

# Hipercolesterolemia: Tratamiento con fármacos no estatinicos

AUTOR: DR. RICARDO BARCIA.

6° Cátedra de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

Basado en el 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline Panel.

Los fármacos no estatinicos son considerados para la ↓ del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) por hipercolesterolemia cuando las estatinas están contraindicadas, cuando no se toleran (E/IIa) o cuando la respuesta es insuficiente (C/IIb).

## Sin embargo:

- No hay datos sólidos basados en ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) que sustenten que la adición de fármacos no estatinicos al tratamiento con estatinas genere una mayor ↓ del riesgo de ECVA.
- No hay ECCA que demuestren ↓ del riesgo de ECVA con fármacos no estatinicos en pacientes que no toleran estatinas.

(Grados de recomendación NHLBI: A: fuerte, B: moderada, C: débil, D: contraindicación, E: opinión de expertos, N: no recomendación / ACC-AHA COR: I: debería hacerse, IIa: es razonable hacerlo, IIb: puede ser considerado, III: sin beneficio o con riesgo)

Las estatinas, niacina y ezetimiba están contraindicados en embarazo y lactancia.

## A. NIACINA (ÁCIDO NICOTÍNICO)

**Beneficios:** ↓ 10% colesterol total, ↓ lipoproteínas de baja densidad (LDL), ↑ lipoproteínas de alta densidad (HDL) y ↓ 27% triglicéridos. No ↓ riesgo de ECVA.

**Efectos adversos (EA) frecuentes:** reacciones cutáneas severas (eritema, prurito, acantosis nigricans), fibrilación auricular (FA), eventos gastrointestinales (GI) (náuseas, dolor abdominal, anorexia, ↓ peso), ↑ ácido úrico, crisis gotosa, ↑ enzimas hepáticas (alanino aminotransferasas: ALT y aspartato aminotransferasa: AST), fosfatasa alcalina, hiperglucemia, ↑ creatin fosfoquinasa (CPK) ↑ homocisteína.

**Dosificación habitual:** comprimidos (comp) 500, 750 y 1.000 mg, 1-2/d.

### Recomendaciones:

1. Si se decide utilizar niacina: antes de iniciar el tratamiento, antes de ↑ dosificación y c/6 meses solicitar ALT, glucemia en ayunas o A1c y ácido úrico. (B/I)
  2. No utilizar niacina en las siguientes situaciones:
    - ↑ ALT o AST >2 veces el límite superior normal (LSN) (A/III riesgo)
    - Síntomas cutáneos persistentes y severos, hiperglucemia persistente, gota aguda, dolor abdominal o síntomas gastrointestinales inexplicados. (B/III riesgo)
    - FA de reciente inicio o ↓ peso (C/III riesgo)
  3. En aquellos pacientes con EA por niacinas, reevaluar riesgos y beneficios de ↓ riesgo de ECVA de este tratamiento antes de reiniciarlo. (E/I)
  4. Para ↓ EA cutáneos: (E/IIa)
    - Iniciar niacina en bajas dosis y ↓ en forma gradual en semanas.
    - Tomar la niacina con las comidas o premedicar con aspirina 325 mg 30 minutos antes para atenuar el rubor.
    - Si se utilizan niacina en preparaciones de liberación prolongada, ↑ dosificación desde 500 mg hasta un máximo de 2.000 mg en 4-8 semanas, con ↑ en períodos no menores a 1 semana.
- \* Si se utiliza niacina en preparaciones de liberación inmediata, iniciar con 100 mg 3 veces al día y ↑ progresivamente hasta un máximo de 3 g/d en 2-3 tomas.

## B. SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES (SAB)

Colestiramina

**Beneficios:** ↓ LDL 13%, con mínimos cambios de triglicéridos (pueden ↑) y de HDL. ↓ 19% el riesgo de ECVA.

**EA frecuentes:** GI (constipación, dolor abdominal, distensión, náuseas), ↓ adherencia.

**Dosificación habitual:** sobres de 1 g (854,4 mg de colestiramina) 1-6/d, mezclados con líquidos, con las comidas. Dosis máxima 24 g/d.

**Recomendaciones:**

1. No utilizar SAB en pacientes con triglicéridos  $\geq 300$  mg/dL o con hiperlipoproteínaemia tipo III, debido a que pueden presentarse ↑ severos de triglicéridos. Obtener panel lipídico antes del inicio del tratamiento con SAB, a los 3 meses del inicio y luego c/6-12 meses. (C/III riesgo)
2. Es razonable utilizar con precaución los SAB en personas con triglicéridos entre 250-299 mg/dL y obtener un panel lipídico en ayunas a las 4-6 semanas del inicio. Suspender SAB si los triglicéridos ↑ a  $>400$  mg/dL. (E/IIa)

## C. INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL

### Ezetimiba

**Beneficios:**

- Adicionado a estatinas (simvastatina): ↓ 6% LDL, ↑ HDL 14%, ↓ triglicéridos 23%. No ↓ el riesgo de ECVA en forma adicional a la ↓ de las estatinas. (Con posterioridad a la aparición de la guía, se demostró un pequeño beneficio en la ↓ riesgo de ECVA (2%), estadísticamente significativo, con la combinación simvastatina-ezetimiba vs. simvastatina sola).
- En forma aislada: no hay evidencia de su seguridad ni de su eficacia.

**EA frecuentes:** ↑ ALT y AST.

**Dosificación habitual:** comp 10 mg, 1/d, usualmente asociado con estatina.

**Recomendaciones:** Determinar AST-ALT antes de iniciar el tratamiento con ezetimiba.

Cuando se asocia con una estatina, controlar periódicamente AST-ALT y suspender si se produce ↑ ALT  $>3$  el LSN. (C/IIa)

## D. FIBRATOS

### Gemfibrozil

**Beneficios:** ↓ LDL hasta 10% y triglicéridos 31-43%, ↑ HDL 6-10%. ↓ 37% el riesgo de ECVA.

**EA frecuentes:** ↑ riesgo de cáncer de piel, síntomas GI.

**Dosificación habitual:** comp 900 mg 1/d (previo a cena) o comp 600 mg 2/d (antes de comidas)

### Fenofibrato

**Beneficios:** ↓ modesta de LDL, ↑ modesto de HDL, ↓ marcada de triglicéridos. ↓ 1a del riesgo de ECVA, sin ↓ 2ª de ECVA. No produce ↓ adicional del riesgo de ECVA cuando se adiciona a estatinas.

**EA frecuentes:** ↑ riesgo de pancreatitis, embolia pulmonar y ↑ creatinina. Asociado con simvastatina, produce ↑ de ALT y de creatinina y, en mujeres con diabetes mellitus bien controlada, ↑ riesgo de ECVA.

**Dosificación habitual:** comp 100 mg 1-3/d, cápsulas 160 mg 1-2/d, repartidos entre las comidas.

**Recomendaciones:**

1. No utilizar gemfibrozil en pacientes tratados con estatinas por ↑ riesgo de síntomas musculares y de rabdomiólisis (B/III: riesgo)
  2. Con dosis bajas o medias de estatinas puede considerarse el empleo de fenofibrato, si se justifica para ↓ riesgo de ECVA o para ↓ triglicéridos si estos son  $>500$  mg/dL, de acuerdo a los potenciales EA (E/IIb)
  3. Evaluar función renal antes de indicar fenofibrato, repetirlo dentro de los 3 meses y luego c/6 meses. Calcular la función renal en base a la creatinina plasmática: (B/III riesgo)
- No utilizar fenofibrato con volumen de filtrado glomerular (VFG)  $<30$  mL/min / 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal.
  - Con VFG 30-59 mL/min, la dosis de fenofibrato no debe exceder 54 mg/d
  - Si durante el tratamiento con fenofibrato el VFG ↓ a  $<30$  mL/min en forma persistente, suspenderlo.

## E. OMEGA 3

### Ácido eicosapentaenoico (EPA):

**Beneficios:** No ↓ LDL, modesta ↓ triglicéridos (5%), ↓ riesgo de ECVA 19% (en estudios pequeños)

**EA frecuentes:** GI, cutáneos, hemorragias y ↑ AST/ALT.

**Dosificación habitual:** cap 1 g con EPA + ácido docosahexanoico (DHA) 1-2/d; cap de 1 g de DHA 1/d.

**Recomendaciones:** Si se utiliza EPA o DHA para el tratamiento de hipertrigliceridemia severa ( $>500$  mg/dL), es razonable evaluar al paciente por síntomas GI, cambios dermatológicos o sangrado. (C/IIa)

**Bibliografía:** Stone NJ, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. J Am Coll Cardiol. 2014;63 (25 Pt B):2889-934. Stone NJ, et al. 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline Panel. Ann Intern Med. 2014;160:339-43. Cannon EP. Ezetimibe added to statin therapy after coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-97.