDL y los triglicéridos, y aumenta el cHDL; sin embargo, su tolerancia es escasa y puede producir efectos adversos metabólicos y hepáticos que obligan a discontinuar su uso.

### Inhibidores de la hidroximetilglutaril CoA reductasa (estatinas)

Las estatinas son, actualmente, el tratamiento más eficaz para reducir el colesterol y, además de ser bien toleradas en general, se ha demostrado que disminuyen la morbilidad y la mortalidad de causa coronaria y el icus en pacientes en prevención primaria de alto riesgo y en pacientes en prevención secundaria<sup>22-24</sup>. En España se dispone en la actualidad de 5 estatinas comercializadas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina. Otras estatinas, como la rosuvastatina, se encuentran comercializadas en más de 70 países en el mundo, y la pitavastatina, comercializada en Japón, está en estudios en fase III en Europa y Estados Unidos.

### Mecanismo de acción

Todas las estatinas tienen una estructura en anillo similar a la HMG-CoA reductasa y una afinidad por la enzima de 1.000 a 10.000 veces la del sustrato natural.

TABLA 1. Características farmacológicas y eficacia comparativa de las estatinas

	Monoterapia con estatinas						
	Atorvastatina	Simvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Rosuvastatina <sup>a</sup>	Pitavastatina <sup>a</sup>
Solubilidad	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Hidrofílica	Lipofílica	Hidrofílica	Lipofílica
Metabolismo por CIP	3A4	3 A4	3A4	No	2C9	2C9/2C19 (< 10%)	2C9 (menor)
Semivida (h)	15-30	2-3	2-3	1,3-2,8	0,5-2,3	20	11-18
	Dosis (mg/día)						% reducción cLDL
–	10	20	20	40	–	–	27
10	20	40	40	80	–	–	34
20	40	80	–	–	5	2	41
40	80	–	–	–	10	4	48
80	–	–	–	–	20	–	54
–	–	–	–	–	40	–	58

CIP: citocromo P450; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

<sup>a</sup>La rosuvastatina y la pitavastatina aún no están comercializadas en España.

Modificada de: International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia<sup>7</sup> y De Angelis<sup>30</sup>.

La inhiben de forma competitiva, parcial y reversible, bloqueando así la biosíntesis hepática de colesterol. Esto produce una activación de las proteínas reguladoras SREBP (*sterol regulatory elements-binding proteins*), que activan la transcripción de proteínas y, por tanto, producen una mayor expresión del gen del receptor de LDL y un aumento en la cantidad de receptores funcionales en el hepatocito<sup>27</sup>. El efecto final es una mayor eliminación de las LDL circulantes, lo que disminuye las concentraciones de cLDL. Además, las estatinas reducen el ensamblaje y la producción de VLDL, por lo que disminuyen la concentración de triglicéridos. También producen un ligero aumento en las concentraciones plasmáticas de cHDL por un mecanismo no conocido.

Las primeras estatinas comercializadas, lovastatina y simvastatina, se administran como profármacos (tienen el anillo cerrado) y, por tanto, deben presentar una hidrólisis en el hígado para activar los hidroxiácidos y poder ejercer sus efectos farmacológicos<sup>28,29</sup>. Las estatinas de segunda y tercera generación, como la pravastatina, la fluvastatina, la atorvastatina y la rosuvastatina, se administran en forma de fármaco activo (anillo abierto). Aunque difieren en sus características farmacológicas, todas tienen un efecto hipolipemiante que depende fundamentalmente de la dosis utilizada (tabla 1)<sup>7,30</sup>. El orden de potencia hipolipemiante de las estatinas cuando se comparan miligramo a miligramo es: rosuvastatina > atorvastatina > simvastatina > pravastatina = lovastatina > fluvastatina.

Sin embargo, cuando se utilizan dosis equivalentes, el efecto terapéutico es similar en todas. Al doblar la dosis de cualquier estatina, el aumento relativo en la reducción de cLDL es, en general, del 6-7%. El efecto sobre los triglicéridos es mayor en los sujetos con triglicéridos > 250 mg/dl, en los que se alcanza el 35%

de reducción. Sin embargo, las estatinas no están indicadas en las hipertrigliceridemias puras. El efecto sobre el cHDL parece depender también de los triglicéridos basales y de la dosis empleada, a excepción de atorvastatina, que con dosis altas puede producir una reducción o un menor incremento del cHDL.

Las estatinas actúan rápidamente, inhibiendo la enzima limitante en pocas horas. Más del 90% del efecto reductor del cLDL se consigue con 4 semanas de tratamiento, de forma estable, y no se ha evidenciado tolerancia con el tratamiento crónico. Todas las estatinas se absorben rápidamente y la tasa de absorción varía del 30 al 98%, aunque en algunos casos se encuentra afectada por presencia de alimentos (pravastatina y lovastatina). Con la excepción de la pitavastatina, todas las estatinas tienen una muy baja biodisponibilidad sistémica debido a un gran primer paso hepático y/o intestinal. La especificidad hepática de estos fármacos está determinada por su grado de lipofiliidad y por la presencia de unas proteínas transportadoras de aniones orgánicos que permiten que las estatinas más hidrofílicas, como pravastatina y rosuvastatina, entren en el hepatocito<sup>30</sup>. Por otra parte, algunas estatinas pueden inhibir la glucoproteína-p (*multidrug resistance protein*), una proteína transportadora de muchos fármacos en la célula, por lo que podrían predisponer a interacciones farmacológicas<sup>30</sup>.

Aparte de sus efectos sobre el perfil lipídico, las estatinas tienen otros efectos cardiovasculares beneficiosos, especialmente sobre la pared arterial, conocidos como «efectos pleiotrópicos» y que explicarían el beneficio adicional no atribuible a la reducción del cLDL observado en muchos estudios de intervención<sup>31</sup>. Al inhibir la HMG-CoA reductasa, las estatinas interfieren en la formación de isoprenoides a partir del mevalonato<sup>32</sup>. Como consecuencia de esto, la prenilación de las

TABLA 2. Fármacos de uso frecuente que son metabolizados o inhiben el citocromo P450

Cardiovascular	Antibióticos	SNC	Otros
CIP3A4			
Amiodarona	Eritromicina	Alprazolam	Astemizol
Diltiazem	Claritromicina	Fluoxetina	Ciclosporina
Verapamilo	Ketoconazol	Nefazodona	Sildenafil
Amlodipino	Fluconazol	Sertralina	Acetaminofeno
Nifedipina	Miconazol	Fenitoína	
CIP2C9 y 2C19			
		Hexobarbital	Diclofenaco
		Diazepam	Ibuprofeno
		Fenitoína	Omeprazol
CIP2D6			
Propafenona		Amitriptilina	
Timolol		Imipramina	
Propranolol			
Metoprolol			

CIP: citocromo P450; SNC: sistema nervioso central.  
Modificada de De Angelis<sup>30</sup>.

proteínas G (Rho, Rac, Rab y Ras) se reduce. La preniación de estas moléculas es necesaria para su anclaje a la membrana celular y, así, poder ejercer su mecanismo de acción relacionado con la migración, la diferenciación y la proliferación celular. A través de estos potenciales efectos sobre las proteínas celulares, las estatinas pueden tener una serie de propiedades antiateroscleróticas y antitrombóticas, como la inhibición del crecimiento de la célula muscular lisa, la adhesión celular, la activación plaquetaria y la secreción de proteína C reactiva, entre otras.

### Interacción con otros medicamentos

El citocromo P450 (CIP) es el causante del metabolismo oxidativo de más del 50% de los fármacos utilizados en la práctica clínica (tabla 2). La biotransformación de la mayoría de las estatinas involucra al CIP y a sus distintas isoformas<sup>33</sup>. Así, la lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina se metabolizan exclusivamente por el CIP 3A4, y la fluvastatina lo hace de manera exclusiva por el 2C9. En el caso de la rosuvastatina, sólo un 10% utiliza el CIP 2C9 y 2C19. La pitavastatina tiene una baja afinidad por el CIP 2C9, por lo que no representa una importante vía de metabolización. La pravastatina no se metaboliza por la vía del CIP, sino que lo hace a través de unas enzimas presentes en el citoplasma del hepatocito. Hay un riesgo de interacción cuando se administran concomitantemente fármacos que son sustrato o inhibidores del CIP 3A4. Los fármacos inhibidores de la actividad de esta isoforma son los antibióticos macrólidos tipo eritromicina y claritromicina, el diltiazem, la fluoxetina, la ciclosporina, el zumo de pomelo y algunos antimicóticos, como el

itraconazol y el ketoconazol. En estos casos, puede haber un incremento en las concentraciones plasmáticas de las estatinas, lo que potencialmente puede producir efectos adversos sobre el músculo. Aunque la mayoría de las interacciones no tiene relevancia clínica importante y, por el momento, no es posible predecir las que son relevantes, es importante conocer la vía de metabolización de las estatinas y la posibilidad de interacción con otros fármacos. El tratamiento es crónico y, a menudo, en las hiperlipemias genéticas se requieren dosis altas o bien tratamiento combinado. Además, se utilizan en muchos pacientes con edades avanzadas y, la mayoría de las veces, polimedicados.

*Efectos adversos.* La prevención de la enfermedad cardiovascular requiere un tratamiento crónico con estatinas, por lo que hay que tener en consideración la seguridad y la tolerancia al tratamiento. En general, las estatinas son bien toleradas y la tasa de abandono en los ensayos clínicos como consecuencia de cualquier efecto adverso es < 10%, similar a la de los pacientes que toman placebo, y menos del 1% son efectos adversos graves<sup>34</sup>. Los efectos adversos más frecuentes son la dispepsia, las náuseas, el dolor gastrointestinal, la cefalea, las alteraciones del sueño y las mialgias, que suelen ser transitorias y leves<sup>34</sup>. En < 1% de los casos se produce un aumento de las transaminasas (más de 3 veces el valor normal) que es dosis dependiente y similar para todas las estatinas. Este aumento en las transaminasas suele revertir al reducir la dosis o al suspender el tratamiento, y no conlleva hepatotoxicidad o daño hepático crónico<sup>34,35</sup>.

El efecto adverso más grave está relacionado con la afección muscular, que puede ir desde las mialgias (dolor muscular proximal y/o debilidad muscular con

**TABLA 3. Factores predisponentes para la miopatía por estatinas**

Mujer
Edad avanzada
Deterioro de la función renal
Diabetes mellitus, hipotiroidismo
Ejercicio físico extenuante o traumatismo muscular
Ingesta excesiva de alcohol
Alteraciones de los electrólitos
Uso de drogas (cocaína, anfetamina)
Tratamiento concomitante con otros fármacos: gemfibrozilo, ciclosporina, antidepresivos, antipsicóticos, etc.

un valor de creatinina [CK] normal o ligeramente aumentado) hasta formas más graves, como la miopatía (dolor y/o debilidad más la presencia de CK muy elevada, generalmente > 10 veces el valor normal) o la rabdomiólisis (afección muscular grave, con debilidad y dolor muscular, presencia de CK muy elevada, mioglobinuria y fallo renal). En general, la afección más frecuente es la mialgia sin elevación de la CK. La miopatía y la rabdomiólisis no fatal son muy raras (< 0,5% para la primera, < 0,1% para la segunda)<sup>30,36</sup>. Esta última puede ser fatal si no se diagnostica y trata adecuadamente a tiempo (0,15 casos por millón de prescripciones). En la mayoría de los casos están relacionadas con la interacción farmacológica con un fármaco inhibidor del CIP 3A4, pero el desarrollo de miopatía resulta de una compleja interacción entre el fármaco, la enfermedad, la genética y los medicamentos concomitantes<sup>37</sup>. Todos los efectos musculares son reversibles con la suspensión del tratamiento, incluida la rabdomiólisis. Aunque es difícil predecir qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar miopatía con las estatinas, hay una serie de factores que predisponen a un mayor riesgo de desarrollarla y que hay que tener en cuenta al iniciar un tratamiento (tabla 3).

Una mención aparte merece la cerivastatina, actualmente retirada del mercado, ya que es la estatina que presentó mayor cantidad de casos graves de miopatía<sup>36</sup>. La tasa de rabdomiólisis fatal asociada al uso de cerivastatina fue al menos 15 veces superior que la producida por otras estatinas, y estuvo relacionada con el uso de dosis altas del fármaco (0,8 mg/día) o bien cuando se administró conjuntamente con gemfibrozilo.

En relación con el tratamiento concomitante de estatinas y fibratos, el gemfibrozilo aumenta la concentración de todas las estatinas y es eliminado mediante glucuronización, que también es la vía de eliminación de las formas hidroxiladas de las estatinas. El gemfibrozilo inhibe de forma considerable la eliminación de las formas ácidas de la lovastatina, simvastatina, cerivastatina, atorvastatina y rosuvastatina, e inhibe además la oxidación por el CIP2C8 de la cerivastatina, lo que explicaría el mayor riesgo de rabdomiólisis que

se observó con la combinación cerivastatina-gemfibrozilo comparado con otras combinaciones<sup>38</sup>. Sin embargo, no se ha evidenciado este problema con el tratamiento combinado con fibratos de última generación, como el bezafibrato o el fenofibrato<sup>39</sup>.

Se recomienda realizar un primer control a las 6-8 semanas de instaurar el fármaco para valorar las transaminasas y la CK. Si es necesario aumentar la dosis o asociar un segundo fármaco hipolipemiante, se debe realizar un nuevo control a las 8 semanas de realizado el cambio. Ante la presencia de síntomas musculares, hay que valorar la presencia de algún factor desencadenante y hacer las determinaciones de CK. En algunos casos, aun ante valores de CK normales, es necesario suspender la medicación por la presencia continua de mialgias. Cuando se prescriben estatinas, el médico debe estar alerta de los potenciales riesgos y educar a los pacientes para que informen de cualquier síntoma potencialmente grave.

### Derivados del ácido fólico (fibratos)

Los fibratos son el tratamiento de elección en las hipertrigliceridemias y en los casos de cHDL bajo con o sin hipertrigliceridemia, excepto en la hiperquilomicronemia tipo I, en la cual los fibratos no están indicados, ya que el tratamiento es exclusivamente dietético. Los distintos ensayos clínicos con fibratos han demostrado una reducción en los episodios cardiovasculares del 22-34%<sup>40</sup>, en especial en los pacientes con triglicéridos elevados y cHDL bajo.

Los fibratos son agonistas de los PPAR- $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptor*), unos receptores nucleares cuya estimulación produce una disminución en la producción de apolipoproteína C-III, una mayor actividad de la lipoproteína lipasa endotelial (LpL), una mayor oxidación de los ácidos grasos libres, y una mayor producción de apo A-I y apo A-II. Estos efectos de una menor producción de VLDL y de una mayor lipólisis se traducen en una disminución en las concentraciones de VLDL<sup>41</sup> y en la producción de partículas de LDL con mayor afinidad por los receptores de LDL. Además, se ha descrito un discreto efecto sobre la HMG-CoA reductasa y sobre la eliminación biliar de colesterol<sup>41</sup>.

El efecto de los fibratos sobre el perfil lipídico depende del fenotipo de la hiperlipemia y del fibrato utilizado. Todos reducen los triglicéridos y, aunque no se han comparado en ensayos clínicos aleatorizados, el bezafibrato, el ciprofibrato y el fenofibrato son más eficaces para reducir el cLDL que el gemfibrozilo (hasta el 20% para los primeros y menos del 10% para gemfibrozilo). La reducción de los triglicéridos puede superar el 50% en las hipertrigliceridemias puras, pero es menor del 30% en las hiperlipemias mixtas<sup>42</sup>. Además, los fibratos pueden aumentar las concentraciones de cHDL hasta un 20%, especialmente en los casos con cHDL < 40 mg/dl.

Aparte de sus efectos sobre el perfil lipídico, los fibratos tienen otras propiedades beneficiosas sobre factores proinflamatorios, de la coagulación y del sistema fibrinolítico. Además, se ha demostrado que disminuyen la susceptibilidad de las LDL a la oxidación, los valores de autoanticuerpos para las LDL oxidadas *in vivo* y los valores de PAI-1<sup>43</sup>.

### Eventos adversos

En general, los fibratos son seguros y su tolerancia es buena. Los efectos secundarios más frecuentes son las molestias digestivas, la cefalea, los trastornos del sueño, la impotencia sexual, las mialgias y las erupciones cutáneas. La mayor incidencia de litiasis vesicular se demostró exclusivamente para el clofibrato<sup>44</sup>. Aunque la hepatitis y la miopatía son excepcionales, se ha descrito un aumento en las transaminasas y en la CK muscular, al igual que con las estatinas.

Los fibratos se metabolizan por el citocromo P450 3A4 y se eliminan principalmente por la orina; por lo tanto, deben ajustarse sus dosis en presencia de insuficiencia renal. Los fibratos pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes orales, por lo que debe controlarse el tiempo de protrombina cuando se usan ambos fármacos.

### Inhibidores de la absorción del colesterol

La ezetimiba es la primera de una nueva clase de moléculas que inhibe selectivamente la absorción del colesterol de la dieta y de origen biliar en el intestino<sup>45</sup>. Recientemente se ha descrito el receptor NPC1L1 (*nemann-pick C1-like 1*) como el transportador del colesterol de la membrana de la mucosa intestinal. Los datos recientes indican que la ezetimiba se une a este receptor, inhibiendo la absorción de colesterol y esteroides vegetales<sup>46</sup>. La ezetimiba no afecta a la síntesis de colesterol, a los transportadores intestinales de esteroides y al metabolismo de los ácidos biliares y los triglicéridos, entre otros. Tampoco afecta a la absorción de triglicéridos y vitaminas liposolubles.

Cuando se administra por vía oral, rápidamente se glucoronida en el intestino y se absorbe junto con su metabolito. Luego presenta una segunda glucoronización en el hígado y regresa al intestino. Un 78% se elimina por las heces y un 11%, por vía renal. Comienza a ejercer su acción antes de los 90 min de su administración y tiene una semivida larga, de 22 h, lo que permite su administración en una sola dosis diaria. No se metaboliza por el citocromo P450 y no se han observado interacciones farmacocinéticas importantes con otros fármacos que sí utilizan esta vía metabólica.

La dosis óptima es de 10 mg/día, lo que produce una reducción del cLDL de un 19% y un aumento discreto pero significativo del cHDL del 3% en sujetos con hipercolesterolemia moderada cuando se usa en

monoterapia<sup>47</sup>. En terapia combinada, la adición de ezetimiba al tratamiento en curso con estatinas produce una reducción adicional del cLDL de un 21% sobre el efecto de la estatina, con independencia de la estatina utilizada. Gracias a este efecto adicional, un mayor porcentaje de pacientes consigue el objetivo terapéutico de cLDL<sup>48</sup>. La coadministración inicial de ezetimiba con estatinas es más eficaz para reducir el cLDL que la monoterapia con estatinas en todas las dosis estudiadas. Además, se ha demostrado que el efecto reductor del cLDL de ezetimiba junto con la dosis más baja de la estatina (10 mg) es similar al obtenido con la dosis más alta de la estatina sola (hasta 80 mg/día). Al igual que en el estudio de adición, este efecto es independiente de la estatina y de la dosis empleada.

La seguridad y la tolerancia de la ezetimiba son buenas. La incidencia global de eventos adversos y la tasa de discontinuación debida a ellos es similar a la obtenida en los grupos con placebo<sup>48</sup>. Los eventos adversos más frecuentes son el dolor de espalda y la artralgia. Además, en este tipo de terapia combinada, la frecuencia de aumento asintomático en las transaminasas (más de 3 veces su valor normal) es ligeramente superior que la observada en los que sólo toman estatina (el 1,3 frente al 0,4%). Esta elevación suele observarse en los pacientes que tenían una ligera elevación de las transaminasas previo al inicio del tratamiento, y suele revertir sin necesidad de discontinuar la medicación.

### Resinas secuestradoras de ácidos biliares

Las resinas son polímeros resistentes a las enzimas digestivas e insolubles en agua, y actúan como secuestradoras de ácidos biliares en el intestino. Después de su administración oral, las resinas no se absorben y se mantienen en la luz intestinal, donde se unen a los ácidos biliares reduciendo su absorción y produciendo un aumento en su eliminación fecal. Esto produce una mayor expresión de r-LDL en el hepatocito, reduciendo así el cLDL plasmático. Por otra parte, pueden aumentar la concentración plasmática de triglicéridos, por lo que se deben usar sólo en pacientes con hipercolesterolemia.

El cLDL puede disminuir entre un 15 y un 20%, dependiendo de la dosis utilizada. El cHDL puede aumentar discretamente entre un 3 a un 5%, y los triglicéridos en un 10%. Los distintos estudios clínicos aleatorizados han demostrado que las resinas son eficaces para reducir los episodios cardiovasculares y detener la progresión de la enfermedad aterosclerótica<sup>49</sup>.

El colesvelam es una nueva molécula con alta afinidad por los ácidos biliares que ha sido desarrollada recientemente. Se tolera mejor y es más potente que la colestiramina y el colestipol. Se administra en forma de tabletas y no se ha demostrado que afecte a la absorción de otros fármacos en sujetos sanos. Con una dosis de 3,8 g/día se consigue reducir el cLDL entre

un 15 y un 19% y los triglicéridos en un 11%, con un aumento del cHDL del 2-8%. Su efectividad es igual si se administra en 1 o en 2 dosis diarias<sup>50</sup>.

### *Efectos adversos*

Los principales efectos adversos de las resinas son gastrointestinales, como el estreñimiento, el dolor abdominal y el meteorismo. Esto hace que su tolerancia y el cumplimiento del tratamiento crónico no sean buenas y que la mayoría de los pacientes abandonen el tratamiento. Muchos de estos síntomas pueden desaparecer o disminuir durante el tratamiento prolongado.

Por tratarse de resinas de intercambio, pueden interferir con la absorción de numerosos fármacos y algunas vitaminas liposolubles. Por esto, se recomienda que cualquier medicamento que deba administrarse a pacientes que reciban resinas se administre 1 h antes o bien 4 h después de la toma de resinas.

### *Tratamiento combinado*

La mayoría de los pacientes de alto riesgo cardiovascular requiere reducciones de cLDL > 45% para conseguir el objetivo terapéutico. Con los fármacos actualmente disponibles en España, esto se conseguiría sólo con dosis altas de estatinas o con tratamiento combinado.

La terapia combinada con diferentes fármacos hipolipemiantes es también una importante aproximación clínica en los pacientes con hiperlipemias genéticas y en los que no toleran altas dosis de un único fármaco<sup>51</sup>.

Las combinaciones de fármacos que se deben tener en consideración son las siguientes:

1. Estatinas y ezetimiba: se pueden conseguir reducciones del cLDL de hasta el 62% cuando se administran junto con las dosis máximas de simvastatina o atorvastatina. También se consigue un efecto adicional en los triglicéridos, que puede ser superior al 20% en coadministración inicial, por lo que también se puede utilizar esta asociación en hiperlipemias mixtas, cuando los triglicéridos no superen los 350 mg/dl. Se recomienda que ambos fármacos se tomen a la misma hora<sup>48</sup>.

2. Estatinas y fibratos: es una combinación útil en las hiperlipemias mixtas, como la que se observa en la HFC o en la diabetes mellitus. Se alcanza una reducción del cLDL de hasta un 46% y de los triglicéridos del 35-57% y un aumento del cHDL de hasta el 22%, utilizando el fenofibrato<sup>52</sup>. En caso de requerir este tratamiento combinado, los fibratos utilizados deben ser los de última generación, administrándolos separados de la toma de la estatina (al menos 12 h). La asociación gemfibrozilo-estatinas está actualmente contraindicada.

3. Estatinas y resinas: se pueden alcanzar reducciones cercanas al 50%; no obstante, la mala tolerancia de las resinas ha hecho que esta combinación sea poco

utilizada hoy día. Puede aumentar los triglicéridos, por lo que no se recomienda esta asociación en pacientes con hiperlipemias mixtas.

### *Tratamiento según el tipo de hiperlipemia familiar*

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar precisan tratamiento farmacológico crónico durante toda su vida, y el tratamiento de elección es una estatina. La mayoría de los adultos con HF necesita reducciones del cLDL > 45% para alcanzar el objetivo terapéutico. La titulación de la estatina debe ser progresiva y, en general, la mayoría de los sujetos con concentraciones muy elevadas requerirá las dosis máximas<sup>7</sup>. Cuando no se consigue el objetivo de cLDL con dosis medias o altas, se debe añadir ezetimiba o resinas. El uso combinado de estatinas y ezetimiba es bien tolerado, se pueden administrar en la misma toma y permite alcanzar reducciones del cLDL del 62%. Actualmente, se está llevando a cabo un estudio internacional en pacientes con HF que tiene como objetivo valorar la efectividad del tratamiento combinado de simvastatina 80 mg y ezetimiba sobre la regresión de la aterosclerosis carotídea<sup>53</sup>.

En los casos de HF muy grave, como son los homocigotos o los heterocigotos resistentes al tratamiento farmacológico (cLDL > 300 mg/dl en personas sin evidencia de enfermedad aterosclerótica, o cLDL > 200 mg/dl en presencia de enfermedad aterosclerótica), debe plantearse la LDL-aféresis. Este procedimiento permite conseguir reducciones del cLDL > 70%<sup>54</sup>. Debe realizarse cada 2 semanas y el paciente debe continuar con el tratamiento farmacológico.

En el caso de los niños con HF, el inicio del tratamiento dependerá del riesgo cardiovascular (historia familiar de enfermedad coronaria prematura) y del sexo del niño. En general, el tratamiento farmacológico suele comenzarse a partir de los 10 años y, por el momento, los fármacos de elección son las resinas. En Estados Unidos, la Food and Drug Administration ha aprobado el uso de estatinas en varones con HF a partir de los 10 años, y en las niñas a partir de 1 año después de la menarquia<sup>55</sup>. Las estatinas han sido utilizadas en niños en estudios a largo plazo y no se ha demostrado que interfieran con el desarrollo pondoestatural ni gonadal<sup>56</sup>. También se puede utilizar la ezetimiba a partir de los 10 años. La instauración de un tratamiento farmacológico durante la infancia puede plantear dificultades de seguridad a largo plazo, por lo que la indicación de tratamiento en esta edad debe individualizarse siempre con un juicio clínico individualizado.

En la hiperlipemia mixta o familiar combinada con valores de triglicéridos < 300 mg/dl, las estatinas son los primeros fármacos de elección. Sin embargo, si los triglicéridos no se reducen a un valor óptimo y las concentraciones de cHDL permanecen bajas, aun cuando se consiga el objetivo de cLDL, se puede añadir un fi-

**TABLA 4. Enfoque práctico ante un paciente con hiperlipemia**

1. Determinar la causa
  - Primaria (base genética: antecedentes familiares de hiperlipemia y enfermedad cardiovascular prematura)
  - Secundaria
2. Valorar el riesgo cardiovascular y el objetivo terapéutico de cLDL
  - Antecedentes de enfermedad cardiovascular en el sujeto
  - Otros factores de riesgo cardiovascular
3. Encuesta dietética
4. Tratamiento
  - Medidas higiénico-dietéticas: control del peso corporal, actividad física, suspensión del tabaquismo, control de otros FRCV
  - Tratamiento farmacológico según el tipo de hiperlipemia
    - Hipercolesterolemia pura
      - Estatinas
      - Estatinas más ezetimiba
      - Ezetimiba en niños > 10 años y en adultos si hay intolerancia a las estatinas
      - Resinas (en niños)
    - Hiperlipemias mixtas
      - Predominio HC: estatinas de inicio
      - Predominio HTG: fibratos última generación
      - Sin control lipídico:
        - Estatinas + fibratos
        - Estatinas + ezetimiba (Tg < 300 mg/dl)
    - Hipertrigliceridemia pura
      - Hiperquilomicronemia: dieta exclusiva (MCT)
      - HTG familiar: fibratos

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HC: hipercolesterolemia; HTG: hipertrigliceridemia; MCT: triglicéridos de cadena media; Tg: triglicéridos.

brato. Por el contrario, si inicialmente predomina la hipertrigliceridemia, los fibratos podrán ser la primera opción terapéutica y las estatinas se añadirán al tratamiento cuando no se consiga el objetivo de cLDL. Otra alternativa cuando los triglicéridos son < 300 mg/dl es añadir ezetimiba a la estatina.

La combinación de dos fármacos con actividad sistémica conlleva un mayor riesgo de producir efectos adversos, aunque afortunadamente éstos son raros. La mayor preocupación acerca de la combinación de una estatina y un fibrato es el potencial riesgo de desarrollo de miopatía y trastornos de la función hepática. En todo tratamiento combinado, el incremento en la dosis de la estatina se debe hacer de forma paulatina y con controles periódicos de las transaminasas y la CK (los fibratos de última generación no se titulan). Además, es importante determinar las medidas basales de CK, así como de las transaminasas, antes de comenzar el tratamiento hipolipemiente. La asociación estatinas-fibratos es, en general, bien tolerada si se excluye a los pacientes con insuficiencia renal, a los > 70 años o a los que estén tomando otra medicación de forma crónica, como la terapia inmunodepresora. Si se tienen en cuenta estas medidas, se utilizan dosis bajas de cada uno de los fármacos y se separan las tomas de cada uno 12 h, las reacciones adversas severas no son un problema clínico mayor en la práctica habitual. Otra alternativa en algunos casos puede ser la asociación de estatinas y ezetimiba.

## CONCLUSIONES

Las hiperlipemias son muy frecuentes en la población general y su relación con la enfermedad cardiovascular está bien demostrada. La evidencia actualmente disponible apoya de forma consistente, que el tratamiento crónico con estatinas reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular. También se dispone de evidencia para los fibratos en las hipertrigliceridemias con cHDL bajo. En todo paciente que consulta por una hiperlipemia es necesario determinar su causa, el riesgo cardiovascular y la necesidad de tratar con medidas higiénico-dietéticas y/o farmacológicas (tabla 4). La mayoría de los pacientes con alto riesgo cardiovascular, entre ellos los pacientes con hipercolesterolemia familiar, necesitarán tratamiento farmacológico, ya que en general requieren reducciones del cLDL > 45% para conseguir el objetivo terapéutico. Las estatinas son el grupo de fármacos de elección en las hipercolesterolemias puras y en las mixtas con triglicéridos < 300 mg/dl. Aparte de su efecto hipolipemiente, se han descrito una serie de efectos llamados «pleiotrópicos», que serían los causantes del beneficio adicional encontrado en muchos estudios de intervención y que no se explican únicamente por la reducción del cLDL. Muchos de estos efectos han sido descritos también para los fibratos, que tienen su indicación principal en las hipertrigliceridemias, con o sin cHDL bajo. En los últimos dos años se ha incorporado

al arsenal terapéutico de las hiperlipemias la ezetimiba, un nuevo y selectivo inhibidor de la absorción intestinal de colesterol. Las estatinas, los fibratos y la ezetimiba son fármacos seguros y su tolerancia es buena. Los pacientes que no consiguen el objetivo terapéutico con estatinas en monoterapia o que tienen una hiperlipemia mixta que no se controla con un solo fármaco requerirán tratamiento combinado de estatinas y fibratos, o estatinas y ezetimiba. Aunque son fármacos seguros, se recomienda vigilar las transaminasas y la CK muscular de forma periódica, y tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas para prevenir efectos adversos, como la miopatía o la elevación de las transaminasas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913.
- Civeira F, Castillo S, Alonso R, Merino-Ibarra E, Cenarro A, Artied M, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1960-5.
- Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, De la Cruz JJ, Pocovi M, et al. Hipercolesterolemia familiar heterocigota en España. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:487-92.
- Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, Protchard PH. Genetic and environmental factors affecting the influence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:290-7.
- Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat*. 1992;1:445-66.
- International panel on management of familial hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55-68.
- Tejedor D, Castillo S, Mozas P, Jiménez E, López M, Tejedor MT, et al. Reliable low-density DNA array based on allele-specific probes for detection of 118 mutations causing familial hypercholesterolemia. *Clin Chem*. 2005;51:1137-44.
- Genest JJ, Martin Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*. 1992;85:2025-33.
- Veerkamp MJ, De Graaf J, Bredie SJH, Hendriks JCM, Demacker PNM, Stalenhoef AFH. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:274-82.
- Pajukanta P, Nuotio I, Terwilliger JD, Porkka KV, Ylialo K, Pihlajamäki J, et al. Linkage of familial combined hyperlipidemia to chromosome 1q21-q23. *Nat Genet*. 1998;18:369-72.
- Cortner J, Coates P, Gallagher P. Prevalence and expression of familial combined hyperlipidemia in childhood. *J Pediatrics*. 1990;116:514-9.
- Mahley RW, Huang Y, Rall SC. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res*. 1999;40:1933-49.
- Dobmeyer J, Lohrmann J, Feusner G. Prevalence and association of atherosclerosis at three different arterial sites in patients with type III hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*. 1996;119:89-98.
- Plaza-Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maizquez Galán A, Casanovas Lenguas JA, et al. Control de la colesterolemia en España 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:815-37.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Executive summary. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HE, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
- Mata P, Alonso R, López-Farré A, Ordovás JM, Lahoz C, Garcés C, et al. Effect of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:1347-55.
- Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Páez J, Paz-Rojas E, et al. A Mediterranean NCEP-I diet improve endothelial function in hypercholesterolemic males. *Ann Intern Med*. 2001;134:1115-9.
- Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Mata P. Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis*. 2002;163:385-98.
- Patch CS, Tapsell LG, Williams PG. Plant sterol/stanol prescription is an effective treatment strategy for managing hypercholesterolemia in outpatient clinical practice. *J Am Diet Assoc*. 2005;105:46-52.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
- Cannon C, Braunwald E, McCabe C, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
- Smilde T, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip M, Kastelein J, Stalenhoef A. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357:577-81.
- Nissen S, Tuzcu M, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
- Akira E. Discovery and development of the statins. En: Gaw A, Packard C, Shepherd J, editors. *Statins. The HMG-CoA reductase inhibitors in perspective*. London: Martin Dunitz; 2000. p. 35-47.
- Alonso R, Mata N, Mata P. Benefits and risks assessment of simvastatin in familial hypercholesterolaemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4:171-81.
- De Angelis G. The influence of statin characteristics on their safety and tolerability. *Int J Clin Pract*. 2004;58:945-55.
- Davignon J. The cardioprotective effects of statins. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6:27-35.
- Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest*. 2002;110:285-8.

33. Transon C, Leeman T, Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising P450 isoenzymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50:209-15.
34. Davidson MH. Safety profiles for HMG-CoA reductase inhibitors. *Drugs*. 2001;61:1917-26.
35. Dujovne CA. Side effects of statins: hepatitis versus «transaminitis» - myositis versus «CPKitis». *Am J Cardiol*. 2002;89:1411-3.
36. Thompson P, Clarkson P, Karas R. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289:1681-90.
37. Bays HE, Dujovne CA. Drug interactions of lipid-altering drugs. *Drug Saf*. 1998;1998:355-71.
38. Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, Roadcap BA, Tang C, Qiu Y, et al. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301:1042-51.
39. Ballantyne CM, Davidson MH. Possible differences between fibrates in pharmacokinetic interaction with statins. *Arch Intern Med*. 2003;163:2394-5.
40. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomised controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1585-91.
41. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanisms of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98:2088-93.
42. Poulter N. The impact of micronised fenofibrate on lipid subfractions and on reaching HDL target levels in 7098 patients with dyslipidemia. *Br J Cardiol*. 1999;6:682-5.
43. Chinetti-Gbaguidi G, Fruchart JC, Staels B. Pleiotropic effects of fibrates. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7:396-401.
44. Committee of Principal investigators. A cooperative Trial in the Primary Prevention of Ischaemic Heart Disease using Clofibrate. *Br Heart J*. 1978;40:1069-118.
45. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*. 2002;106:1943-8.
46. García-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:8132-7.
47. Stein E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J*. 2001;32 Suppl E:11-6.
48. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1084-91.
49. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. The Lipid Research Clinics Program. *JAMA*. 1984;251:351-64.
50. Balmori E, Plosker G. Colesevelam. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001;1:141-6.
51. Sampson MJ, Betteridge DJ. Hyperlipidemia and combination drug therapy. En: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J, editors. *Lipoproteins in health and disease*. London: Arnold; 1999. p. 1213-29.
52. Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 1998;81:B60-5.
53. Kastelein JJ, Sager PT, De Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia. Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J*. 2005;149:234-9.
54. Thompson G. LDL-apheresis. *Atherosclerosis*. 2003;167:1-13.
55. Crawford LM. From the Food and Drug Administration. *JAMA*. 2002;287:1640.
56. De Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagné C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation*. 2002;106:2231-7.