

NUEVAS DIRECCIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA

José G. Jiménez Montero *
Marco A. Vargas Picado
Marlen Roselló Araya
Erick Mora Morales

RESUMEN

En ocho pacientes (1 varón y 7 mujeres con edades promedio \pm error estándar) de 52.2 ± 4.2 años, peso de 56.3 ± 2.7 Kg y colesterol sérico total en 333.8 ± 32.8 se estudió el efecto de diversas modalidades de tratamiento hipocolesterolemizante. Seis pacientes recibieron colestiramina 8 (8 a 12 gramos por día) por 12 semanas. El colesterol sérico total cambió de 340.6 ± 34 a 277.8 ± 29 mg/dl ($p=0.02$); los triglicéridos de 198.0 ± 34 a 256.8 ± 73.1 mg/dl ($p=0.44$). El colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) fue de 39.2 ± 4.3 y 42.0 ± 3.1 mg/dl antes y después del tratamiento con colestiramina, respectivamente. Después de un período de 8 semanas sin tratamiento con colestiramina, los 8 pacientes recibieron lovastatina durante 12 semanas (dosis 20 a 80 mg por día). Al final de este período, la concentración de colesterol sérico total de triglicéridos y de colesterol HDL, fue respectivamente, 215.0 ± 13.0 ; 176.6 ± 20.2 y 47.2 ± 3.2 mg/dl. Cuatro pacientes en los que durante la terapia con lovastatina la concentración de colesterol sérico total se mantuvo sobre 200 mg/dl, recibieron la combinación de colestiramina (8 a 12 gramos) con lovastatina única dosis de 20 mg/día durante cuatro semanas más. Con la terapia combinada se mantuvo la re-

SUMMARY

The effect of different modalities of hypocholesterolemic treatment was studied in eight patients (1 male and 7 females) ages (mean \pm SEM) 52.2 ± 4.2 years, weight 56.3 ± 2.7 Kg and total serum cholesterol concentration of 333.8 ± 32.8 mg/dl. Six patients to receive cholestyramine (8 to 12 grams per day) for 12 weeks. Total serum cholesterol changed from 340.6 ± 34 to 277.8 ± 29 mg/dl ($p=0.02$); triglycerides from 198.0 ± 34 to 256.8 ± 73.1 mg/dl ($p=0.44$). High density lipoprotein (HDL) cholesterol concentration was 39.2 ± 4.3 and 42.0 ± 3.1 mg/dl before and after cholestyramine therapy, respectively. After a 8 week period without cholestyramine, 8 patients received lovastatin during 12 weeks (20 to 80 mg/ per day). At the end of this period total serum cholesterol, triglyceride and HDL cholesterol concentrations were, respectively, 215.0 ± 13.0 ; 176.6 ± 20.2 y 47.2 ± 3.2 mg/dl. Four patients did not achieve total serum cholesterol concentrations below 200 mg/dl during lovastatine therapy. These patients were treated with a combination of cholestyramine (8 to 12 grams) and 20 mg lovastatine per day for four additional weeks. Combined therapy maintained the reduction in total serum cholesterol concentration using lower doses of lovastatine. During cholestyramine therapy three patients had flatulence and constipation and while taking

* Unidad de Bioquímica y Nutrición del Instituto Costarricense de Enseñanza Investigación y Salud

ducción en la concentración de colesterol sérico total usando dosis menores de lovastatina. Durante la terapia con colestiramina tres pacientes presentaron flatulencia y constipación y durante la terapia con lovastatina un paciente presentó cefalea transitoria.

En conclusión el estudio demuestra la eficacia de ambos agentes para reducir el perfil de lípidos y lipoproteínas. Sin embargo, el tratamiento con lovastatina fue más efectivo y produjo cambios más favorables en el perfil de las lipoproteínas aterogénicas. Con la terapia combinada se obtuvieron resultados similares aún cuando se usó la lovastatina a dosis de 20 mg por día. Se sugiere que esta modalidad de intervención farmacológica puede ser recomendada en los pacientes con hipercolesterolemias severas.

lovastatine on had mild and transit headache.

In conclusion this study demonstrate the efficacy of both hypocholesterolemic agents in lowering abnormal lipids and lipoprotein concentrations. However, lovastatine therapy was more effective and produced a more favorable change in atherogenic lipid profile. Combined therapy produced comparable results with those obtained with lovastatine alone and this suggested that this pharmacologic intervention is advisable for those patients with severe hypocholesterolemia.

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo coronario (1,2,3) especialmente cuando la elevación del colesterol se debe a aumentos en los niveles de colesterol en las lipoproteínas de baja densidad del colesterol (colesterol LDL). El papel de la hipercolesterolemia como factor de riesgo se apoya en el hecho de que en pacientes con hipercolesterolemia primaria, la disminución en la concentración sérica del colesterol LDL, reduce significativamente la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria (4,5,6,7).

Estudios previos realizados en nuestro laboratorio (8,9) demuestran que la intervención nutricional, primera línea de tratamiento en las hiperlipoproteinemias (4,10) produce reducciones de hasta 26% en la concentración sérica del colesterol total y del colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria. Sin embargo, a pesar de un adecuado control en la dieta, aproximadamente el 50% de los pacientes no responden satisfactoriamente a esta terapia (9).

En los casos en que la respuesta al control nutricional es insuficiente para reducir el riesgo

conferido por las concentraciones séricas anormalmente altas del colesterol LDL, se debe considerar la terapia farmacológica (10).

En el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia se emplean resinas de intercambio como la colestiramina, los derivados fibricos, ácido nicotínico (5, 10, 11) y recientemente los inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril Co A reductasa (lovastatina) (12). Este último agente, en especial, ha aumentado las posibilidades de tratar eficazmente a los pacientes con hipercolesterolemia que no responden adecuadamente a otros agentes hipocolesterolemiantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron ocho pacientes (1 varón, 7 mujeres) con colesterol sérico total de 333.8 ± 32.8 mg/dl, y triglicéridos de 236.5 ± 41 mg/dl. Ninguno tenía evidencia clínica ni electrocardiográfica de enfermedad coronaria. En todos los pacientes el hemograma, la función renal, tiroidea y hepática eran normales y ninguno era diabético. Dos pacientes eran hipertensas y recibían bloqueadores beta. Ningún paciente fumaba o había fumado en

el pasado. Un paciente hacía ejercicio aeróbico tres veces por semana, los restantes eran sedentarios.

Protocolo de estudio

A los pacientes se les realizó una historia clínica, examen físico completo, electrocardiograma de reposo, una radiografía de tórax y se les tomó una muestra de sangre venosa en ayunas de 12 horas para determinaciones séricas de lípidos y lipoproteínas.

Los pacientes recibieron instrucción nutricional (Etapa I de la dieta para reducir colesterol) según las recomendaciones establecidas en la Unidad de Bioquímica y Nutrición de INCIENSA (8). Después de un período de tres meses de terapia nutricional, seis pacientes recibieron colestiramina (dosis de 8 a 12 gramos por día, en dos o tres dosis) durante doce semanas. Los restantes dos pacientes tuvieron únicamente terapia nutricional.

En la siguiente etapa, los pacientes suspendieron la colestiramina durante ocho semanas. Este período de descanso tenía como finalidad reducir cualquier efecto residual de la colestiramina. Mientras tanto, todos los pacientes continuaron con la dieta hipocolesterolémica.

Durante las últimas cuatro semanas del período de descanso, los pacientes recibieron un placebo de lovastatina (tableta idéntica a la que contiene lovastatina). Al finalizar este período, los pacientes iniciaron con una tableta de 20 mg de lovastatina diariamente por 4 semanas a la hora de la cena. La dosis de lovastatina se duplicó cada cuatro semanas (dosis 40 hasta 80 mg) de acuerdo a la respuesta observada en el colesterol total y a la tolerabilidad de la droga durante un período de 8 semanas más. Los pacientes en los que se duplicó la dosis de lovastatina se administró en dos dosis, con el almuerzo y con la cena.

Finalmente, en aquellos pacientes (n=4) en que a pesar de dosis máximas de lovastatina (80 mg/día) mantenían concentraciones de colesterol por encima de 200 mg/dl recibieron la combinación de colestiramina (8 a 12 g) y lovastatina 20 mg diariamente por cuatro semanas más.

A todos se les tomó una muestra de sangre para determinaciones de lípidos y lipoproteínas al final de cada etapa. Durante el período en que recibieron lovastatina se les realizaron pruebas de función hepática cada mes.

Métodos de laboratorio

La determinación del colesterol total y de triglicéridos se realizó en suero fresco, como ha sido descrito previamente (13.,14). El colesterol HDL se midió en el sobrenadante después de precipitar las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (VLDL y LDL) con ácido fosfotúngstico manganeso (15). El colesterol LDL se calculó por medio de la fórmula de Friedewall (14). El coeficiente de variación para las determinaciones de colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL fue de 4, 6 y 4 por ciento, respectivamente.

Las comparaciones antes y después del control nutricional y farmacológicas se analizaron mediante la prueba de Student pareado. Para que las diferencias fueran consideradas como significativas el valor de "p" debería ser menor o igual a 0.05.

RESULTADOS

Las principales características clínicas de los pacientes se presentan en el Cuadro 1. Los pacientes redujeron de peso en la etapa inicial, pero luego lo mantuvieron a través del estudio. Después de la terapia nutricional el colesterol sérico disminuyó (promedio \pm error estándar) en 19.2 ± 1.2 mg/dl (5.3% de reducción, p=ns). No fue significativo el cambio en la concentración de triglicéridos.

En los seis pacientes que recibieron colestiramina se produjo una disminución del colesterol sérico total (340.6 ± 34 a 277.8 ± 29 mg/dl, p=0.02) correspondiendo a una reducción de cifras de colesterol de 202 y 211 mg/dl, respectivamente después del segundo mes de tratamiento. La concentración de triglicéridos fue de 198.0 ± 34 antes y de 256.8 mg/dl después del tratamiento con colestiramina. La concentración del colesterol HDL fue de 39.2 ± 4.3 y de 42.0 ± 3.1 mg/dl antes y después del tratamiento, respectivamente (p=ns).

CUADRO 1
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

	EDAD (años)	SEXO	PESO (Kg)	FENOTIPO	OTRA
I	56	F	68	I1b	obesidad
II	30	F	51.2	IIa	xantomas tendinosos
III	48	M	59	IIb	
IV	61	F	50.8	IIb	
V	68	F	50	IIb	aortoesclerosis
VI	61	F	50.1	IIa	
VII	51	F	53.8	IIa	xantelasmas, HTA
VIII	44	F	68	IIa	xantelasmas, HTA

X ± DE: EDAD = 52.5±4.2, PESO = 56.3±2.7
HTA = hipertensión arterial

El efecto de la lovastatina sobre la concentración de colesterol sérico total y del colesterol LDL se ilustra en la figura 1 y 2. Al inicio, la dosis de lovastatina fue de 20 mg por día en todos los pacientes. Esa dosis se mantuvo en dos pacientes que redujeron la concentración de colesterol sérico total a menos de 200 mg/dl y permaneció reducida durante el resto del estudio. Los restantes 6 pacientes recibieron, durante el segundo mes de tratamiento, 40 mg diarios de lovastatina. Como en 4 de ellos la concentración de colesterol permaneció sobre 200, la dosis de lovastatina se duplicó (80 mg/día) durante el tercer mes de tratamiento.

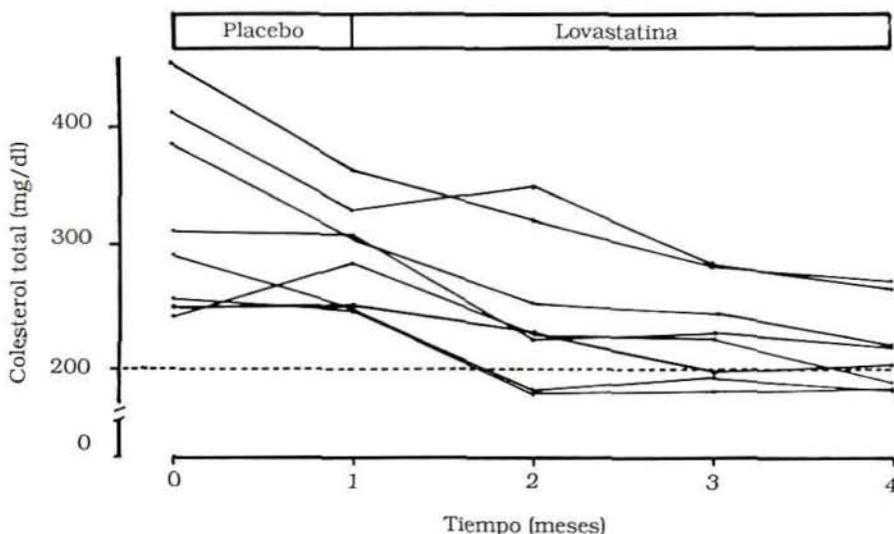


Figura 1
Cambio en la concentración de colesterol sérico total durante el tratamiento con lovastatina.

Los cambios en la concentración promedio de triglicéridos, colesterol HDL se ilustran en la figura 3 y 4.

La relación LDL-HDL colesterol cambió de 7.29 a 4.9 (p=0.11) durante el tratamiento con colestiramina y de 5.14 a 2.92=0.008) al final del período de tratamiento con lovastatina.

En el cuadro 2 se muestran los cambios porcentuales en la concentración de lípidos, lipoproteínas y la relación LDL/HDL colesterol.

Cuando se empleó la combinación de colestiramina con lovastatina (n=4), en tres pacientes la concentración de colesterol fue de 196, 264 y 229 mg/dl, valores que fueron ligeramente menores a cuando se usó únicamente lovastatina a dosis de 80 mg por día y sólo en un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigota (caso II) (12) el colesterol subió de 266 a 360 mg/dl durante la terapia combinada.

En tres pacientes se reportó llenura, flatulencia, constipación y no toleraron dosis mayores de 12 gramos repartida en dos o tres dosis. Durante el período en que los pacientes recibieron lovastatina un paciente presentó episodios de cefalea leve transitoria y otro constipación. Los pacientes tratados con lovastatina presentaron elevaciones en la concentración de la fosfatasa alcalina pero la concentración de las transaminasas y de la bilirrubina se mantuvo normal.

DISCUSIÓN

La hipercolesterolemia representa un factor de riesgo coronario (1,2,3,10) especialmente cuando la elevación del co-

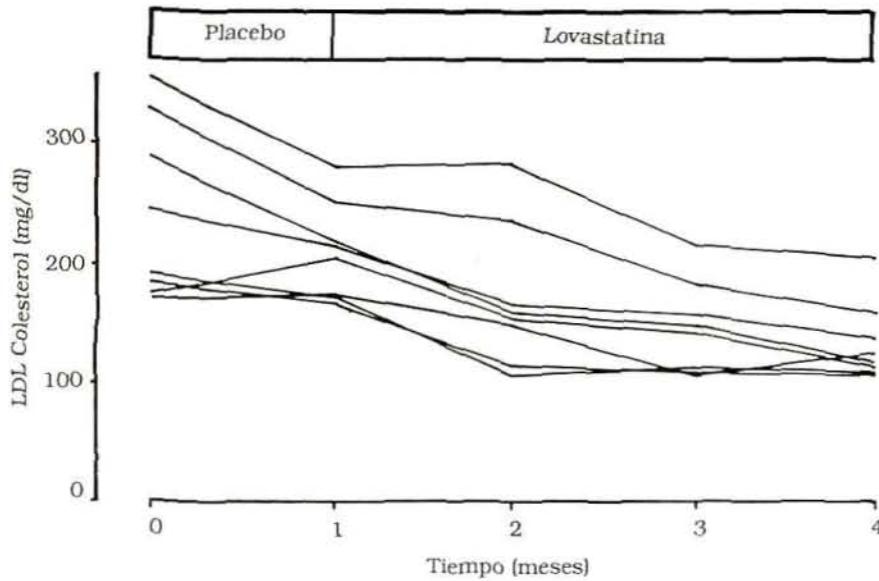


Figura 2
Cambio en la concentración de colesterol LDL durante el tratamiento con lovastatina.

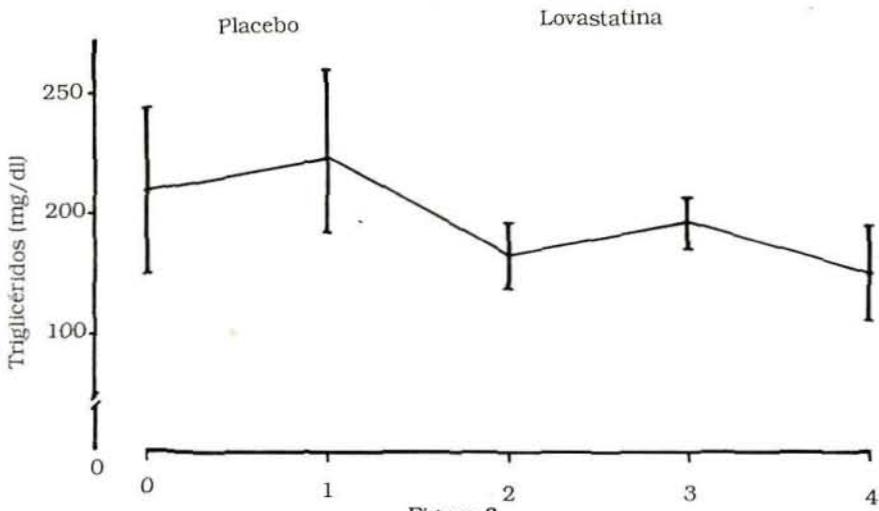


Figura 3
Cambio en la concentración de triglicéridos durante el tratamiento con lovastatina.

* p < 0.01 comparado con tiempo 4.

quémica mediante la disminución del colesterol sérico. Aún más, se ha demostrado angiográficamente, reducciones en tamaño de las lesiones ateroscleróticas y en la aparición de nuevas lesiones en pacientes que fueron sometidos a cirugía coronaria y que recibieron tratamiento hipocolesterolemizante (17). Estos hechos resaltan la importancia de tratar a los pacientes con hipercolesterolemia especialmente en aquellos con varios factores de riesgo como hipertensión arterial, fumado o cuando existe una historia familiar de enfermedad coronaria (2,4,6,10).

El grupo de pacientes reportados en este estudio fue escogido entre aquellos en los que la terapia nutricional fue insuficiente para normalizar la concentración del colesterol sérico de acuerdo a la edad y sexo (18), por lo que se consideraron candidatos para recibir tratamiento farmacológico (10,11).

En los pacientes mayores de 60 años, no existe uniformidad de criterio en relación a la necesidad de establecer tratamiento farmacológico, puesto que no se ha demostrado una correlación entre el nivel de colesterol y la enfermedad coronaria en este grupo etario. La inclusión de los pacientes de 60 años en este estudio se justificó por la severidad de la hipercolesterolemia, porque en uno de esos pacientes existían calcificaciones aórticas y en todos existía historia familiar de enfermedad coronaria (19).

lesterol se debe a un aumento en la concentración de las lipoproteínas de baja densidad, se acompaña de hipertrigliceridemia y de reducciones en la concentración del colesterol HDL (10, 16).

Los estudios de prevención primaria como el Lipid Research Clinics Trial (7) y el Helsinki Heart Study (5) han revelado que es posible reducir la morbilidad y mortalidad debida a la cardiopatía is-

talemica por la severidad de la hipercolesterolemia, porque en uno de esos pacientes existían calcificaciones aórticas y en todos existía historia familiar de enfermedad coronaria (19).

La colestiramina es un agente de primera elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria. Este agente actúa inhibiendo la circulación enterohepática de colesterol y de ácidos

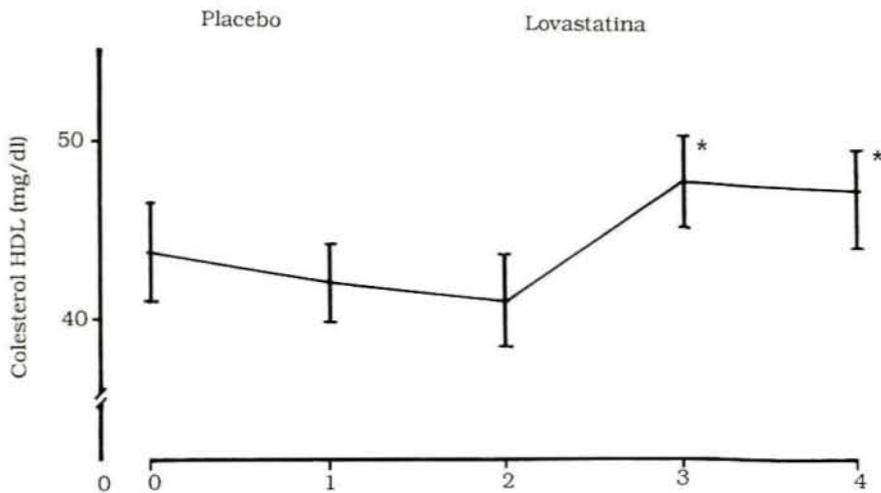


Figura 4
Cambio en la concentración de colesterol HDL durante el tratamiento con lovastatina.

* p <0.07 comparado con tiempo 2

pero en general este agente fue tolerado.

La lovastatina, que inhibe la conversión de hidroximetil CoA a mevalonato y en consecuencia interfiere con la síntesis de colesterol (11), mostró ser más efectivo en reducir la concentración de colesterol sérico total y del colesterol LDL. Aún más, comparando el efecto de este agente con el de la colestiramina sobre la concentración de triglicéridos, colesterol HDL y en la relación LDL/HDL (Cuadro 2) se demuestra que la lovastatina produce mayores beneficios para reducir el factor de riesgo coronario con-

ferido por la hipercolesterolemia.

CUADRO 2
CAMBIOS PORCENTUALES EN LA CONCENTRACIÓN DE LÍPIDOS, LIPOPROTEINAS Y EN LA RELACIÓN LDL/HDL COLESTEROL DURANTE EL TRATAMIENTO CON COLESTIRAMINA Y CON LOVASTATINA

	Colestiramina	Lovastatina
Colesterol total	-18.90±4.60	-27.40±1.70
Triglicéridos	+34.50±15.50	-17.69±5.39
LDL colesterol	-30.50±5.45	-36.40±2.40
HDL colesterol	+11.57±13.00	+13.80±5.70
HDL/LDL colesterol	-34.60±7.47	-42.50±4.07

biliares y por lo tanto favorece la eliminación de colesterol por el tracto gastrointestinal (11). En los pacientes estudiados, la colestiramina redujo la concentración de colesterol sérico total y de colesterol LDL en 19 y 30 por ciento, respectivamente. La concentración de triglicéridos aumentó en 34 por ciento, efecto que ha sido reportado previamente (10).

A pesar de que la concentración del colesterol HDL no se modificó significativamente durante el tratamiento con colestiramina, el cambio global en el perfil de lípidos y lipoproteínas produjo una reducción en la relación LDL/HDL colesterol lo que significa una disminución en el riesgo coronario de estos pacientes. El factor limitante con el empleo de la colestiramina fue su efecto a nivel gastrointestinal que impidió aumentar su dosis,

El efecto hipocolesterolemizante de la lovastatina se presentó en forma dramática desde el primer mes en dos pacientes (casos VII y VIII) mientras que en los restantes, la disminución fue más lenta observándose cambios significativos hasta después del segundo mes. A pesar de que el efecto de la lovastatina sobre la concentración de colesterol sérico total y de colesterol LDL fue marcado, en cuatro pacientes (casos II, III, IV y V) el colesterol sérico total permaneció sobre 200 mg/dl aún cuando recibían dosis de 80 mg de lovastatina diariamente. En esos pacientes la combinación de colestiramina (8-12 gramos) y lovastatina (20 mg) disminuyó aún más el nivel de colesterol sérico total en tres de ellos. En el cuarto, portador de hipercolesterolemia familiar heterocigota (13), la respuesta empleando solamente 20 mg de lovastatina fue insuficiente.

La terapia combinada con dos agentes que tienen diferentes mecanismos de acción es particularmente útil en los casos de hipercolesterolemias severas (20, 21). Además, el empleo concomitante de estos dos agentes es lógico, pues con la colestiramina existe la tendencia a que aumente la síntesis de colesterol a nivel hepático, efecto que es bloqueado por la lovastatina (11).

Los resultados obtenidos en este estudio muestran la efectividad de la colestiramina y de la lovastatina para reducir la concentración de lipoproteínas aterogénicas (colesterol LDL) en pacientes con hipercolesterolemia. Las ventajas observadas con el empleo de la lovastatina radican en su efectividad para cambiar favorablemente el perfil de lípidos y lipoproteínas y en su excelente tolerancia. Finalmente, la combinación de la colestiramina con la lovastatina parece ser aconsejable en los casos de hipercolesterolemias severas rebeldes a la monoterapia con cualquiera de esos dos agentes.

AGRADECIMIENTOS.

Se reconoce la participación de la Sra. Lissette Durán Incera en la instrucción nutricional a los pacientes y su colaboración en la preparación del manuscrito.

La asistencia técnica de los Sres. Mainor Mata Muñoz y Jorge Astúa Vega fue de gran valor.

Este estudio fue financiado en parte por la Fundación Investigación INCIENSA.

La lovastatina fue donada por el Laboratorio Merck Sharp & Dohme.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castelli, W.P. Epidemiology of coronary artery disease: The Frammingham Study. *Am. J. Med.* 1984; 16(2A): 4-12.
2. Castelli, W.P., Garrison, R.J., Wilson, P.W.F., Abbott, R.D., Kalousdan, S., Kannel, W.B. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Frammingham Study. *JAMA* 1987; 256: 2835-2838.
3. Grundy, S.M. Cholesterol and coronary heart disease. A new era. *JAMA* 1987; 256:2849-2858.
4. *Consensus Conference. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease* *JAMA.* 1985; 253: 2080-2086
5. Frick MH, Elo D, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl. J. Med.* 1987; 317:1237-45.
6. Hjermerman, I. Primary prevention of coronary heart disease. *Acta Med. Scand.* 1985; 218:1-4.
7. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial results: I Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251:331-364.
8. Aráuz, A.G.; Jiménez Z.; Durán L., Rojas, M.; Jiménez, J.G. Intervención nutricional en pacientes con hiperliproteinemia. *Rev., Cost. Cienc. Med.* 1987; 8:205-210.
9. Jiménez José G., Jiménez Zulema, Vargas Marco A., Mora Eric. Variability of Serum Cholesterol Responses to Dietary Therapy in Patients with Primary Hypercholesterolemia. 55 Annual Meeting to the European Atherosclerosis Society. Brugge 1990.
10. Report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch. Inter. Med.* 1988; 148: 36-69.
11. Illingworth D.R. An overview of lipid-lowering drugs. *Drugs* 1988 36(suppl 3): 63-71.
12. Walker J.F. HMG CoA Reductase Inhibitors Current Clinical Experience. *Drugs* 36 (Suppl 3) 83-86. 1988.
13. Jiménez, J.G., Vargas, M.A. Análisis de diez familias con hipercolesterolemia familiar heterocigota. *Rev. Cost. Cien. Med.* 1987; 8:241-249.
14. Lipid Research Clinics Program. Manual of laboratory operations lipid and lipoprotein analysis. USA. Dept. Health and Human Services. Public Health Services. National Institute of Health. 1982; 1:1-126.
15. López-Virella, M.F., Stone, P., Ellis, P., Colwell, J.A. Cholesterol determination in high density lipoprotein separated by three different methods. *Clin. Chem.* 1977; 23: 882-884.

16. Genest J., Martin-Munley S., McNamara J.R., Salem D.N., Schaefer E.J. Frequency of genetic dyslipidemias in patients with premature coronary artery disease. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 701 a.
17. Cashin-Hemphill L. Sanmarco ME, Blankenhorn D.H. Augmented Benefit Effect of Colestipol-Niacin Therapy at four years in the Class Trial. *Arteriosclerosis*. 1989; 9: 712a.
18. Jiménez, J.G., Castro, V., Piza, J., Díaz G., Valverde, P., Díaz C., Colesterol y triglicéridos en la población costarricense: Intervención de los resultados obtenidos en la Encuesta Nacional de Nutrición de 1982. *Rev. Cost. Cien. Med.* 1987; 8:89-95.
19. Leaf Alexander. Management of Hypercholesterolemia: Are Preventive Interventions Advisable. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 680-684.
20. Mabuchi, M.R., Sakai, D. D., Yasuyuki, A., Yoshimura, A. Watanabe, T., Wakasugi, J., Koizumi, Takeda, R. Reduction of serum cholesterol in heterozygous patients with familiar hypercholesterolemia: additive effects of co-paction and cholesteryramine. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 609-613.
21. Szttern M. Dujovne C. Low dose cholestyramine lovastatine combination therapy in hypercholesterolemic patients. *Arteriosclerosis*. 1989. 9: 766a.