

La terapia combinada en el manejo de las dislipemias

Adalberto Serrano Cumplido

Médico de familia. Centro de Salud Repélega. Portugalete (Vizcaya)

INTRODUCCIÓN

El paciente diagnosticado de diabetes mellitus (DM) es un paciente de alto riesgo cardiovascular, independientemente de considerarlo o no como «equivalente coronario».

La mayoría de las guías, emanadas de las diferentes sociedades científicas, equiparan el abordaje lipídico en el paciente diabético al del paciente en prevención secundaria.

Junto a ello, en el paciente con DM tipo 2 se suelen asociar una serie de factores que hacen que su riesgo cardiovascular se incremente¹ y, con su evolución en el tiempo, llegue incluso a superar el riesgo del paciente que ha sufrido un infarto de miocardio².

En el paciente diabético, la resistencia a la insulina provoca una serie de modificaciones lipídicas que han dado en denominarse «dislipemia diabética» o «dislipemia aterogénica». Viene definida por la existencia de triglicéridos elevados, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo y un fenotipo tipo B de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que se caracterizan por ser pequeñas y densas, lo que conlleva una mayor aterogenicidad.

Sin embargo, en la práctica habitual, se reconoce un gran porcentaje de pacientes con DM tipo 2 que se caracterizan por cifras elevadas de colesterol LDL que de alguna manera enmascara esa dislipemia diabética, pero persistiendo, en el fondo, ese fenotipo tipo B de las lipopartículas de LDL.

Tras descartar la existencia de una dislipemia primaria o secundaria de otro origen, iniciaremos el tratamiento oportuno, que siempre será un tratamiento combinado que ha de anular el correcto tratamiento dietético, la práctica del ejercicio físico adecuado y el complemento del tratamiento farmacológico, que, en la práctica totalidad de los casos, se hará imprescindible.

ABORDAJE DE LA DISLIPEMIA EN EL PACIENTE DIABÉTICO

El primer escalón en el abordaje del paciente será la detenida, correcta y accesible explicación de la enfermedad y de su situación clínica concreta, su riesgo, la necesidad de iniciar el tratamiento y los objetivos que esperamos alcanzar. Esto le hará corresponsabilizarse, con lo que conseguiremos un mejor cumplimiento por su parte y un mejor control tanto de la glucemia como de los factores de riesgo.

El tratamiento dietético es un aspecto fundamental que nos debe acompañar a lo largo de toda la evolución del paciente. Una dieta equilibrada en la composición de los ácidos grasos y baja en colesterol puede conseguir disminuciones de 30 mg/dl en los niveles de colesterol total.

A esto hay que añadir la práctica de ejercicio físico de forma regular, adaptado a las condiciones del paciente y, si fuera posible, incluido en sus actividades diarias.

Se recomienda mantener estas circunstancias durante, al menos, tres meses antes del inicio del tratamiento farmacológico, aunque, en la mayoría de los casos, será preciso instaurarlo desde el mismo momento del diagnóstico.

OBJETIVOS EN EL PERFIL LIPÍDICO EN EL PACIENTE DIABÉTICO

Todas las guías marcan el colesterol LDL como el primer objetivo que se ha de conseguir, aunque discrepen a la hora de marcar el nivel por debajo del cual debiéramos situar al paciente (tabla 1).

El ATP III (Adult Treatment Panel III) recomienda como segundo objetivo el colesterol no-HDL en aquellos casos en los que no sea posible calcular los niveles de colesterol LDL o tras la consecución de los objetivos de colesterol LDL.

Tabla 1: Objetivos en el perfil lipídico del paciente diabético según diferentes guías

Guías de referencia	LDL (mg/dl)					Colesterol no-HDL (mg/dl)	HDL		TG
	< 100	< 70	< 77	↓ 30-40%	↓ ≥ 50%		♂	♀	
							> 40	> 50	< 150
ADA 2010	✓		1*				✓	✓	✓
ATP III	✓	Opcional				< 130 Opcional < 100			
Guías canadienses			✓		1*	< 130			

* En los casos en los que con el tratamiento no se puedan alcanzar los objetivos de colesterol LDL, se intentará reducir al menos en el 30-40% los valores basales de colesterol LDL, según la ADA, o en el 50% según las guías canadienses.

Modificado de referencias 3-5.

ADA: American Diabetes Association; ATP III: Adult Treatment Panel III; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos.

colesterol no-HDL lo alcanzaríamos reduciendo más el colesterol LDL, los triglicéridos o elevando los niveles de colesterol HDL.

La Lp(a), parámetro lipídico que ha mostrado su carácter aterogénico, se encuentra elevada en los pacientes con DM tipo 2, pero no en los afectados de DM tipo 1. Recientemente el panel de consenso de la Sociedad Europea de Aterosclerosis recomienda medir los niveles de Lp(a) en los pacientes de moderado y alto riesgo, corrigiendo los niveles por encima de 50 mg/dl⁶.

OBJETIVO DE COLESTEROL LDL

Puesto que la evidencia nos ha ido marcando objetivos de colesterol LDL cada vez más estrictos, nos vemos en la necesidad de emplear fármacos más eficaces, así como combinaciones de varios fármacos hipolipemiantes (tabla 2).

Salvo en los casos en los que el paciente diabético presente cifras muy elevadas de triglicéridos en los que el tratamien-

to de inicio sería un fibrato, la ADA (American Diabetes Association) recomienda iniciar tratamiento con estatina.

A pesar del tratamiento con estatinas, el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos marcados está lejos de lo deseable. En el estudio CEPHEUS (Centralized Pro-European Survey on the Under-Treatment of Hypercholesterolaemia)¹², se observó que sólo el 48% de los pacientes diabéticos estaban en objetivos de colesterol LDL, frente al 60,2% de los pacientes no diabéticos. A pesar de ello, sólo en el 4,3% de los pacientes se había optado por emplear una combinación farmacológica.

Existen algunas circunstancias que debieran inclinarnos por la combinación farmacológica (tabla 3).

Se conoce que aquellos pacientes que hiperabsorben colesterol en el intestino y son tratados con estatina no alcanzan los beneficios logrados en los no hiperabsorbedores. Así, en el grupo de pacientes hiperabsorbedores tratados con simvastatina en el estudio 4S se incrementaron los eventos coronarios respecto al grupo placebo.

Tabla 2: Efecto de la combinación de fármacos hipolipemiantes sobre diferentes parámetros lipídicos

Combinaciones	Parámetros lipídicos		
	↓ Colesterol LDL (%)	↑ Colesterol HDL (%)	↓ Triglicéridos (%)
Estatina + ezetimiba	37,7-63,5	7,5-8,1	17,6-35
Estatina + fenofibrato	11,7-42,2	6,5-11,7	22,6-47,1
Estatina + niacina	35,7-42	24-35,6	39,3-46

Adaptado de referencias 7-11.

LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 3: Indicaciones de combinaciones farmacológicas en el control de la dislipemia

- Cuando el empleo de la estatina, adecuada y en su máxima dosis aprobada, no alcance el objetivo de colesterol LDL
- Cuando el paciente no tolere la dosis necesaria de la estatina, por la aparición de efectos secundarios, y sea preciso volver a la dosis máxima tolerada
- Cuando, por partir de niveles basales de colesterol LDL muy elevados, se prevea que la estatina por sí sola no conseguiría alcanzar los objetivos
- En aquellos pacientes en los que la respuesta a la estatina sea inferior a la esperada, a pesar del buen cumplimiento, haciéndonos sospechar que estamos ante un paciente hiporrespondedor a las estatinas
- En los pacientes en los que, además del colesterol LDL, sea preciso abordar otros objetivos lipídicos como el colesterol HDL, los triglicéridos o Lp(a)

LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

Dos fármacos podremos asociar a la estatina para alcanzar el objetivo de colesterol LDL: las resinas de intercambio iónico y la ezetimiba.

Las resinas de intercambio iónico muestran dificultades en su uso por los efectos secundarios que provocan, su mala tolerancia y por la necesidad de separar su toma de la de otros fármacos. No hay que olvidar que el paciente diabético va a tener un tratamiento plurifarmacológico.

La ezetimiba, que actúa inhibiendo la absorción intestinal de los esteroides a través de su interacción con la proteína NPC1L1, ha mostrado el beneficio en la consecución de los objetivos de colesterol LDL cuando se asocia a la estatina.

En este sentido, la combinación de estatina y ezetimiba se ha mostrado más eficaz que el empleo de estatinas de gran eficacia en la consecución del objetivo de colesterol LDL. El estudio IN-CROSS¹³ incluyó pacientes de alto riesgo a fin de testar el efecto de la combinación ezetimiba/simvastatina frente a una estatina en monoterapia. Se observó que inhibiendo la absorción y la síntesis de colesterol de una forma combinada se lograban mayores descensos del colesterol LDL tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos; el beneficio era superior en el subgrupo de pacientes diabéticos.

En el mercado existen comercializados alimentos funcionales que son empleados en el descenso del colesterol. Existe evidencia de que la combinación de estanoles vegetales

con la estatina provoca una reducción extra del 17% en el colesterol LDL respecto al alcanzado con el empleo de la estatina en monoterapia, sin que aparezcan efectos secundarios.

OBJETIVO DE COLESTEROL NO-HDL

Una vez conseguido el objetivo de colesterol LDL, el ATP III aconseja alcanzar el objetivo de colesterol no-HDL. En su logro claramente está comprendido el alcanzar niveles más elevados de colesterol HDL y/o disminuciones de triglicéridos, dos acciones que recoge la ADA como objetivo de colesterol HDL por encima de 40 mg/dl en los varones o de 50 mg/dl en las mujeres, y triglicéridos por debajo de 150 mg/dl. Todos estos objetivos se han definido de una manera arbitraria, por no existir estudios que delimiten claramente el objetivo que se debe alcanzar.

Existe cierta incertidumbre ante el beneficio que podemos lograr alcanzando el objetivo de colesterol HDL o de triglicéridos, en parte debido a que los fármacos de los que disponemos actúan mejorando ambos parámetros a la vez.

En el momento actual parece que, una vez alcanzado el objetivo de colesterol LDL, en el intento de reducir el riesgo residual el mayor beneficio viene dado por las elevaciones conseguidas en los niveles de colesterol HDL, si es que estuvieran bajos, y que el descenso de los triglicéridos tiene una menor repercusión¹⁴.

Los fármacos que nos facilitan estos nuevos objetivos y que pueden ser asociados a la estatina en curso serán los fibratos, el ácido nicotínico y los omega-3. Inclinarsé por uno u otro dependerá del paciente, el tipo de dislipemia y la práctica que tengamos en su manejo.

Los fibratos poseen mayor efecto en el descenso de triglicéridos y son de elección en monoterapia cuando el paciente presente una hipertrigliceridemia grave³. Cuando precisemos asociar fibratos a la estatina, el fibrato de elección es el fenofibrato, puesto que el gemfibrocilo asociado a la estatina incrementa el riesgo de rhabdomiolisis.

Aunque en los estudios en los que se ha asociado fibrato a la estatina en curso no se han obtenido claros beneficios, sí se han observado cuando el subgrupo estudiado era el de pacientes con triglicéridos elevados y colesterol HDL bajo. En el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹⁵, en el que se incluyeron 5.518 pacientes con DM tipo 2 en tratamiento con simvastatina, se procedió a añadir fenofibrato o placebo de forma aleatorizada. Los resultados mostraron una disminución del obje-

tivo primario (primer evento de infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal o muerte de causa cardiovascular) en el grupo de pacientes con cifras de triglicéridos ≥ 204 mg/dl y colesterol HDL ≤ 34 mg/dl, sin que se obtuviera beneficio en el conjunto del estudio.

El ácido nicotínico, asociado a la estatina, puede conseguir un importante descenso en los niveles de triglicéridos, un moderado descenso en el colesterol LDL, y es el fármaco que mayores incrementos en el colesterol HDL puede conseguir. Además, es el fármaco indicado cuando se planteen descensos de la Lp(a). Se ha testado como triple terapia aso-

ciado a la combinación estatina-ezetimiba. De esta manera, la combinación simvastatina (20 mg/día), ezetimiba (10 mg/día) y niacina (2 g/día) consiguió disminuciones del 54% en el colesterol LDL, del 44,5% en los niveles de triglicéridos, con incrementos del 30,5% en el colesterol HDL.

Los omega-3, indicados en el descenso de triglicéridos, pueden ser asociados a otros fármacos o combinaciones hipolipemiantes. La dosis terapéutica es de 3 a 4 g/día, sin olvidar que tienen reconocida una serie de efectos beneficiosos en dosis más bajas. El descenso de triglicéridos conseguido oscilará entre el 30% y el 45% en función de los niveles de partida.

BIBLIOGRAFÍA

- Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006; 29:391-7.
- Dagenais GR, St-Pierre A, Gilbert P, Lamarche B, Després JP, Bernard PM, et al. Comparison of prognosis for men with type 2 diabetes mellitus and men with cardiovascular disease. *CMAJ* 2009;180(1):40-7.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes Care* 2010;33(suppl 1):S11-61.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult-2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25(10):567-79.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.
- Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, Kallend D, Smith K. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:137-51.
- Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717-28.
- Ballantyne CM, Schiebinger R, Cain V. Randomized Comparison of Rosuvastatin Plus Ezetimibe Versus Simvastatin Plus Ezetimibe: Results of the GRAVITY Study. Poster 1019-98. Presented at American College of Cardiology 59th Annual Scientific Sessions; Atlanta; March 13-16, 2010.
- Capuzzi DM, Morgan JM, Carcy CM, Intenzo G, Tulenko T, Kearney D, et al. Rosuvastatin alone or with extended-release niacin: a new therapeutic option for patients with combined hyperlipidemia. *Prev Cardiol* 2004;7:176-81.
- Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol* 2010;106:787-92.
- Hermans MP, Castro Cabezas M, Strandberg T, Ferrières J, Feely J, Elisaf M, et al. Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries. *Curr Med Res Opin* 2010;26:445-54.
- Farnier M, Aversa M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemia patients inadequately controlled with prior statin monotherapy. The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009;63(4):547-59.
- Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol* 2010;106:757-63.
- ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.