

ACTUALIZACIONES

El Médico

Tratamiento de las dislipemias

Xavier Pintó Sala

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina
Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.



3,8 CRÉDITOS

Actividad acreditada por la Comisión Nacional de
Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con
3,8 créditos

Test de evaluación disponible en:
www.elmedicointeractivo.com/Documentos/Evaluacion

Grupo
saned

© SANED 2009

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso de los editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.

Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel: 91 749 95 00

Fax: 91 749 95 01. saned@medynet.com

Anton Fortuny, 14-16. Edificio B, 2º 2ª.

08950 Esplugues de Llogregat (Barcelona). Tel: 93 320 93 30

Fax: 93 473 75 41. sanedb@medynet.com

Composición y Fotomecánica: Artecomp

El contenido del presente dossier así como las opiniones versadas en el mismo se corresponden con la opinión del autor y bajo ningún concepto puede atribuirse a Grupo AstraZéneca. Los medicamentos deben prescribirse de acuerdo con su Ficha Técnica Autorizada.

Rosuvastatina 40 mg está aprobado pero no comercializado en España.

Rosuvastatina no tiene indicación en aterosclerosis.

Rosuvastatina no tiene indicación en prevención cardiovascular.

Tratamiento de las dislipemias

INTRODUCCIÓN	5
● Puntos Clave	6
TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS	7
● Identificación y tratamiento de las causas de dislipemia secundaria.....	7
● Modificación de los hábitos de vida.....	8
● Fármacos que actúan sobre el metabolismo lipídico.....	9
● Puntos Clave	14
PRINCIPALES FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES	15
● Estatinas.....	15
● Mecanismo de acción.....	16
● Eficacia hipolipemiante.....	16
● Eficacia en prevención cardiovascular.....	18
● Indicaciones.....	19
● Dosificación.....	20
● Efectos secundarios.....	20
● Fibratos.....	21
● Mecanismo de acción.....	21
● Eficacia hipolipemiante.....	21
● Indicaciones.....	22
● Dosificación.....	22
● Efectos secundarios.....	22
● Resinas de intercambio aniónico.....	23
● Mecanismo de acción.....	23
● Eficacia hipolipemiante.....	23
● Indicaciones.....	23
● Dosificación.....	24
● Efectos secundarios.....	24
● Ácido nicotínico.....	24
● Mecanismo de acción.....	24
● Eficacia hipolipemiante.....	25
● Indicaciones.....	25
● Efectos secundarios.....	25
● Ezetimiba.....	26
● Ácidos grasos omega-3.....	26
● Esteroles vegetales.....	27
● Tratamiento combinado.....	27
● Puntos Clave	29
BIBLIOGRAFÍA	32
WEBS DE INTERÉS	36

Introducción

Las dislipemias son trastornos del metabolismo de las lipoproteínas que cursan con unas concentraciones de colesterol y triglicéridos plasmáticos fuera de los límites deseables y predisponen a distintas patologías, entre las cuales las enfermedades cardiovasculares (CV) son las de mayor trascendencia clínica y para la salud pública. Las enfermedades CV son la primera causa de morbimortalidad, de pérdida de años de vida y de gasto sanitario en la población mundial y desde hace ya varias décadas han adquirido proporciones epidémicas (1). Una estrategia clave para mejorar este grave problema sanitario es la disminución del colesterol plasmático en la población general y el diagnóstico y tratamiento energético de la hipercolesterolemia en las personas de mayor riesgo. En la **Tabla 1** se muestran las concentraciones deseables de los principales parámetros del metabolismo lipídico para la población general adulta según las recomendaciones del ATP-III del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (2). Se ha demostrado de forma concluyente que el tratamiento de la hipercolesterolemia disminuye la morbilidad y la mortalidad CV a través de distintos mecanismos (3). La disminución del colesterol plasmático se asocia a una menor progresión, y en ocasiones a una regresión, de la arteriosclerosis, a una menor vulnerabilidad de las placas de ateroma y a una mejoría de la función del endotelio arterial que cursa con un aumento de su acción vasodilatadora, antitrombótica y antiinflamatoria (4-5). Por otra parte, en los pacientes con hipercolesterolemia familiar, el tratamiento del exceso de colesterol ha conducido a una mejoría de los problemas funcionales asociados a los xantomas tendinosos aquileos y a una regresión de

Tabla 1

Valores deseables de lípidos para la población general

c-LDL	< 100 mg/dl	(< 2,6 mmol/L)	
c-no HDL	< 130 mg/dl (*)	(< 3,4 mmol/L)	
Triglicéridos	< 150 mg/dl	(< 1,7 mmol/L)	
c-HDL	> 40 mg/dl	(> 1,0 mmol/L)	Hombres
	> 50 mg/dl	(> 1,3 mmol/L)	Mujeres

(*) En los pacientes con una concentración de triglicéridos > 200 mg/dl (5,2 mmol/L) se recomienda valorar el c-no HDL. Se muestran las concentraciones deseables de los principales parámetros del metabolismo lipídico para la población general adulta según las recomendaciones del ATP-III del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (2).

los xantelasmas. Otras alteraciones del metabolismo lipídico de elevada prevalencia en la población son la hipertrigliceridemia y el déficit de c-HDL, cuyo tratamiento tiene efectos favorables sobre la estructura y función de la pared arterial, y disminuye el riesgo CV (6,7). Sin embargo, la calidad y amplitud de las evidencias al respecto no son tan amplias como en el caso de la hipercolesterolemia. Por último, en los pacientes con hipertrigliceridemia grave es necesario un tratamiento enérgico para prevenir la pancreatitis aguda, un problema clínico con menor prevalencia, pero alta morbimortalidad (8).

Puntos Clave

- El tratamiento del exceso de colesterol y triglicéridos y del déficit de c-HDL disminuye la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares.
- La disminución del colesterol en la hipercolesterolemia familiar disminuye el tamaño de los xantomas tendinosos y las alteraciones funcionales asociadas.
- El control de la hipertrigliceridemia grave previene la pancreatitis aguda.

Tratamiento de las dislipemias

- E**l tratamiento de las dislipemias incluye 3 grandes apartados:
- A. Identificación y tratamiento de las causas de dislipemia secundaria
 - B. Modificación de los hábitos de vida
 - C. Fármacos que actúan sobre el metabolismo lipídico

A. IDENTIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS CAUSAS DE DISLIPEMIA SECUNDARIA

Distintos trastornos metabólicos, enfermedades hepáticas, renales, neoplásicas, inflamatorias y el tratamiento con determinados fármacos causan alteraciones del metabolismo lipídico (**Tabla 2**). El hipotiroidismo tiene una prevalencia relativamente alta entre la población de edad avanzada y por ello es una causa frecuente de hipercolesterolemia y de exceso de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (**c-LDL**). Por otro lado, la obesidad y la diabetes mellitus son una causa común de hipertrigliceridemia y el tratamiento con agentes anabólicos provoca descensos muy acusados del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (**c-HDL**) (9).

Tabla 2

Principales causas de hiperlipemia secundaria(*)

Hipotiroidismo	(HC)
Síndrome nefrótico	(HC)
Glucocorticoides	(HC)
Diuréticos	(HTG)
Diabetes mellitus	(HTG)
Enolismo	(HTG)
Obesidad	(HTG)
Enfermedades infecciosas	(HTG)
Enfermedades autoinmunes	(HTG)
Andrógenos	(HA)

* La principal alteración del metabolismo lipídico se indica entre paréntesis.

HC: Hipercolesterolemia; HTG: Hipertrigliceridemia; HA: Hipoalfalipoproteinemia.

Para descartar las principales causas de dislipemia secundaria, es necesario hacer una historia clínica completa y una exploración física general, junto a una analítica de sangre y orina. Si alguna de ellas estuviera presente, el tratamiento ha de ir dirigido a corregirlas, lo cual se asocia habitualmente a una mejoría del trastorno y con frecuencia a su corrección. Por otro lado, la existencia de causas de dislipemia secundaria no detectadas puede hacer que se produzca una escasa respuesta al tratamiento con fármacos y también que exista un mayor riesgo de efectos secundarios. Por ejemplo, en los pacientes con hipotiroidismo existe un mayor riesgo de miopatía, ya que las células musculares son más susceptibles a la toxicidad por fibratos o estatinas, y en los pacientes con insuficiencia hepática o renal, la alteración en la metabolización o eliminación de determinados fármacos hipolipemiantes da lugar a unas concentraciones plasmáticas excesivas y a un mayor riesgo de toxicidad.

B. MODIFICACIÓN DE LOS HÁBITOS DE VIDA

Un objetivo prioritario en el control de las dislipemias es seguir alimentación equilibrada y mantener una actividad física regular. Así mismo, el abandono del hábito de fumar aumenta el c-HDL y disminuye los triglicéridos y, lo que es más importante, disminuye el efecto aterogénico del colesterol y la vulnerabilidad de las placas de ateroma, es decir la posibilidad de que éstas se fisuren o se rompan y den lugar a las complicaciones isquémicas. En los fumadores, abandonar el consumo de tabaco es la medida más eficaz para prevenir las enfermedades cardiovasculares (10). La alimentación para tratar las dislipemias no difiere de la que debe seguirse para mantener una salud general óptima y prevenir las principales patologías, tanto el cáncer, como otras enfermedades degenerativas además de la arteriosclerosis. En la **Tabla 3** se muestran las principales características de la alimentación equilibrada (11). En los pacientes con hipertrigliceridemia es también necesario evitar los azúcares simples (refrescos, postres, bollería, helados, caramelos, etc.) y suprimir el consumo de bebidas alcohólicas. En estos pacientes puede permitirse el consumo de azúcares en los momentos de practicar actividad física. La respuesta de la hipercolesterolemia a la dieta es muy variable dependiendo de determinadas características individuales (12). En los individuos hiperabsorbedores de colesterol la dieta puede lograr descensos muy acusados del c-LDL, mientras que en la mayoría de individuos el c-LDL no disminuye más allá de un 5-10% (13). En los pacientes que una pauta de alimentación equilibrada no conduce a una disminución del colesterol es necesario motivarles para que la mantengan y destacarles sus efectos beneficiosos sobre el sistema vascular, entre ellos sus efectos antioxidantes, antitrombóticos y antiinflamatorios. En los pa-

Tabla 3

Principales características de la alimentación saludable

1. Tome verduras, hortalizas y frutas en cada comida.
2. Consuma los cereales y sus derivados de preferencia integrales.
3. Consuma más pescado y aves que carnes rojas y embutidos.
4. Consuma frutos secos 2 o más veces por semana.
5. Cocine y aliñe los alimentos con aceite de oliva.
6. Consuma legumbres 2 o más veces a la semana.
7. Limite el consumo de huevos a no más de 3 a la semana.
8. Si consume alcohol, hágalo con moderación.
9. Consuma lácteos desnatados en vez de enteros.
10. Evite la bollería industrial, los fritos de bolsa y los precocinados si no conoce su composición.
11. Evite añadir sal a las comidas en la mesa.

cientes con hipertrigliceridemia, la actividad física, la supresión del consumo de alcohol y de azúcares simples, y la disminución del peso corporal en los que son obesos, se asocia con mucha frecuencia a una normalización del trastorno (8). Por otro lado, en los pacientes con hipertrigliceridemia que no mejoran sus hábitos de vida es muy difícil lograr los objetivos terapéuticos, aún empleando fármacos hipolipemiantes a dosis altas y en combinación.

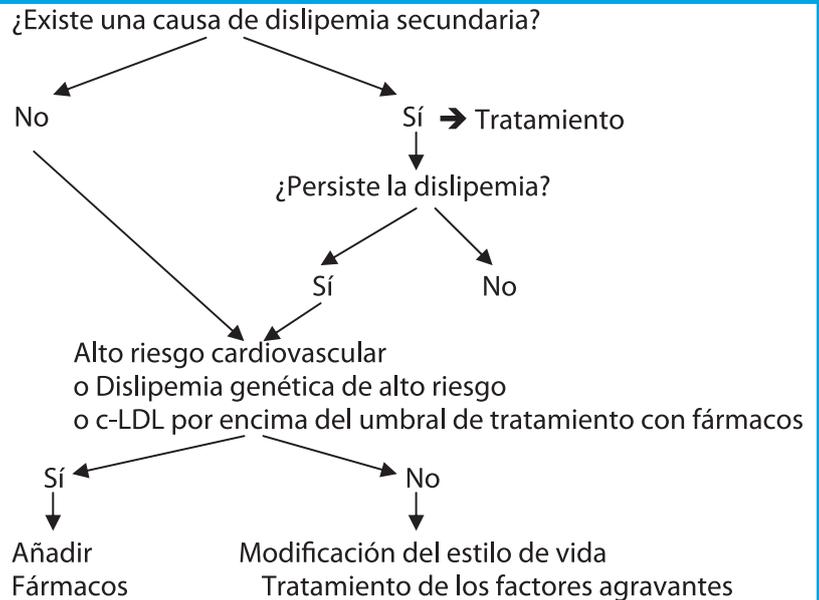
La actividad física disminuye los triglicéridos, aumenta el c-HDL y en ocasiones disminuye también el c-LDL, sobre todo cuando el ejercicio es importante. Además, disminuye el riesgo trombótico, mejora la reactividad vascular y el funcionalismo del miocardio, disminuye la frecuencia cardiaca en reposo y ejerce numerosas acciones favorables sobre el estado de salud general. El objetivo es mantener a largo plazo 30 minutos de ejercicio al día, la mayoría de días de la semana o preferentemente todos los días de la semana (14). El efecto de la modificación de los hábitos de vida sobre el colesterol total, el c-LDL y el c-HDL se observa a las pocas semanas. En cambio, las concentraciones de triglicéridos varían según la dieta y la actividad física realizada en las horas previas.

C. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO

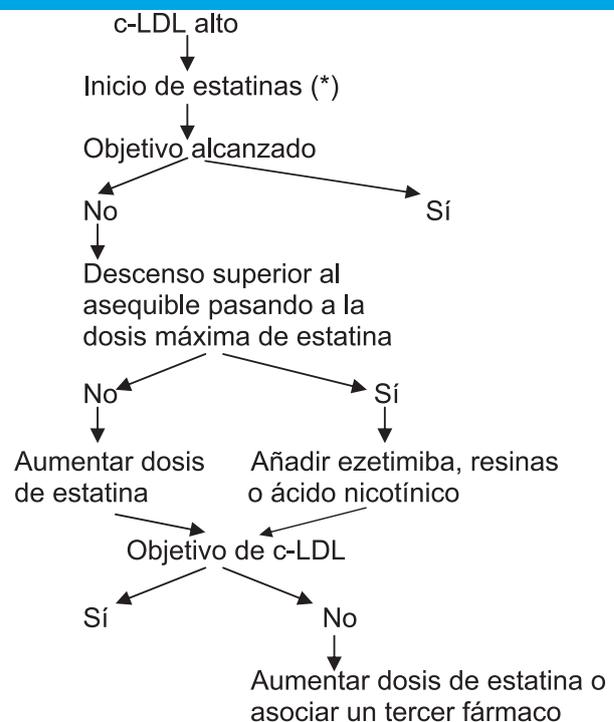
Crterios para el tratamiento farmacológico (Algoritmos 1, 2 y 3)

El tratamiento con fármacos hipolipemiantes es necesario cuando la alteración del metabolismo lipídico no se corrige mediante cambios en los hábitos de

vida, no es secundaria a otra causa tratable de dislipemia y supone un riesgo consistente de enfermedad. En la **Tabla 4** se muestran los criterios y objetivos para el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia (2) y en la **Tabla 5** los valores de referencia para los triglicéridos (15,16). En todos los casos, salvo en las hipertrigliceridemias graves (triglicéridos > 500 mg/dL-5,6 mmol/L) en las que, como se ha comentado, es prioritario disminuir la concentración de triglicéridos para prevenir la pancreatitis, el objetivo prioritario del tratamiento de las dislipemias es normalizar el c-LDL. En los pacientes con dislipemia mixta o con hipoalfalipoproteinemia, después de normalizar el c-LDL, el objetivo secundario es normalizar el c-No HDL o el c-HDL y los triglicéridos. El c-No HDL es un índice del colesterol transportado por las



Algoritmo 1. Tratamiento de las dislipemias.



(*) En los pacientes con intolerancia o contraindicaciones a la estatinas el tratamiento puede iniciarse con ezetimiba, resinas o ácido nicotínico y si no se alcanza el objetivo con monoterapia pueden combinarse 2 ó 3 de estos fármacos.

Algoritmo 2. Selección del tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia.

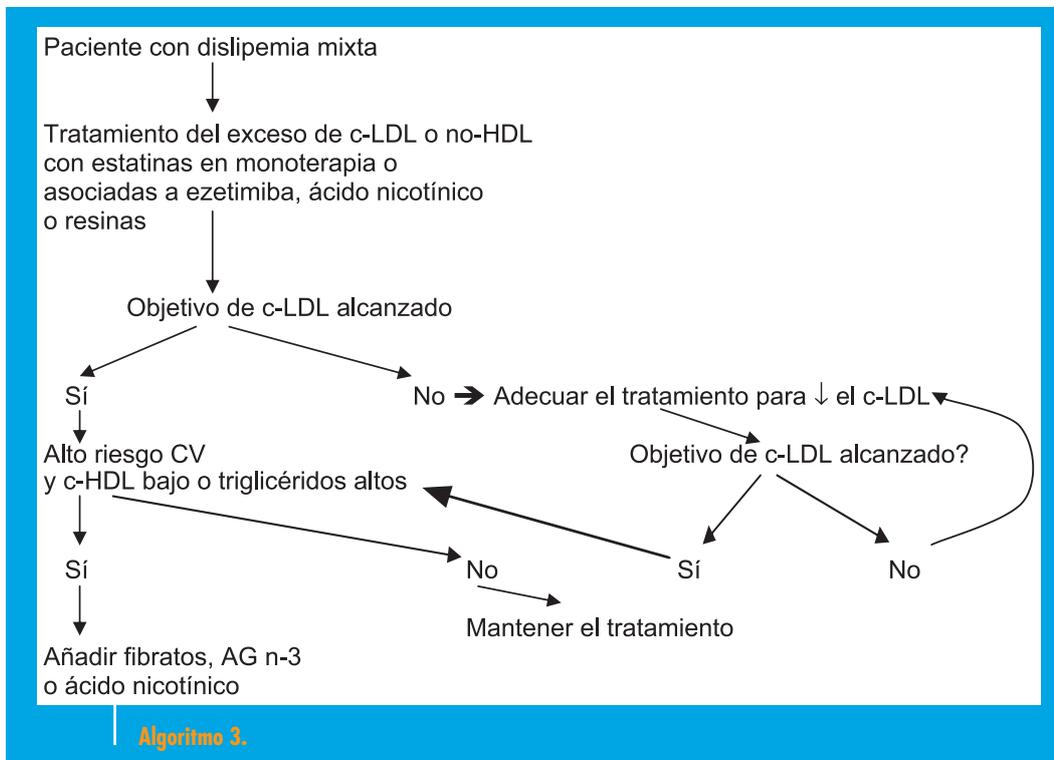


Tabla 4

Crterios y objetivos para el tratamiento del exceso de c-LDL según el ATP-III (2)

Categoría de riesgo	Objetivo del c-LDL	Indicación de fármacos hipolipemiantes
Alto riesgo: EC o equivalentes de riesgo [#] ↓	< 100 mg/dL (< 70 mg/dL opcional ^{##})	≥ 100 mg/dL (<100 mg/dl: opcional)
Riesgo moderadamente alto: ≥ 2 factores de riesgo* (riesgo a los 10 años del 10-20%)	< 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL (100-129 mg/dl: opcional)
Riesgo moderado: ≥ 2 factores de riesgo* y riesgo a los 10 años < 10%	< 130 mg/dL	≥ 160 mg/dL
Riesgo bajo: 0-1 factor de riesgo	< 160 mg/dL	≥ 190 mg/dL (160-189 mg/dl: opcional)

ATP-III: Adult Treatment Panel. EC: Enfermedad coronaria.

[#] Equivalentes de riesgo isquémico: cualquier manifestación isquémica de origen ateromatoso, diabetes, 2 o más factores de riesgo con un riesgo cardiovascular a los 10 años mayor del 20%.

^{##} El objetivo de c-LDL < 70 mg/dL se plantea en los pacientes de muy alto riesgo entre los cuales se incluyen los isquémicos con síndrome metabólico o diabetes o con otros factores de riesgo que no puedan controlarse, como por ejemplo el tabaquismo.

*Factores de riesgo: tabaquismo, hipertensión, c-HDL bajo (< 40 mg/dL), historia familiar de enfermedad coronaria prematura en parientes de primer grado (en hombres < 55 años y en mujeres < 65 años).

Tabla 5

Valores de referencia para las concentraciones plasmáticas de triglicéridos

Normal	< 150 mg/dL	(1,7 mmol/L)
En el límite alto	150-199 mg/dL	(1,7-2,23 mmol/L)
Alto	200-500 mg/dL	(2,24-5,6 mmol/L)
Muy alto	> 500 mg/dL	(5,6 mmol/L)

lipoproteínas aterogénicas, es decir las que contienen apolipoproteína B (LDL, IDL y VLDL) y tiene un poder predictivo del riesgo CV similar al del c-LDL. Para calcular el c-No HDL hay que restar al valor del colesterol total el valor del c-HDL (17). Los valores de referencia para el c-No HDL son los que resultan de sumar 30 mg/dL (0,77 mmol/L) a los valores de referencia para el c-LDL. Así, en los pacientes isquémicos el c-No HDL deber ser inferior a 130 mg/dL (3,4 mmol/L) y de forma opcional inferior a 100 mg/dL (2,6 mmol/L).

La indicación de estatinas para tratar la hipercolesterolemia en los pacientes isquémicos y en los afectos de un riesgo equivalente puede establecerse con independencia de los valores de c-LDL (18), es decir hoy se considera que un paciente isquémico puede ser tratado con una estatina a pesar de que su c-LDL se encuentre de los valores del intervalo de referencia. Los criterios para el tratamiento de la hipertrigliceridemia y del déficit de c-HDL no han sido tan bien definidos como los del tratamiento de la hipercolesterolemia. Se ha establecido que la concentración óptima de triglicéridos es inferior a 150 mg/dL y que el intervalo entre 150 y 200 mg/dl se encuentra en el límite alto. Los valores óptimos de c-HDL son > 40 mg/dL en los hombres y > 50 mg/dL en las mujeres, por debajo de estos valores, igual que los valores de triglicéridos > 150 mg/dL, se considera como uno de los criterios que forman parte del síndrome metabólico (2). En los pacientes con valores de c-HDL o de triglicéridos fuera de los mencionados límites se recomienda el tratamiento mediante modificaciones de los hábitos de vida que, como antes se ha mencionado, con frecuencia pueden normalizar el trastorno. En los pacientes isquémicos y en los de alto riesgo que no responden a dichas medidas puede ser necesario el tratamiento farmacológico (15,16).

El tratamiento de las dislipemias requiere un abordaje global del riesgo CV teniendo en cuenta sus distintos componentes, es decir la presión arterial, el metabolismo de la glucosa, la trombogenicidad, la obesidad y el tabaquismo. La efectividad de la prevención CV es muy superior con cambios en varios factores, aunque sean modestos, que con cambios muy acusados en un solo factor (19).

En los pacientes de alto riesgo CV, por ejemplo en los que ya son isquémicos, o en los diabéticos con otros factores aterogénicos asociados, o en los que tienen un riesgo equivalente de isquemia, las modificaciones de los hábitos de vida y los fármacos hipolipemiantes se inician simultáneamente. En los pacientes de menor riesgo podemos valorar la respuesta a la dieta y actividad física durante 6 a 12 semanas, antes de valorar la indicación de fármacos hipolipemiantes. En estos pacientes, la decisión de iniciar un tratamiento farmacológico exige la valoración cuidadosa del riesgo CV mediante una ecuación, como la Framingham (2), la del modelo Score (20) o la del estudio Regicor (21), que son las más utilizadas en nuestro medio. Las tablas de riesgo son útiles en los individuos no isquémicos con uno o varios factores de riesgo CV de grado moderado. Las tablas de riesgo no son necesarias en los pacientes con factores de riesgo de grado severo, en los diabéticos con microalbuminuria u otros factores de riesgo asociados y en los pacientes con insuficiencia renal o con hipercolesterolemias genéticas de herencia dominante, como por ejemplo la hipercolesterolemia familiar o la hiperlipemia familiar combinada. Estos pacientes se consideran *per se* de alto riesgo CV y en ellos las dislipemias son tributarias de tratamiento farmacológico. Tampoco es necesario utilizar las tablas en las personas que tienen menos de 2 factores de riesgo CV sin ninguna de las circunstancias antes mencionadas, ya que se éstas se consideran de bajo riesgo y tributarios de cambios en el estilo de vida.

Puntos Clave

- Las dislipemias con frecuencia son secundarias o se agravan por la existencia de otros trastornos o circunstancias.
- La corrección de las causas de dislipemia secundaria puede corregir o mejorar el trastorno lipídico.
- La falta de corrección de las causas de dislipemia secundaria puede provocar una menor respuesta y un mayor riesgo de toxicidad a los fármacos hipolipemiantes.
- La mejora de los hábitos de vida es un aspecto fundamental en el tratamiento de las dislipemias y la mejora del estado de salud general.
- En los pacientes con hipertrigliceridemia, la alimentación equilibrada y la actividad física son condición *sine qua non* para normalizar el trastorno.
- La actividad física ha de practicarse al menos 30 minutos al día, la mayoría de los días, o preferentemente todos los días de la semana.
- El consumo de tabaco ha de considerarse como un grave problema de salud al que hay que destinar todos los recursos disponibles para tratarlo.
- Los fármacos hipolipemiantes son necesarios cuando la dislipemia no se corrige mediante cambios en los hábitos de vida, no existen causas corregibles de dislipemia y supone un riesgo consistente de enfermedad.
- En los pacientes de alto riesgo cardiovascular los cambios en el estilo de vida y el tratamiento con fármacos hipolipemiantes se inician simultáneamente.
- En todos los casos es necesario un abordaje global del riesgo cardiovascular.
- En los pacientes con dislipemia mixta o con hipoalfalipoproteinemia el objetivo prioritario es normalizar el c-LDL, salvo en las hipertrigliceridemias severas.
- El tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia moderada o del déficit de c-HDL se circunscribe a los pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Principales fármacos hipolipemiantes

Los fármacos de primera elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia y disminuir el c-LDL son las estatinas, mientras que la ezetimiba, las resinas y el ácido nicotínico son de segunda elección. En los pacientes con hipercolesterolemias graves o en los que se requieren descensos del c-LDL superiores al 50% suele ser necesario combinar las estatinas con un agente inhibidor de la absorción de colesterol (ezetimiba, resinas en primer lugar o esteroides vegetales como segunda opción), o con ácido nicotínico, en particular si existe un déficit de c-HDL o un exceso de triglicéridos asociado. Las hipertrigliceridemias se tratan con fibratos o ácidos grasos omega-3 y en segundo lugar con ácido nicotínico y el déficit de c-HDL con fibratos o ácido nicotínico y en segundo lugar con estatinas (8,22) (Tabla 6).

ESTATINAS

Los inhibidores del enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) o estatinas disminuyen la producción endógena de coles-

Tabla 6

Principales fármacos hipolipemiantes para la hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y el déficit de c-HDL

Hipercolesterolemia

- Primera elección: Estatinas
- Segunda elección: Ezetimiba
Resinas
Ácido nicotínico
Esteroides vegetales

Hipertrigliceridemia

- Fibratos
- Ácidos grasos omega-3
- Ácido nicotínico

Déficit de c-HDL

- Fibratos
- Ácido nicotínico
- Estatinas

terol y son los fármacos hipocolesteremiantes más potentes (23). Existen 6 estatinas principales: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina. En la **Tabla 7** se muestran sus principales características.

Mecanismo de acción

Todas las estatinas inhiben de forma reversible y competitiva el enzima HMG-CoA reductasa, el cual cataliza el paso de HMG-CoA a mevalonato que es esencial en la cadena de síntesis intracelular de colesterol. Debido a esta inhibición, se produce una deplección del colesterol intracelular que desencadena un aumento de la expresión de receptores de las LDL, un aumento de la entrada de estas partículas en las células, y en consecuencia un aumento de su aclaramiento plasmático (24). La eficacia de estos fármacos se explica por el hecho de que la mayoría del colesterol plasmático procede de la síntesis en el organismo y no de los alimentos que consumimos. Las estatinas también aumentan el aclaramiento plasmático de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B-100 (25), incluyendo las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de densidad intermedia (IDL), y disminuyen la excreción hepática de VLDL a la circulación, lo que conduce a una disminución de la concentración de triglicéridos.

Eficacia hipolipemiente

Las estatinas de mayor potencia a dosis altas disminuyen el c-LDL por encima del 50%, un porcentaje muy superior al que se logra con el resto de agentes hipolipemiantes (26,27). El c-HDL aumenta entre un 5 y un 15%, y los triglicéridos

Tabla 7

Principales características de las estatinas

	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Fluvastatina XL	Rosuvastatina
Biodisponibilidad (%)	< 5	17	< 5	12	6	20
Vida media en el plasma (horas)	2	1-2	1-2	14	4,7	19
% de excreción renal	10	20	13	2	< 6	10
% de excreción fecal	83	70	60	>98	90	90
Unión a proteínas (%)	>95	50	95	≥90	98	89
Mecanismo de metabolización hepática	Citocromo p 450 3A4	Sulfatación	Citocromo p 450 3A4	Citocromo p 450 3A4	Citocromo p 450 2C9	Citocromo p 450 2C9 y 2C19 ^{###}
Lipofilidad	Sí	No	Sí	Sí	No	No
Dosis máxima (mg/día)	80	40	80	80	80	40
(###) En proporción escasa.						

dos disminuyen de forma muy variable, en general entre un 10 y un 40%, dependiendo del fenotipo de la dislipemia y de la severidad de la misma. El aumento del c-HDL es más acusado en los pacientes con mayores concentraciones de triglicéridos (28). Las estatinas presentan otras acciones además de las relacionadas con los lípidos, llamadas efectos pleiotrópicos, entre las cuales la disminución de los fenómenos inflamatorios y de las concentraciones plasmáticas de sus principales marcadores, entre ellos la proteína C reactiva, es la mejor documentada (29).

Para seleccionar qué estatina y qué dosis vamos a emplear hemos de considerar en primer lugar el porcentaje de descenso necesario para llegar al objetivo terapéutico del c-LDL (**Tabla 4**). El tratamiento suele iniciarse con dosis bajas o medias y si no se ha alcanzado el objetivo se aumenta entonces a la dosis máxima, salvo en los pacientes de alto riesgo CV en los que puede iniciarse con dosis medias o máximas, dependiendo del grado de descenso del c-LDL que deba lograrse. Otra excepción la constituyen la pravastatina y la fluvastatina, fármacos que pueden iniciarse con la dosis máxima de 40 y 80 mg/día, respectivamente, con independencia del grado de riesgo CV (30). Para seleccionar las estatinas también hay que tener en cuenta las interacciones farmacológicas y los efectos secundarios. Las estatinas que se metabolizan por la isoenzima 3A4 del citocromo P450, lovastatina, simvastatina y atorvastatina, presentan una mayor probabilidad de interacciones, ya que los fármacos que inhiben o utilizan esta vía de eliminación son más numerosos (31,32) (**Tabla 8**). Entre ellos se encuentran los antifúngicos azólicos, los macrólidos, la ciclosporina y los bloqueantes de los canales del calcio. El número de fármacos que inhiben la isoenzima 2C9 es menor y entre ellos hay que destacar el ritonavir, el omeprazol, la amiodarona y la tolbutamida. La pravastatina se metaboliza a través de vías que son independientes del citocromo P450 (26). La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada, aproximadamente un 10%, y de forma muy escasa por el citocromo P450, sobre todo por la isoenzima CYP2C9, y en menor medida por la 2C19, 3A4 y la 2D6. De hecho, la rosuvastatina no tiene un efecto inhibitor ni inductor de las isoenzimas del citocromo P450 y no se han observado interacciones significativas de este fármaco con los antifúngicos azólicos, macrólidos, digoxina o ezetimiba. La rosuvastatina puede incrementar la acción de los antagonistas de la vitamina K y aumentar los niveles de anticonceptivos orales. Las concentraciones de rosuvastatina se incrementan de forma significativa cuando se utiliza junto a ciclosporina y a determinados inhibidores de la proteasa. Aunque no se esperan interacciones significativas de la rosuvastatina con fenofibrato o bezafibrato, se recomienda que, igual que con el resto de estatinas, no se utilicen las dosis máximas de estatinas en combinación con fibratos. La asociación de gemfibrozilo con cualquier estatina se considera contraindicada (33,34).

Tabla 8

Principales interacciones farmacológicas de las estatinas a través del citocromo P-450

Mecanismo	Efecto	Fármaco o compuesto
↓CIP-450 3A4	↑concentración sérica	Antibióticos: claritromicina, eritromicina, trioleandomicina. Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus. Antifúngicos: fluconazol, ketoconazol, itraconazol. Antidepresivos: fluoxetina, nefazodona, sertralina. Inhibidores de proteasas: ritonavir, nelfinavir, saquinavir Inhibidores de los canales del calcio: verapamilo, dilitiazem. Zumo de pomelo
↑CIP-450 3A4	↓concentración sérica	Antiepilépticos: barbitúricos, carbamazepina, fenitoína Antibióticos: rifampicina, nafcilina, griseofulvina. Antidiabéticos: troglitazona
↓CIP-450 2C9	↑concentración sérica	Inhibidores H2: cimetidina. Antibióticos: trimetoprim-sulfametoxazol, isoniazida, metronidazol, sulfpirazona. Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol. Inhibidores de la agregación plaquetar: ticlopidina
↑CIP-450 2C9	↓concentración sérica	Antiepilépticos: barbitúricos, carbamazepina, fenitoína. Antibióticos: rifampicina

Eficacia en prevención cardiovascular

Las estatinas previenen las enfermedades cardiovasculares tanto en la población general (prevención primaria), como en la isquémica (prevención secundaria) y en pacientes con una amplia variedad de condiciones clínicas asociadas, como la diabetes, insuficiencia renal, trasplante de órganos y en los pacientes con o sin factores de riesgo cardiovascular asociados (35,36). En el estudio de prevención secundaria 4S realizado con simvastatina se observó una disminución de la morbimortalidad cardiovascular y, por primera vez en un estudio con estatinas, de la mortalidad por todas las causas (37), lo cual cambió el estado de opinión sobre la utilidad clínica de estos fármacos. En estudios posteriores se observó que el beneficio del tratamiento con estatinas se extendía a los pacientes de alto riesgo con valores de c-LDL cercanos o que se encontraban dentro del intervalo de referencia (38) y en los pacientes con valores de c-LDL dentro del intervalo de referencia, pero con una concentración de proteína C-re-

activa elevada (39). En el estudio *Jupiter*, 17.802 pacientes no isquémicos, con un c-LDL inferior a 130 mg/dL (3,4 mmol/L) y una PCR \geq 2 mg/L fueron tratados con rosuvastatina 20 mg/día o placebo. El c-LDL disminuyó un 50% y la PCR un 37% en el grupo de tratamiento activo. La incidencia de la variable primaria, una combinación de distintas variables de enfermedad cardiovascular, fue de 0,17 y 0,37 por 100 personas-año de seguimiento en los grupos de tratamiento activo y placebo, respectivamente (razón de riesgo 0,46; IC 95% 0,46-0,69, $p < 0,00001$). También se observó una disminución significativa de la mortalidad por todas las causas. En otros ensayos se demostró el beneficio preventivo de lograr objetivos ambiciosos del c-LDL en los pacientes con enfermedad coronaria aguda (40) o con enfermedad coronaria estable (41). Así mismo, en el estudio *Reversal*, los pacientes tratados con dosis máxima de atorvastatina experimentaron una ausencia de progresión de la aterosclerosis coronaria en comparación los que fueron tratados con una estatina de menor potencia hipolipemiante, en los que se observó una progresión de la enfermedad (42). En un estudio posterior, en el que se alcanzaron concentraciones más bajas de c-LDL, el estudio *Asteroid*, en los pacientes tratados de forma abierta con rosuvastatina 40 mg/día durante 2 años se observó una disminución del volumen de las placas de ateroma mediante ecografía intracoronaria (43). El c-LDL disminuyó un 53% y el c-HDL se incrementó en un 15%. También se ha demostrado que el tratamiento energético de la hipercolesterolemia disminuye la progresión de la aterosclerosis carotídea (27). Estos estudios indican que cuanto más bajo el c-LDL, mayor la probabilidad de estabilización o de regresión de la enfermedad. Así, el c-LDL asociado a regresión, estabilización y a progresión de la aterosclerosis coronaria fue de 60, 79 y 110 mg/dL, respectivamente. Los datos de estos estudios han justificado que los objetivos terapéuticos del c-LDL en los pacientes isquémicos pasen a ser de 100 mg/dL a 70 mg/dL en las guías recientes (44,45).

Indicaciones

La principal indicación de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa es la disminución del c-LDL en los pacientes de alto riesgo CV, ya sean o no hipercolesterolémicos, y en los afectos de hiperlipemias primarias, como la hipercolesterolemia familiar y la hiperlipemia familiar combinada. Las estatinas también son útiles en los pacientes con disbetalipoproteinemia, que cursa con un aumento de las lipoproteínas de densidad intermedia y un aumento del colesterol y de los triglicéridos plasmáticos. Estos fármacos son también útiles en las dislipemias mixtas que cursan con triglicéridos inferiores a 500 mg/dL en las que el objetivo prioritario es alcanzar un control óptimo del exceso de c-LDL. Las estatinas son eficaces en la dislipemia asociada a la diabetes mellitus tipo 2 y al síndrome nefrótico y en los pacientes con insuficiencia renal terminal tratados con diálisis peritoneal ambulatoria (46).

Dosificación

Las dosis y el efecto de las estatinas sobre el c-LDL se muestran en la **Tabla 9**. Las estatinas se administran en una sola toma con la última comida del día, aunque pueden administrarse a otras horas si ello facilita el cumplimiento del tratamiento, puesto que la hora de administración tiene una escasa repercusión en la eficacia terapéutica. Se considera que al doblar la dosis de cualquier estatina se obtiene un descenso adicional del c-LDL del 6%.

Efectos secundarios

Las estatinas son fármacos, en general, muy bien tolerados y los efectos adversos que obligan a interrumpir el tratamiento son raros (47). El efecto secundario más frecuente es la aparición de síntomas gastrointestinales, que suelen ser leves y desaparecen a pesar de seguir el tratamiento. El aumento moderado de las transaminasas afecta aproximadamente a un 1-2% de los pacientes cuando las estatinas se utilizan a dosis altas y se ha relacionado con una respuesta a la disminución hepática de colesterol o a otros mecanismos fisiológicos, más

Tabla 9

Efecto de las distintas dosis de las principales estatinas sobre las concentraciones plasmáticas de c-LDL

Estatina	Dosis (mg/día)	Cambio en el c-LDL (%)
Lovastatina	20	- 27
	40	- 31
	80	- 42
	80	- 42
Simvastatina	10	- 30
	20	- 38
	40	- 41
	80	- 47
Pravastatina	20	- 22
	40	- 32
Atorvastatina	10	- 39
	20	- 43
	40	- 50
	80	- 54
Fluvastatina	20	- 22
	40	- 25
	80	- 36
Rosuvastatina	5	- 45
	10	- 52
	20	- 55
	40	- 63

que a un mecanismo de hepatotoxicidad (48). En muchos pacientes subyacen otras causas de aumento de transaminasas, como por ejemplo la esteatohepatitis no alcohólica, y en otros los niveles se normalizan a pesar del mantener el tratamiento.

La miopatía es el efecto secundario más importante de las estatinas, sobre todo en forma de mialgias o debilidad muscular, en ocasiones sin aumento de las enzimas musculares que pueden persistir largo tiempo si se mantiene el tratamiento. La debilidad muscular afecta de forma predominante a las cinturas pélvica y escapular y puede pasar desapercibida, sobre todo en los ancianos. También se ha descrito aumento de enzimas musculares sin aparición de sintomatología. En los pacientes con síntomas musculares y aumento de enzimas hay que interrumpir el tratamiento, ya que en esta situación se ha descrito evolución a formas de miopatía más graves y rabdomiolisis con insuficiencia renal. Sin embargo, la aparición de una miopatía grave es rara y suele ocurrir en los pacientes tratados simultáneamente con otros fármacos que interactúen con las estatinas, en los afectos de insuficiencia hepática, renal o de enfermedades que predispongan a un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos (49). Las estatinas no han de administrarse en las mujeres gestantes o con posibilidad de iniciar una gestación ni en la lactancia.

FIBRATOS

Los principales miembros de la familia son el bezafibrato el fenofibrato y gemfibrozilo. Todos ellos derivan del ácido clorofenoxiisobutírico o ácido fibríco.

Mecanismo de acción

Los fibratos activan los receptores nucleares PPAR α (*peroxisome proliferator-activating receptor α*) que modulan la transcripción de los genes que intervienen en la síntesis y oxidación de los ácidos grasos y en la producción de la apo A-V y de la enzima lipoproteinlipasa (LPL). Por ello disminuyen la síntesis y aumentan el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Los fibratos aumentan la expresión de los genes para la apo A-1 y la apo A-2, la producción de partículas de HDL y el transporte reverso del colesterol (50,51).

Eficacia hipolipemiente

Los fibratos disminuyen la concentración de triglicéridos por encima del 50% en relación directa con la magnitud de la hipertrigliceridemia. En las hipercolesterolemias aisladas disminuyen el colesterol total y el cLDL hasta un 20%, mientras que en las hipertrigliceridemias sin hipercolesterolemia y en la dislipe-

mia mixta tienen un efecto escaso sobre el colesterol y el c-LDL (52). Sin embargo, los pacientes con dislipemia mixta se han beneficiado más del efecto preventivo de los fibratos que los pacientes con hipercolesterolemia aislada (53). Ello se explica porque estos pacientes presentan un predominio de partículas LDL pequeñas y densas (fenotipo lipoproteico aterogénico) y alteraciones de las HDL que mejoran bajo el efecto de los fibratos. Los fibratos aumentan el cHDL en general alrededor de un 10-15%.

Indicaciones

Su principal indicación es la hipertrigliceridemia, asociada o no a hipercolesterolemia. En la hipertrigliceridemia grave que cursa con hiperquilomicronemia y concentraciones de triglicéridos por encima de 1.000 mg/dL pueden contribuir, junto a la dieta y el control de los factores agravantes, a suprimir la hiperquilomicronemia y disminuir el riesgo de pancreatitis (54). Los fibratos son útiles en la hiperlipidemia asociada a la diabetes mellitus.

Los fibratos han demostrado su eficacia en la prevención primaria (55) y secundaria (56,57) de la enfermedad cardiovascular y sobre la evolución de la aterosclerosis coronaria (58). En un amplio estudio de prevención cardiovascular en pacientes diabéticos realizado con fibratos no se observó un efecto significativo sobre la variable principal, una combinación de variables de enfermedad cardiovascular, pero sí en distintas variables de enfermedad cardiovascular aisladas o en combinación y una disminución del número de tratamientos con láser para la retinopatía y del número de amputaciones (59,60). En este ensayo existieron importantes factores de confusión, en particular un mayor uso de estatinas en el grupo control debido al cambio de los criterios de prevención cardiovascular en la diabetes.

Dosificación

La dosis de fenofibrato es de 145 mg al día en comprimidos de liberación retardada en una sola toma diaria. El bezafibrato se administra también en una sola toma diaria de un comprimido de 400 mg de liberación retardada y el gemfibrozilo a dosis de 900 mg en una toma al día. En las hipertrigliceridemias graves se pueden administrar dosis algo superiores.

Efectos secundarios

Los fibratos disponibles son fármacos seguros y en general bien tolerados. Igual que ocurre con las estatinas, los efectos secundarios más frecuentes son de origen gastrointestinal, en forma de molestias leves. Se han descrito aumentos moderados y transitorios de las transaminasas y raramente un síndrome miosítico con elevación de la creatinfosfoquinasa que se ve favorecido por la coxis-

tencia de insuficiencia renal y la administración concomitante de inhibidores de la HMG CoA-reductasa. Los fibratos aumentan la litogenicidad de la bilis y por tanto es preferible evitarlos en los pacientes con litiasis biliar. Potencian la acción de los anticoagulantes orales y no deben administrarse en las mujeres gestantes o con posibilidad de iniciar una gestación ni durante la lactancia. En los pacientes con insuficiencia renal deben evitarse o utilizarse a dosis más bajas debido a su alto porcentaje de eliminación renal (61,62).

RESINAS DE INTERCAMBIO ANIÓNICO

Los principales agentes del grupo son la colestiramina y el colestipol.

Mecanismo de acción

Después de su administración oral las resinas permanecen en el intestino y no se absorben ni son degradadas por los enzimas digestivos. Las resinas se unen a los ácidos biliares provocando que la reabsorción de estos ácidos, que normalmente es de un 98%, disminuya al 85-90%. El hígado compensa el aumento de la excreción fecal de ácidos biliares aumentando su producción a partir del colesterol, lo cual da lugar a una deplección de la reserva hepática de colesterol, que es compensada en parte con un aumento en el número de receptores de las LDL y un mayor aclaramiento plasmático de estas lipoproteínas (63).

Eficacia hipolipemiente

Las resinas disminuyen el cLDL entre un 12 y un 24% con dosis medias y el descenso máximo aparece al final de la cuarta semana de tratamiento. En una parte de los pacientes tratados con resinas se produce un aumento de los triglicéridos, generalmente moderado, pero puede ser importante en los pacientes previamente hipertrigliceridémicos, en los que se desaconseja su utilización (64).

Las resinas han demostrado su eficacia en la prevención primaria de la enfermedad CV en los pacientes con hipercolesterolemia (65) y en combinación con otros fármacos se han asociado a una menor progresión de la arteriosclerosis coronaria (66).

Indicaciones

Las resinas son fármacos de segunda elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia por aumento del cLDL. Su principal indicación es la combinación con estatinas, ya que incrementan el descenso en el cLDL inducido por és-

tas en alrededor de un 20%. Son útiles en el tratamiento de la hipercolesterolemia severa en niños, particularmente en la hipercolesterolemia familiar heterocigótica, y en las mujeres en edad gestacional, debido a su falta de toxicidad sistémica, aunque no se recomienda su uso durante el embarazo (67).

Dosificación

La colestiramina y el colestipol se presentan en forma de polvo que debe mezclarse con agua, zumo de frutas u otros líquidos. Se administran de forma preferente en una toma al día con el desayuno. El tratamiento se inicia con dosis bajas de 4 g de colestiramina o 5 g de colestipol al día y se aumenta progresivamente hasta conseguir el descenso esperado. En la mayoría de los casos de hipercolesterolemia moderada se consigue un efecto adecuado con 8 g de colestiramina o 10 g de colestipol al día.

Efectos secundarios

Los más frecuentes son de origen digestivo en forma de molestias epigástricas o estreñimiento, aunque con las nuevas formulaciones de colestiramina dichos efectos son menos frecuentes, sobre todo si emplean dosis de 1 ó 2 sobres al día. El estreñimiento puede combatirse aumentando la cantidad de fibra de la dieta y administrando suplementos de celulosa. Las resinas pueden interferir la absorción intestinal de otros fármacos, por lo que es necesario que la toma de éstos se realice una hora antes o 4 horas después de la administración de las resinas. Asimismo, se han comunicado casos aislados de disminución en la absorción de vitaminas. Solo en los niños, se ha recomendado el control del tiempo de protrombina y la administración de suplementos de folatos (68). El colesevelam, un fármaco aún no comercializado en nuestro país, se presenta con una formulación como polímero que le confiere una mayor afinidad por los ácidos biliares y escasa para otros compuestos, por lo que no interfiere la absorción de otros fármacos (69).

ÁCIDO NICOTÍNICO

El ácido nicotínico disminuye las concentraciones plasmáticas de colesterol, cLDL y triglicéridos y aumenta el c-HDL. Se ha demostrado su eficacia en prevención de la mortalidad coronaria y la mortalidad de causa no CV en pacientes con infarto de miocardio (70).

Mecanismo de acción

El ácido nicotínico inhibe la excreción de VLDL desde el hígado al torrente

sanguíneo y la lipólisis periférica, lo que disminuye la oferta de ácidos grasos al hígado necesarios para la síntesis de triglicéridos. Al ser las VLDL precursoras de las LDL, disminuye el c-LDL y en consecuencia el colesterol total. Asimismo, disminuye el aclaramiento plasmático de las HDL (71).

Eficacia hipolipemiente

Disminuye el colesterol total y el c-LDL entre un 10 y un 25% y aumenta el cHDL de forma variable y en mayor medida en los pacientes con hipertrigliceridemia, en los que se observan aumentos superiores al 30%. También disminuye los triglicéridos en proporción directa al grado de hipertrigliceridemia, en general entre un 20% y un 50%. La combinación de ácido nicotínico con colestiramina o colestipol aumenta notablemente su eficacia reductora del c-LDL (72). El ácido nicotínico disminuye la concentración plasmática de lipoproteína (a) (73).

Indicaciones

El ácido nicotínico es un fármaco de segunda elección en el tratamiento de las dislipemias debido a sus efectos secundarios. Está indicado en las hipercolesterolemias aisladas y en las hipercolesterolemias asociadas a hipertrigliceridemia, en general asociado a otros agentes hipolipemiantes, sobre todo a las estatinas, y en las hipertrigliceridemias y el déficit de c-HDL (74). Las dosis de ácido nicotínico oscilan entre 1 y 6 g al día, aunque en general no se superan los 3 gramos al día. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas y aumentarse a intervalos semanales.

Efectos secundarios

Los sofocos (*flushing*) y el prurito son efectos característicos y habituales del ácido nicotínico. El *flushing* es debido a una vasodilatación inducida por prostaglandinas. Por ello, la toma de una dosis baja de aspirina (100 mg) una hora antes de su administración puede ser eficaz en la reducción de su intensidad. El laropripant es un inhibidor de la prostaglandina D₂ que coadministrado con el ácido nicotínico disminuye en más de un 50% la intensidad del rubor y la proporción de pacientes que lo presentan (75). Son frecuentes los efectos digestivos, principalmente la gastritis y en los pacientes con historia de *ulcus* péptico puede favorecer su reactivación. Con menor frecuencia se observan aumentos moderados de la cifra de transaminasas. El ácido nicotínico puede producir aumentos moderados de las concentraciones de ácido úrico y glucosa cuando se usa a dosis altas. Existen también preparados de ácido nicotínico de liberación retardada que poseen una eficacia adecuada y una mejor tolerancia (76).

EZETIMIBA

La ezetimiba pertenece al grupo de las azetidionas y ejerce su acción a nivel del borde en cepillo de las células de la mucosa del intestino delgado, concretamente sobre la proteína de Niemann-Pick C1-like 1 y de un complejo proteico heterogéneo que incluye la anexina-2 y la caveolina-1. La ezetimiba disminuye de forma específica la absorción del colesterol de los alimentos y del contenido en la bilis (77). Se metaboliza con la intervención de distintas UDP-glucuroniltransferasa hepáticas e intestinales y no depende del citocromo P450, por lo que no tiene un buen perfil general de interacciones (78). La administración de ciclosporina aumenta la biodisponibilidad de la ezetimiba cerca de 4 veces, mientras que dicha asociación incrementa en menor medida, pero de forma significativa, las concentraciones de ciclosporina, efecto que cabe tenerse en cuenta en los pacientes que siguen dicho tratamiento. Su eficacia en prevención cardiovascular aún no se ha demostrado. La administración de una dosis diaria de 10 mg en una toma y en monoterapia disminuye el c-LDL plasmático entre un 15 y un 20%. Es muy eficaz en combinación con estatinas, ya que disminuye el c-LDL un promedio de un 25% adicional al logrado con estatinas en monoterapia (79). La ezetimiba es un fármaco bien tolerado. Su combinación con estatinas se ha asociado a una incidencia algo mayor de aumento de transaminasas que con la combinación de estatinas y placebo, un 1,5%, *versus* un 0,4%. La combinación de ezetimiba y fenofibrato se ha mostrado como una buena alternativa en los pacientes con dislipemia mixta, sin embargo dicha combinación aún no ha sido autorizada en nuestro país (80). La ezetimiba, en monoterapia o asociada a colestiramina, está indicada en el tratamiento de la sitosterolemia, trastorno en el que se consiguen disminuciones del campesterol y sitosterol superiores al 50% (81).

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Principalmente el ácido eicosapentaenoico y el docosahexaenoico tienen un efecto protector frente a la enfermedad coronaria. Su principal acción sobre el metabolismo lipídico radica en la reducción de la concentración de triglicéridos que a dosis de 3 a 6 gramos al día puede ser superior al 30%. La disminución de la agregabilidad plaquetaria y su acción antiaritmica son otros efectos destacables de estos aceites, el cual aparece con dosis de 1 gramo al día (82). El efecto beneficioso de los ácidos grasos omega-3 se ha demostrado en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (83).

ESTEROLES VEGETALES

Los estanoles vegetales o los esteres de esteroles actúan inhibiendo la absorción intestinal de colesterol y a dosis de 2 g/día disminuyen el c-LDL alrededor de un 10%. El efecto de estas sustancias se suma al de la dieta y al de los fármacos hipolipemiantes (84). Al asociarlos a las estatinas su efecto es superior al obtenido cuando se dobla la dosis de estatina. Los esteroles vegetales pueden disminuir la absorción de vitaminas, en particular de beta-caroteno y alfa-tocoferol, lo que puede evitarse aumentando en una ración diaria el consumo de vegetales ricos en dichas vitaminas (85).

TRATAMIENTO COMBINADO

Las dos situaciones principales en las que es necesario asociar fármacos hipolipemiantes son la hipercolesterolemia grave o de los pacientes de alto riesgo CV y la hipercolesterolemia asociada a un exceso de triglicéridos o a un defecto de c-HDL (86) (Tabla 10).

Tabla 10

Asociación de fármacos hipolipemiantes para el tratamiento de las dislipemias

Hipercolesterolemia (exceso de c-LDL)

1. Estatinas + Ezetimiba
2. Estatinas + Resinas
3. Estatinas + Acido nicotínico
4. Estatinas + Esteroles vegetales
5. Resinas + Acido nicotínico

Tratamiento de la dislipemia mixta (exceso de c-LDL y de triglicéridos) y del exceso de c-No HDL

1. Estatinas + Fibratos*
2. Estatinas + Acido nicotínico
3. Fibratos + Ezetimiba**
4. Estatinas + Ácidos grasos n-3
5. Fibratos + Resinas (&)

Hipertrigliceridemia

1. Fibratos + ácido nicotínico
2. Fibratos + ácidos grasos n-3
3. Fibratos + Estatinas*

* Evitar el gemfibrozilo. Dicha combinación tiene mayor riesgo de miopatía. Para prevenirla hay que incluir la determinación de CK en los controles analíticos e instruir al paciente sobre la debilidad muscular y las mialgias. Hay que tener especial precaución en los pacientes en tratamiento con otros fármacos que puedan interferir el metabolismo de las estatinas y en los pacientes con insuficiencia hepática o renal.

** Combinación aún no autorizada en nuestro país

& En la dislipemia mixta el tratamiento combinado ha de iniciarse con un fibrato y después de normalizar la concentración de triglicéridos se pueden añadir resinas si persiste un c-LDL alto.

Para el tratamiento de la hipercolesterolemia grave o en los pacientes de alto riesgo CV en los que no se logran los objetivos terapéuticos con estatinas en monoterapia, la alternativa de primera elección es la combinación de estatinas con ezetimiba. Cuando no se alcanza el objetivo con la combinación de una estatina de mayor potencia a dosis altas y ezetimiba, puede asociarse como tercer fármaco una dosis baja o media de resinas, tomada una hora después o 4 horas antes de los otros fármacos. La combinación de estatinas y resinas es también eficaz, aunque logra un descenso del c-LDL algo inferior a la combinación de estatinas y ezetimiba. La combinación de estatinas y ácido nicotínico es otra alternativa para potenciar el efecto hipocolesteremiante de las estatinas y lograr un control global de la dislipemia. También pueden combinarse las estatinas con esteroides vegetales, aunque la eficacia para disminuir el c-LDL es inferior que la que se logra con las combinaciones antes mencionadas, y resinas con ácido nicotínico (87,88).

En los pacientes con hiperlipemia mixta, en los que el tratamiento con estatinas no ha logrado un control adecuado de la hipertrigliceridemia o del déficit de c-HDL, la combinación con fibratos es muy eficaz para mejorar dichas alteraciones. La combinación de fibratos con estatinas tiene un mayor riesgo de efectos secundarios, en particular de miopatía, y requiere una monitorización más estrecha del paciente, aunque el riesgo es muy bajo si se tienen en cuenta las precauciones que se muestran en la **Tabla 11**. Otra alternativa es la combinación de estatinas y ácido nicotínico y de fibratos y ezetimiba, que se ha mostrado eficaz para disminuir el c-LDL y los triglicéridos, aumentar el c-HDL e inducir la regresión de la arteriosclerosis y prevenir la enfermedad coronaria en estudios de seguimiento angiográfico. La combinación de estatinas con ácidos grasos omega-3 y de fibratos con resinas son otras alternativas en los pacientes con dislipemia mixta que no se pueda tratar con otras combinaciones. En los pacientes con hipertrigliceridemia que no se controla mediante monoterapia con fibratos, la asociación de éstos con ácido nicotínico o con ácidos grasos omega-3 aumenta de forma muy acusada el efecto hipotrigliceridemiante (89,90).

Tabla 11**Prevención de la miopatía por la asociación de estatinas y fibratos**

- Verificar la función renal, hepática y tiroidea.
- Evitar otros fármacos que puedan provocar interacciones.
- Usar dosis medias o bajas de estatinas al inicio.
- Evitar el gemfibrozilo.
- Separar 12 horas la toma de las estatinas y de los fibratos.
- Monitorizar la CK y los síntomas musculares.
- Instruir sobre los síntomas de miopatía.

Puntos Clave

Las estatinas:

- Son los fármacos más potentes para disminuir el colesterol total y el c-LDL, ya que logran descensos superiores al 50%.
- Disminuyen los triglicéridos y aumentan el c-HDL en porcentajes variables, dependiendo del tipo y la magnitud de la dislipemia.
- Para seleccionarlas cabe tener en cuenta sus distintas características farmacológicas.
- Son eficaces en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares, sobre todo por sus efectos sobre el c-LDL.
- Su principal indicación es la disminución del c-LDL en los pacientes con hipercolesterolemia aislada y con dislipemia mixta.
- Al doblar la dosis de cualquier estatina se obtiene como promedio un descenso adicional de un 6%.
- Son fármacos bien tolerados y el efecto adverso más importante es la miopatía, sobre todo en forma de mialgias o debilidad muscular, no siempre acompañado de aumento de la creatinina.

Los fibratos:

- Activan los PPAR α , mejoran el metabolismo de los triglicéridos y del c-HDL y disminuyen la proporción de partículas LDL pequeñas y densas.
- Su principal indicación es la hipertrigliceridemia y el déficit de c-HDL.
- Son eficaces en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular, aunque las evidencias son menores que en el caso de las estatinas.
- El fenofibrato y el bezafibrato son los principales agentes de uso clínico.
- Son fármacos en general muy bien tolerados y sus principales efectos secundarios son el aumento asintomático de las transaminasas, la afectación muscular y el aumento de la litogenicidad de la bilis.

Las resinas:

- Se unen a los ácidos biliares en el intestino, interfieren su reabsorción e inducen un aumento de su síntesis hepática a partir de colesterol.
- La colestiramina y el colestipol son los principales agentes de uso clínico.
- Su principal indicación es el tratamiento de la hipercolesterolemia como agentes coadyuvantes de las estatinas, logrando su efecto con dosis medias o bajas.

Puntos Clave

- Son eficaces en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y para disminuir la progresión de la arteriosclerosis.
- Carecen de toxicidad sistémica. Sus principales efectos secundarios son las molestias digestivas y el estreñimiento.
- Su administración ha de separarse de la toma de otros fármacos.

El ácido nicotínico:

- Disminuye la excreción hepática de VLDL y de forma indirecta de LDL, y disminuye el catabolismo de las HDL.
- Disminuye el c-LDL, los triglicéridos y la lipoproteína (a), y aumenta el c-HDL.
- Su principal indicación es el tratamiento de la dislipemia mixta y la hipercolesterolemia como agente coadyuvante de las estatinas.
- Es eficaz en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular y para disminuir la progresión de la arteriosclerosis.
- Su principal efecto secundario son los sofocos que pueden paliarse con los preparados de liberación retardada y con la administración simultánea de un inhibidor de la prostaglandina D₂, el laropripant.

Ezetimiba:

- Disminuye de forma específica la absorción intestinal de colesterol y el c-LDL plasmático entre un 15 y un 20%.
- Su principal indicación es la combinación con estatinas al incrementar su efecto reductor del c-LDL en un 20-25%.
- Su eficacia en prevención cardiovascular aún no ha sido demostrada
- Es un fármaco bien tolerado con pocos efectos secundarios y escasas interacciones.
- Es eficaz en el tratamiento de la sitosterolemia.

Ácidos grasos omega-3:

- Los ácidos grasos omega-3 son eficaces para disminuir los triglicéridos, tienen un efecto antiagregante y antiarrítmico y disminuyen la mortalidad en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio.
- Los esteroles vegetales son eficaces para disminuir de forma moderada el colesterol total y el c-LDL, ya en monoterapia, o asociados a estatinas.

Puntos Clave

- Tanto los esteroles vegetales como los ácido grasos omega-3 son fármacos bien tolerados y con muy escasos efectos secundarios.

Tratamiento combinado:

- La hipercolesterolemia severa y de los pacientes de alto riesgo cardiovascular y la dislipemia mixta que no se controla con monoterapia son las principales indicaciones para asociar fármacos hipolipemiantes.
- La principal combinación para disminuir el c-LDL y el colesterol total la forman las estatinas y la ezetimiba. Una segunda alternativa es la asociación de estatinas con resinas, ácido nicotínico o con esteroles vegetales.
- La principal combinación para el tratamiento de la dislipemia mixta que no se controla con estatinas en monoterapia es su asociación con un fibrato, con ácidos grasos omega-3 o ácido nicotínico.
- La combinación de estatinas y fibratos tiene un mayor riesgo de efectos secundarios, el cual puede minimizarse si se tienen en cuenta las precauciones específicas.
- En los pacientes con hipertrigliceridemia grave pueden combinarse fibratos con ácido nicotínico o ácidos grasos omega-3.

Bibliografía

- (1) Villar F, Banegas JR, Donado JM, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Visto Bueno Equipo Creativo, 2007.
- (2) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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(19):2486-97.
- (3) Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-8.
- (4) Lamon BD, Hajjar DP. Inflammation at the molecular interface of atherogenesis: an anthropological journey. *Am J Pathol* 2008;173:1253-64.
- (5) Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285-95.
- (6) Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299-308.
- (7) Meco JF, Vila R, Pujol R, Bros R, Domènech P, Fiol C, Pintó X. Improvement in endothelial dysfunction in patients with hypoalphalipoproteinemia and coronary artery disease treated with bezafibrate. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:250-8.
- (8) Pintó X (ed.). Protocolos Hipertrigliceridemias. Sociedad Española de Medicina Interna. OMA SEMI 03/08).
- (9) Gómez Gerique JA. Metabolismo lipídico. Dislipemias primarias y secundarias. En: Pallarés C, Pintó X. Eds. Diagnóstico y tratamiento de las dislipemias. Pags. 7-49. Exter, Barcelona, 2007.
- (10) NIH State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science conference statement: tobacco use: prevention, cessation, and control. *Ann Intern Med* 2006;145:839-44.
- (11) Pérez-Jiménez F, Ros E, Solá R, Godás G, Pérez-Heras A, Serra M, Mostaza J, Pintó X. Consejos para ayudar a controlar el colesterol con una alimentación saludable *Clin Invest Arterioscl* 2006;18:104-10.
- (12) Lefevre M, Champagne CM, Tulley RT, Rood JC, Most MM. Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2005;82:957-63.
- (13) Denke MA, Grundy SM. Individual responses to a cholesterol-lowering diet in 50 men with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1994;154:317-25.
- (14) Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al.; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114-26.
- (15) Ascaso J, Gonzalez Santos P, Hernandez Mijares A, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:39-58.
- (16) Neeli H, Gadi R, Rader DJ. Managing diabetic dyslipidemia: beyond statin therapy cardiovascular. *Curr Diab Rep* 2009;9:11-7.
- (17) Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006;98:1363-8.
- (18) Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. 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;113:2363-72.

- (19) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194:1-45.
- (20) Brotons C. Evaluating the model SCORE for calculating cardiovascular risk in primary health care. *Rev Esp Salud Publica* 2005;79:439-42.
- (21) Ramos R, Solanas P, Cordon F, Rohlfis I, Elosua R, Sala J, Masia R, Faixedas MT, Marrugat J. Comparison of population coronary heart disease risk estimated by the Framingham original and REGICOR calibrated functions. *Med Clin (Barc)* 2003;121:521-6.
- (22) Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511.
- (23) Toth PP, Davidson MH. High-dose statin therapy: Benefits and safety in aggressive lipid lowering. *J Family Pract* 2008;57:S29-S36.
- (24) Illingworth DR. HMG CoA reductase inhibitors. *Current Opinion Lipidology* 1991;2:24-30.
- (25) Ool EMM, Barret PH, Chan DC, et al. Dose-dependent effect of rosuvastatin on apolipoprotein B-100 kinetics in the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2008;197:139-46.
- (26) Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004;110:886-92.
- (27) Bots ML, Palmer MK, Dogan S, et al; METEOR Study Group. Intensive lipid lowering may reduce progression of carotid atherosclerosis within 12 months of treatment: the METEOR study. *J Intern Med* 2009;265:698-707.
- (28) Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pintó X, Reckless JP, Stein E, McKenney J, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther* 2001;23:177-92.
- (29) Kim YS, Ahn Y, Hong MH, et al. Rosuvastatin suppresses the inflammatory responses through inhibition of c-Jun N-terminal kinase and Nuclear Factor-kappaB in endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:376-83.
- (30) Davidson MH. Emerging therapeutic strategies for the management of dyslipidemia in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004;93(suppl):3C-11C.
- (31) Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117-25.
- (32) Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:403-25.
- (33) Ficha técnica. MSC. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. FT Registro 23 Oct 2008/SmPC 06-2008 (II/030)
- (34) Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc* 2008;83:687-700.
- (35) Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Triallists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- (36) Hou R, Goldberg AC. Lowering low-density lipoprotein cholesterol: Statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, and combinations: comparative efficacy and safety. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009;38:79-87.
- (37) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
- (38) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peeto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363(9411):757-67.
- (39) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.

- (40) Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
- (41) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
- (42) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1071-80.
- (43) Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295(13):1556-65.
- (44) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- (45) Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. 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;113:2363-72.
- (46) Illingworth DR. HMG CoA reductase inhibitors. *Current Opinion Lipidology* 1991;2:24-30.
- (47) Kreisberg RA, Oberman A. Medical management of hyperlipidemia/dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2445-61.
- (48) Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788-97.
- (49) Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C.
- (50) Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet* 1998;34:155-62.
- (51) Duez H, Fruchart J-C, Staels B. PPARs in inflammation, atherosclerosis and thrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:187-194.
- (52) East C, Bilheimer DW, Grundy SM. Combination Drug Therapy for familial combined hyperlipidemia. *Ann Int Med* 1988;109:25-32.
- (53) Pintó X, Meco JF. Tratamiento de la dislipemia diabética con fármacos hipolipemiantes. Nuevos conceptos. *Clin Invest Arterioscler* 2004;16:160-9.
- (54) Leaf DA, Connor WE, Illingworth DR, Bacon SP, Sexton G. The hypolipidemic effects of gemfibrozil in type V hyperlipidemia. A double blind crossover study. *JAMA* 1989;262:3154-60.
- (55) Manninen V, Elo MO, Frick H, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988;260:641-51.
- (56) BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:21-27.
- (57) Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *New Engl J Med* 1999;341:410-418.
- (58) Diabetes Atherosclerosis Intervention Study investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-910.

- (59) Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
- (60) Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
- (61) Blane GF. Comparative toxicology and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med* 1987;83(Suppl.5B): 26-36.
- (62) Pintó X. Hipolipemiantes y otros agentes contra la aterosclerosis. En: Guindo J, Bertomeu V, González-Juanatey JR. *Cardiomecum*. Pags. 59-81. Barcelona 2007 P. Permanyer.
- (63) Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia—current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1901-38.
- (64) Ros E. *Rev Clin Esp* 2005.
- (65) Lipid Research Clinics primary prevention trial. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 1984;251:351-64.
- (66) Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
- (67) Melchert HU, Hoffmeister H. Side-effects of cholesterol-lowering resins. *Lancet* 1985;2(8464): 1119.
- (68) Hunninghake DB. Resin therapy. Adverse effects and their management. En: Fears R. ed. *Pharmacological control of hyperlipidemia*. Barcelona J.R. Prous, 1986:67-89.
- (69) Corsini A, Windler E, Farnier M. Colesevelam hydrochloride: usefulness of a specifically engineered bile acid sequestrant for lowering LDL-cholesterol. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:1-9.
- (70) Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen years mortality in coronary drug project patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-55.
- (71) Drexel H. Nicotinic acid in the treatment of hyperlipidemia. *Fund Clin Pharmacol* 2007; 21(Suppl. 2): 5-6.
- (72) Blankenhorn DH, Johnson RL; Nessim SA, et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous by-pass grafts. *JAMA* 1987;257:3233-3240.
- (73) Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp (a) in hyperlipidemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989;226:271-76.
- (74) Pintó X. Acido nicotínico y HDL. En: González Juanatey JR (Ed). *Lipoproteínas de alta densidad*. Sociedad Española de Cardiología. 2008. Pags. 83-92.
- (75) Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG, et al. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Int J Clin Pract* 2008;62:1959-70.
- (76) Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al; Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1568-76.
- (77) von Bergmann K, Sudhop T, Lutjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol* 2005;96(1A):10D-14D.
- (78) Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(5):467-94.

(79) Toth PP, Davidson MH. Simvastatin plus ezetimibe: combination therapy for the management of Dyslipidaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(1):131-9.

(80) McKenney JM, Farnier M, Lo KW, Bays HE, Perevokaya I, Carlson G, et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1584-7.

(81) Salen G, Starc T, Sisk CM, Patel SB. Intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe added to cholestyramine for sitosterolemia and xanthomatosis. *Gastroenterology* 2006;130:1853-7.

(82) Lee JH, O'Keefe JH, Lavie CJ, Marchioli R, Harris WS. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc* 2008;83:324-32.

(83) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.

(84) Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965-78.

(85) von Bergmann K, Sudhop T, Lutjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol* 2005;96(1A):10D-14D.

(86) Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1753-62.

(87) Toth PP, Davidson MH. Simvastatin plus ezetimibe: combination therapy for the management of Dyslipidaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(1):131-9.

(88) McKenney JM, Farnier M, Lo KW, Bays HE, Perevokaya I, Carlson G, et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1584-7.

(89) Marcus AO. Lipid disorders in patients with type 2 diabetes. Meeting the challenges of early aggressive treatment. *Postgrad Med* 2001;110:111-23.

(90) Friedewald VE Jr, Ballantyne CM, Davidson MH, et al. The editor's roundtable: lipid management beyond statins-reducing residual cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2008;102:559-67.

Webs de interés

www.searteriosclerosis.org

www.nhlbi.nih.gov/about/ncep

www.fipec.net

www.americanheart.org

www.eas-society.org

www.athero.org

www.lipidsonline.org

www.theheart.org

www.diabetes.org

