

Beneficis i riscos del tractament de la hipercolesterolèmia

Des de 1990 s'han comercialitzat tres hipolipemians inhibidors de la reductasa del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzim A (HMG-CoA reductasa): lovastatina, simvastatina i pravastatina. Tot i que la seva introducció al mercat és recent, ja hem rebut 92 notificacions que descriuen 179 reaccions adverses atribuïdes a aquests medicaments. En aquest número revisem la seguretat dels fàrmacs hipolipemians en relació als possibles beneficis que es poden derivar del seu ús.

Paper dels lípids en l'aterogènesi

Les lipoproteïnes transporten triglicèrids i colesterol, i per això es consideren elements fonamentals del metabolisme lipídic. Es considera que l'aterogènesi resulta de la interacció entre la hipercolesterolèmia i altres factors, com ara certs esdeveniments cel·lulars a la paret vascular.¹

Aquestes idees procedeixen d'experiments en animals i d'estudis epidemiològics observacionals. En tot cas, la seva rellevància s'hauria de comprovar amb estudis experimentals en l'espècie humana, que demostrassin que la reducció de les xifres de colesterol se segueix d'una disminució de la mortalitat per cardiopatia isquèmica.

El desenvolupament de fàrmacs hipolipemians

L'any 1961 un grup de metges elegia el triparanol com el medicament que, en aquell any, havia suposat un avenç mèdic més important: la ciència havia obtingut un instrument per modificar certs aspectes de la llavors naixent biologia molecular.² Aquell any també marca l'inici d'una cursa comercial avalada pels descobriments dels fisiòlegs sobre l'arteriosclerosi i recolzada amb el rerafons del temor per l'infart de miocardi, malaltia prou

Principis actius i especialitats amb activitat hipolipemiant comercialitzats a Espanya

Fàrmac	Nom comercial	Fàrmac	Nom comercial
<i>Derivats de l'àcid clofibrat (fibrats)</i>			
àc. clofibrat (alufibrat)	Arteriobrate®	colestipol	Colestid®
bezafibrat	Difaterol®, Eulitop®, Reducterol®	dextrà	Dexide®
binifibrat	Aterozot®, Biniwas®	filicol	Efensol®
clofibrat	Neo-Atromid®		
etofibrat	Afloyan®	Probucol	Bifenabid®, Panesclerina®, Superlipid®
fenofibrat	Liparison®, Lipovas®, Secalip®	<i>Inhibidors de la HMG-CoA reductasa («estatinas»)</i>	
gemfibrozil	Bolutol®, Decrelip®, Gemfibrozilo®, Domac®, Gemfibrozilo Sat®, Litarek®, Lopid®, Taborcil®, Tentroc®, Trialmin®	lovastatina	Lipofren®, Mevacor®, Nergadan®, Taucor®
		pravastatina	Lipemol®, Liplat®
nicofibrat	Arterium®	simvastatina	Colemin®, Pantok®, Zocor®
pirifibrat	Bratenol®	<i>Altres</i>	
plafibrat	Idonor®	benfluorex	Modulator®
tocefibrat	Transferal®	nicotinat de tocoferol	Disclar Casen®, Vitaber PP+ E®
<i>Derivats de l'àcid nicotínic</i>		pantetina	Atarone®, Liponet®, Obliterol®
niceritrol	Percyt®	piricarbat	Colesterinex®, Duvaline®, Esterbiol®, Vasmol®
<i>Absorbents de colesterol</i>		pirozadil	Atepium®, Pemix®
colestiramina	Lismol®, Resincolestiramina®	sulfamat de piperazina	Ceforcal®, Mimedran®
		tiadenol	Endol®, Millaterol®, Norlipol®

coneguda i temuda per la població. Poc a poc, la paraula «colesterol» havia d'arribar a formar part del bagatge lingüístic habitual i va ser així com una molècula lipídica que es troba a la sang en unes determinades concentracions –i que hi juga algun paper– es va arribar a convertir en un «problema». Actualment hi ha més de trenta fàrmacs hipolipemians comercialitzats a Espanya.

El triparanol produïa cataractes i alopecía, i per això es va retirar aviat del mercat. Però els seus efectes indesitjables es van atribuir més a la interferència metabòlica que produïa que no pas a la toxicitat directa del fàrmac. La lliçó més immediata que se'n va treure va ser que qualsevol interferència descurada sobre el metabolisme lipídic podria desequilibrar aquest complex sistema fisiològic i tenir conseqüències múltiples, moltes d'elles imprevisibles.²

Els hipolipemians actualment comercialitzats s'agrupen segons el seu mecanisme d'acció (vegeu el quadre). Les **resines aniòniques no absorbibles** segresten àcids biliars al budell, atrapant-ne el colesterol i augmentant-ne l'excreció per la femta. Els **derivats de l'àcid fíbric** redueixen la síntesi de triglicèrids de les lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL) i augmenten l'activitat de la lipoproteinlipasa, fet que potencia l'eliminació de lipoproteïnes riques en triglicèrids des del plasma. Es desconeix el mecanisme precís d'acció de l'**àcid nicotínic** i del **probucol**; en el cas del probucol, cal recordar que, a més de reduir el colesterol i les lipo-proteïnes de baixa densitat (LDL), també redueix les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL), sense modificar gairebé les VLDL. Els **inhibidors**

de la HMG-CoA reductasa inhibeixen l'enzim que catalitza el pas limitant de la síntesi de colesterol al fetge i al budell.³

El colesterol és un «problema»?

En animals d'experimentació i en estudis observacionals s'ha observat que els nivells de lípids plasmàtics alts –sobretot els de colesterol– s'associen al desenvolupament d'arteriosclerosi i de la seva complicació més freqüent, la cardiopatia isquèmica. Per aquest motiu, s'ha proposat de reduir el colesterol plasmàtic per sota de concentracions considerades «límit» segons els resultats dels estudis epidemiològics observacionals. Actualment fins i tot es recomana tractar amb hipolipemians totes les persones amb més de 262 mg/100 ml. No obstant, aquest punt de vista no és unànimement acceptat. Tres revisions recents dels assaigs clínics sobre reducció del colesterol amb dieta o bé amb medicaments conclouen que, com a màxim, la reducció del colesterol es pot seguir d'una reducció mínima, estadísticament no significativa, de la mortalitat per cardiopatia isquèmica,⁴ o ni això (vegeu la taula 1).⁵

S'han realitzat nombrosos assaigs clínics per comprovar els possibles efectes beneficiosos de la reducció del colesterol sobre la mortalitat de causa cardíoc-vascular. En alguns s'hi han estudiat els efectes de dietes i en altres els efectes de dietes acompanyades de tractament farmacològic. En tots ells els resultats no han estat massa espectaculars. Així per exemple, en un assaig sobre l'efecte de la colestiramina, la diferència absoluta de morbiditat entre els dos grups,

Taula 1.- Efectes globals de la reducció de la concentració de colesterol i la mortalitat total i específica. Resultats de 7 assaigs, tres amb reducció mitjançant mesures dietètiques i quatre mitjançant tractament farmacològic (Modificada de Muldoon et al⁶).

	mortalitat total		mortalitat cardíoc-vascular		mortalitat per violència ^a	
	I ^b	C ^b	I ^b	C ^b	I ^b	C ^b
Assaigs amb dieta						
1c	174	177	41	50	4	0
2d	158	153	39	34	21	14
3e	188	217	34	76	13	18
Subtotal	520	547	114	160	38	32
	(8,9%)	(13,3%)	(3,2%)	(4,5%)	(1,1%)	(0,9%)
Assaigs farmacològics						
4f	128	87	36	34	18	15
5g	17	27	9	22	2	0
6h	68	71	32	44	11	4
7i	45	42	14	19	10	4
Subtotal	258	227	91	119	41	23
	(2,6%)	(2,3%)	(0,9%)	(1,2%)	(0,4%)	(0,2%)

^a Inclou accidents, violència, traumatismes i suïcidis.

^b I = grup d'intervenció; C = grup de control.

^c *Los Angeles Veterans Administration Study*; dieta pobra en colesterol (424 malalts) i dieta convencional (422); seguiment de 8 anys.

^d *Minnesota Coronary Survey*; dieta pobra en colesterol (2197) i dieta convencional (2196); seguiment d'1,1 anys.

^e *Finnish Mental Hospital*; dieta pobra en colesterol (902) i dieta convencional (928); seguiment de 12 anys.

^f *WHO Study*; clofibrat (1,6 g al dia, 5331 malalts) i placebo (5296); seguiment de 5,3 anys.

^g *Colestipol/Upjohn Study*; colestipol (15 g al dia, 548) i placebo (546); seguiment d'1,9 anys.

^h *Lipid Research Clinics*; colestiramina (24 g al dia) + dieta (1906 malalts) i placebo + dieta (1900); seguiment de 7,4 anys.

ⁱ *Helsinki Heart Study*; gemfibrozil (1200 mg al dia) + dieta (2051 malalts) i placebo + dieta (2030); seguiment de 5 anys.

d'un 1,7% (9,8% en comparació amb 8,1%) es presentava com a una reducció del 19%, que expressa un valor relatiu.⁶ Anàlogament, en un estudi sobre gemfibrozil, la diferència absoluta d'un 1,4% en les incidències de cardiopatia isquèmica (4,1% en comparació amb 2,7%) es va presentar com a una reducció del 34%.⁷ En aquests dos assaigs s'hi varen observar diferències entre el grup tractat amb hipolipemiant i el grup de referència, però n'hi ha hagut molts altres de negatius (els inclosos a la taula 1 són només els de prevenció primària, però els resultats en prevenció secundària són similars).

Tal com demostra una anàlisi recent, en les revisions publicades sobre aquesta qüestió hi ha tendència a citar només els assaigs «positius» (en els quals s'hi ha demostrat algun efecte beneficiós associat a la reducció del colesterol), però no els «negatius»: es coneixen fins ara 22 assaigs clínics sobre reducció del colesterol i morbimortalitat cardíoc-vascular; la seva revisió conjunta indica que la reducció del colesterol no modifica la mortalitat global ni la mortalitat per cardiopatia isquèmica. No obstant, els assaigs «positius» són molt més citats a les revisions que els «negatius».⁸

A més a més, fins ara els estudis s'han realitzat gairebé exclusivament en homes i en grups d'edat mitjana, de manera que els seus resultats (en cas que fossin positius) serien poc extrapolables a tota la població. De tot això s'en desprèn que caldria conèixer millor les conseqüències clíniques de la reducció de les lipoproteïnes LDL i de l'augment de les HDL en plasma en persones sense antecedents.

Reducció del colesterol i mort violenta

Amb aquest debat com a rerafons, en els propers anys algunes circumstàncies potser faran modificar l'actitud en relació amb la reducció del colesterol.

L'any 1990 es va publicar una metaanàlisi sobre els resultats de diversos assaigs clínics sobre l'ús d'hipolipemiant en la prevenció primària de la malaltia coronària.⁴ La seva troballa més important va ser que la disminució del colesterol no produïa cap modificació de la mortalitat total, perquè semblava que el que es modificava era la causa de mort: es reduïa la mortalitat per malalties cardíoc-vasculars (en 28 defuncions per 100.000 persones tractades i any), però augmentava la causada per morts violentes i suïcidi (en 29 defuncions per 100.000) (vegeu la taula 1).

Poc després de la publicació d'aquesta metaanàlisi, es varen publicar els resultats d'un nou assaig clínic que investigava els efectes a llarg termini de la prevenció primària de malalties cardíoc-vasculars –amb dieta, antihipertensius i clofibrat o probucol– en homes de mitjana edat. Una vegada més, es va enregistrar un increment del nombre de morts violentes en el grup d'intervenció (13 de 612 tractats en comparació amb 1 de 610 no tractats).⁹ S'ha proposat que en futurs estudis sobre mortalitat en relació al colesterol s'hi afegixin noves variables, com la mesura de la depressió, l'autoestima i la dependència, amb escales validades. A més a més, bé que no es conegui bé quin és el mecanisme d'aquest efecte, ara per ara s'ha de considerar que la reducció del colesterol s'associa a un increment de la mortalitat per violència.¹⁰

Altres efectes indesitjables dels hipolipemiant

Les **resines d'intercanvi iònic** no s'absorbeixen; per aquest motiu, la major part dels seus efectes indesitjables són gastro-intestinals. Algunes sèries descriuen constipació gairebé en la meitat dels usuaris i també anorèxia, nàusees, piro-si i meteorisme en proporcions significatives de malalts. Més rarament s'han descrit trastorns electrolítics –com acidosi hipoclorèmica–, que es deuen al seu mecanisme d'acció (intercanvi iònic). Per la mateixa raó, també s'han descrit dèficits d'algunes vitamines liposolubles, que poden desencadenar hemorràgies (per dèficit de vitamina K) i osteoporosi i osteomalàcia (per dèficit de vitamina D).³

Les reaccions adverses més freqüents dels **derivats de l'àcid fibríic** també són gastro-intestinals: dispèpsia, meteorisme i diarrea. També s'han descrit retenció de líquids, impotència, augment passatger de les transaminases i una «síndrome muscular» –més freqüent en malalts nefròtics– que consisteix en miàlgia, debilitat, malestar general i elevació de la concentració plasmàtica de CPK.¹¹

Els **inhibidors de la HMG-CoA reductasa** poden produir reaccions miopàtiques (miàlgia, rabdomiòlisi, augment de la CPK), més freqüents quan s'administren juntament amb gemfibrozil o niacina;¹¹ sembla que es deuen a un mecanisme de toxicitat directa. Com que es tracta de fàrmacs amb una experiència d'ús relativament limitada, no se'n pot conèixer de manera completa el perfil d'efectes indesitjables. De tota manera, fins ara s'han enregistrat augment de les transaminases, cefalea, vertigen, símptomes gastro-intestinals –dolor, constipació o diarrea que pot obligar a suspendre el tractament–, reducció del temps de son, depressió i proteinúria.

Efectes indesitjables notificats amb la targeta groga

Hem rebut 407 notificacions de reaccions adverses en les quals s'ha implicat un hipolipemiant com a fàrmac causal. Un 80% s'han originat a l'atenció primària. Un 67% dels malalts (272) han estat dones i la mitjana d'edat dels pacients afectats ha estat de 58,5 anys (DE=12,3). Cada malalt havia pres una mitjana d'1,7 fàrmacs (DE=1,3).

Un 80% de les notificacions (326) descriu reaccions lleus; la resta corresponen a reaccions de gravetat moderada (73; 18%) o greu (8; 2%). La proporció de reaccions lleus és més elevada entre les notificacions referents a lovastatina que entre les referents a gemfibrozil o a bezafibrat, però no es pot afirmar que la gravetat dels efectes indesitjables sigui diferent per a cada producte.

A la taula 2 s'hi pot veure la distribució de les 769 reaccions descrites en aquestes notificacions, segons els òrgans i sistemes afectats i segons el grup farmacològic. En general, el patró de reaccions adverses notificades per cada principi actiu és similar al descrit en sèries més àmplies. En comparar els derivats de l'àcid fíbric i les estatines, criden l'atenció algunes diferències. Tot i que el nombre de notificacions és limitat, hi ha més reaccions cutànies i hepàtiques amb els fibrats, i més reaccions de sistema nerviós, músculo-esquelètiques i càrdio-vasculars amb els inhibidors de l'HMG-CoA reductasa. De fet, el

segon òrgan més afectat per aquest darrer grup de fàrmacs és el sistema nerviós i les reaccions d'aquest tipus notificades amb més freqüència són cefalea, mareig, parestèsies i tremolor.

Quaranta-cinc notificacions (11 ,1 % del total) descrivien alguna reacció desconeguda en el moment de la notificació i 46 més (11 ,3%) descrivien reaccions per a les quals hi havia pocs casos coneguts. A continuació detallem algun d'aquests senyals.

S'han notificat 4 casos d'impotència atribuïda a *gemfibrozil*, un efecte indesitjable ja conegut amb el clofibrat, però no tant amb aquest fàrmac.

Amb *bezafibrat* s'han descrit alteracions de la visió (4) i alteracions del son (6).

Respecte a la *lovastatina*, cal esmentar una notificació d'amnèsia de 4 dies de durada en un home de 90 anys que només havia pres aquest fàrmac, així com un cas de ginecomàstia en un home de 58 anys sense cap altre possible factor etiològic que pogués explicar-la.

Hem rebut poques notificacions sobre *simvastatina* (9): un cas d'alteració del son (reacció que ja s'havia descrit amb lovastatina, però que no era tan coneguda per a aquest nou derivat).

Fins ara no hi ha cap notificació referent a *pravastatina*.

Taula 2.- Reaccions adverses dels hipolipemiant notificades amb la targeta groga.

òrgan/ sistema	fàrmacs							
	fibrats		«estatines» ^a		resines		probucol	
	n	%	n	%	n	%	n	%
digestiu	133	(29,7)	58	(32,4)	44	(80,1)	6	(33,2)
pell i faneres	96	(21,5)	14	(7,8)	2	(3,6)	2	(11,1)
fetge	46	(10,3)	3	(1,7)	—		3	(16,7)
sist. nerv. central i perifèric	38	(8,5)	29	(16,2)	2	(3,6)	—	
generals	30	(6,7)	17	(9,4)	6	(10,9)	3	(16,7)
músculo-esquelètiques	28	(6,3)	19	(10,6)	—		1	(5,6)
psiquiàtriques	16	(3,6)	12	(6,7)	—		—	
metabòliques	16	(3,6)	8	(4,5)	—		1	(5,6)
hematològiques	16	(3,6)	1	(0,6)	—		2	(11,1)
sistema nerviós autònom	11	(2,5)	4	(2,2)	—		—	
òrgans dels sentits	7	(1,6)	3	(1,7)	—		—	
urinari	6	(1,3)	1	(0,6)	1	(1,8)	—	
respiratori	2	(0,4)	—		—		—	
càrdio-vascular	1	(0,2)	10	(5,6)	—		—	
reproductor	1	(0,2)	—		—		—	
totals	447	(100)	179	(100)	55	(100)	18	(100)

^a Lovastatina, pravastatina i simvastatina

La decisió de tractar cada pacient

La comercialització d'un nou grup d'hipolipemians ha incrementat encara més les pressions comercials al voltant del «problema» del colesterol. Així, la colestiramina i el colestipol serien els únics fàrmacs recomanables en nens, el gemfibrozil semblaria una bona opció en cas d'hipertriglicèridèmia o d'anomalies lipídiques combinades i s'ha suggerit l'ús de lovastatina per als casos amb una xifra de colesterol més elevada. De tota manera, aquesta és la teoria, però la pràctica és una altra. És freqüent la prescripció de fàrmacs hipolipemians a persones amb xifres només lleugerament elevades de colesterol i sense altres factors de risc. També és freqüent que s'inviti el metge a prescriure aquests productes sense fer referència a la possible milloria d'altres factors de risc (hàbit de fumar, dieta, consum excessiu d'alcohol, sedentarisme, hipertensió). Aquesta orientació tan agressiva sobre la prevenció primària en persones amb un risc baix fa pensar en la molt discutible voluntat dels fabricants de convertir en malalts una proporció important de persones sanes.¹²

L'elecció del fàrmac s'hauria de basar en l'alteració lipídica que cal tractar, el patró lipídic distorsionat i l'eficàcia de cada producte en cada tipus d'alteració. També caldria valorar l'experiència d'ús acumulada amb cada fàrmac, que permeti conèixer millor la seguretat a llarg termini de cadascun d'ells. No obstant, s'ha de tenir en compte que els modestos resultats dels assaigs clínics es varen obtenir en un ambient acuradament preparat, amb pacients i metges molt motivats, amb consell dietetista especialitzat i de manera gratuïta. És difícil poder predir que aquests resultats es podrien reproduir en la pràctica clínica convencional.¹³

A més a més, dades recents suggereixen que la relació entre nivells sèrics de colesterol i taxa de mortalitat podria ser més complexa del que prèviament s'havia pensat.^{14,15}

Els experts en dietètica asseguren que es pot assolir una reducció de les xifres de lipoproteïnes LDL amb una vida sana: algun ajustament de la dieta i una sensible modificació de certs hàbits com el de fumar o el consum excessiu d'alcohol, un exercici moderat i el manteniment del pes ideal.

De fet, els dietetistes argumenten que la majoria de les persones amb una concentració plasmàtica de colesterol superior a la desitjada responen a la dieta i que una bona dieta no només redueix el colesterol, sinó que equilibra el pes corporal i redueix la tensió arterial, dos factors que també milloren el pronòstic de la malaltia coronària. Des d'aquest punt de vista, els fàrmacs es poden evitar totalment, o es poden emprar com a suplementos en els pocs casos en què una dieta ben dissenyada no sigui satisfactòria.

Per als pacients amb nivells elevats de colesterol (>300 mg/100 ml), sobretot si s'acompanyen d'altres factors de risc, la decisió de tractar o no tractar pot ser bastant fàcil; no obstant, amb xifres més baixes i menys factors de risc l'actitud a prendre pot no ser la prescripció d'un hipocolesterolemiant en la majoria dels casos. S'ha d'explicar als pacients que hi ha opinions molt diverses sobre la necessitat de reduir els nivells de colesterol i que el tractament no està desprovisat d'incomoditats, d'efectes indesitjables ni de cost.

Conclusions

La pressió comercial exercida pels fabricants de fàrmacs per a la reducció dels lípids plasmàtics, especialment dels més nous, així com la utilitat que sembla tenir la modificació de certs hàbits —com la dieta, l'hàbit de fumar, el consum excessiu d'alcohol o l'exercici moderat—, obliguen a fer una valoració acurada de cada pacient abans de decidir si cal prescriure-li o no un fàrmac hipocolesterolemiant. A més a més, els dubtes que recentment han sorgit sobre els beneficis que inicialment s'esperaven de la reducció del colesterol i sobre la seguretat d'aquests productes hauran de limitar-ne l'ús als pacients amb nivells més alts de colesterol i altres factors de risc cardíoc-vascular associat.

La targeta groga permet conèixer el perfil de reaccions adverses dels fàrmacs de recent comercialització. En el cas dels nous hipolipemians, n'hem pogut identificar alguns que no havien estat descrits prèviament o dels que se'n tenia un coneixement escàs. La notificació de nous casos permetrà consolidar aquests senyals i valorar si hi ha diferències en la gravetat dels efectes produïts per cada preparat.

Referències

1. Steinberg D, Witztum JL. *JAMA* 1990; 264:3047-52.
2. Dukes G, Helsing E. A: *Side effects of drugs, Annual 14*. dir per MNG Dukes i L Beeley. Amsterdam: Elsevier 1990: XIX-XXIV.
3. O'Connor P, Feely J, Shepherd J. *BMJ* 1990; 300:667-72.
4. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. *BMJ* 1990;301:309-14.
5. McCormick J, Skrabanek P. *Lancet* 1988; 2:839-41.
6. Lipid Research Clinics Program. *JAMA* 1984; 251:351-64.
7. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
8. Ravnskov U. *BMJ* 1992;305:15-9.
9. West R. *J Epidemiol Comm Hlth*, 1992; 46:321-2.
10. Smith GD, Pekkanen J. *BMJ*, 1992;304:431-4.
11. Odegaard OR. A: *Meyler's side effects of drugs*, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1988:378-9.
12. Anònim. *Med Letter Drugs Ther* 1992; 34:57-8.
13. Brett AS. *N Engl J Med* 1989;321:676-80.
14. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. *N Engl J Med* 1989;320: 904 -10.
15. Isles CG, Hole DJ, Gillis CR, Hawthorne VM, Lever AF. *BMJ* 1989;298: 920-4.

ISSN 0214-1922

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.500 ptes; estranger 15 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.