



TRATAMIENTO INTEGRATIVO EN EL CONTROL DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

Revisión bibliográfica

INTEGRATIVE TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA CONTROL

Review

Alumno: Elia Archilla Andres
Director del trabajo: Jorge Vicente Romero

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	4
2.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA	7
2.1	INHIBIDORES DE LA HMG-CoA-REDUCTASA	7
2.2	MODULADORES DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL	10
2.3	ÁCIDO NICOTÍNICO (NIACINA)	11
2.4	DERIVADOS DEL ÁCIDO FENOXIISOBUTÍRICO	12
2.5	ABORDAJE TERAPÉUTICO FARMACOLÓGICO	13
2.6	NUEVAS PERSPECTIVAS	15
3.	TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA	20
3.1	LDL-AFÉRESIS	20
3.2	ESTEROLES VEGETALES	21
3.3	ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3	23
3.4	L-CARNITINA	24
3.5	OTROS	26
3.5.1	COENZIMA Q10	26
3.5.2	ESPIRULINA	26
3.5.3	POLICOSANOL	27
3.5.4	LEVADURA ROJA DE ARROZ	28
3.5.5	SOJA	28
3.5.6	TÉ VERDE	28
3.5.7	SEMILLAS DE LINO Y ALANINA	29
3.5.8	GRASAS MONOINSATURADAS	29
3.5.9	SÉSAMO	29
3.5.10	TOCOTRIENOS	29
3.5.11	PANTETINA	30
3.5.12	RESVERATROL	30
4	CONCLUSIONES	31

RESUMEN

Introducción: Actualmente, las estatinas son el tratamiento de elección en la hipercolesterolemia por su eficacia, seguridad y precio económico. Sin embargo, hay pacientes que no consiguen un descenso adecuado de los niveles de colesterol, y también pueden aparecer efectos secundarios, por lo que a veces no se toleran. El abanico de posibilidades terapéuticas en la hipercolesterolemia es muy amplio y es importante conocer todas las opciones disponibles para poder obtener un tratamiento individualizado para cada paciente y así conseguir un control óptimo de su enfermedad.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es integrar los conocimientos actuales sobre el tratamiento para la hipercolesterolemia, tanto farmacológico como no farmacológico, así como sus interacciones y sinergismos.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión de la literatura en la base de datos PubMed para localizar estudios de los últimos 5 años en humanos, en los idiomas español e inglés. No se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio. Se revisaron los abstracts y se descargaron los textos completos de aquellos artículos que pudiesen ser potencialmente útiles en el estudio. También se incluyeron artículos encontrados mediante búsqueda manual.

Conclusiones: En cuanto al tratamiento farmacológico, en los últimos años se han descubierto otras dianas terapéuticas para el descenso del colesterol LDL (c-LDL): la inhibición de la producción hepática de apo-B, por ejemplo el mipomersen; la inhibición de la actividad de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP), como lomitapide; y los inhibidores del tipo 9 de subtilisina/kexina convertasa de proproteína (PCSK9), promotores de mayor actividad de los receptores de LDL (r-LDL). Es posible que en un futuro próximo estos tratamientos cobren importancia, acabando así con la era de las estatinas. Referente al tratamiento no farmacológico, hay que remarcar la existencia de múltiples productos que también producen mejoras en el perfil lipídico (por ejemplo los fitoesteroles o los ácidos grasos omega 3). Estos pueden ser usados en combinación con tratamientos farmacológicos sin producir interacciones, generando un efecto sinérgico, sin embargo, son necesarios estudios más sólidos que lo corroboren.

Palabras clave: Hipercolesterolemia, estatinas, fibratos, esteroides vegetales, ácidos grasos omega 3.

ABSTRACT

Introduction: Nowadays, the statins are the main treatment in the hypercholesterolemia due to its efficiency, safety and economic price. Nevertheless, there are patients who can not reach a proper descent of the cholesterol levels, and also have adverse drug reactions, because of that sometimes they are not tolerated. There are several therapeutic possibilities for the hypercholesterolemia and it is very important to know all the available options to be able to get an individualized treatment for each patient and so obtain an optimal control over its disease.

Objective: The objective of this work is to integrate the current knowledges concerning the treatment of the hypercholesterolemia, both pharmacological and non-pharmacological, as well as their interactions and synergies.

Material and methods: A review of the literature in the PubMed database to locate the last 5 years studies on humans, in Spanish and English, has been done. Restrictions have not been made about the type study. The abstracts have been reviewed and the full texts of those articles that could be potentially useful in the study downloaded. Also, articles found by manual search were included.

Conclusions: Regarding to pharmacological treatment, in the last few years other therapeutic targets for lowering the LDL cholesterol have been discovered: the inhibition of hepatic production of apo-B, for example the mipomersen; the inhibition of the activity of the microsomal triglyceride transfer protein (MTP), as lomitapide; and the inhibitors of the type 9 proprotein convertase subtilisina/kexina (PCSK9), promoters of increasing the activity of the LDL receptors. It is possible that in a near future these treatments will become more important, ending this way with the statins era. Concerning the non-pharmacological therapy, should be emphasized the existence of multiple products that also produce improvements in lipid profile (e.g. phytosterols or the omega 3 fatty acids). These can be used in combination with pharmacological treatments without causing interactions, generating a synergistic effect, however, are needed more solid studies that corroborate it.

Key words: Hypercholesterolemia, statins, fibrates, plant sterols, omega 3 fatty acids.

1 INTRODUCCIÓN

A pesar de que todas las células del organismo tienen capacidad de sintetizar colesterol es en el hígado donde se produce la mayor parte de éste, al que denominamos colesterol endógeno. Además, los hepatocitos captan colesterol de las lipoproteínas circulantes y también lo excretan para formar parte de nuevas lipoproteínas o transformado en ácidos biliares.^{1, 2, 3}

Por otra parte está el colesterol exógeno, procedente de la dieta, que se absorbe en las células de la mucosa intestinal.^{1, 2, 3}

1.1 BIOSÍNTESIS DEL COLESTEROL

En el hepatocito, el colesterol se sintetiza a partir de la acetil coenzima A (acetil-CoA), a través de una cadena de reacciones de condensación, reducción e hidroxilación. La reacción que limita esta síntesis es la conversión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) a mevalonato, la cual es catalizada por la HMG-CoA reductasa.^{1, 2, 3}

1.2 ABSORCIÓN DEL COLESTEROL

Para poder absorber los triacilglicerolos (TAG) que ingerimos en la dieta en forma de partículas macroscópicas insolubles de grasa, deben transformarse en micelas microscópicas. Esto ocurre gracias a las sales biliares, que son sintetizadas en el hígado a partir de colesterol y se almacenan en la vesícula biliar hasta que son necesarias en el intestino delgado, liberándose tras la ingesta de grasas.^{1, 2, 3}

Las lipasas intestinales son capaces de transformar los TAG en monoacilglicerolos y diacilglicerolos, ácidos grasos libres y glicerol, los cuales difunden hacia el interior de las células epiteliales de la superficie intestinal, donde se convierten de nuevo en TAG y junto al colesterol de la dieta y proteínas específicas forman las lipoproteínas.^{1, 2, 3}

1.3 LIPOPROTEÍNAS

Las apolipoproteínas son proteínas que se unen a los lípidos en la sangre siendo las responsables del transporte de TAG, fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol, formando lipoproteínas. Las apolipoproteínas más importantes son: apo-AI, apo-AII, apo-B48, apo-B100, apo-CI, apo-CII, apo-E...^{1, 2, 3}

Más del 95% de los lípidos del plasma adopta la forma de lipoproteínas. Hay varios tipos de lipoproteínas según su composición: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad

(VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL).^{1, 2,3}

Los lípidos absorbidos en el intestino forman quilomicrones, compuestos principalmente de triglicéridos, un 9% de fosfolípidos, un 3% de colesterol y un 1% de apoproteína B48 (apo-B48).^{1, 2,3}

En el torrente circulatorio adquieren especialmente apo-CII y apo-E, y sus triglicéridos son hidrolizados hasta ácidos grasos libres al entrar en contacto el quilomicrón con la lipoproteinlipasa (LPL) de las células del endotelio capilar, actuando como cofactor de la LPL la apo-CII.^{1, 2,3}

Los quilomicrones residuales o remanentes son catabolizados en el hígado, previa interacción con receptores de apo-E.^{1, 2,3}

Los ácidos grasos libres del tejido adiposo que acceden al hígado y los ácidos grasos libres endógenos son esterificados en triglicéridos endógenos. El conjunto formado por triglicéridos endógenos, cantidades menores de colesterol esterificado y apo-B100, apo-C y apo-E, constituyen las VLDL, que se secretan a la sangre.^{1, 2,3}

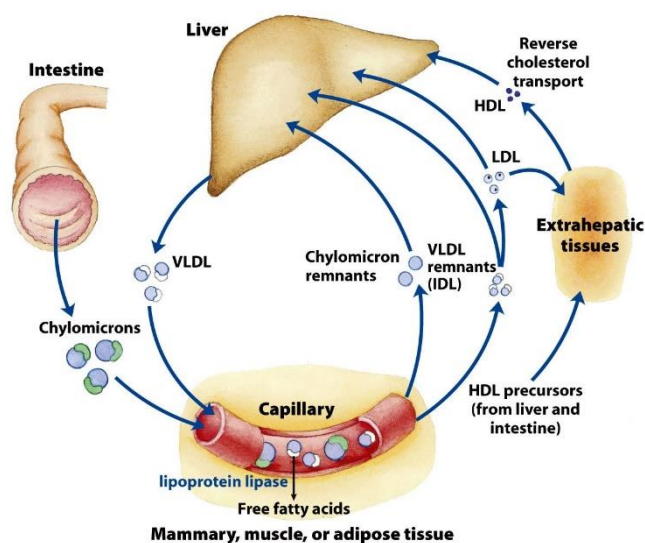


Figure 21-40a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Fig.1 Ciclo de las lipoproteínas.¹

La VLDL interacciona con LPL y apo-C, liberándose ácidos grasos libres y convirtiéndose en IDL, que transporta más colesterol esterificado que triglicéridos, y dispone de apo-B100 y apo-E.^{1, 2,3}

La IDL puede catabolizarse en el hepatocito al interaccionar con el receptor de apo-B100/E o bien transformarse en una LDL, que dispone solo de apo-B100 y transporta exclusivamente colesterol esterificado. La LDL aporta colesterol esterificado a los tejidos extrahepáticos y al hígado, donde son catabolizadas tras interaccionar con el receptor de apo-B100/E.^{1, 2,3}

La HDL transporta colesterol desde los tejidos periféricos al hígado (transporte inverso o centrípeto). La HDL absorbe colesterol de las membranas celulares, el cual es esterificado posteriormente por acción de la enzima lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT). El colesterol esterificado de la HDL puede ser transferido al hígado (Fig. 1), previa interacción de la HDL con su receptor; o bien puede ser cedido a otras lipoproteínas, como la IDL (para ello interviene la

proteína de transferencia de ésteres de colesterol [CETP]), que posteriormente lo transfieren al hígado. ^{1,2,3}

1.4 HIPERCOLESTEROLEMIA

Se define por una concentración plasmática de colesterol superior a 200 mg/dL. Su mecanismo puede ser una excesiva síntesis o un defecto degradativo de LDL. ^{1,2,3}

Según su origen, la hipercolesterolemia puede ser: ^{1,2,3}

- Primaria: No hay una causa evidente. Está relacionada con factores genéticos y ambientales.
- Secundaria: El aumento de los niveles de colesterol está en relación con diabetes mellitus, cirrosis, hipotiroidismo, glucocorticoides, progestágenos...

Algunas de las formas más graves de hipercolesterolemia son las siguientes: ^{1,2,3}

- Hipercolesterolemia familiar:
Es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante, cuyo gen afectado se encuentra en el cromosoma 19. Es la enfermedad monogénica más frecuente de la especie humana (0.2%). Los valores de LDL observados en estos pacientes suelen encontrarse entre 190 y 400 mg/dL y los triglicéridos suelen tener concentraciones plasmáticas normales. En España hay entre 80000 y 100000 casos de portadores de hipercolesterolemia familiar heterocigota, pero solo el 30% está diagnosticado y tratado.
- Hipercolesterolemia poligénica:
Las concentraciones plasmáticas de colesterol se encuentran en este caso entre 240 y 350 mg/dL. En estos pacientes numerosos genes interaccionan con factores ambientales en la producción de hipercolesterolemia.
- Hiperlipidemia familiar combinada:
Además de la hipercolesterolemia también encontramos niveles elevados de triglicéridos.

Estas enfermedades se relacionan con una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, angina, infarto cerebral...).

Otra causa de hiperlipidemia, aunque asociada con un menor riesgo cardiovascular, es la hipercolesterolemia por incremento de HDL. Ésta puede ser debida a varios mecanismos: un

aumento de la síntesis de apo-A, que aumenta la producción de HDL; un déficit de CEPT, que altera el paso de colesterol de las HDL a otras lipoproteínas.^{1,2,3}

El colesterol total y el c-LDL elevados aumentan el riesgo de enfermedad isquémica cardíaca. Hoy en día existen tratamientos para el control de la hipercolesterolemia muy eficaces y seguros, por lo que conocer bien las posibilidades en el manejo de los lípidos en sangre nos permite reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. En el caso de las enfermedades de causa genética, el tratamiento es mucho más complejo y limitado, y la evolución y el pronóstico mucho peor.

La mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia no han recibido el tratamiento adecuado. Según el estudio ENRICA (2012), aproximadamente la mitad de los españoles tienen hipercolesterolemia, sin diferencias importantes entre sexos. Entre los pacientes con c-LDL elevado, sólo el 53.6% lo sabían; de ellos, el 44.1% estaba tratado con hipolipemiantes, y de estos, el 55.7% estaba controlado (el 13.2% de todos los pacientes hipercolesterolémicos).⁴

2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

2.1 INHIBIDORES DE LA HMG-CoA- REDUCTASA

2.1.1 Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Como se ha explicado anteriormente, la HMG-CoA se convierte en el hígado en ácido mevalónico, precursor fundamental para la síntesis de colesterol, por acción de la enzima HMG-CoA-reductasa.⁵

Las estatinas tienen una estructura similar a la HMG-CoA, siendo inhibidores competitivos y reversibles de la enzima. Al disminuir el colesterol en las células hepáticas, se produce un aumento en la síntesis de receptores celulares de LDL, que captan las VLDL y sus remanentes VLDL (Fig. 2), de forma que se reduce el número de moléculas que deberían convertirse en LDL.⁵

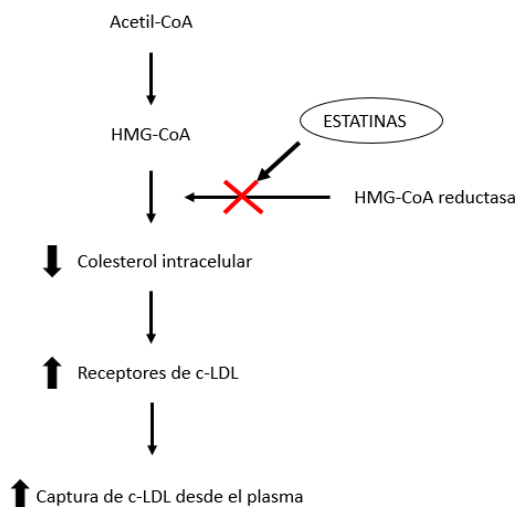


Fig.2. Mecanismo de acción de las estatinas.

A nivel periférico no se compromete la síntesis y funciones del colesterol debido a la gran capacidad del hígado para extraer estatinas en el primer paso hepático y gracias también a los mecanismos de compensación de las células extrahepáticas (el estímulo de la transcripción de HMG-CoA-reductasa y la disminución de la síntesis de r-LDL por el restablecimiento intracelular de colesterol).⁵

En el hígado también se producen estos fenómenos de compensación, lo que hace que la acción de las estatinas sobre el nivel plasmático de colesterol tarde de 4 a 6 semanas en alcanzarse. Además, los hepatocitos poseen 7 α -hidroxilasa, que transforma el colesterol en sales biliares, por lo que hay una pérdida neta de colesterol, insuficientemente compensada con los mecanismos antes expuestos.⁵

Las estatinas reducen el c-LDL un mínimo del 20-35% y hasta un 60% según la dosis. Esto hace que disminuya la morbilidad asociada a enfermedad coronaria en un 30-35%. Además, un meta-análisis basado en 35 estudios retrospectivos, demuestra que el tratamiento con estatinas mejora la supervivencia del cáncer de próstata en tratamiento con radioterapia, especialmente a través de su efecto de radiosensibilización, por lo que no afecta a los pacientes sometidos a prostatectomía radical.⁶

Otras acciones de las estatinas son: disminución de los triglicéridos, leve aumento del colesterol HDL (c-HDL) y reducción de las apo-B, CII, CIII y E.⁵

Además de sus efectos hipolipemiantes, las estatinas tienen otros efectos pleiotrópicos (Fig. 3), como por ejemplo incremento de la síntesis de óxido nítrico, disminución de la síntesis de endotelina-1, reducción de la concentración de fibrinógeno y proteína-C reactiva...⁵

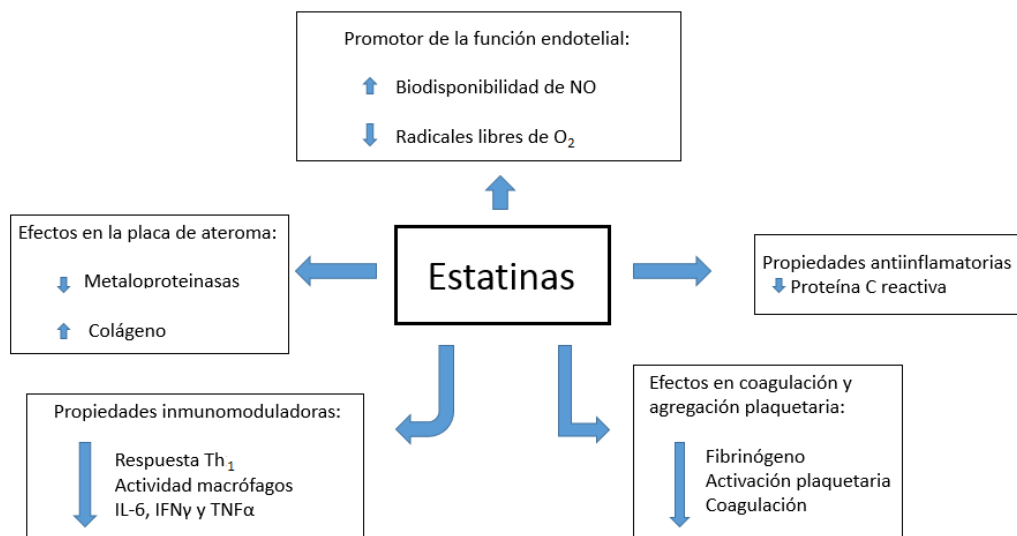


Fig.3. Efectos pleiotrópicos de las estatinas.

2.1.2 Propiedades farmacocinéticas

Se absorben por vía oral, en un margen variable, desde el 30% la lovastatina hasta el 98% de la fluvastatina. Se administran en una dosis única diaria, en cualquier momento del día con o sin alimentos.⁵

Las recomendaciones que se hacen de no tomar zumo de pomelo mientras se está en tratamiento con estatinas son debidas a interferencias en el metabolismo, no a alteraciones de la absorción.⁵

En general, la biodisponibilidad de las estatinas es escasa, oscilando entre un 5% de la lovastatina y un 75% de la rosuvastatina, debido al elevado fenómeno de primer paso hepático.⁵

La unión a proteínas plasmáticas es variable, pero en líneas generales muy elevada. Salvo el 50% de la pravastatina, todas están por encima del 95%. La distribución tisular es amplia, atravesando barrera hematoencefálica y placentaria, pasando incluso a leche en mujeres lactantes.⁵

El metabolismo es hepático. En la mayoría, existen diferencias en la metabolización respecto al sexo y la edad, pero no las suficientes como para modificar las dosis en ausencia de otras patologías. Parece claro que son sustratos del CYP2C9, CYP3A4 y CYP2D6.⁵

En su mayor parte la excreción es por heces, debido a su poca absorción. Según la estatina, tienen desde un 2% a un 60% de excreción renal.⁵

2.1.3 Reacciones adversas e interacciones

Pueden producir molestias gastrointestinales, aumento de los niveles de creatinfosfocinasa y transaminasas hepáticas, rabdomiólisis, miopatía mitocondrial y dermatomiositis.⁵

También se ha demostrado que las estatinas se asocian con un pequeño aumento en la incidencia de diabetes en pacientes predispuestos a la alteración de la glucemia. Sin embargo, puesto que el beneficio de la reducción del riesgo cardiovascular prevalece incluso en este grupo, no hay evidencia hasta la fecha de que este hallazgo deba cambiar la recomendación de iniciar la terapia con estatinas.⁷

Los antiácidos, como el algeldrato o el hidróxido magnésico, también pueden disminuir la absorción de la atorvastatina.⁵

Los inhibidores del CYP3A4 (ciclosporina, eritromicina, claritromicina, imidazoles, fenitoína, carbamacepina, rifampicina, daptomicina, warfarina, acenocumarol, IMAO, etinilestradiol...) pueden aumentar los niveles de estatinas.⁵

Su asociación con fibratos (más frecuentemente el gemfibrozilo) puede aumentar el riesgo de miopatías.⁵

El efecto de los anticoagulantes puede verse potenciado por las estatinas. También pueden producir un aumento en las concentraciones de digoxina.⁵

2.2 MODULADORES DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL

2.2.1 Moléculas fijadoras de ácidos biliares

Estas moléculas son la colestiramina, el colestipol, el colesevelam (que son polímeros catiónicos) y el detraxtrán o colextrán (que es un polisacárido).⁵

Son insolubles y no se absorben en tubo digestivo, impidiendo que las sales biliares se reabsorban en el yeyuno y facilitando su eliminación. Esto favorece el metabolismo del colesterol para compensar esta pérdida de sales biliares.⁵

Se produce también un descenso de las LDL del plasma, acompañado a veces de un aumento inicial de VLDL y triglicéridos, sobre todo en pacientes con hipertrigliceridemia.⁵

Las reacciones adversas más frecuentes son las molestias gastrointestinales. También pueden alterar la absorción intestinal de muchos compuestos (ácido fólico, anticoagulantes orales, digoxina, tiroxina, fenilbutazona, tiazidas, sales de Fe...), los cuales deben administrarse al menos 1 hora antes de la resina.⁵

Además, suelen reducir la absorción de las estatinas, por lo que se recomienda dejar transcurrir un mínimo de 4 horas entre su administración.⁵

2.2.2 Ezetimiba

Es insoluble en agua y soluble en disolventes de las grasas. Actúa en las microvellosidades intestinales (Fig. 4), inhibiendo de forma reversible la proteína transportadora intestinal Niemann Pick C1-Like 1 (NPC1L1), encargada de la absorción del colesterol.⁵

De esta forma, hay menos colesterol que se incorpore a los quilomicrones, por lo que llega menos colesterol al hígado, induciéndose la síntesis de r-LDL.⁵

En el intestino delgado y en el hígado se conjuga con un glucurónido fenólico (farmacológicamente activo). Es segregado en la bilis al intestino y entra en la circulación enterohepática, lo que alarga su semivida hasta unas 20 horas.⁵

Se une en un 99% a las proteínas plasmáticas y al glucurónido en un 88-92%. Las reacciones adversas son leves e infrecuentes. Las más comunes: molestias gastrointestinales, cefalea y astenia.⁵

Reduce el c-LDL entre el 15% y el 25%, dependiendo de la dosis. Además, cuando se añade a la terapia con estatinas, ezetimiba aumenta la reducción gradual de los niveles de c-LDL y mejora los resultados cardiovasculares.⁹

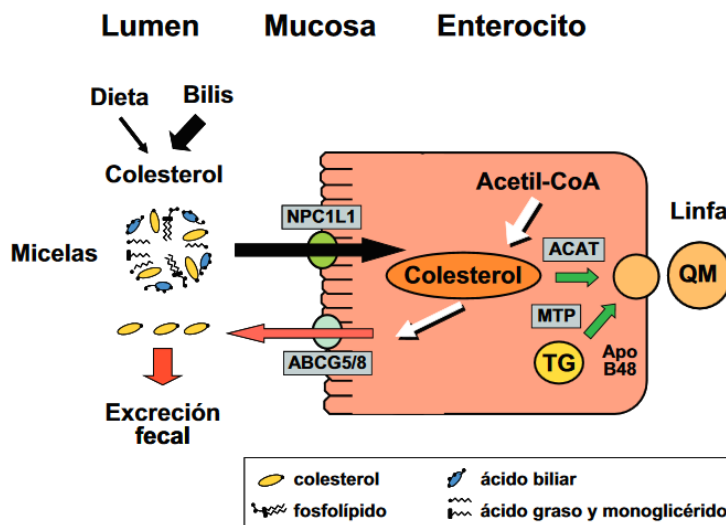


Fig. 4. Proteínas transportadoras de colesterol a nivel intestinal.⁸

Sin embargo, al administrarse junto a colestiramina, reduce su concentración en un 50%, por lo que ha de separarse su ingesta en un espacio de 2-3 horas. Los fibratos, por el contrario, pueden aumentar la concentración de ezetimiba, pero sin trascendencia clínica.⁵

2.3 ÁCIDO NICOTÍNICO (NIACINA)

2.3.1 Acciones farmacológicas

Vitamina hidrosoluble con efecto vasodilatador e hipolipomiente. A dosis elevadas disminuye los triglicéridos en plasma y el colesterol VLDL (c-VLDL) en un 40%. Además reduce el c-LDL en un 20% y aumenta el c-HDL y la apo A1 en otro 20%.⁵

2.3.2 Farmacocinética

Presenta una buena absorción oral, empezando su efecto biológico a las 2 horas de su administración y durando unas 4 horas. La dosis debe aumentarse gradualmente, administrarse a la hora de comer.⁵

Después se sigue de un efecto rebote con aumento de ácidos grasos libres, por lo que debe administrarse de forma que el efecto permanezca constante.⁵

La vida media plasmática es de unos 45 minutos y se elimina por orina en forma libre metabolizada.⁵

2.3.3 Reacciones adversas

La más frecuente es la vasodilatación cutánea con sensación de oleada de calor por liberación de prostaglandinas. También produce prurito, sequedad de boca, erupciones cutáneas, náuseas y molestias gastrointestinales y pigmentación de la piel.⁵ Según Houston (2012) es recomendable pretratar con AAS de 81 mg y tomar con pectina de manzana para reducir el enrojecimiento cutáneo.¹⁰ Puede aumentar las fosfatasas y las transaminasas, aunque este efecto es reversible y se puede evitar aumentando la dosis paulatinamente (2.5 gramos/mes). En algunos casos puede ocasionar hiperglucemia o hiperuricemia.⁵

Si se administra junto con estatinas puede aumentar el riesgo de miopatía, por lo que habrá que reducir la dosis de estas.⁵

2.3.4 Contraindicaciones

No puede administrarse en caso de gota, úlcera péptica, diabetes o enfermedad hepática.⁵

2.4 DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXIISOBTÚRICO: FIBRATOS (BEZAFIBRATO, FENOFIBRATO Y GEMFIBROILO)

2.4.1 Acciones farmacológicas y mecanismo de acción

Reducen la trigliceridemia entre el 10% y el 40%. También produce un descenso en las VLDL y, a veces, un aumento de las HDL.⁵

Actúan estimulando el receptor activado por proliferador de peroxisomas α (PPAR- α), que se encuentra en el hígado, músculo, riñón y corazón, lo que consigue la regulación de genes implicados en el metabolismo de lipoproteínas.⁵

Esto inhibe la expresión del gen de la apo-CIII, una

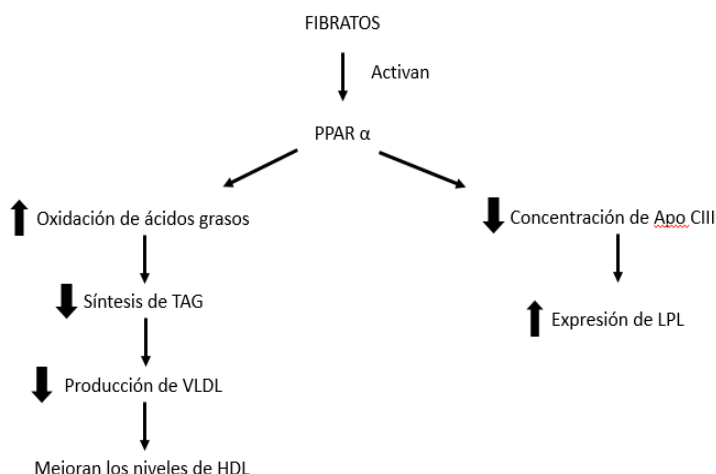


Fig.5 Mecanismo de acción de los fibratos

apoproteína que inhibe la hidrólisis de triglicéridos. La LPL es inhibida por la apoC-III, pero al disminuir la apoC-III se incrementa la actividad de la LPL en el hígado (Fig. 5), que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y VLDL.⁵

También estimulan la expresión de los transportadores de ácidos grasos FATP y FAT, lo que produce un aumento de la captación de estos por parte del hepatocito.⁵

Al mismo tiempo, incrementan la actividad de acil-CoA-sintetasa, lo que aumenta el uso de ácidos grasos libres en procesos catabólicos y anabólicos.⁵

Por último, los activadores de peroxisomas estimulados por los fibratos reducen la producción de apo-B y VLDL, y aumentan en grado variable las concentraciones de HDL y sus principales constituyentes (apo-AI y apo-AII).⁵

2.4.2 Características farmacocinéticas

Su absorción por vía oral es buena, con alta biodisponibilidad. Destaca una intensa unión a proteínas y su capacidad para desplazar a otros fármacos, como los anticoagulantes orales o las sulfonilureas.⁵

Sufren cierto grado de metabolización hepática, pero son excretados por orina en forma activa en proporción diversa, suficiente para que sus semividas de eliminación aumenten si existe insuficiencia renal.⁵

2.4.3 Reacciones adversas e interacciones

Las más frecuentes son molestias gastrointestinales, seguidas de urticaria, alopecia, fatiga, mialgias, cefalea, impotencia y anemia. También está comprobada su capacidad litogénica.⁵

Todos pueden producir rabdomiólisis, sobre todo en casos de insuficiencia renal, aunque es muy infrecuente.⁵

2.5 ABORDAJE TERAPÉUTICO FARMACOLÓGICO

Todo tratamiento para la hipercolesterolemia debe incorporar cambios terapéuticos en el estilo de vida, incluyendo cambios en la dieta, abandono del tabaquismo, mantenimiento del peso ideal y actividad física regular.^{5,11}

Pero además, debe iniciarse tratamiento farmacológico cuando se estime que los cambios terapéuticos en el estilo de vida no van a ser suficientes para bajar las concentraciones de colesterol total o c-LDL a los niveles deseados (Fig. 6). Por ejemplo, concentraciones de colesterol superiores a los 400 mg/100 mL son poco susceptibles de mejorar sólo con dieta.⁵

Estas estimaciones se realizan aplicando ecuaciones de riesgo, las cuales tienen en cuenta la edad, el sexo, la concentración de colesterol total o de c-LDL, la concentración de c-HDL, el tabaquismo y la presión arterial. Actualmente se usan las tablas procedentes del proyecto SCORE.¹¹

Las indicaciones para iniciar el tratamiento farmacológico con estatinas son las siguientes:¹¹

- c-LDL > 100 mg/dL y diabetes mellitus o riesgo de muerte cardiovascular a los 10 años igual o superior al 5%. El objetivo será disminuir el c-LDL a < 100 mg/dL o, si fuese posible < 80 mg/dL.
- Riesgo de sufrir una complicación coronaria >20% en los próximos 10 años.
- Riesgo de muerte cardiovascular >5% en 10 años.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular en cualquier territorio y los que tienen diabetes mellitus tienen un riesgo de morbilidad y mortalidad >20%.

Se recomienda tratamiento farmacológico a todo paciente con c-LDL > 240 mg/dL independientemente de la estimación del riesgo.¹¹

El uso de entrada de dosis altas no se asocia a una tasa mayor de efectos adversos, sin embargo, se recomienda empezar con dosis bajas e ir subiendo hasta alcanzar los objetivos terapéuticos.¹¹

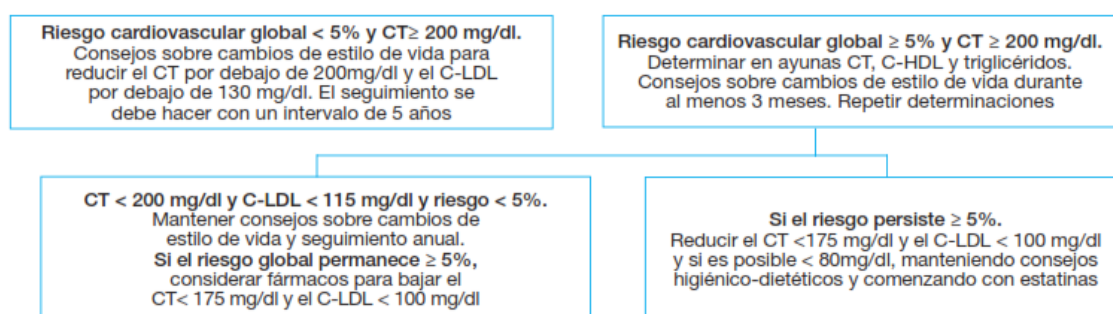


Fig.6 Algoritmo de decisiones de tratamiento en función del riesgo cardiovascular estimado mediante las tablas del SCORE y la concentración de colesterol total (CT) y colesterol-LDL (C-LDL) en pacientes no diabéticos en prevención primaria.¹¹

Cuando las concentraciones de c-LDL son >200 mg/dL, es preferible asociar dos fármacos hipocolesterolemiantes que actúen por distinto mecanismo de acción. Es útil la asociación de una estatina con ezetimiba o con una resina y, si esta no es tolerada, con niacina.⁵

Si las concentraciones de c-LDL superan los 250-300 mg/dL, se combinan tres y hasta cuatro fármacos.⁵

2.6 NUEVAS PERSPECTIVAS

2.6.1 Inhibidores de la CETP

La CETP, es una glucoproteína hidrofóbica que se sintetiza en el hígado y transfiere ésteres de colesterol de las HDL a las LDL y VLDL. Su inhibición provoca aumento del c-HDL y descenso del c-LDL.⁵

El primer fármaco inhibidor de la CETP que se estudió fue el torcetrapib, pero fue suspendido por aumentar la morbimortalidad cardiovascular, quizá como consecuencia del desarrollo de hipertensión arterial.⁵

El estudio del dalcetrapib también fue suspendido porque no mejoró los objetivos clínicos fundamentales (muerte por accidentes cardiovasculares, angina inestable...)⁵

Otro inhibidor de la CETP es el anacetrapib. Muchos estudios, como el de Krauss et al. (2015), han demostrado que produce reducciones significativas del c-LDL frente a placebo (Fig. 7). Además, los resultados de este estudio también fueron positivos para su combinación con atorvastatina.

12

Parameter (mg/dL)	Placebo (N = 41)		Anacetrapib alone (N = 95)		Atorvastatin alone (N = 44)		Anacetrapib + atorvastatin (N = 102)	
	Mean (SE)		Mean (SE)		Mean (SE)		Mean (SE)	
	Baseline	Week 8	Baseline	Week 8	Baseline	Week 8	Baseline	Week 8
TC	224 (5)	228 (4)	225 (3)	234 (4)	228 (4)	161 (4)	223 (3)	179 (3)
LDL-C	138 (4)	141 (3)	142 (2)	84 (3)	142 (3)	81 (3)	138 (2)	45 (2)
HDL-C	53 (2)	55 (2)	50 (1)	118 (3)	49 (2)	52 (2)	49 (1)	109 (3)
TG	145 (78)	104 (40)	147 (94)	140 (84)	162 (110)	138 (79)	152 (119)	103 (62)
Non-HDL-C	171 (4)	173 (4)	175 (3)	115 (4)	178 (4)	109 (4)	174 (3)	70 (2)
Apo B	140 (3)	142 (3)	141 (2)	98 (2)	146 (3)	95 (3)	141 (2)	72 (2)
Apo AI	172 (4)	177 (5)	169 (2)	243 (3)	166 (5)	166 (4)	164 (3)	228 (4)
Lp(a)	10 (19)	12 (21)	10 (25)	5 (17)	10 (23)	10 (25)	11 (28)	5 (22)

apoAI, apolipoprotein AI; apoB, apolipoprotein B; atorvastatin, atorvastatin 20 mg; CI, confidence interval; HDL, high-density lipoprotein; IQR, interquartile range; LDL, low-density lipoprotein; Lp(a), lipoprotein(a); SE, standard error; TC, total cholesterol; TG, triglyceride.

LDL-C estimated using Friedewald equation.

Anacetrapib, combined anacetrapib 150- and 300-mg treatment groups.

Fig.7 Comparación de los niveles séricos basales y a las 8 semanas de la administración de placebo, anacetrapib, atorvastatina y la combinación de anacetrapib + atorvastatina. ¹²

Millar et al (2015) llevaron a cabo un estudio en el que también se objetivó una reducción en el c-LDL y la apoB en los pacientes tratados con anacetrapib, en monoterapia o en combinación con una estatina (atorvastatina). ¹³

Además, en el estudio de Wang et al. (2013), se evidenció que anacetrapib promueve los niveles de preβHDL y su funcionalidad, lo que puede tener efectos beneficiosos sobre la enfermedad coronaria. Sin embargo, la hipótesis de que los inhibidores de la CETP mejorarán

los resultados clínicos en pacientes con enfermedad coronaria todavía se encuentra en fase III de ensayos clínicos.¹⁴

Teramoto et al. (2014), observaron que después de 12 semanas, evacetrapib (otro inhibidor de la CETP), en monoterapia o en combinación con atorvastatina (Fig. 8), reduce el c-LDL y aumenta los niveles de c-HDL.¹⁵

Además añaden que no es probable que evacetrapib esté asociado con cualquier cambio significativo en la presión arterial y que no tiene ningún efecto adverso sobre los niveles de mineralocorticoides y glucocorticoides.¹⁶

También describen que, aunque ni el torcetrapib ni el dalcetrapib demostraron reducciones en el riesgo de eventos cardiovasculares, puede que estos sí que se demuestren con el uso de evacetrapib, ya que el c-HDL aumenta sólo un 31% con dalcetrapib y un 61% con torcetrapib en los estudios de fase II, en comparación con >130% con evacetrapib y anacetrapib. Este motivo, junto con otras causas, han provocado que se hayan abandonado los estudios clínicos de torcetrapib y dalcetrapib.¹⁶

Measures	Placebo (n = 28)	EVA 30 mg (n = 27)	EVA 100 mg (n = 27)	EVA 500 mg (n = 27)	ATO 10 mg (n = 27)	ATO 10 mg plus EVA 100 mg (n = 28)
LDL-C (mg/dL)						
Baseline	140 ± 27	144 ± 24	145 ± 22	143 ± 30	134 ± 32	140 ± 20
Week 12	141 ± 30	122 ± 28	111 ± 24	108 ± 36	84 ± 28	61 ± 17
Percentage change	1.2 ± 3.4	-14 ± 3.5	-22 ± 3.4	-21 ± 3.6	-38 ± 3.4	-52 ± 3.5
Relative change		-15 (-24, 7.4)*	-23 (-31, 15)**	-22 (-30, -14)**		-15 (-23, -6.6)***
HDL-C (mg/dL)						
Baseline	51 ± 14	50 ± 13	53 ± 16	49 ± 11	49 ± 14	52 ± 14
Week 12	54 ± 16	91 ± 27	111 ± 30	125 ± 34	57 ± 14	109 ± 30
Percentage change	8.0 ± 8.8	82 ± 8.9	123 ± 8.9	144 ± 9.2	17 ± 8.9	121 ± 8.9
Relative change		74 (53, 95)**	115 (95, 136)**	136 (115, 157)**		103 (82, 124)**
Triglycerides (mg/dL)						
Baseline	119 (47, 303)	142 (50, 380)	124 (52, 355)	134 (55, 379)	147 (49, 322)	118 (50, 296)
Week 12	115 (54, 324)	123 (59, 392)	100 (58, 390)	115 (46, 797)	88 (50, 231)	95 (38, 199)
Percentage change	5.1 ± 9.7	3.7 ± 9.9	12 ± 9.7	12 ± 10	-25 ± 9.7	-21 ± 10
Relative change		-1.3 (-24, 22)	6.8 (-16, 30)	7.0 (-16, 30)		3.5 (-20, 27)

Baseline and week 12 values for LDL-C and HDL-C are mean ± SD. Baseline and week 12 values for triglycerides are median (range). Percentage changes are LS mean ± SE in percentage changes from baseline. Relative changes are differences of LS mean with 90% CI in percentage changes from baseline between evacetrapib monotherapy groups vs. placebo or between atorvastatin + evacetrapib combination therapy group vs. atorvastatin monotherapy, based on MMRM analysis.

ATO = atorvastatin; CI = confidence interval; EVA = evacetrapib; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LS = least square; MMRM = mixed-effect model repeated measure; n = number of patients; SD = standard deviation; SE = standard error.

*p-value = .002; **p-value <.001; ***p-value = .003.

Fig.8 Comparación de los efectos de Evacetrapib y Atorvastatina sobre los niveles de c-LDL, c-HDL y triglicéridos.

Sin embargo, Keene et al. (2014), sugieren que la hipótesis de que cualquier agente que eleve los niveles de c-HDL debe disminuir los eventos cardiovasculares, no sea correcta. Para ello se basan en que, ni niacinas ni fibratos ni inhibidores de la CETP han demostrado reducir la mortalidad cardiovascular en pacientes tratados con estatinas, a pesar de ser altamente eficaces aumentando los niveles de c-HDL.¹⁶

2.6.2 Inhibidores de la síntesis de Apolipoproteína B

Mipomersen es un oligonucleótido antisentido de segunda generación diseñado para unirse a una secuencia específica de bases del ARN mensajero de la apoB-100. Esto hace que se reduzca la producción hepática de la apo-B, crucial en la producción de las LDL.

Tiene una vida media de 31 días, a dosis de 200 mg vía subcutánea semanales.¹⁷ No se metaboliza ni inhibe las isoenzimas del CYP450, por lo que no se espera que interaccione con otros fármacos como estatinas o ezetimiba.¹⁸ Además no prolonga el intervalo QT corregido.¹⁷

Flaim et al. (2014), realizaron un estudio en fase I en voluntarios sanos, donde se observaron reacciones en el lugar de inyección, pero no dieron lugar a la interrupción del tratamiento y su incidencia se redujo mediante la reducción de dosis. También se sabe que producen una modesta elevación transitoria de la proteína C reactiva, que no se asoció con un aumento de otros marcadores inflamatorios.¹⁹

Cuevas et al. (2014), realizaron una revisión bibliográfica de 5 estudios en fase III, con 425 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, hipercolesterolemia severa, pacientes intolerantes al uso de estatinas con riesgo cardiovascular muy elevado, y pacientes con alto riesgo cardiovascular y/o enfermedad coronaria en tratamiento hipolipemiante. Recibieron 200 mg de mipomersen una vez por semana o placebo vía subcutánea durante 26 semanas en combinación con el tratamiento hipolipemiante. En todos los estudios se redujo el c-LDL (desde 24.7% en los pacientes homocigóticos hasta 47.3% en los pacientes con intolerancia a las estatinas). El máximo efecto reductor de c-LDL se observaba a las 5 semanas de iniciar el tratamiento.¹⁸

La reducción máxima de c-LDL se mantiene durante un máximo de 4 años con la administración continuada.¹⁷

2.6.3 Inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP)

Lometapide es una molécula que se administra vía oral e inhibe la MTP, una proteína esencial para el ensamblaje y secreción de las VLDL de origen hepático y de los quilomicrones de origen intestinal, lo que resulta en una reducción del c-LDL y de los triglicéridos plasmáticos.¹⁸

Puede causar efectos secundarios gastrointestinales (diarrea, náuseas, dispepsia...) que a menudo son manejables a través del ajuste de dosis y una dieta baja en grasas. Además, tanto la lometapide como el mipomersen, aumentan la grasa hepática y pueden aumentar de forma variable las transaminasas hepáticas (hasta 3 veces los valores normales).²⁰

Se metaboliza principalmente por el CYP3A4, por lo que el uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 como antifúngicos azólicos, macrólidos, inhibidores de la proteasa y bloqueadores de

canales de calcio, entre otros, está contraindicado. Además, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estatinas.¹⁸

Se sugiere comenzar con la dosis de 5 mg de lomitapide una vez al día (2 horas después de la cena) y ajustar la dosis cada 4 semanas según tolerancia (máximo 60 mg/día). Además el paciente debe hacer una dieta estricta con menos de 20% de aporte calórico en grasas y con suplementación de vitamina E y ácidos grasos esenciales. No se debe utilizar con simvastatina en dosis >40 mg diarios.¹⁸

A dosis >20 mg/día parece tener algo más de eficacia media en la reducción de c-LDL que mipomersen a la dosis fija de 200 mg vía subcutánea a la semana.²⁰

2.6.4 Anticuerpos Monoclonales anti-Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)

La PCSK9 es una proteasa que favorece la degradación intracelular de los r-LDL, disminuyendo su reciclaje hacia la membrana plasmática del hepatocito, lo que ocasiona una reducción del número de r-LDL y por tanto, un aumento de los niveles de c-LDL.¹⁸

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de los anticuerpos monoclonales ha sido evaluada en estudios fase I en adultos sanos y en pacientes con hipercolesterolemia tratados con estatinas. La reducción de c-LDL depende de la dosis, vía de administración e intervalo de frecuencia de dosis. La administración endovenosa o subcutánea de una dosis de evolocumab produjo una reducción en c-LDL de hasta 64%, similar a la conseguida con alirocumab vía endovenosa. En pacientes con hipercolesterolemia en tratamiento con estatinas, la reducción máxima en c-LDL conseguida fue de 75% con dosis repetidas de evolocumab vía subcutánea cada 2 semanas y de 65% con alirocumab cada 4 semanas siendo algo menor en los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.¹⁸

Los estudios en fase II realizados en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, hipercolesterolemia con o sin tratamiento con estatinas y en pacientes intolerantes a las estatinas, objetivaron una reducción máxima de c-LDL con evolocumab del 61% (Fig. 9) y con alirocumab del 62% (Fig. 10), dependiendo en ambos casos de la dosis, tratamiento concomitante e intervalo de administración, siendo superior cuando se administra cada dos semanas. En el estudio de pacientes intolerantes a estatinas, la reducción en c-LDL alcanzó 63% cuando se administró la dosis máxima de evolocumab cada 4 semanas con ezetimiba.^{18,21,22}

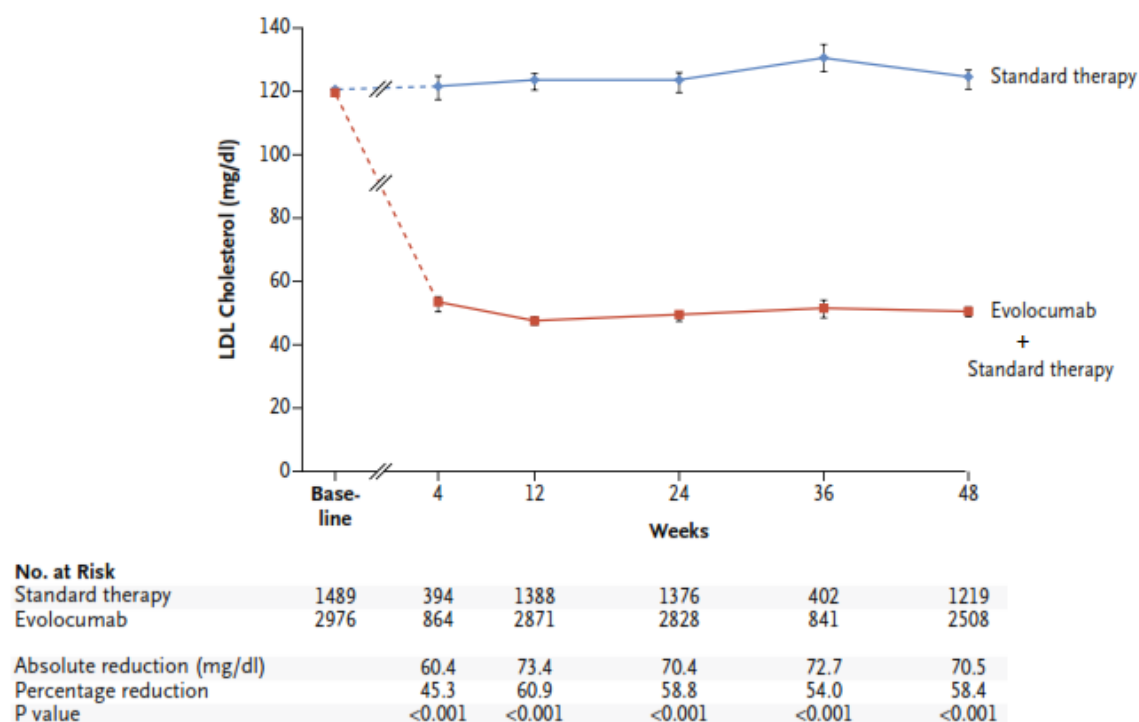


Fig.9 Comparación de la reducción de c-LDL en un grupo de pacientes tratados con evolocumab y terapia estándar con un grupo de pacientes tratados únicamente con la terapia estándar. Las líneas discontinuas indican que los pacientes estaban recibiendo, ya sea evolocumab o placebo, durante el periodo desde el inicio hasta la inscripción en el estudio.²¹

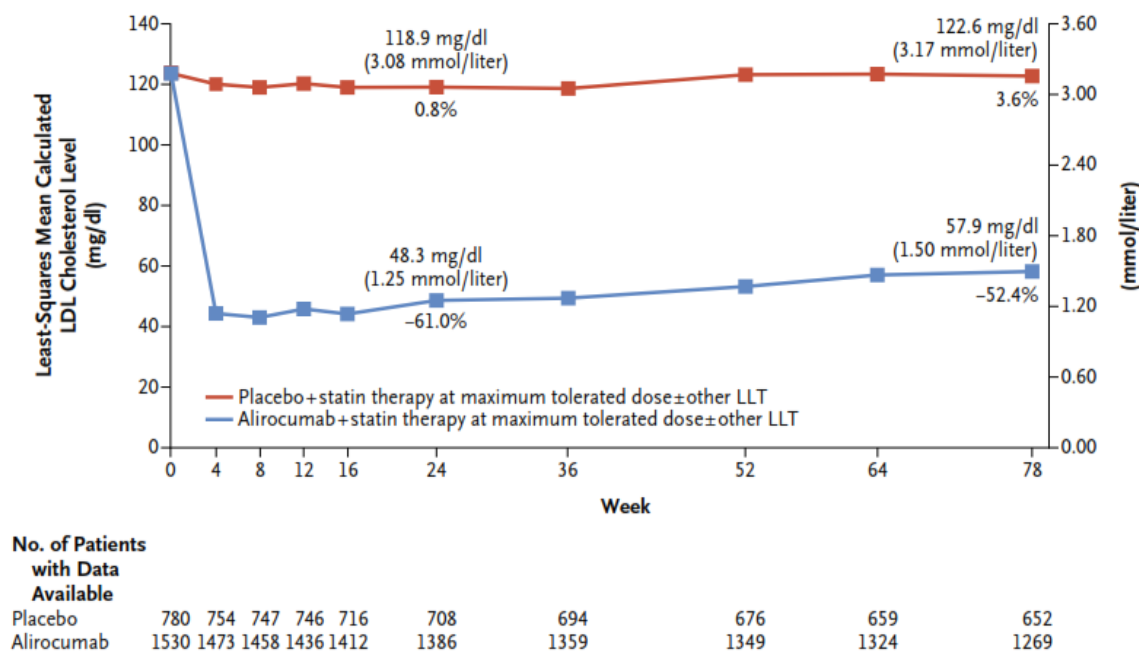


Fig. 10 Comparación del efecto sobre el c-LDL en un grupo tratado con placebo + estatina + otro hipolipemiante, con otro grupo tratado con alirocumab + estatina + otro hipolipemiante.²²

No se deberían esperar interacciones con estatinas u otros fármacos ya que los anti-PCSK9 no se metabolizan por el CYP450. En el estudio con evolocumab en intolerantes a estatinas, se produjo un 15% de mialgias aunque no se relacionó con la dosis del fármaco. Se han reportado hasta la fecha casos esporádicos de prurito, aumento de creatinfosfokinasa y vasculitis.^{18,21,22}

3 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

3.1 LDL AFÉRESIS

Como ya se ha comentado anteriormente, el tratamiento de la hipercolesterolemia de etiología genética es complicado. La aféresis de LDL es una estrategia terapéutica segura y eficaz en estos casos, así como en otros casos de hiperlipemias graves que no responden o no toleran el tratamiento farmacológico convencional ya que a pesar de la farmacoterapia hipolipemiente disponible cierto es que en muchos casos no se alcanzan los objetivos terapéuticos.²³

La LDL-aféresis es un procedimiento por el que se persigue la depuración extracorpórea de lipoproteínas aterogénicas. Hay 5 sistemas de LDL aféresis:²³

- Filtración diferencial por membrana: se desarrolló en 1980, aunque ha sido mejorada con la adición de nuevos filtros que permiten una menor pérdida inespecífica de proteínas.
- Inmunoadsorción (IA): se realiza desde 1981 pero también ha sufrido modificaciones con la adición de sistemas para la inmunoadsorción de lipoproteína (a) [Lp(a)] y fibrinógeno.
- Precipitación extracorpórea de LDL inducida por heparina (HELP): desde 1983. Posteriormente se desarrolló una versión que no precisa de diálisis, lo que acorta y simplifica el proceso.
- Adsorción de LDL mediante dextrano sulfato (DSA): desarrollada en 1987.
- Hemoperfusión: adsorción directa de lipoproteínas (DALI): diseñado en 1993. No precisa separación plasma-células y es el más rápido.

Con una sola sesión se consigue una reducción de c-LDL de entre el 40-80% (Fig. 11), dependiendo del perfil lipídico basal y volumen de plasma tratado, volviendo a valores presesión en el plazo de una a dos semanas (Fig. 12). Este efecto puede mejorar hasta un 20-40% si se asocia tratamiento continuado con estatinas, incluso en individuos homocigotos.²⁵

Patient	Cholesterol		LDL-Cholesterol		apoB		VLDL/IDL-apoB	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
	mg/dl							
A.W.	288	103	215	47	176	41	21	5.3
F.E.	275	103	213	63	167	49	41	11
K.K.	241	117	167	56	138	43	5.0	2.2
L.B.	254	101	176	55	130	36	32	14
S.G.	282	118	165	33	171	52	8	3.7
S.K.	206	117	137	56	124	59	24	11
S.P.	237	98	171	50	130	40	17	7
Mean \pm SD	255 \pm 29	108 \pm 9	178 \pm 28	51 \pm 10	148 \pm 22	45 \pm 8	17 \pm 12	5 \pm 3

apoB, apolipoprotein B; IDL, intermediate density lipoprotein.

Fig. 11 Concentraciones séricas de lípidos antes e inmediatamente después de la LDL-aféresis ²⁴

	LDL-Apheresis							Effects of	
	Pre	Post	Day 1	Day 2	Day 3	Day 5	Day 7	Apheresis	Statin
	mmol/l							p	
Total cholesterol									
Off statin	9,0 \pm 0,5	3,4 \pm 0,1	5,4 \pm 0,2	6,4 \pm 0,5	6,9 \pm 0,5	7,9 \pm 0,5	8,5 \pm 0,3		
On statin	8,0 \pm 0,5	2,9 \pm 0,2	3,8 \pm 0,3	4,6 \pm 0,3	5,5 \pm 0,5	6,5 \pm 0,6	7,3 \pm 0,3	<0,0001	<0,0001
HDL-cholesterol									
Off statin	1,2 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1	1,1 \pm 0,2	1,0 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2	1,0 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2		
On statin	1,0 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1	1,2 \pm 0,2	n.s.	n.s.
VLDL-cholesterol									
Off statin	1,2 \pm 0,3	0,8 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2	1,3 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2	1,5 \pm 0,4	1,2 \pm 0,2		
On statin	1,1 \pm 0,3	0,8 \pm 0,2	0,8 \pm 0,2	0,9 \pm 0,2	0,8 \pm 0,2	0,9 \pm 0,2	0,7 \pm 0,1	n.s.	0,0035
Triglycerides									
Off statin	2,7 \pm 0,5	2,0 \pm 0,3	2,5 \pm 0,5	2,5 \pm 0,5	2,6 \pm 0,5	3,2 \pm 0,9	2,7 \pm 0,6		
On statin	2,6 \pm 0,5	2,0 \pm 0,5	2,6 \pm 0,4	2,5 \pm 0,4	2,4 \pm 0,4	2,8 \pm 0,5	3,3 \pm 0,6	n.s.	n.s.

All values are expressed as means \pm SEM. There were SIX subjects off statin and another six on statin. Samples were taken immediately pre LDL-apheresis (pi-), post apheresis (post), and on days 1, 2, 3, 5, and 7 after LDL-apheresis.

"ANOVA pre-apheresis vs. day 7; n.s., not significant.

Fig. 12 Concentraciones de lípidos en sangre antes y los días posteriores a la LDL-aféresis sin y con tratamiento combinado con estatinas. ²⁵

La hipotensión durante el procedimiento es el efecto adverso más frecuente (< 2%) siendo otros (dolor torácico, arritmia, hemólisis, rubor...) de menor incidencia (< 1%). Por riesgo de reacción anafiláctica, los pacientes no deben recibir tratamiento con IECAs.²³

3.2 ESTEROLES VEGETALES

Los esteroides vegetales presentan una estructura y función celular homóloga a la del colesterol de los vertebrados. Más del 95% de los esteroides vegetales ingeridos están presentes en el intestino, donde compiten en la absorción del colesterol dietético o proveniente de la circulación enterohepática. Han demostrado disminuir la absorción intestinal del colesterol entre un 26 y un 36%.^{26,27}

Los lípidos son necesarios para solubilizar a los ésteres de colesterol, por lo que la industria alimentaria ha conseguido incorporar los esteroides vegetales a otros alimentos (productos de panadería, snacks, productos cárnicos, yogures, queso fresco, grasas de untar, bebidas

lácteas o salsas de aderezo). Se trata de un alimento con alta densidad calórica, por lo que lo ideal sería ajustar la ingesta energética en consecuencia.²⁶

Diversos meta-análisis de ensayos controlados y aleatorizados en humanos concluyen que los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales pueden disminuir de forma efectiva el colesterol plasmático en pacientes con hipercolesterolemia.²⁸

El National Heart, Lung and Blood Institute de Estados Unidos considera que los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales disminuyen los niveles de c-LDL del 6 al 15%.

Además, estudios recientes afirman también que los esteroides vegetales tienen un efecto beneficioso sobre los triglicéridos, dependiente de las concentraciones basales.²⁹

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) consideró en 2009 que los alimentos enriquecidos con esteroides vegetales deben ser consumidos exclusivamente por personas que necesitan disminuir sus niveles sanguíneos de colesterol, y no con carácter preventivo.³⁰

Se ha sugerido que los esteroides vegetales podrían tener propiedades anticancerígenas pero las evidencias al respecto son insuficientes. También se han reportado efectos beneficiosos sobre el sistema inmunitario y sobre determinados marcadores de la inflamación y del estrés oxidativo, aunque las evidencias no son sólidas.²⁶

Las evidencias disponibles señalan que no afectan de forma relevante a la absorción o el metabolismo de las vitaminas A, D, E o al alfa-caroteno o al licopeno. Aunque sí que hay pruebas que indican que pueden disminuir levemente los betacarotenos.³¹

Determinados estudios han sugerido que el aumento de concentraciones plasmáticas de esteroides vegetales podría aumentar el riesgo cardiovascular.³² Sin embargo, hay otros que afirman que no existe tal relación.³³

Nijjar et al. (2010) sugieren que las indicaciones de este tipo de alimentos funcionales serían los pacientes que requieran pequeñas reducciones de c-LDL y prefieran una alternativa a la terapia con estatinas y los pacientes intolerantes a estatinas.³⁴

La Comisión Europea considera prudente evitar ingestas de esteroides vegetales por encima de 3g/día.³⁵ Además la reducción del c-LDL se produce de manera dependiente de dosis, al menos hasta aproximadamente esa cantidad.³⁶ Un meta-análisis de 84 ensayos clínicos objetivó una disminución del c-LDL de un 8.8% con 2.15 g/día, sin mayor reducción a dosis más altas.³⁷

Un meta-análisis de 8 ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evaluaban la adición de esteroides vegetales a dosis de 1.7-6 g/día a pacientes en tratamiento con estatinas, demostró una disminución significativa tanto del colesterol total (14 mg/dL) como del c-LDL (13 mg/dL),

en comparación con pacientes en tratamiento con una estatina sola. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en cuanto al c-HDL o a los triglicéridos.³⁸

3.3 ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

En la década de los setenta, científicos daneses observaron que, a pesar de que los esquimales de Groenlandia consumían una dieta muy rica en grasas, la tasa de incidencia de enfermedades coronarias era muy baja. Poco después se descubrió que esto se correlacionaba con concentraciones plasmáticas elevadas de ácidos grasos poliinsaturados, sobre todo del ácido graso omega-3 eicosanopentanoico, procedentes del elevado consumo de pescado.³⁹

Los ácidos grasos omega-3 ejercen múltiples efectos sobre el sistema cardiovascular, puesto que reducen las concentraciones de triglicéridos, disminuyen la agregabilidad plaquetaria y la trombosis, y favorecen la fibrinólisis, reducen la presión arterial y ejercen efectos antiaterogénicos y antiinflamatorios.³⁹

Un meta-análisis realizado por He et al (2004) con los datos de 11 estudios que analizaron el efecto del consumo de pescado sobre la mortalidad por cardiopatía isquémica, concluye que el consumo de pescado se relaciona inversamente con la mortalidad por cardiopatía isquémica y que por cada 20 g/día de consumo de pescado se reduce el riesgo relativo de muerte por cardiopatía isquémica un 7%.⁴⁰

El estudio GISSI-Prevenzione (2002), un estudio multicéntrico y aleatorizado, indica que la reducción de la mortalidad cardiovascular se debe principalmente a sus efectos antiarrítmicos.⁴¹

Los resultados del estudio JELIS (2006) señalan que el tratamiento combinado con estatinas aumenta la protección cardiovascular y reduce la mortalidad.⁴²

3.3.1 Efectos sobre el perfil lipídico

En el estudio GISSI, una dosis de 1 g/día de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 produjo una reducción de las concentraciones circulantes de triglicéridos (4.6%) sin que se modificasen otros parámetros séricos, como las concentraciones de colesterol total, c-LDL y c-HDL.⁴¹

Los resultados de otros estudios en los que se han utilizado dosis superiores indican que éstos reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos de forma dependiente de la dosis.³⁹

En la Fig. 13 se muestran los resultados de un meta-análisis que pone de manifiesto que el efecto beneficioso de los ácidos grasos omega-3 es independiente de la reducción de la colesterolemia, ya que, aunque sólo reducen las concentraciones de colesterol en un 2%, su

efecto sobre la mortalidad se equipara al de las estatinas, que como promedio reducen un 20% dichas concentraciones. La reducción de la mortalidad cardiovascular producida por los fibratos era anulada debido a un aumento concomitante de la mortalidad por causas no cardiovasculares.⁴³

Tipo de intervención	N.º de estudios (pacientes T/C)	Seguimiento medio (años)	Reducción media del colesterol, % (rango)	RR mortalidad total (IC del 95%)	RR mortalidad cardiovascular (IC del 95%)
AGPI omega-3	14 10.122/10.138	1,9 ± 1,2	2% (-2 a 9)	0,77 (0,63-0,94)	0,68 (0,52-0,90)
Estatinas	35 53.417/48.460	2,9 ± 1,6	20% (7 a 36)	0,87 (0,81-0,94)	0,78 (0,72-0,84)
Fibratos	17 13.761/15.429	4,4 ± 1,6	8% (0 a 14)	1,00 (0,91-1,11)	0,93 (0,81-1,08)

IC: intervalo de confianza; T/C: pacientes tratados/controles.

Datos procedentes de metaanálisis publicados recientemente sobre tratamientos hipolipemiantes²⁸. No se incluyen otras intervenciones (resinas, niacina o dieta) porque en dichos metaanálisis no se observó una reducción significativa en la mortalidad total.

Fig. 13 Reducción de la mortalidad total y mortalidad cardiovascular con tratamientos hipolipemiantes⁴³

3.3.2 Indicaciones

A pesar de que los fibratos son el tratamiento de elección en la hipertrigliceridemia, los ácidos grasos omega 3 podrían conseguir una eficacia similar en el control lipídico en pacientes con hipertrigliceridemia primaria grave o en el síndrome de quilomicronemia.⁴⁴

Esto es debido a que dosis de 4 g/día de ácidos grasos omega 3 producen una reducción media de triglicéridos cercana al 50%. La American Heart Association recomienda que estas dosis suprafisiológicas se tomen bajo supervisión médica.⁴⁴

3.4 L-CARNITINA

La L-carnitina es responsable del transporte de ácidos grasos al interior de las mitocondrias, por lo que favorece su oxidación. La falta de carnitina es un problema frecuente entre los pacientes en tratamiento con hemodiálisis y varios estudios han intentado demostrar la eficacia de su administración.

Un ejemplo sería el estudio de Naini et al. (2012), que muestra un descenso en el colesterol total, los triglicéridos y el c-LDL (Fig. 14) en una muestra de 30 pacientes en hemodiálisis con suplementos vía oral de 750 mg/día de L-carnitina.⁴⁵

Total (n = 30 in each group)			
Data	Before	After	P
TC (mg/dL)			
Intervention group	189.8 ± 36.8	176.6 ± 31.2	<0.01
Control group	195.4 ± 33.2	193.2 ± 35.5	
TG (mg/dL)			
Intervention group	209.5 ± 64.7	186.8 ± 54.1	<0.001
Control group	189.4 ± 40.0	193.5 ± 44.9	
HDL-c (mg/dL)			
Intervention group	33.4 ± 9.9	34.3 ± 7.6	0.26
Control group	32.5 ± 8.1	33.0 ± 7.8	
LDL-c (mg/dL)			
Intervention group	116.7 ± 30.1	106.0 ± 26.3	<0.01
Control group	113.7 ± 22.3	115.7 ± 24.9	

Fig.14 Concentraciones de colesterol total, triglicéridos, c-HDL y c-LDL antes y después de la administración de L-carnitina en un grupo de 30 pacientes en hemodiálisis.⁴⁵

Sin embargo, el estudio de Massy et al. (1995), también realizado en pacientes en hemodiálisis, afirma que la carnitina produce un descenso de los triglicéridos, un aumento del c-HDL y ningún efecto sobre el c-LDL.⁴⁶

Por el contrario, el estudio realizado Hurot et al. (2002) en 482 pacientes, afirma que además de no haber efectos sobre el colesterol total y sus fracciones, tampoco los hay sobre los triglicéridos.⁴⁷

En lo que sí que coinciden varios artículos es en que la carnitina disminuye la Lp(a) sérica. Como por ejemplo el estudio de Shojaei et al. (2011), en el que se realizó una suplementación con carnitina en pacientes en hemodiálisis durante 3 meses (Fig. 15).⁴⁸

Parameter	Group A Carnitine	Group B Coenzyme Q10	Group C Carnitine + Coenzyme Q10	Placebo	P
TC, mg/dL					
Before study	147.1 ± 28.8	150.9 ± 25.6	152.5 ± 23.5	156.5 ± 31.9	
After study	147.9 ± 26.3	149.9 ± 37.2	150.5 ± 22.0	160.6 ± 35.4	.83
HDLC, mg/dL					
Before study	41.9 ± 7.8	40.9 ± 3.2	39.4 ± 7.0	42.8 ± 5.7	
After study	43.3 ± 8.0	38.4 ± 5.5	39.4 ± 6.8	42.2 ± 8.1	.36
LDLC, mg/dL					
Before study	84.5 ± 26.5	89.5 ± 28.7	83.2 ± 32.2	84.0 ± 13.9	
After study	87.5 ± 14.8	83.9 ± 29.0	77.4 ± 15.7	85.5 ± 19.1	.42
Triglyceride, mg/dL					
Before study	149.2 ± 75.2	131.0 ± 53.2	155.9 ± 62.6	150.9 ± 76.9	
After study	143.7 ± 85.0	128.7 ± 55.4	152.5 ± 58.3	137.5 ± 61.1	.71
Apolipoprotein A-I, mg/dL					
Before study	87.2 ± 11.0	89.2 ± 21.0	78.1 ± 11.9	88.6 ± 9.3	
After study	98.4 ± 10.8	89.7 ± 15.0	82.9 ± 15.0	100.5 ± 17.8	.66
Apolipoprotein B-100, mg/dL					
Before study	83.8 ± 27.5	78.8 ± 21.3	84.2 ± 20.5	80.3 ± 14.4	
After study	85.4 ± 27.6	89.1 ± 30.8	84.5 ± 20.5	88.2 ± 21.0	.48
Lipoprotein(a), mg/dL					
Before study	45.0 ± 23.9	48.6 ± 22.8	50.3 ± 18.4	31.6 ± 7.7	
After study	35.4 ± 23.1	33.4 ± 20.4	39.7 ± 17.9	33.5 ± 8.6	.01

Fig.15 Niveles séricos de lípidos, lipoproteínas y lipoproteína (a) antes y después de la suplementación con carnitina y coenzima Q10 en pacientes en hemodiálisis de mantenimiento tratados con estatinas.⁴⁸

Derosa et al. (2003) administraron 1 g de carnitina vía oral 2 veces al día a 46 pacientes con diabetes tipo 2 y Lp(a) en suero >30 mg/dL y observaron una disminución de ésta del 3.5% en 3 meses y 20.9% a los 6 meses.⁴⁹

Sirtori et al. (2000) también prescribieron 2 g al día de carnitina vía oral a 36 personas con la Lp(a) aumentada durante 3 meses y vieron que descendió un 7.7% (Fig. 16).⁵⁰

	Basal	4 weeks	8 weeks	12 weeks
L-carnitine				
Lp(a) (mg/dL)	45,4 ± 17,8	44,5 ± 20,2	42,8 ± 17,2	41,9 ± 18,2*
Mean change (mg/dL)		-0,6	-2,6	-3,1
Placebo				
Lp(a) (mg/dL)	54,1 ± 18,5	55,3 ± 20,1	57,2 ± 16,3	56,4 ± 21,5
Mean change (mg/dL)		1,2	1,1	2,2

*p<0,005 vs baseline by paired Student t test

Fig.16 Variaciones de los niveles de Lp(a) durante el tratamiento. ⁵⁰

La heterogeneidad en los resultados puede deberse a las variaciones en el tamaño muestral, los niveles lipídicos basales, la duración del tratamiento y la dosis. Se necesitan más estudios a largo plazo, con un tamaño muestral adecuado, para definir la población de pacientes que se beneficiaría más de la terapia de L-carnitina, y para definir la dosis óptima y la vía más eficaz de administración.

3.5 OTROS

3.5.1 Coenzima Q10

Es una molécula liposoluble y presente en cantidades suficientes en la Lp(a). La suplementación con Coenzima Q10 puede inhibir la expresión del receptor de Lp(a).⁴⁸

3.5.2 Espirulina

Es un complemento dietético elaborado a base de cianobacterias del género *Arthrospira*, que contienen aminoácidos esenciales, ácidos grasos esenciales, vitaminas, minerales y antioxidantes.

Hay estudios que demuestran que la suplementación con espirulina mejora el perfil lipídico. Éstos han sido realizados en diversos grupos de pacientes. Parikh et al. (2001) administraron suplementos con espirulina a pacientes con diabetes tipo 2 y observaron una disminución de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, colesterol total y c-LDL (Fig. 17).⁵¹

Parameter	Control group (n=10)		Study group (n=15)	
	Baseline	2 Months	Baseline	2 Months
Triglyceride	155,6 ± 46,6	173,1 ± 61,1	163,9 ± 55,2	142,6 ± 55,8 (A)
TC	201,8 ± 32,5	215,0 ± 28,5	201,3 ± 27,0	194,9 ± 24,6
HDL-C	42,9 ± 6,2	41,2 ± 4,6	37,9 ± 7,7	39,3 ± 9,1
LDL-C	127,8 ± 28,0	137,2 ± 23,2 (A)	128,5 ± 23,1	121,4 ± 20,7
VLDL-C	31,1 ± 16,8	34,6 ± 10,0	34,9 ± 14,0	34,1 ± 17,9
Apo AI	126,3 ± 18,1	118,2 ± 21,0	123,4 ± 17,3	134,8 ± 25,8 (A)
Apo B	11,3 ± 19,0	130,1 ± 16,6 (A)	122,1 ± 22,5	106,0 ± 19,8 (B)

(A):Significantly different from baseline at P<0,05

(B):Significantly different from baseline at P<0,001

Fig.17 Perfil lipídico antes y después de la administración de espirulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. ⁵¹

Park et al. (2008) observaron el mismo efecto al administrar espirulina a pacientes de edad avanzada de nacionalidad coreana.⁵²

Ismail et al. (2015) realizaron el estudio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ya que la administración de espirulina demostró aumentar significativamente la capacidad vital forzada (FVC), de 72 ± 17 a 78 ± 16, y el volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV1), de 61 ± 14 a 67 ± 16. La suplementación con espirulina durante 30 días a 500 mg dos veces al día y 500 mg cuatro veces al día además produjo una reducción de los niveles de colesterol del 3.03% y un 7.14% respectivamente (Fig. 18). A los 60 días la reducción fue todavía mayor (9.05% y 15.84% según la dosis). También se observó una disminución de los niveles de triglicéridos y un aumento del c-HDL. ⁵³

Parameters	After 30 days		After 60 days	
	Change in percentage (%) at (500 × 2) mg dose	Change in percentage (%) at (500 × 4) mg dose	Change in percentage (%) at (500 × 2) mg dose	Change in percentage (%) at (500 × 4) mg dose
Malondialdehyde (MDA) (nmol/mL)	12.17	17.72	20.89	35.71
Lipid hydroperoxide (nmol/mL)	6.06	14.6	23.14	32.78
Catalase (kU/L)	5.71	14.6	7.93	33.97
Superoxide dismutase (SOD) (U/mL)	4.98	11.08	12.84	20.19
Glutathione-S-transferase (GST) (U/mL)	2.57	11.26	8.94	15.73
Glutathione (GSH) (nmol/mL)	8.23	13.42	19.08	27.67
Vitamin C (mg/dL)	9.21	11.84	21.05	28.94
Cholesterol (mg/dL)	3.03	7.14	9.05	15.84
Triglyceride (TG) (mg/dL)	1.48	3.25	2.85	6.24
High density lipoprotein (HDL) (mg/dL)	1.2	2.26	2.94	5.88

Fig.18 Comparación de los efectos de dos dosis diferentes de espirulina en pacientes con EPOC. ⁵³

3.5.3 Policosanol

Es un extracto de caña de azúcar de 8 alcoholes alifáticos que ha sido objeto de amplios estudios clínicos con resultados variables. Los ensayos más recientes a doble ciego, controlados con placebo, no mostraron ninguna mejoría significativa en los lípidos medidos

(colesterol total, c-LDL, triglicéridos o c-HDL), por lo que no se recomienda en este momento para el tratamiento de la dislipemia.^{10,54}

3.5.4 Levadura roja de arroz

Es un producto obtenido a partir de una levadura (*Monascus purpureus*) que crece sobre este cereal. Tiene como principios activos varios compuestos denominados monacolínes, las cuales inhiben la síntesis hepática de colesterol. La monacolína K, es un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa conociéndose también como lovastatina, que fue el precursor de las estatinas.⁵⁵

Hay muchos productos comerciales elaborados a base de levadura roja de arroz, existiendo entre ellos una gran variabilidad en el contenido de principio activo. Además preocupa la presencia en muchos de estos productos de citrinina, una micotoxina que es nefrotóxica para los animales. Por todo esto no está recomendado por todos los autores.⁵⁵

Un meta-análisis aleatorizado y controlado con placebo demostró una reducción del 22% de c-LDL y del 12% de triglicéridos con una dosis de 2400mg/día.⁵⁶

3.5.5 Soja

Numerosos estudios han demostrado mejoras leves en los lípidos con soja a dosis de aproximadamente 30-50 g/día, como describe el meta-análisis de Harland et al. (2008). Dicho meta-análisis reúne 30 estudios en los que se administró una media de 26.9 gramos de proteína de soja, lo que produjo reducciones significativas en las cifras de c-LDL, colesterol total y triglicéridos en sangre.⁵⁷

Las reducciones que se ha observado sobre el colesterol total es entre el 2 y el 9.3% y en el c-LDL entre el 4 y el 12.9%. También se ha observado una disminución de hasta el 10.5% en los triglicéridos y un aumento del 2.4% en el c-HDL. Sin embargo, los estudios son controvertidos debido a diferencias en el tipo y la dosis de soja utilizada en los trabajos.¹⁰

3.5.6 Té verde

Interfiere con la solubilización micelar del colesterol en el tracto gastrointestinal y reduce su absorción. También inhibe la HMG-CoA reductasa, aumenta el gasto de energía mitocondrial, aumenta la síntesis de r-LDL y disminuye la apo-B. La dosis recomendada es entre 500 y 700 mg/día.¹⁰

Un meta-análisis de 14 ensayos en humanos a los que se les administró entre 224 y 674 mg/día de té verde, objetivó una reducción del colesterol total en 7.2 mg/dL y del c-LDL en 2.19 mg/dL. Pero no hubo cambios significativos en los niveles de c-HDL o triglicéridos.⁵⁸

3.5.7 Semillas de lino y Alanina (ALA)

Las semillas de lino y el aumento de la ingesta de ALA a partir de otras fuentes, como las nueces, han demostrado en varios meta-análisis reducir el colesterol total y el c-LDL entre un 5 y un 15%, la Lp(a) en un 14% y los triglicéridos hasta en un 36%, con ningún cambio o una ligera reducción en el c-HDL.^{59, 60, 61}

Además tienen efecto antiinflamatorio, aumentan la óxido nítrico sintasa endotelial, mejoran la disfunción endotelial, disminuyen la hipertrofia del músculo liso vascular, reducen el estrés oxidativo y retardan el desarrollo de aterosclerosis.^{59, 60, 61}

3.5.8 Grasas monoinsaturadas

Se encuentran en las aceitunas, aceite de oliva, frutos secos, etc Reducen el c-LDL de un 5 a un 10% y los triglicéridos entre un 10 y un 15%. También aumentan las concentraciones de c-HDL hasta un 5%.^{62, 63}

Tiene otros efectos como reducir la oxidación y la inflamación, disminuir la presión arterial, la trombosis y la incidencia de enfermedad cardiovascular.⁶⁴

Para lograr un máximo efecto, se recomienda la ingesta de 30-40 g/día de aceite de oliva en combinación con ácidos grasos omega 3 (teniendo en cuenta la ingesta calórica que supone).¹⁰

3.5.9 Sésamo

El consumo de 40 mg de sésamo al día reduce el c-LDL un 9%, inhibiendo la absorción intestinal de colesterol, aumentando su secreción biliar, disminuyendo la actividad de la HMG-CoA reductasa y regulando positivamente el gen del r-LDL.¹⁰

Un estudio cruzado, aleatorizado y controlado con placebo, en 26 mujeres postmenopáusicas a las que se les administró 50 mg/ día de sésamo durante 5 semanas, observó una reducción del colesterol total del 5% y del c-LDL del 10%.⁶²

3.5.10 Tocotrienoles

Miembros de la familia de la vitamina E, denominados α , β , γ y δ . Estos dos últimos inhiben la síntesis de colesterol mediante la supresión de la actividad de la HMG-CoA reductasa.^{10, 65}

Disminuyen el colesterol total hasta un 17%, el c-LDL un 24%, la apo B un 15% y la Lp(a) un 17%, con mínimos cambios en el c-HDL a dosis de 200 mg/día administrados por la noche con la comida.⁶⁵

La dosis es importante porque un aumento de la misma induce su propio metabolismo y reduce la eficacia, mientras que dosis más bajas no son tan efectivas.¹⁰

Son metabolizados por el CYP3A4 y CYP4F2. Además, la ingesta concomitante (<12 horas) de α -tocoferol reduce la absorción de tocotrienoles.^{10, 65}

3.5.11 Pantetina

Es un derivado del ácido pantoténico que ha demostrado en varios ensayos clínicos una mejora significativa y constante en los lípidos séricos.¹⁰

Inhibe la síntesis de colesterol y acelera el metabolismo del ácido graso en la mitocondria hepática mediante la inhibición de la acetil-CoA carboxilasa. Además aumenta la actividad de la colesterol-esterasa y disminuye la de la HMG-CoA reductasa.^{10, 66}

Disminuye el colesterol total un 15%, el c-LDL un 20%, los triglicéridos un 33% y aumenta el c-HDL un 8% (Fig. 19). Los efectos sobre los lípidos son lentos, con un pico a los 4 meses, pero pueden tardar hasta 6-9 meses.⁶⁶

Lipid	Change from Baseline			
	Month 1	Month 2	Month 3	Month 4
TC	↓ 8.7%	↓ 11.6%	↓ 12.6%	↓ 15.1%
LDL	↓ 10.4%	↓ 15.2%	↓ 17.7%	↓ 20.1%
TGs	↓ 14.2%	↓ 15.8%	↓ 23.7%	↓ 32.9%
HDL	↑ 6.1%	↑ 7.8%	↑ 10.7%	↑ 8.4%

Fig.19 Cambios en el perfil lipídico los primeros 4 meses de administración de pantetina.⁶⁶

La dosis eficaz recomendada es de 300 mg 3 veces al día o 450 mg 2 veces al día con o sin comida.^{10, 66}

3.5.12 Resveratrol

Es un polifenol natural y un suplemento nutricional con potencial efecto anticancerígeno, antiinflamatorio, antialérgico, antioxidante, antiaterogénico y cardioprotector. Las fuentes alimenticias del resveratrol incluyen la piel de las uvas, arándanos, frambuesas y moras.

Un estudio llevado a cabo en 45 mujeres postmenopáusicas hipercolesterolémicas, objetivó una reducción del c-LDL del 8% y un incremento del c-HDL del 17% con el consumo de 400 mL/día de vino tinto durante 6 semanas.⁶⁷

Otro estudio realizado en 48 sujetos sanos de ambos sexos a los que se les administró 250 mL/día de vino tinto observó una disminución del ratio LDL/HDL, fibrinógeno, proteína C-reactiva y LDL oxidadas, e incrementó el c-HDL, apo A1 y TGF-beta-1.⁶⁸

	Colesterol total	c-LDL	c-HDL	Lp (a)	Triglicéridos
Esteroles vegetales		↓↓			↓ / —
Ácidos grasos omega 3	—	—	—		↓↓↓
L-Carnitina	↓ / —	↓ / —	↑ / —	↓↓	↓ / —
Coenzima Q				↓	
Espirulina	↓↓		↑		↓
Policosanol	—	—	—	—	—
Levadura roja de arroz	↓↓				↓
Soja	↓	↓	↑		↓
Té verde	↓	↓	—		—
Semillas de lino y alanina	↓	↓	↑ / —	↓	↓↓
Grasas monoinsaturadas		↓	↑		↓
Sésamo	↓	↓			
Tocotrienoles	↓↓	↓↓↓	↑ / —	↓↓	
Pantetina	↓↓	↓↓↓	↑		↓↓
Resveratrol		↓	↑↑		

Fig.20 Efectos sobre el perfil lipídico del tratamiento no farmacológico

4 CONCLUSIONES

El tratamiento de elección para la hipercolesterolemia, actualmente, son las estatinas. Esto es debido a su eficacia como hipolipemiantes y su precio económico. Sin embargo, también tienen efectos secundarios, siendo los más frecuentes las miopatías y rabdomiolisis. En los últimos años se han descubierto otras dianas terapéuticas para el descenso del colesterol LDL (c-LDL): la inhibición de la producción hepática de apo-B, por ejemplo el mipomersen; la inhibición de la actividad de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP), como lomitapide; y los inhibidores del tipo 9 de subtilisina/kexina convertasa de proproteína (PCSK9), promotores de mayor actividad de los receptores de LDL (r-LDL). Hasta el momento todos han demostrado una alta eficacia y puede que en un futuro próximo cobren mucha importancia en el tratamiento hipolipemiante.

En cuanto al tratamiento no farmacológico, existe una gran variedad de productos que han demostrado tener efectos sobre el perfil lipídico. Algunos de ellos limitan su acción al descenso de los triglicéridos, como los ácidos grasos omega 3, que en algún estudio han llegado a disminuir su concentración sérica hasta en un 50%. Otros, como la L-carnitina o la coenzima Q,

actúan reduciendo los niveles de Lp (a). En la mejora del perfil colesterolémico, los productos que más destacan reduciendo el colesterol total y el c-LDL son los esteroides vegetales, tocotrienoles y pantetina. El resveratrol es el que más ha demostrado incrementar los niveles de c-HDL (Fig. 20).

Este tipo de tratamientos serían útiles en pacientes en los que pese al tratamiento farmacológico no se consigue tener un buen control lipídico, o en aquellos en los que los efectos secundarios les impida continuar con la toma del fármaco, pero en ningún caso sustituirán a éstos. También podrían usarse en los pacientes que todavía no cumplen criterios para empezar con el tratamiento farmacológico pero sí que necesitan un cambio del estilo de vida.

Tienen la ventaja de no presentar interacciones, sin embargo, debido a la gran cantidad de opciones que nos encontramos y a su diferencia en cuanto a los efectos, motivados en gran parte por las diferentes dosis que se administren es recomendable hacerlo bajo supervisión médica.

A pesar de esto, son necesarios más estudios que ratifiquen estos resultados debido a la heterogeneidad de los realizados hasta la fecha (distinta dosis utilizada, duración del tratamiento, vía de administración...) y en la mayoría de las ocasiones, debido también a un pequeño tamaño muestral. Es muy importante destacar también la existencia de conflictos de intereses en algunos de estos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson DL, Cox MM. Lehninger. Principios de bioquímica. 5ª edición. Barcelona: Ediciones Omega; 2009.
2. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 11ª edición. Barcelona: Elsevier; 2006.
3. Laso FJ. Introducción a la medicina clínica. 2ª edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2010.
4. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(6): 551–558
5. Flórez J. Farmacología humana. 6ª edición. Barcelona. Elsevier Masson; 2014
6. Luo Y, She DL, Xiong H, Fu SJ, Yang L. The prognostic effect of statin use on urologic cancers. *Medicine*. 2015; 94(36): 1-10.
7. Bernardi A, Zorzanelli V, Rocha J. Use of statins and the incidence of type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras*. 2015; 61(4): 375-380
8. Ros E. Doble inhibición del colesterol: papel de la regulación intestinal y hepática. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6: 52G-62G
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Therouz P et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary síndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372(25) : 2387-1397
10. Houston M. The role of nutraceutical supplements in the treatment of dyslipidemia. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012; 14(2): 121-132
11. Mostaza JM, Lahoz C, García-Iglesias F, Estirado E, Ruiz-Rivas J et al. Uso de las estatinas en prevención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011; 35: 46-56.
12. Krauss RM, Pinto CA, Liu Y, O. Johnson-Levonas A, Dansky HM. Changes in LDL particle concentrations after treatment with the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib alone or in combination with atorvastatin. *J Clin Lipidol*. 2015 ; 9(1): 93–102
13. Millar JS, Reyes-Soffer G, Jumes P, Dunbar RL, deGoma EM et al. Anacetrapib lowers LDL by increasing ApoB clearance in mildly hypercholesterolemic subjects. *JCI*. 2015; 125(6): 2510-2522.
14. Wang SP, Daniels E, Chen Y, Castro-Perez J, Zhou H et al. In vivo effects of anacetrapib on preß HDL: improvement in HDL remodeling without effects on cholesterol absorption. *Journal of Lipid Research*. 2013; 54: 2858-2865.
15. Teramoto T, Takeuchi M, Morisaki Y, Ruotolo G, Krueger KA. Efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of evacetrapib administered as monotherapy or in combination with atorvastatin in japanese patients with dyslipidemia. *Am. J. Cardiol*. 2014; 113: 2021–2029.
16. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients. *BMJ*. 2014; 349: g4379
17. Geary RS, Baker BF, Crooke ST. Clinical and Preclinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mipomersen (Kynamro): A Second-Generation Antisense Oligonucleotide Inhibitor of Apolipoprotein B. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54:133–146
18. Cuevas A, Farías MM, Alonso R. Nuevos fármacos para el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Rev Med Chile*. 2014; 142: 880-888

19. Flaim JD, Grundy JS, Baker BF, McGowan MP, Kastelein JJP. Changes in mipomersen dosing regimen provide similar exposure with improved tolerability in randomized placebo-controlled study of healthy volunteers. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3
20. Rader DJ, Kastelein JJP. Lomitapide and Mipomersen. Two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2014; 129: 1022-1032.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1500-1509.
22. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1489-1499.
23. Díaz JL, Argüeso R, Pose A, Fernández O, De Toro JM et al. LDL-aféresis en la hipercolesterolemia familiar. *Galicia Clin.* 2010; 71 (3): 111-116.
24. Geiss HC, Bremer S, Barrett PH et al: In vivo metabolism of LDL subfractions in patients with heterozygous FH on statin therapy: rebound analysis of LDL subfractions after LDL apheresis. *J Lipid Res* 2004; 45(8): 1459–1467.
25. Pfohl M, Naoumova RP, Klass C, et al: Acute and chronic effects on cholesterol biosynthesis of LDL-apheresis with or without concomitant HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *J Lipid Res* 1994; 35(11): 1946–1955.
26. Bernacer R, Roig D, Lozano B, Russolillo G. Efecto reductor del colesterol de una margarina comercial en adultos con hipercolesterolemia: revisión de la literatura científica. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2013; 17(1): 34 - 44
27. Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanios FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res.* 2000; 41(5): 697-705.
28. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ.* 2000; 320(7238): 861-4.
29. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, et al. The effect of plant sterols on serum triglyceride concentrations is dependent on baseline concentrations: a pooled analysis of 12 randomised controlled trials. *Eur J Nutr.* 2013; 52(1): 153-60
30. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific substantiation of a health claim related to a low fat fermented milk product (Danacol®) enriched with plant sterols/stanols and lowering/reducing blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *The EFSA Journal* 2009; 1177: 1-12.
31. Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(8): 965-78.
32. Sudhop T, Gottwald BM, von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. *Metabolism.* 2002; 51(12): 1519-21.
33. Genser B, Silbernagel G, De Backer G, et al. (2012) Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 33, 444–451.
34. Nijjar PS, Burke FM, Bloesch A, Rader DJ. Role of dietary supplements in lowering low-density lipoprotein cholesterol: a review. *J Clin Lipidol.* 2010; 4(4): 248-58

35. European Commission. Opinion on a request for the safety assessment of the use of phytosterol esters in yellow fat spreads. Scientific Committee on Food. 2000.
36. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *British Journal of Nutrition*. 2014; 112: 214–219.
37. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, et al. Continuous dose response relationship of the LDL cholesterol lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr*. 2009; 139:271–284.
38. Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman CI. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Nutr*. 2009; 28(5): 517-24.
39. Martinez-Gonzalez J, Badimon L. Estatinas y ácidos grasos omega-3. Disminución de la mortalidad cardiovascular dependiente e independiente de la reducción de la colesterolemia. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6: 20D-30D.
40. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. 2004; 109: 2705-11.
41. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. the GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation*. 2002; 105: 1897-903.
42. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8: 105-10.
43. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 725-30.
44. Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6: 52D-61D
45. Naini AE, Sadeghi M, Mortazavi M, Moghadasi M, Harandi AA. Oral carnitine supplementation for dyslipidemia in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012; 23(3): 484-498.
46. Massy ZA, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int*. 1995; 48: 188-98.
47. Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: A systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 708-14.
48. Shojaei M, Djalali M, Khatami M, Siassi F, Eshraghian M. Effects of carnitine and coenzyme Q10 on lipid profile and serum levels of lipoprotein(a) in maintenance hemodialysis patients on statin therapy. *IJKD*. 2011; 5(2): 114-8
49. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, et al. The effect of L-carnitine on plasma lipoprotein (a) levels in hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2003; 25: 1429-39.
50. Sirtori CR, Calabresi L, Ferrara S, et al. L-carnitine reduces plasma lipoprotein (a) levels in patients with hyper Lp (a). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2000; 10: 247-51.

51. Parikh P, Mani U, Iyer U. Role of Spirulina in the control of glycemia and lipidemia in type 2 diabetes mellitus. *J Med Food*. 2001; 4(4): 193-9.
52. Park HJ, Lee YJ, Ryu HK, Kim MH, Chung HW, Kim WY. A randomized double-blind, placebo-controlled study to establish the effects of spirulina in elderly koreans. *Ann Nutr Metab*. 2008; 52: 322–328.
53. Ismail M, Hossain MF, Tanu AR, Shekhar HU. Effect of spirulina intervention on oxidative stress, antioxidant status, and lipid profile in chronic obstructive pulmonary disease patients. *BioMed research international*. 2015; 2314-6141
54. Greyling A, De Witt C, Oosthuizen W, Jerling JC. Effects of a policosanol supplement on serum lipid concentrations in hypercholesterolemic and heterozygous familial hypercholesterolaemic subjects. *Br J Nutr*. 2006; 95: 968–975.
55. Martínez Álvarez JR. La levadura roja de arroz en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Nutr. clín. diet. hosp*. 2012; 32(2): 106-109.
56. Liu J, Zhang J, Shi Y, et al. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med*. 2006; 1: 4.
57. Harland JL, Haffner TA. Systemic review, meta-analysis and regression of randomized controlled trials reporting an association between an intake of circa 25 g soya protein per day and blood cholesterol. *Atherosclerosis*. 2008; 200: 13–27.
58. Zheng XX, Xu YL, Li SH, et al. Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94: 601–610.
59. Prasad K. Flaxseed and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009; 54: 369–377.
60. Bioedon LT, Balkai S, Chittams J, et al. Flaxseed and cardiovascular risk factors: results from a double-blind, randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Nutr*. 2008; 27: 65–74.
61. Mandasescu S, Mocanu V, Dascalita AM, et al. Flaxseed supplementation in hyperlipidemic patients. *Rev Med Chir Soc Med Natlasi*. 2005; 109: 502–506.
62. Bester D, Esterhuyse AJ, Truter EJ, van Rooven J. Cardiovascular effects of edible oils: a comparison between four popular edible oils. *Nutr Res Rev*. 2010; 23: 334–348.
63. Covas MI. Olive oil and the cardiovascular system. *Pharmacol Res*. 2007; 55: 175–186.
64. Bogani P, Gali C, Villa M, Visioli F. Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis*. 2007; 190: 181–186.
65. Song BL, DeBose-Boyd RA. Insig-dependent ubiquitination and degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase stimulated by delta-and gamma-tocotrienols. *J Biol Chem*. 2006; 281: 54–61.
66. No Authors listed. Pantethine monograph. *Altern Med Rev*. 2010; 15: 279–282.
67. Naissides M, Mamo LCL., James AP, Pal S. "The effect of chronic consumption of red wine on cardiovascular disease riskfactors in postmenopausal women". *Atherosclerosis*. 2006; 185: 438-445.
68. Avellone G, Di Garbo V, Campisi D, De Simone R, Raneli G, Scaglione R., Licata G. "Effects of moderate Sicilian red wine consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis". *Eur. J. Clin. Nutr*. 2006; 60: 41-47.