

Beneficios y riesgos del tratamiento de la hipercolesterolemia

Desde 1990 se han comercializado tres hipolipemiantes inhibidores de la reductasa del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA reductasa): lovastatina, simvastatina y pravastatina. A pesar de su reciente introducción en el mercado, ya hemos recibido 92 notificaciones que describen 179 reacciones adversas atribuidas a estos medicamentos. En este número se revisa la seguridad de los fármacos hipolipemiantes en relación con los posibles beneficios que pueden derivarse de su uso.

Papel de los lípidos en la aterogénesis

Las lipoproteínas transportan triglicéridos y colesterol, por lo que se consideran elementos fundamentales del metabolismo lipídico. Se considera que la aterogénesis resulta de la interacción entre la hipercolesterolemia y otros factores, como ciertos acontecimientos celulares en la pared vascular.¹

Estas ideas proceden de experimentos en animales y de estudios epidemiológicos observacionales. En todo caso, debería comprobarse su relevancia con estudios experimentales en la especie humana que demostraran que la disminución de las cifras de colesterol se sigue de una disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica.

El desarrollo de fármacos hipolipemiantes

En 1961 un grupo de médicos eligió el triparanol como el medicamento que, durante aquel año, había supuesto un avance médico más importante: la ciencia había obtenido un instrumento para modificar ciertos aspectos de la recientemente descubierta biología molecular.² Aquel año también marcó el inicio de una carrera comercial avallada por los descubrimientos de los fisiólogos sobre la arteriosclerosis y apoyada por el temor al

Principios activos y especialidades con actividad hipolipemiante comercializados en España

Fármaco	Nombre comercial	Fármaco	Nombre comercial
<i>Derivados del ácido clofibrato (fibratos)</i>		colestipol	Colestid®
ác. clofibrato (alofibrato)	Arteriobrate®	dextrano	Dexide®
bezafibrato	Difaterol®, Eulitop®, Reducterol®	filicol	Efenzol®
binifibrato	Aterozot®, Biniwas®		
clofibrato	Neo-Atromid®	Probucol	Bifenabid®, Panesclerina®, Superlipid®
etofibrato	Afloyan®		
fenofibrato	Liparison®, Lipovas®, Secalip®	<i>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa («estatinas»)</i>	
gemfibrozil	Boluto®, Decrelip®, Gemfibrozilo®, Domac®, Gemfibrozilo Sat®, Litarek®, Lopid®, Taborcil®, Tentroc®, Trialmin®	lovastatina	Lipofren®, Mevacor®, Nergadan®, Tauco®
		pravastatina	Lipemol®, Liplat®
nicofibrato	Arterium®	simvastatina	Colemin®, Pantok®, Zocor®
pirifibrato	Bratenol®		
plafibrato	Idonor®	<i>Otros</i>	
tocefibrato	Transferal®	benfluorex	Modulator®
		nicotinato de tocoferol	Disclar Casen®, Vitaber PP+ E®
<i>Derivados del ácido nicotínico</i>		pantetina	Atarone®, Liponet®, Obliterol®
niceritrol	Percyt®	piricarbato	Colesterinex®, Duvaline®, Esterbiol®, Vasmol®
		pirozadil	Atepium®, Pemix®
<i>Absorbentes de colesterol</i>		sulfamato de piperacina	Ceforcal®, Mimedran®
colestiramina	Lismol®, Resincolestiramina®	tiadenol	Endol®, Millaterol®, Norlipol®

infarto de miocardio, enfermedad suficientemente conocida y temida por la población. Poco a poco, la palabra «colesterol» llegaría a formar parte del bagaje lingüístico habitual y así fue como una molécula lipídica que se encuentra en la sangre en unas determinadas concentraciones –y que juega algún papel en ella– llegó a convertirse en un «problema». En la actualidad hay más de treinta fármacos hipolipemiantes comercializados en España.

El triparanol producía cataratas y alopecia y por este motivo se retiró rápidamente del mercado. Pero sus efectos indeseables se atribuyeron más a la interferencia metabólica que producía que a la toxicidad directa del fármaco. La lección más inmediata que se dedujo fue que cualquier interferencia química y poco cuidadosa sobre el metabolismo lipídico podría desequilibrar este complejo sistema fisiológico con múltiples consecuencias, muchas de ellas imprevisibles.²

Los hipolipemiantes comercializados se agrupan según su mecanismo de acción (véase el cuadro). Las **resinas aniónicas no absorbibles** secuestran ácidos biliares en el intestino, atrapando el colesterol y aumentando su excreción por las heces. Los **derivados del ácido fibríco** disminuyen la síntesis de triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y aumentan la actividad de la lipoproteinlipasa, lo que potencia la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos desde el plasma. Se desconoce el mecanismo de acción exacto del **ácido nicotínico** y del **probucol**; en el caso del probucol, hay que recordar que, además de reducir el nivel de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), también disminuye las lipoproteínas de alta densidad (HDL), sin apenas modificar las VLDL. Los **inhibi-**

dores de la HMG-CoA reductasa inhiben el enzima que cataliza el paso limitante de la síntesis de colesterol en el hígado y en el intestino.³

¿El colesterol es un «problema»?

En animales de experimentación y en estudios observacionales se ha observado que niveles altos de lípidos plasmáticos –sobre todo los de colesterol– se asocian al desarrollo de arteriosclerosis y de su complicación más frecuente, la cardiopatía isquémica. Por ello se ha propuesto reducir el colesterol plasmático por debajo de concentraciones consideradas «límite» según los resultados de los estudios epidemiológicos observacionales. Actualmente incluso se recomienda tratar con hipolipemiantes a todas las personas con cifras superiores a 262 mg/100 ml. Sin embargo, este punto de vista no está unánimemente aceptado. Tres recientes revisiones de ensayos clínicos sobre disminución del colesterol con dieta o con fármacos concluyen que, como máximo, la disminución del colesterol puede seguirse de una reducción mínima, estadísticamente no significativa, de la mortalidad por cardiopatía isquémica,⁴ o ni siquiera esto (véase la tabla 1).⁵

Se han realizado numerosos ensayos clínicos para comprobar los posibles efectos beneficiosos de la reducción del colesterol sobre la mortalidad cardiovascular. En algunos de ellos se han estudiado los efectos de dietas y en otros los efectos de dietas acompañadas de tratamiento farmacológico. En todos ellos los resultados no han sido demasiado espectaculares. Así por ejemplo, en un ensayo sobre la colestiramina, la diferencia absoluta de morbilidad entre los dos grupos, de un 1,7%

Tabla 1.- Efectos globales de la reducción de la concentración de colesterol y la mortalidad total y específica. Resultados de 7 ensayos clínicos, tres con reducción a través de medidas dietéticas y cuatro mediante tratamiento farmacológico (Modificada de Muldoon et al^a).

	mortalidad total		mortalidad cardiovascular		mortalidad por violencia	
	I ^b	C ^b	I ^b	C ^b	I ^b	C ^b
<i>Ensayos con dieta</i>						
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%)
<i>Ensayos farmacológicos</i>						
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 Incluye accidentes, violencia, traumatismos y suicidios.

^b I = grupo de intervención; C = grupo de control.

^c *Los Angeles Veterans Administration Study*; dieta pobre en colesterol (424 enfermos) y dieta convencional (422); seguimiento de 8 años.

^d *Minnesota Coronary Survey*; dieta pobre en colesterol (2197) y dieta convencional (2196); seguimiento de 1,1 años.

^e *Finnish Mental Hospital*; dieta pobre en colesterol (902) y dieta convencional (928); seguimiento de 12 años.

^f *WHO Study*; clofibrato (1,6 g al día, 5331 enfermos) y placebo (5296); seguimiento de 5,3 años.

^g *Colestipol/Upjohn Study*; colestipol (15 g al d, 548) y placebo (546); seguimiento de 1,9 años.

^h *Lipid Research Clinics*; colestiramina (24 g al d) + dieta (1906 enfermos) y placebo + dieta (1900); seguimiento de 7,4 años.

ⁱ *Helsinki Heart Study*; gemfibrozil (1200 mg al d) + dieta (2051 enfermos) y placebo + dieta (2030); seguimiento de 5 años.

(9,8% en el grupo de referencia en comparación con 8,1% en el grupo tratado con colestiramina) se presentaba como una reducción del 19%, que expresa un valor relativo.⁶ Análogamente, en un estudio sobre gemfibrocil, la diferencia absoluta de un 1,4% en las incidencias de cardiopatía isquémica (4,1% en comparación con 2,7%) se presentó como una reducción del 34%.⁷ En estos dos ensayos se observaron diferencias entre el grupo tratado con hipolipemiantes y el grupo de referencia, pero ha habido muchos otros ensayos negativos (los incluidos en la tabla 1 son sólo los de prevención primaria, pero los resultados en prevención secundaria son semejantes).

Tal como demuestra un reciente análisis, en las revisiones publicadas sobre esta cuestión se tiende a citar sólo los ensayos «positivos» (en los que se ha demostrado algún efecto beneficioso asociado a la reducción del colesterol), pero no los «negativos»: hasta la actualidad se conocen 22 ensayos clínicos sobre reducción del colesterol y morbimortalidad cardiovascular; su revisión conjunta indica que la reducción del colesterol no modifica ni la mortalidad global ni la debida a cardiopatía isquémica. Sin embargo, las revisiones citan mucho más los ensayos «positivos» que los «negativos».⁸

Además, hasta ahora los estudios se han realizado casi exclusivamente en hombres y en grupos de mediana edad, de forma que los resultados (aunque fueran positivos) serían poco extrapolables a toda la población. De todo ello se desprende que se deberían conocer mejor las consecuencias clínicas de la disminución de las lipoproteínas LDLy del aumento de las HDL en plasma en personas sin antecedentes.

Reducción del colesterol y muerte violenta

Con este debate como telón de fondo, en los últimos años ha habido un par de circunstancias que pueden modificar la actitud en relación con la reducción del colesterol.

En 1990 se publicó un metaanálisis sobre los resultados de diversos ensayos clínicos sobre el uso de hipolipemiantes en la prevención primaria de la cardiopatía coronaria.⁴ Su hallazgo más importante fue que la disminución del colesterol no producía ninguna modificación de la mortalidad total porque parecía que lo que se modificaba era la causa de muerte: se reducía la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (en 28 defunciones por 100.000 personas tratadas y año) pero aumentaba la causada por muertes violentas y suicidio (en 29 defunciones por 100.000 personas y año) (véase la tabla 1).

Poco después de la publicación de este metaanálisis se publicaron los resultados de un nuevo ensayo clínico que investigaba los efectos a largo plazo de la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares —con dieta, antihipertensivos y clofibrato o probucol— en hombres de mediana edad. Una vez más se registró un incremento del número de muertes violentas en el grupo de intervención (13 de 612 tratados en comparación con 1 de 610 no tratados).⁹ Se ha propuesto que en futuros estudios sobre mortalidad en relación con el colesterol se añadan nuevas variables, como la evaluación de la depresión, la autoestima y la dependencia, con escalas validadas. Además, aunque no se conozca bien el mecanismo de este efecto, por el momento debe considerarse que la reducción del colesterol se asocia a un incremento de la mortalidad por violencia.¹⁰

Otros efectos indeseables de los hipolipemiantes

Las **resinas de intercambio iónico** no se absorben, por lo que la mayor parte de sus efectos indeseables son gastrointestinales. Algunas series describen constipación casi en la mitad de los usuarios y también anorexia, náuseas, pirosis y meteorismo en proporciones significativas de enfermos. Más raramente se han descrito trastornos electrolíticos —como acidosis hipoclorémica—, que se deben a su mecanismo de acción (intercambio iónico). Por la misma razón, también se han descrito déficits de algunas vitaminas liposolubles, que pueden desencadenar hemorragias (por déficit de vitamina K) y osteoporosis y osteomalacia (por déficit de vitamina D).³

Las reacciones adversas más frecuentes de los **derivados del ácido fibríco** también son gastrointestinales: dispepsia, meteorismo y diarrea. También se han descrito retención de líquidos, impotencia, aumento pasajero de transaminasas y un «síndrome muscular» —más frecuente en pacientes nefróticos— que consiste en mialgia, debilidad, malestar general y aumento de la concentración plasmática de CPK.¹¹

Los **inhibidores de la HMG-CoA reductasa** pueden producir reacciones miopáticas (mialgia, rabdomiolisis, aumento de la CPK) —más frecuentes cuando se administran juntamente con gemfibrocil o niacina—;¹¹ parece que se deben a un mecanismo de toxicidad directa. Dado que se trata de fármacos con una experiencia de uso relativamente limitada, no se puede conocer completamente su perfil de efectos indeseables. De todas formas, hasta el momento se han registrado aumento de las transaminasas, cefalea, vértigo, sintomatología digestiva —dolor, constipación o diarrea que puede obligar a interrumpir el tratamiento—, disminución del tiempo de sueño, depresión y proteinuria.

Efectos indeseables notificados con la tarjeta amarilla

Hemos recibido 407 notificaciones de reacciones adversas en las que se ha implicado un hipolipemiante como fármaco causal. Un 80% se originaron en la atención primaria. Un 67% de los enfermos (272) fueron mujeres y la media de edad de los pacientes afectados ha sido de 58,5 años (DE=12,3). Cada paciente había tomado una media de 1,7 fármacos (DE=1,3).

Un 80% de las notificaciones (326) describe reacciones leves; el resto corresponde a reacciones de gravedad moderada (73; 18%) o grave (8; 2%). La proporción de reacciones leves es más elevada en las notificaciones referentes a lovastatina que en las referentes a gemfibrocil o a bezafibrato, pero no se puede afirmar que la gravedad de los efectos indeseables sea distinta para cada producto.

En la tabla 2 se puede ver la distribución de las 769 reacciones descritas en estas notificaciones, según los órganos y sistemas afectados y según el grupo farmacológico. En general, el patrón de reacciones adversas notificadas para cada principio activo es similar al descrito en series más amplias. Al comparar los derivados del ácido fibríco con las estatinas llaman la atención algunas diferencias. Aunque el número de notificaciones es limitado, hay más reacciones cutáneas y hepáticas con los fibratos, y más reacciones de sistema nervioso, músculoes-

queléticas y cardiovasculares con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. De hecho, el segundo órgano más afectado por este último grupo de fármacos es el sistema nervioso y las reacciones de este tipo más notificadas son cefalea, mareos, parestesias y temblor.

Cuarenta y cinco notificaciones (11,1 % del total) describían alguna reacción no conocida en el momento de la notificación y 46 más (11,3%) describían reacciones para las que había pocos casos conocido. A continuación detallamos alguna de estas señales.

Se han notificado 4 casos de impotencia atribuida a *gemfibrocil*, un efecto indeseable descrito para el clofibrato pero menos conocido para este fármaco.

Con el *bezafibrato* se han descrito alteraciones de la visión (4) y alteraciones del sueño (6).

Respecto a la *lovastatina*, hay que citar una notificación de amnesia de 4 días de duración en un hombre de 90 años que sólo había tomado este fármaco, así como un caso de ginecomastia en un paciente de 58 años sin otro posible factor etiológico que pudiera explicar la reacción.

Hemos recibido pocas notificaciones sobre *simvastatina* (9): entre ellas hay un caso de alteración del sueño, una reacción ya descrita para la *lovastatina*, pero menos conocida para este nuevo derivado).

Hasta ahora no se ha recibido ninguna notificación referente a *pravastatina*.

Tabla 2.- Reacciones adversas de los hipolipemiantes notificadas con la tarjeta amarilla.

órgano/ sistema	fármacos							
	fibratos		«estatinas» ^a		resinas		probucol	
	n	%	n	%	n	%	n	%
digestivo	133	(29,7)	58	(32,4)	44	(80,1)	6	(33,2)
piel y faneras	96	(21,5)	14	(7,8)	2	(3,6)	2	(11,1)
hígado	46	(10,3)	3	(1,7)	—		3	(16,7)
sist. nerv. central y periférico	38	(8,5)	29	(16,2)	2	(3,6)	—	
generales	30	(6,7)	17	(9,4)	6	(10,9)	3	(16,7)
musculoesqueléticas	28	(6,3)	19	(10,6)	—		1	(5,6)
psiquiátricas	16	(3,6)	12	(6,7)	—		—	
metabólicas	16	(3,6)	8	(4,5)	—		1	(5,6)
hematológicas	16	(3,6)	1	(0,6)	—		2	(11,1)
sistema nervioso autónomo	11	(2,5)	4	(2,2)	—		—	
órganos de los sentidos	7	(1,6)	3	(1,7)	—		—	
urinario	6	(1,3)	1	(0,6)	1	(1,8)	—	
respiratorio	2	(0,4)	—		—		—	
cardiovascular	1	(0,2)	10	(5,6)	—		—	
reproductor	1	(0,2)	—		—		—	
totales	447	(100)	179	(100)	55	(100)	18	(100)

^a Lovastatina, pravastatina y simvastatina

La decisión de tratar a cada paciente

La comercialización de un nuevo grupo de hipolipemiantes ha incrementado aún más las presiones comerciales en torno al «problema» del colesterol. Así, la colestiramina y el colestipol serían los únicos fármacos recomendados en niños, el gemfibrocil podría ser una buena opción para los enfermos con hipertrigliceridemia o con anomalías lipídicas combinadas y se ha sugerido el uso de lovastatina para los pacientes con niveles de colesterol más elevados. De todas formas, ésta es la teoría, pero la práctica es otra. Es frecuente la prescripción de fármacos hipolipemiantes a personas con niveles sólo ligeramente elevados de colesterol y sin otros factores de riesgo. También es frecuente que se invite al médico a prescribir estos productos sin hacer referencia a la posible mejora de otros factores de riesgo (hábito de fumar, dieta, consumo excesivo de alcohol, sedentarismo, hipertensión). Esta orientación tan agresiva sobre la prevención primaria en individuos con un riesgo bajo hace pensar en la muy discutible voluntad de los fabricantes de convertir en enfermos a una proporción importante de personas sanas.¹²

La elección del fármaco debería basarse en el trastorno lipídico a tratar, el patrón lipídico distorsionado y la eficacia de cada producto en cada trastorno; pero también se debería valorar la experiencia de uso de cada fármaco y la existencia de amplios ensayos clínicos de una duración adecuada, que permitan conocer mejor la seguridad a largo plazo de cada uno de ellos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los modestos resultados de los ensayos clínicos se obtuvieron en un ambiente cuidadosamente preparado, con pacientes y médicos muy motivados, con consejo dietético especializado y de forma gratuita. Es difícil predecir que estos resultados se puedan reproducir en la práctica clínica convencional.¹³ Además, datos recientes sugieren que la relación entre niveles séricos de colesterol y tasa de mortalidad podría ser más compleja de lo que se había creído previamente.^{14,15}

Los expertos en dietética aseguran que con una vida sana se puede lograr una reducción de las cifras de lipoproteínas LDL: alguna adecuación de la dieta y una sensible modificación de ciertos hábitos como el de fumar, consumo excesivo de alcohol, ejercicio moderado y mantenimiento del peso ideal. De hecho, los dietetistas argumentan que muchas personas con una concentración

plasmática de colesterol superior a la deseada responden a la dieta y que una buena dieta no sólo reduce el colesterol, sino que equilibra el peso corporal y disminuye la tensión arterial, dos factores que también mejoran el pronóstico de la enfermedad coronaria. Según este punto de vista, los fármacos se pueden evitar totalmente o utilizarse como suplementos en los pocos casos en los que una dieta bien diseñada no sea satisfactoria.

Para los pacientes con niveles elevados de colesterol (>300 mg/100 ml), sobre todo si presentan otros factores de riesgo, la decisión de tratar o de no tratar puede ser bastante fácil; no obstante, con cifras más bajas y menos factores de riesgo la actitud a seguir en la mayoría de los casos puede que no sea la prescripción de un hipocolesterolemiante. Hay que explicar a los pacientes que las opiniones sobre la necesidad de disminuir las cifras de colesterol son muy diversas y que el tratamiento no está desprovisto de incomodidades, de efectos indeseables ni de coste.

Conclusiones

La presión comercial ejercida por los fabricantes de medicamentos para la reducción de los lípidos plasmáticos, especialmente de los más nuevos, así como la utilidad que parece tener la modificación de ciertos hábitos —como la dieta, el hábito de fumar, el consumo inmoderado de alcohol o el ejercicio moderado—, obligan a hacer un detenido estudio de cada paciente antes de decidir si se debe prescribir o no un fármaco hipocolesterolemiante. Además, las dudas surgidas recientemente sobre los beneficios inicialmente esperados de la disminución del colesterol y sobre la seguridad de estos productos deberán limitar su uso a los pacientes con niveles de colesterol más elevados y con otros factores de riesgo cardiovascular asociados.

La tarjeta amarilla permite conocer el perfil de reacciones adversas de los fármacos de reciente comercialización. Para los nuevos hipolipemiantes, hemos podido identificar algunos efectos indeseables que no habían sido descritos o de los que se tenía un conocimiento escaso o nulo. La notificación de nuevos casos permitirá consolidar estas señales y valorar si hay diferencias en la gravedad de los efectos producidos por cada preparado.

Referencias

1. Steinberg D, Witztum JL. *JAMA* 1990; 264:3047-52.
2. Dukes G, Helsing E. En: *Side effects of drugs, Annual 14*. dir por MNG Dukes y 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. En: *Meyler's side effects of drugs*, dir por MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1988:378-9.
12. Anónimo. *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 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.500 ptas; extranjero 15 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.