



Marta Díaz Argüeso

Los lípidos

Fisiología, patología y dianas terapéuticas

En pacientes con hipercolesterolemia, incluidos los pacientes con EC y/o diabetes, que no alcanzan el objetivo de c-LDL¹



NUEVO
INEGY[®]
(ezetimiba / simvastatina)

**Cubre la distancia
para alcanzar los
objetivos de c-LDL***

EC: Enfermedad Coronaria

* Objetivos de c-LDL <100 mg/dL según guías ESC² y EASD³.

**Antes de prescribir INEGY[®],
por favor consulte la ficha técnica adjunta.**

Bibliografía: 1. Ficha Técnica de INEGY[®]. 2. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al; for the Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007, 14 (Suppl 2):E1-E-40. 3. Rydén L, Standl E, Barnik M et al; for the Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. *Eur Heart J* 2007;28(1):88-136.

Información de seguridad seleccionada sobre INEGY[®] (ezetimiba/simvastatina)

INDICACIONES TERAPÉUTICAS. Hipercolesterolemia primaria o hiperlipemia mixta: INEGY está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado: • pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola. • pacientes ya tratados con una estatina y ezetimiba. INEGY contiene ezetimiba y simvastatina. Se ha demostrado que la simvastatina (20-40 mg) reduce la frecuencia de episodios cardiovasculares. No se han finalizado los estudios para demostrar la eficacia de INEGY o ezetimiba en la prevención de complicaciones de la aterosclerosis. **CONTRAINDICACIONES** • Hipersensibilidad a ezetimiba, simvastatina o a alguno de los excipientes • Embarazo y lactancia • Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables en de las transaminasas séricas • Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH y nefazodona). **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO.** Miopatía/Rabdomiólisis: Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, provoca ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con cifras de creatin kinasa (CK) por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN). La miopatía a veces se manifiesta como rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y en muy raras ocasiones se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa elevados. Si aparece dolor muscular, debilidad o calambres musculares mientras un paciente está recibiendo tratamiento con INEGY, se deben determinar las concentraciones de CK. Si en ausencia de ejercicio extenuante se encuentra que estos niveles están significativamente elevados (> 5 x LSN) o si se sospecha una miopatía por cualquier razón, se deberá interrumpir el tratamiento. Se debe advertir a todos los pacientes que empiezan el tratamiento con INEGY, o a los que se les incrementa la dosis de INEGY del riesgo de miopatía y que deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular inexplicables que presenten. Se debe tener precaución en pacientes con factores que predisponen a padecer rabdomiólisis. Enzimas hepáticas: En ensayos controlados con pacientes que estaban recibiendo ezetimiba y simvastatina conjuntamente, se observaron elevaciones consecutivas de transaminasas (>3 x LSN) Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con INEGY y posteriormente cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En pacientes en los que la dosis se incrementa hasta 10/80 mg, debe hacerse una prueba de la función hepática antes de realizar el ajuste, 3 meses después del mismo y periódicamente a partir de ese momento (p. ej., cada seis meses) durante el primer año de tratamiento. Debe prestarse especial atención a los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas séricas. INEGY debe suspenderse si los niveles de transaminasas se incrementan progresivamente, en especial si se elevan hasta 3 x LSN y son persistentes. En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes en las transaminasas séricas (ALT y/o AST >3 x LSN, consecutivas) fue del 1,7% para los pacientes tratados con INEGY. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales después de interrumpir el tratamiento o al continuarlo. Insuficiencia hepática: no se recomienda el tratamiento con INEGY en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación Child Pugh >9). Fibratos: no se recomienda la administración conjunta de INEGY y fibratos. El tratamiento con INEGY deberá interrumpirse unos días antes de someter al paciente a cirugía mayor programada y cuando se produzca cualquier proceso médico o quirúrgico importante. **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.** Debe evitarse el consumo de zumo de pomelo. Los pacientes tratados de forma concomitante con ácido fusídico e INEGY deben ser vigilados estrechamente y puede considerarse la suspensión temporal del tratamiento con INEGY. Consulte las secciones de contraindicaciones y posología y forma de administración para importantes interacciones que pueden predisponer a miopatía/rabdomiólisis. **REACCIONES ADVERSAS.** En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos frecuentes (≥1/100, <1/10) observados con INEGY fueron cefalea, flatulencia, mialgia, elevaciones de ALT y/o AST y elevaciones de CK. **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.** Al iniciar el tratamiento o si se requiere un ajuste de dosis, deberá tenerse en cuenta los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) del paciente, el riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta al tratamiento reductor de colesterol que esté recibiendo en ese momento. INEGY debe administrarse en una dosis única por la noche, con o sin alimentos y se debe mantener una dieta baja en lípidos adecuada durante el tratamiento. • El intervalo de dosis oscila de 10/10 mg/día a 10/80 mg/día. • La dosis habitual es 10/20 mg/día ó 10/40 mg/día. • La dosis de 10/80 mg sólo se recomienda a pacientes con hipercolesterolemia grave y con elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas. La administración de INEGY debe producirse ≥2 horas antes ó ≥4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares. En los pacientes que toman ciclosporina o danazol concomitantemente con INEGY, la dosis de INEGY no debe exceder de 10/10 mg/día. En pacientes que toman amiodarona, verapamilo o dosis hipolipemiantes (>1 g/día) de niacina concomitantemente con INEGY, la dosis de INEGY no debe exceder de 10/20 mg/día a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis. La dosis de INEGY no debe superar los 10/40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diliazem, a menos que el beneficio clínico supere el mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis. No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child Pugh 5 a 6) o insuficiencia renal moderada. Si se considerase necesario el tratamiento con INEGY en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), debe administrarse con prudencia dosis que superen los 10/10 mg/día. No se recomienda el uso de INEGY en niños.

Para más información sobre las indicaciones terapéuticas, contraindicaciones, advertencias, precauciones especiales de empleo y reacciones adversas, consulte la ficha técnica completa del producto.

 **MSD CARDIOMETABÓLICO**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 · 28027 Madrid. www.msd.es
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ, EE.UU. Todos los derechos reservados.
00-2000-VYT-2010-E-0000-J (Creado: Mes 2010)

univadis[®]
un servicio de  **MSD**

Comité editorial

Melchor Álvarez de Mon
Emilio José Casariego Vales
Alfonso Castro Beiras
María de los Ángeles Castro Iglesias
José Antonio Díaz Peromingo
Fernando Diz-Lois Martínez
Ovidio Fernández Álvarez
Ricardo Fernández Rodríguez
Carlos González Guitián
Mercedes Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Luis Gutiérrez-Moyano Zimmermann
Fernando Antonio de la Iglesia Martínez
Pedro Mardomingo Varela
Manuel Noya García
José Domingo Pedreira Andrade
Roberto Pérez Álvarez
Albino Pérez Carnero
María del Pilar Rozas Lozano
Pascual Sesma Sánchez
Antonio Torre Carballada

Comité científico

Mercedes Bal Alvarado
Arturo Cabarcos Ortiz de Barrón
Elena Fernández Bouza
Manuel Fernández Muínelo
Javier de la Fuente Aguado
Juan Carlos García García
María José García Pais
Juan Antonio Garrido Sanjuán
Arturo González Quintela
José Masferrer Serra
Enrique Miguez Rey
Julio Montes Santiago
Francisco Luis Lado Lado
Victor Manuel López Mourino
Vicente Lorenzo Zúñiga
Antonio Pose Reino
Isidro Rodríguez López
María Dolores Suárez Sambade

Junta Directiva de la SOGAMI

Fernando Antonio de la Iglesia Martínez (Presidente)
Julio Montes Santiago (Vicepresidente)
Susana Rivera García (Secretaría)
José Antonio Díaz Peromingo (Tesorero/Docencia)
José Luis Díaz Díaz (Vocal Coruña)
José Álvaro Fernández Rial (Vocal Ferrol)
María del Carmen Martínez Rey (Vocal Santiago)
María José García Pais (Vocal Lugo)
José López Castro (Vocal Ourense)
José María de Lis Muñoz (Vocal Pontevedra)
Martín Rubianes González (Vocal Vigo)
Antonio Ezeriz Calvo (Vocal Hospital Comarcal de O Barco de Valdeorras)
Antonio Chamorro Fernández (Vocal Hospital Comarcal de Verín)
Javier de la Fuente Aguado (Vocal formación)
Manuel Héctor Meijide Miguez (Vocal MIR)
Ramón Rabuñal Rey (Director Galicia Clínica)
José Carlos Lilloa Abad (Secretaría Técnica)

Ilustración portada: Marta Díaz Argüeso

Edita: SOGAMI
ISSN: 0304-4866
Depósito legal: C 3533-2008

www.galiciaclinica.info
ISSN: 1989-3922
www.meiga.info



SUPLEMENTO

LOS LÍPIDOS: FISIOLÓGÍA, PATOLOGÍA Y DIANAS TERAPÉUTICAS

Editor: José Luis Díaz Díaz

S5 Prólogo

F Diz-Lois

S7 Lípidos, colesterol y lipoproteínas

Lipids, cholesterol and lipoproteins

R Argüeso Armesto, JL Díaz Díaz, JA Díaz Peromingo,
A Rodríguez González, M Castro Mao, F Diz-Lois

S19 Lípidos exógenos y quilomicrones

Exogenous lipids and chylomicrons

R Argüeso Armesto, JL Díaz Díaz, M Suárez Tembra,
R Rabuñal Rey, A Pose Reino

S25 Ruta de los lípidos endógenos

Route of endogenous lipids

JL Díaz Díaz, R Argüeso Armesto, M Pena Seijo,
R Monte Secades, M de Toro Santos

S35 Ruta del transporte reverso

Route of reverse transport

JL Díaz Díaz, R Argüeso Armesto, P Vega Riveiro,
JA Garrido Sanjuán, E Gordo Fraile, O Fernández Álvarez

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: INEGY 10 mg/10 mg comprimidos, INEGY 10 mg/20 mg comprimidos, INEGY 10 mg/40 mg comprimidos, INEGY 10 mg/80 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba y 10 mg de simvastatina. Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba y 20 mg de simvastatina. Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba y 40 mg de simvastatina. Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba y 80 mg de simvastatina. Para la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido. Comprimidos en forma de cápsula, de color blanco a color hueso, con el código "311", "312", "313" ó "315" en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** **Hipercolesterolemia:** INEGY está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado: • pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola. • pacientes ya tratados con una estatina y ezetimiba. INEGY contiene ezetimiba y simvastatina. Se ha demostrado que simvastatina (20-40 mg) reduce la frecuencia de eventos cardiovasculares (véase la sección 5.1 de la ficha técnica extensa). No se han finalizado los estudios para demostrar la eficacia de INEGY o ezetimiba en la prevención de complicaciones de la aterosclerosis. **Hipercolesterolemia familiar homocigota (FH):** INEGY está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con FH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos complementarios (p. ej., aféresis de lipoproteínas de baja densidad [LDL]). **4.2 Posología y forma de administración:** **Hipercolesterolemia:** El paciente debe haber iniciado con anterioridad una dieta baja en lípidos adecuada que debe mantener durante el tratamiento con INEGY. La vía de administración es oral. El intervalo de dosis de INEGY oscila de 10/10 mg/día a 10/80 mg/día tomados por la noche. Puede que no todas las dosis estén disponibles en todos los estados miembros. La dosis habitual es 10/20 mg/día ó 10/40 mg/día administrados en una dosis única por la noche. La dosis de 10/80 mg sólo se recomienda a pacientes con hipercolesterolemia grave y con elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares. Al iniciar el tratamiento o si se requiere un ajuste de dosis, deberá tenerse en cuenta los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) del paciente, el riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta al tratamiento reductor de colesterol que esté recibiendo en ese momento. La dosis de INEGY debe individualizarse en base a la eficacia conocida de las diversas dosis de INEGY (véase la sección 5.1, Tabla 1) y la respuesta al tratamiento hipocolesterolemiante que esté recibiendo en ese momento el paciente. Los ajustes de dosis, si son necesarios, deberán realizarse a intervalos de no menos de 4 semanas. INEGY se puede administrar con o sin alimentos. **Hipercolesterolemia familiar homocigota:** La dosis recomendada para los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota es de 10/40 mg/día ó 10/80 mg/día de INEGY por la noche. INEGY puede utilizarse como tratamiento complementario a otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de LDL) en estos pacientes o si estos tratamientos no están disponibles. **Coadministración con otros medicamentos:** La administración de INEGY debe producirse ≥ 2 horas antes ó ≥ 4 horas después de la administración de un sequestrante de ácidos biliares. En los pacientes que toman amiodarona o verapamilo concomitantemente con INEGY, la dosis de INEGY no debe exceder de 10/20 mg/día (véanse las secciones 4.4 y 4.5). En pacientes que toman dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina concomitantemente con INEGY, la dosis de INEGY no debe exceder de 10/20 mg/día (véanse las secciones 4.4 y 4.5). En los pacientes que toman ciclosporina o danazol concomitantemente con INEGY, la dosis de INEGY no debe exceder de 10/10 mg/día (véanse las secciones 4.4 y 4.5). **Uso en ancianos:** No se precisa ajuste de dosis en pacientes ancianos (véase la sección 5.2). **Uso en niños y adolescentes:** No se recomienda el uso de INEGY en niños debido a la falta de datos de seguridad y eficacia (véase la sección 5.2). **Uso en la disfunción hepática:** No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con INEGY en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación Child Pugh >9). (Véanse las secciones 4.4 y 5.2). **Uso en la disfunción renal:** En pacientes con insuficiencia renal moderada no es necesario modificar la dosis. Si se considera necesario el tratamiento con INEGY en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min), debe administrarse con prudencia dosis que superen los 10/10 mg/día (véase la sección 5.2). **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a ezetimiba, simvastatina o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia (véase la sección 4.6). Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables en las transaminasas séricas. Administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH y nefazodona) (véanse las secciones 4.4 y 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **Miopatía/rabdomiólisis:** En la experiencia postcomercialización con ezetimiba, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis estaban tomando una estatina concomitantemente con ezetimiba. Sin embargo, se ha comunicado muy raramente rabdomiólisis con ezetimiba en monoterapia y muy raramente con la adición de ezetimiba a otros fármacos que se sabe que están asociados a un alto riesgo de rabdomiólisis. INEGY contiene simvastatina. Simvastatina, al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, provoca ocasionalmente miopatía que se manifiesta como dolor, sensibilidad o debilidad muscular con cifras de creatinina (CK) por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN). La miopatía a veces se manifiesta como rabdomiólisis o con sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria y en muy raras ocasiones se han producido muertes. El riesgo de miopatía aumenta con niveles en plasma de actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa elevados. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis de simvastatina. En la base de datos de un ensayo clínico en el que 41.050 pacientes fueron tratados con simvastatina, en el que 24.747 (aproximadamente el 60 %) fueron tratados durante al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,02 %, 0,08 % y del 0,53 % con 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos ensayos, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y se excluyeron algunas especialidades farmacéuticas que interaccionan. **Determinación de la creatinina (CK):** La creatinina (CK) no debe medirse después de haber realizado ejercicio extenuante o si hay cualquier otra causa que pueda producir un incremento de CK, ya que esto hace difícil su interpretación. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (> 5 x LSN), éstos deberían volver a determinarse en un plazo de 5 a 7 días para confirmar los resultados. **Antes del tratamiento:** Se debe advertir a todos los pacientes que empiezan el tratamiento con INEGY, o a los que se les incrementa la dosis de INEGY del riesgo de miopatía y que deben informar rápidamente de cualquier dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular inexplicables que presenten. Se debe tener precaución en pacientes con factores que predisponen a padecer rabdomiólisis. Con el fin de establecer un valor basal de referencia, se debe determinar el nivel de CK antes de empezar el tratamiento en las siguientes situaciones: • Ancianos (edad > 70 años) • Insuficiencia renal • Hipotiroidismo sin controlar • Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios • Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato • Alcoholismo. En tales situaciones, se debe considerar el balance beneficio/riesgo del tratamiento y se recomienda monitorización clínica. Debe iniciarse con precaución el tratamiento con cualquier producto que contenga una estatina (como INEGY) en pacientes que hayan padecido previamente trastornos musculares con un fibrato o una estatina. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (> 5 x LSN), no se debe iniciar el tratamiento. **Mientras dure el tratamiento:** Si aparece dolor muscular, debilidad o calambres musculares mientras un paciente está recibiendo tratamiento con INEGY, se deben determinar las concentraciones de CK. Si en ausencia de ejercicio extenuante se encuentra que estos niveles están significativamente elevados (> 5 x LSN), se deberá interrumpir el tratamiento. Si los síntomas musculares son graves y producen malestar diario, aunque las concentraciones de CK sean < 5 x LSN, se debe considerar interrumpir el tratamiento. Si se sospecha una miopatía por cualquier razón, el tratamiento debe interrumpirse. Si los síntomas se resuelven y los niveles de CK se normalizan, se puede reiniciar el tratamiento con INEGY o administrar otro producto que contenga estatinas a la dosis más baja y monitorizar estrechamente al paciente. El tratamiento con INEGY deberá interrumpirse unos días antes de someter al paciente a cirugía mayor programada y cuando se produzca cualquier proceso médico o quirúrgico importante. **Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones con especialidades farmacéuticas (véase también la sección 4.5):** El riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente con el uso concomitante de INEGY con inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, nefazodona), así como con ciclosporina, danazol y gemfibrozil (véase la sección 4.2). Debido a que INEGY contiene simvastatina, el riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de las dosis más elevadas de INEGY con otros fibratos, dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina o con el uso concomitante de amiodarona o verapamilo (véanse las secciones 4.2 y 4.5). También hay un ligero aumento del riesgo cuando diltiazem se usa con INEGY 10 mg/80 mg. El riesgo de miopatía puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico e INEGY (véase la sección 4.5). En consecuencia, el uso concomitante de INEGY con inhibidores de la CYP3A4 como itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicado (véanse las secciones 4.3 y 4.5). Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, debe suspenderse el tratamiento con INEGY mientras dure el tratamiento. Además, se debe tener precaución cuando se combina INEGY con otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4, como ciclosporina, verapamilo, diltiazem (véanse las secciones 4.2 y 4.5). Debe evitarse el consumo concomitante de zumo de pomelo e INEGY. La dosis de INEGY no debe superar los 10/10 mg al día en pacientes que reciben concomitantemente ciclosporina o danazol. Los beneficios del uso combinado de INEGY 10 mg/10 mg al día con ciclosporina o danazol deben ser cuidadosamente sopesados frente a los riesgos potenciales de estas combinaciones. (Véanse las secciones 4.2 y 4.5). Debe evitarse el uso combinado de INEGY a dosis más elevadas de 10/20 mg al día con dosis hipolipemiantes (≥ 1 g/día) de niacina a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía (véanse las secciones 4.2 y 4.5). Debe evitarse el uso combinado de INEGY a dosis más elevadas de 10/20 mg al día con amiodarona o verapamilo a menos que sea posible que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía (véanse las secciones 4.2 y 4.5). No se han estudiado la seguridad y la eficacia de INEGY administrado con fibratos. Hay un riesgo elevado de miopatía cuando simvastatina se usa concomitantemente con fibratos (especialmente gemfibrozil). Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de INEGY con fibratos. (Véase la sección 4.5). Los pacientes en tratamiento con ácido fusídico e INEGY deben ser vigilados estrechamente (véase la sección 4.5). Puede considerarse la suspensión temporal del tratamiento con INEGY. **Enzimas hepáticas:** En ensayos controlados con pacientes que estaban recibiendo ezetimiba y simvastatina conjuntamente, se observaron elevaciones consecutivas de transaminasas (> 3 x LSN) (véase la sección 4.8). Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con INEGY y posteriormente cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En los pacientes en los que la dosis se incrementa hasta 10/80 mg, debe hacerse una prueba de la función hepática antes de realizar el ajuste, 3 meses después del mismo y periódicamente a partir de ese momento (p. ej., cada seis meses) durante el primer año de tratamiento. Debe prestarse especial atención a los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas séricas.

Interacciones farmacológicas asociadas con el aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis

Fármacos que interaccionan	Recomendaciones de prescripción
Inhibidores potentes de la CYP3A4: Itraconazol Ketoconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del HIV Nefazodona	Contraindicados con INEGY
Fibratos	No recomendados con INEGY.
Ciclosporina Danazol	No exceder de 10/10 mg de INEGY al día.
Amiodarona Verapamilo Niacina (≥ 1 g/día)	No exceder de 10/20 mg de INEGY al día.
Diltiazem	No exceder de 10/40 mg de INEGY al día.
Ácido fusídico	Los pacientes deben ser vigilados estrechamente. Puede considerarse la suspensión temporal del tratamiento con INEGY.
Zumo de pomelo	Evitar el zumo de pomelo cuando se toma INEGY.

Tabla 1
Respuesta de INEGY en pacientes con hipercolesterolemia primaria (% de cambio de la media^a desde el valor basal^b sin tratar)

Tratamiento (Dosis diaria)	N	C-Total	C-LDL	C-HDL	TG ^a
Datos combinados (Todas las dosis de INEGY) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Datos combinados (Todas las dosis de simvastatina) ^c	349	-26	-38	+8	-15
Ezetimiba 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
Placebo	93	+2	+3	+2	-2
INEGY por dosis					
10/10	87	-32	-46	+9	-21
10/20	86	-37	-51	+8	-31
10/40	89	-39	-55	+9	-32
10/80	91	-43	-61	+6	-28
Simvastatina por dosis					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^a Para triglicéridos, % de cambio de la mediana desde el valor basal

^b Valores basales – con fármaco no hipolipemiante

^c Dosis agrupadas de INEGY (10/10-10/80) redujeron significativamente el C-total, C-LDL, y los TG, en comparación con simvastatina, y aumentaron significativamente el C-HDL, en comparación con placebo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: **Interacciones farmacodinámicas:** **Interacciones con especialidades farmacéuticas hipolipemiantes que pueden producir miopatía cuando se administran solas:** El riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, aumenta durante la administración concomitante de simvastatina con fibratos y niacina (ácido nicotínico) (≥ 1 g/día). Además, hay una interacción farmacocinética de simvastatina con gemfibrozil que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina (véase más adelante **Interacciones farmacocinéticas**). **Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis, provocando colestiasis. En un estudio preclínico en perros, ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar (véase la sección 5.3). Aunque se desconoce la relevancia de este hallazgo preclínico en**

Prólogo

Fernando Diz-Lois

Médico emérito del Servicio Galego de Saude

¿Está justificado un nuevo texto sobre lípidos? la información esta en la Red, las recomendaciones en las guías.

La intuición de los trialistas del 4S y los datos del HPS de que el colesterol LDL *“cuanto más bajo mejor”*, al menos hasta 70 mg/dl. sigue en pié. Hay sin embargo datos contradictorios sobre el beneficio de la reducción del colesterol LDL por debajo de 100mg/dl. Las dificultades de demostrarlo en prevención primaria y secundaria son similares a las que surgieron con el tratamiento de la hipertensión arterial ligera; que el comparador, el grupo control, tiene menos riesgo que en estudios precedentes y es necesario más tiempo para obtener beneficios. Otra variable importante es cómo se disminuye el colesterol plasmático. La diferencia del beneficio de cifras bajas de colesterol entre la mostrada por estudios poblacionales y pacientes tratados con medicamentos, es que aquellos tienen niveles bajos de colesterol a lo largo de su vida, mientras que los últimos solo son tratados por períodos relativamente cortos de tiempo, y han mantenido niveles elevados de colesterol, durante su adolescencia y/o madurez.

No hay duda del protagonismo del colesterol, en concreto el colesterol LDL, en la ateromatosis. Su causalidad cumple los criterios de Koch (como los agentes infecciosos): si se elimina de la dieta hasta un mínimo posible no se produce ateroma y este va apareciendo a medida que la grasa saturada aumenta en los alimentos ingeridos. Existen otros factores pero sin LDL no parecen tener efecto. Como dijo Peter Libby en los años 80 *“el colesterol LDL es el responsable del proceso inflamatorio que acompaña a la ateromatosis, y la acción anti-inflamatoria de las estatinas es debida la reducción del mismo”*. Existen otros factores que tienen importancia en la patogenia de la ateroesclerosis, como multiplicadores del efecto nocivo del colesterol LDL. El más importante sin duda por su frecuencia es el estrés mecánico de la hipertensión sobre la pared arterial. Este efecto muchas veces no se tiene en cuenta en la práctica clínica, y es fundamental no menospreciarlo: el paciente con hipercolesterolemia debe tener su presión arterial bien controlada.

Es un hecho que para reducir el colesterol a nive-

*“la información esta en la Red,
las recomendaciones en las guías”*

les inferiores a 100 mg/dl se necesita casi siempre terapia combinada con dos fármacos. Esto, que tiene el inconveniente de que podría disminuir la tolerancia, es sin embargo un enfoque muy realista ya que van apareciendo medicamentos con muy pocos efectos nocivos o molestos, incluso la dosis eficaz de la combinación es menor y esto disminuye la toxicidad. El ezetimibe por su mecanismo de acción a nivel intestinal es un buen acompañante de otros hipolipemiantes, sobre todo de las estatinas.

El papel protector del Colesterol HDL está bien demostrado, pero su incremento con medicación no ha tenido una brillante respuesta en cuanto a prevención de eventos “duros”. Los fibratos y el ácido nicotínico siguen siendo los medicamentos con posibilidades reales de tener beneficio, sobre todo el último, si se minimizan sus efectos secundarios.

Es indudable que las cifras de colesterol en sangre hay que optimizarlas desde la juventud o al menos desde la madurez, para retrasar la aparición de ateroesclerosis. Para ello es necesario incidir en la dieta; el uso de medicación desde edades tempranas solo está justificado, como dicen las guías, con trastornos genéticos del metabolismo como hiperlipemias familiares y cifras de colesterol LDL > 200.

Todos utilizamos con gran frecuencia medicación hipolipemiente. Conocer bien su mecanismo de acción es la mejor manera de anticipar sus efectos y sinergia o interacción entre asociaciones con otros medicamentos, muy necesarios en pacientes con enfermedad cardiovascular. Para optimizar cualquier terapia es muy importante conocer la patofisiología, en este caso el metabolismo de las grasas, es decir, la importancia de los lípidos para la célula y el papel de los distintos órganos y tejidos en su transporte y función. Es la única forma de alcanzar una perspectiva, siempre necesaria, en el uso de los hipolipemiantes.

Releer para saber, esto es el secreto del conocer. Sin duda la lectura de esta monografía resultará útil al médico. Ello la justifica.

humanos, no se recomienda la coadministración de INEGY con fibratos (véase la sección 4.4). **Interacciones farmacocinéticas:** En la siguiente tabla se resumen las recomendaciones de prescripción de los fármacos que interactúan (se proporcionan más detalles en el texto; véanse también las secciones 4.2, 4.3 y 4.4. Efectos de otras especialidades farmacéuticas sobre INEGY. **INEGY: Niacina:** En un estudio de 15 adultos sanos, la administración concomitante de INEGY (10/20 mg al día durante 7 días) provocó un pequeño incremento en la media de las AUCs de niacina (22%) y ácido nicotínico (19%) administrados como comprimidos de liberación prolongada de NIASPAN (1000 mg durante 2 días y 2000 mg durante 5 días después de un desayuno bajo en grasas). En el mismo estudio, la administración concomitante de NIASPAN incrementó ligeramente la media de las AUCs de ezetimiba (9%), ezetimiba total (26%), simvastatina (20%) y ácido de simvastatina (35%). Estos incrementos no se consideran clínicamente significativos. No se han realizado estudios de interacción de fármacos con dosis más altas de simvastatina. **Ezetimiba: Antiácidos:** la administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimiba pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta disminución en la tasa de absorción no se considera clínicamente significativa. **Colestiramina:** la administración concomitante de colestiramina disminuyó el área bajo la curva (AUC) media de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónico) en aproximadamente un 55%. La reducción adicional de los niveles de C-LDL que se consigue al añadir INEGY al tratamiento con colestiramina puede verse disminuida como consecuencia de esta interacción (véase la sección 4.2). **Ciclosporina:** en un estudio realizado con ocho pacientes a los que se había realizado un trasplante renal, que tenían un aclaramiento de creatinina de > 50 ml/min y que tomaban una dosis estable de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba aumentó 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) el AUC medio de ezetimiba total en comparación con una población control sana, que estaba recibiendo sólo ezetimiba, de otro estudio (n=17). En un estudio diferente, en un paciente trasplantado renal con insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros múltiples medicamentos, se demostró una exposición 12 veces mayor a ezetimiba total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo sólo ezetimiba. En un estudio cruzado de dos períodos, en doce individuos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7 provocó un aumento medio del 15% en la AUC de ciclosporina (intervalo, descenso del 10% hasta un aumento del 51%) comparado con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de ezetimiba coadministrada en la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Se debe tener precaución al iniciar INEGY en aquellos pacientes que estén recibiendo ciclosporina. Deben vigilarse las concentraciones de ciclosporina en pacientes que reciben INEGY y ciclosporina (véase la sección 4.4). **Fibratos:** la administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumentó las concentraciones de ezetimiba total aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente. Aunque estos incrementos no se consideraron clínicamente significativos, no se recomienda la coadministración de INEGY con fibratos hasta que no se haya estudiado su uso en pacientes (véase la sección 4.4). **Simvastatina** Simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4. Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis al aumentar la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante el tratamiento con simvastatina. Tales inhibidores incluyen a itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH y nefazodona. La administración concomitante de itraconazol aumentó más de 10 veces la exposición al ácido de simvastatina (el metabolito activo beta-hidroxiácido). Telitromicina aumentó 11 veces la exposición al ácido de simvastatina. Por tanto, la combinación de INEGY con itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, la administración de INEGY debe suspenderse mientras dure el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se combina INEGY con ciertos otros inhibidores menos potentes de la CYP3A4, como ciclosporina, verapamilo, diltiazem (véase las secciones 4.2 y 4.4). **Ciclosporina:** el riesgo de miopatía/rhabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, especialmente con las dosis más elevadas de INEGY (véase las secciones 4.2 y 4.4). Por tanto, la dosis de INEGY no debe superar los 10/10 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con ciclosporina. Aunque no se conoce completamente el mecanismo, se ha demostrado que la ciclosporina aumenta el AUC de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El aumento del AUC de simvastatina ácida se debe probablemente, en parte, a la inhibición de la CYP3A4. **Danzol:** El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta con la administración concomitante de danazol con dosis elevadas de INEGY (véase las secciones 4.2 y 4.4). **Gemfibrozilo:** gemfibrozilo aumenta el AUC del ácido de simvastatina aproximadamente 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de la glucuronidación. **Amiodarona y verapamilo:** el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta cuando se administran concomitantemente amiodarona o verapamilo y las dosis más elevadas de simvastatina (véase la sección 4.4). En un estudio clínico en curso, la miopatía se ha notificado en el 6 % de los pacientes que recibían simvastatina 80 mg y amiodarona. Un análisis de los ensayos clínicos disponibles demostró una incidencia de miopatía de aproximadamente un 1 % en pacientes que recibían simvastatina 40 mg u 80 mg y verapamilo. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de simvastatina con verapamilo resultó en un aumento de 2,3 veces en la exposición al ácido de simvastatina, probablemente debido, en parte, a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de INEGY no debe superar los 10/20 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con amiodarona o verapamilo, a menos que el beneficio clínico supere el aumento del riesgo de miopatía y rhabdomiólisis. **Diltiazem:** un análisis de los estudios clínicos disponibles demostró una incidencia de miopatía de un 1 % en pacientes que recibían simvastatina 80 mg y diltiazem. El riesgo de miopatía en pacientes que toman simvastatina 40 mg no aumentó con la administración concomitante de diltiazem (véase la sección 4.4). En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de diltiazem con simvastatina causó un aumento de 2,7 veces en la exposición al ácido de simvastatina, probablemente debido a la inhibición de la CYP3A4. Por tanto, la dosis de INEGY no debe superar los 10/40 mg al día en pacientes que reciben medicación concomitante con diltiazem, a menos que el beneficio clínico supere el mayor riesgo de miopatía y rhabdomiólisis. **Ácido fusídico:** el riesgo de miopatía puede aumentar con la administración concomitante de ácido fusídico e INEGY (véase la sección 4.4). Se desconocen las rutas específicas del metabolismo en el hígado del ácido fusídico, sin embargo, puede sospecharse una interacción entre el ácido fusídico y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que son metabolizados por la CYP 3A4. **Zumo de pomelo:** el zumo de pomelo inhibe el citocromo P450 3A4. El consumo concomitante de grandes cantidades de zumo de pomelo (más de un litro al día) y simvastatina causó un aumento de 7 veces en la exposición al ácido de simvastatina. El consumo de 240 ml de zumo de pomelo por la mañana y simvastatina por la noche también causó un aumento de 1,9 veces. Por tanto, debe evitarse el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento con INEGY. **Efectos de INEGY sobre la farmacocinética de otras especialidades farmacéuticas: Ezetimiba:** En estudios preclínicos, se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y fármacos que se conoce son metabolizados por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 o por la N-acetiltransferasa. **Anticoagulantes:** en un estudio en doce adultos varones sanos, la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina ni sobre el tiempo de protrombina. Sin embargo, ha habido informes después de la comercialización de aumentos del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaban ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si INEGY se añade a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente (véase la sección 4.4). **Simvastatina:** Simvastatina no tiene un efecto inhibitorio sobre el citocromo P450 3A4. Por tanto, no se espera que afecte a las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas vía citocromo P450 3A4. **Anticoagulantes orales:** en dos estudios clínicos, uno en voluntarios sanos y el otro en pacientes con hipercolesterolemia, se vio que la administración de simvastatina a dosis de 20-40 mg/día potenció modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, comunicado como el cociente internacional normalizado (INR), aumentó desde un valor basal de 1,7 a 1,8 en los estudios con voluntarios sanos y de 2,6 a 3,4 en los estudios con pacientes. Se han comunicado muy pocos casos de aumento del INR. En pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina debe determinarse antes de iniciar el tratamiento con INEGY y con la suficiente frecuencia al principio del tratamiento para asegurar que no se producen alteraciones significativas del tiempo de protrombina. Una vez documentado que el tiempo de protrombina se mantiene estable, éste se debe monitorizar a los intervalos recomendados habitualmente para pacientes tratados con anticoagulantes cumarínicos. Si la dosis de INEGY se cambia o se suspendiera, se debe seguir el mismo procedimiento. El tratamiento con simvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no toman anticoagulantes.

4.6 Embarazo y lactancia: Embarazo: La aterosclerosis es un proceso crónico y generalmente la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo podría tener un leve impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado a hipercolesterolemia primaria. INEGY. INEGY está contraindicado durante el embarazo. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de INEGY durante el embarazo. Los estudios en animales a los que se les ha administrado el tratamiento combinado han demostrado toxicidad en la reproducción. (Véase la sección 5.3 de la ficha técnica extensa). **Simvastatina:** No se ha establecido la seguridad de simvastatina en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios clínicos controlados con simvastatina en mujeres embarazadas. Se ha informado raramente de anomalías congénitas después de la exposición intrauterina a inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Sin embargo, en un análisis prospectivo de aproximadamente 200 embarazos expuestos durante el primer trimestre a simvastatina o a otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado, la incidencia de anomalías congénitas fue comparable a la observada en la población general. Este número de embarazos fue estadísticamente suficiente para excluir un aumento de 2,5 veces o más en las anomalías congénitas en la incidencia general. Aunque no hay evidencia de que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de pacientes que toman simvastatina u otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa estrechamente relacionado difiera de la observada en la población general, la administración de simvastatina a embarazadas puede reducir los niveles fetales de mevalonato, un precursor de la biosíntesis de colesterol. Por esta razón, INEGY no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, que quieran quedar embarazadas o que sospechen que están embarazadas. El tratamiento con INEGY debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se haya comprobado que la mujer no está embarazada. (Véase la sección 4.3) **Ezetimiba:** No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. **Lactancia:** INEGY está contraindicado durante la lactancia. Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. No se sabe si los componentes activos de INEGY se secretan en la leche materna. (Véase la sección 4.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, debe tenerse en cuenta que se han comunicado mareos. **4.8 Reacciones adversas:** Se ha evaluado la seguridad de INEGY (o la coadministración de ezetimiba y simvastatina equivalente a INEGY) en más de 3.800 participantes en ensayos clínicos. Las frecuencias de acontecimientos adversos se ordenan según lo siguiente: Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1000, < 1/100), Raras (≥ 1/10.000, < 1/1000), Muy raras (< 1/10.000) incluyendo casos aislados. **INEGY: Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: cefaleas. **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: flatulencia. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Frecuentes: mialgia. **Valores de laboratorio:** En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes en las transaminasas séricas (ALT y/o AST ≥ 3 x LSN, consecutivas) fue del 1,7% para los pacientes tratados con INEGY. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no asociadas con colestasis, y volvieron a los valores basales después de interrumpir el tratamiento o al continuarlo. (Véase la sección 4.4). Se observaron elevaciones clínicamente importantes de CK (≥ 10 x LSN) en un 0,2% de los pacientes tratados con INEGY. **Experiencia postcomercialización:** Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas en el uso después de la comercialización con INEGY o durante los ensayos clínicos o durante su uso después de la comercialización con uno de los componentes individuales. **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Trombocitopenia, anemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Mareo, parestesia, neuropatía periférica. **Trastornos gastrointestinales:** Estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Prurito, alopecia, reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea, urticaria, anafilaxia, angioedema. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Artralgia, calambres musculares, miopatía/rhabdomiólisis (véase la sección 4.4). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Astenia, fatiga. **Trastornos hepato biliares:** Hepatitis/ictericia, insuficiencia hepática, colestiasis, colesticitis. **Trastornos psiquiátricos:** Depresión Raramente se ha notificado un síndrome de hipersensibilidad aparente que ha incluido algunas de las siguientes manifestaciones: angioedema, pseudotulipus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general. **Valores de laboratorio:** Elevaciones de las transaminasas, aumento de CPK, aumento de la γ -glutamil transpeptidasa, y aumento de la fosfatasa alcalina. **4.9 Sobre dosis: INEGY:** En caso de producirse sobre dosis, deben emplearse medidas sintomáticas y de soporte. La coadministración de ezetimiba (1000 mg/kg) y simvastatina (1000 mg/kg) fue bien tolerada en estudios de toxicidad oral aguda en ratones y ratas. En estos animales no se observaron signos clínicos de toxicidad. La DL₅₀ oral estimada para ambas especies fue de ezetimiba ≥ 1000 mg/kg/simvastatina ≥ 1000 mg/kg. **Ezetimiba:** En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimiba a 15 sujetos sanos durante un período de hasta 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un período de hasta 56 días, fue por lo general bien tolerada. Se han comunicado algunos casos de sobre dosis; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las reacciones adversas comunicadas no han sido graves. En animales, no se observó toxicidad después de la administración de dosis orales únicas de 5000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones y 3000 mg/kg en perros. **Simvastatina:** Se han notificado algunos casos de sobre dosis; la dosis máxima tomada fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. **5. DATOS FARMACÉUTICOS: 5.1 Lista de excipientes:** Hidroxianisol butilado, Ácido cítrico monohidrato, Croscarmelosa de sodio Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Galato de propilo. **5.2 Incompatibilidades:** No aplicable. **5.3 Período de validez:** 2 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. Blisters: Conservar en el envase original. Frascos: Mantener los frascos perfectamente cerrados. **5.5 Naturaleza y contenido del recipiente:** INEGY 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg y 10 mg/40 mg: Frascos de HDPE blanco, con precintos de inducción de lámina de aluminio, cierres de polipropileno blancos a prueba de niños y desecante de gel de sílice, conteniendo 100 comprimidos. INEGY 10 mg/10 mg: Blisters de presión formados en frío consistentes en una lámina de PVC/lámina de aluminio/película de poliamida orientada sellada a una lámina de aluminio recubierta de vinilo en envases de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 ó 300 comprimidos. Blisters de presión de dosis unitaria formados en frío consistente en una lámina de PVC/lámina de aluminio/película de poliamida orientada sellada a una lámina de aluminio recubierta de vinilo en envases de 30, 50, 100 ó 300 comprimidos. INEGY 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg y 10 mg/80 mg: Blisters de presión de poliorotrofluoretileno/PVC opaco, sellados a una lámina de aluminio recubierta de vinilo en envases de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 ó 300 comprimidos. Blisters de presión de dosis unitaria de poliorotrofluoretileno/PVC opaco, sellados a una lámina de aluminio recubierta de vinilo en envases de 30, 50, 100 ó 300 comprimidos. No todos los formatos serán comercializados. **5.6 Precauciones especiales de eliminación:** No hay ningún requisito especial. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** MSD-SP Ltd. Hertford Road, UK-Hoddesdon, Hertfordshire EN 11 9BU. Reino Unido. **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** INEGY 10 mg/10 mg comprimidos: 66.503, INEGY 10 mg/20 mg comprimidos: 66.513, INEGY 10 mg/40 mg comprimidos: 66.514, INEGY 10 mg/80 mg comprimidos: 66.515. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN:** INEGY 10 mg/10 mg comprimidos: 21 de diciembre 2004. INEGY 10 mg/20 mg comprimidos: 21 de diciembre 2004. INEGY 10 mg/40 mg comprimidos: 3 de enero de 2005. INEGY 10 mg/80 mg comprimidos: 3 de enero de 2005. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Septiembre 2009. **PRESENTACIONES Y PRECIOS.** INEGY 10/20 mg, 28 comprimidos. P.V.P.: 52,43 €. P.V.P. (IVA 4%): 54,53 €. INEGY 10/40 mg, 28 comprimidos. P.V.P.: 54,37 €. P.V.P. (IVA 4%): 56,54 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta ordinaria.

Lípidos, colesterol y lipoproteínas

Lipids, cholesterol and lipoproteins

Argüeso Armesto R¹, Díaz Díaz JL², Díaz Peromingo JA³, Rodríguez González A⁴, Castro Mao M⁵, Diz-Lois F²

¹ Sección de Endocrinología. Hospital Lucus Augusti. SERGAS. Lugo. ² Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). SERGAS. A Coruña. ³ Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS). SERGAS. Santiago de Compostela. ⁴ Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). SERGAS. Vigo. ⁵ Servicio de Medicina Interna. Hospital Arquitecto Marcide. SERGAS. Ferrol

1. Los lípidos

Los lípidos son un grupo de principios inmediatos muy heterogéneo desde un punto de vista molecular pero que mantienen una característica común: la solubilidad en disolventes orgánicos y la insolubilidad en medio acuoso. Participan en funciones orgánicas diversas como la estructural (membranas), depósitos energéticos, y hormonal o señalización celular. Atendiendo a su composición se clasifican en lípidos simples y lípidos complejos.

1.1 Lípidos simples

Sólo contienen carbono, hidrógeno y oxígeno. En este grupo se incluyen ácidos grasos, acilgliceroles, ceras, y colesterol

Ácidos grasos: son ácidos orgánicos monocarboxílicos que se encuentran formando parte de los triglicéridos o como ácidos grasos “libres” en plasma (asociados a albúmina). Tienen una estructura de cadena lineal anfipática con un extremo polar (carboxilo) y una cadena apolar que finaliza con un grupo metilo. Por razones de biosíntesis, en los organismos superiores sólo existen ácidos grasos con un número par de átomos de carbono y en función de ese número se clasifican como ácidos grasos de cadena corta (≤ 10 átomos de carbono), de cadena media (12 o 14) y de cadena larga (≥ 16). Según la presencia o no de dobles enlaces en su cadena hablamos de ácidos grasos saturados, cuando carecen de ellos, monoinsaturados, cuando tienen un doble enlace, y poliinsaturados, cuando tienen al menos 2 dobles enlaces (tablas 1,2 y 3).

Según la posición del último doble enlace respecto al último átomo de carbono (ω) los ácidos grasos insaturados se clasifican en $\omega 3$, $\omega 6$, $\omega 7$ y $\omega 9$. Por reacciones multienzimáticas los ácidos grasos insaturados pueden transformarse entre sí, aunque los mamíferos carecemos de desaturasas que nos permitan incluir dobles enlaces en las posiciones $\omega 3$ y $\omega 6$ por lo que los ácidos grasos de esas dos series no son interconvertibles entre sí en el hombre y sus precursores deben de ser incorporados con la dieta (ácidos grasos esenciales).

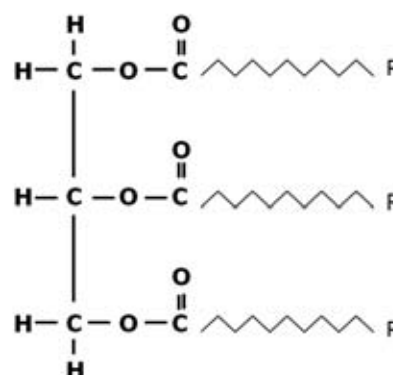
Los ácidos grasos mono o poliinsaturados de origen natural adoptan sus dobles enlaces en configuración cis con los átomos de carbono adyacentes al doble enlace situados en el mismo plano; una pequeña cantidad de ácidos grasos naturales procedentes de carnes y lácteos de rumiantes y, los

obtenidos por síntesis química y/o por hidrogenación parcial de aceites vegetales adoptan una configuración trans, con los átomos de carbono adyacentes al doble enlace situados en un plano diferente, utilizados por la industria alimentaria por su estabilidad, mejora de la palatabilidad y presentación de alimentos.

Se ha demostrado que el consumo de ácidos grasos trans altera el perfil lipídico aumentando el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), triglicéridos y lipoproteína (a) a la vez que descende el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL); además, promueve la inflamación y causa disfunción endotelial por lo que no extraña que aumente el riesgo de coronariopatía y muerte súbita de origen cardíaco.

Acilgliceroles: están constituidos por una molécula de glicerol esterificada con ácidos grasos, en número de uno (monoglicéridos) a tres (triglicéridos). Figura 1)

Figura 1. Estructura de los triglicéridos



Ceras: son estructuras apolares (repelen agua) compuestas por ésteres de ácidos grasos de cadena larga con alcoholes de cadena larga.

Prostaglandinas: derivan de los ácidos grasos de 20 carbonos (eicosanoides) y contienen un anillo de ciclopentano (similar al colesterol). Actúan como mediadores celulares favoreciendo la antiagregación, vasodilatación, gastroprotección (secreción mucosa) y contracción de musculatura uterina con efecto doble a nivel pulmonar (broncoconstricción/broncodilatación).

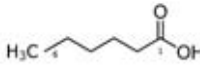
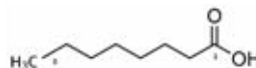
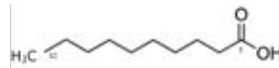
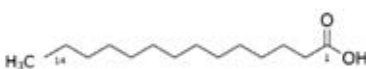
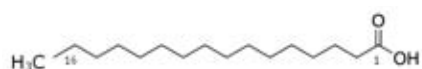

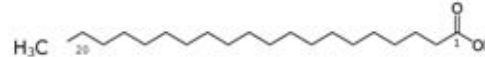
Tabla 1. ACIDOS GRASOS SATURADOS			
	Nombre	Símbolo y estructura	Características y procedencia
Cadena corta	Caprónico	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$; C6:0 	Líquido incoloro y viscoso a temperatura ambiente. Grasas y aceites animales. A él se debe el olor a cabra o a calcetines sucios. Aumenta el cLDL
	Caprílico	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$; C8:0 	Leche de mamíferos, aceite de coco y palma. Aumenta el cLDL
Cadena media	Láurico	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COOH}$; C12:0 	Sólido a temperatura ambiente. Aceite de semillas de palma y coco. Leche humana, vaca y cabra. Aumenta el cLDL y el cHDL
	Mirístico	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COOH}$; C14:0 	Líquido incoloro a temperatura ambiente. Manteca de nuez moscada, aceite de palma y de ballena. Aumenta el cLDL y el cHDL
Cadena larga	Palmitico	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$; C16:0 	Sólido blanco. Principal ácido graso de la dieta (60%). Presente en carnes, lácteos y aceites (coco y palma). Muy energético y aterogénico
	Esteárico	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$; C18:0 	Sólido de aspecto céreo. Presente en grasas y aceites vegetales y animales
	Araquídico	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{COOH}$; C20:0 	Aceite de cacahuete (mani)


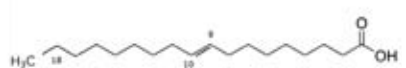
Tabla 2. ACIDOS GRASOS MONOINSATURADOS			
	Nombre	Símbolo y estructura	Características y procedencia
Cadena larga	Oléico	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ C18:1 ⁹ cis; w9 	Líquido. El más abundante en el ser humano. Presente en aceites vegetales (oliva, aguacate, semilla uvas) y animales (cerdo). Aumenta el cHDL
	Elaídico	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ C18:1 ⁹ trans; w9 	Semilíquido. Hidrogenación del ácido oleico. Presente en margarinas. Aumenta cLDL y disminuye cHDL

Tabla 3. ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS			
	Nombre	Símbolo y estructura	Características y procedencia
Cadena larga	Linoléico	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ C18:2 ^{9,12} cis; w6	Acido graso esencial presente aceites de semillas (girasol, soja, colza), nueces y grasas animales (huevos, aves de corral). Disminuye el cLDL
	Docosapentaenoico (DPA)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_5-\text{COOH}$ C22:5 ^{7,10,13,16,19} cis; w6	
	α -Linoléico	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$ C18:1 ^{9,12,15} cis; w3	Acido graso esencial presente en aceite de pescado (salmón, trucha), vegetales (semillas de lino, salvia) y grasa animal. Disminuye los triglicéridos y aumenta el cLDL y el cHDL
	Eicosapentaenoico (EPA)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$ C20:5 ^{5,8,11,14,17} cis; w6	Aceites de pescado
	Docosaenoico (DHA)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$ C22:5 ^{4,7,10,13,16,19} cis; w6	Aceites de pescado

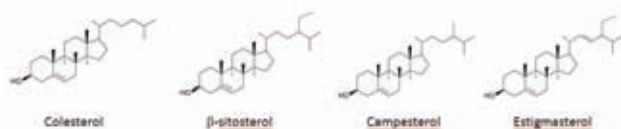
Isoprenoides: son compuestos orgánicos derivados del isopreno (o 2-metil-1,3-butadieno). Incluyen terpenos y esteroides.

- Terpenos: son estructuras multicíclicas formadas por 2 o más unidades de isopreno. Incluyen los carotenoides (a y b-caroteno, licopeno), retinol (vitamina A), tocoferol (vitamina E) y coenzima Q (ubiquinona).

- Esteroides: son triterpenos estructurados en anillos básicos de ciclopentanoperhidrofenantreno (esterano). Dentro de este grupo se incluyen:

- Vitamina D
- Hormonas sexuales: estrógenos y andrógenos
- Corticoides: glucocorticoides y mineralocorticoides
- Esteroles (figura 2): colesterol (origen animal), fitosteroles (origen vegetal) y ergosterol (hongos y levaduras). Hay cerca de 300 fitosteroles distintos en la naturaleza siendo los más abundantes el β -sistosterol, campesterol y estigmasterol, presentes sobre todo en aceites vegetales (maíz, girasol, oliva y soja), frutos secos (almendras, avellanas y pistachos), verduras (brócoli, coliflor y zanahoria) y frutas (manzana, piña, naranja e higos). El ser humano no puede sintetizar fitosteroles por lo que su presencia en nuestro organismo deriva de la ingesta aunque su absorción intestinal es muy pobre (0,5-3,5%) respecto a la absorción de colesterol (50%).

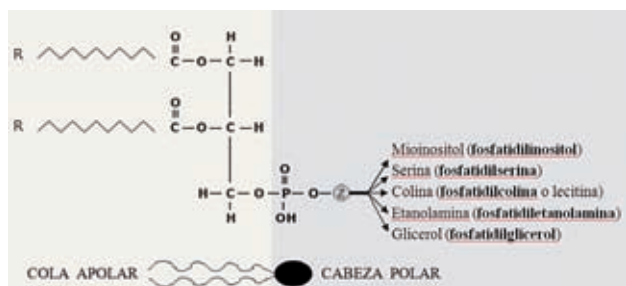
Figura 2. Esteroles



1.2 Lípidos complejos: contienen carbono, hidrógeno, oxígeno y además fósforo y/o nitrógeno y/o azufre

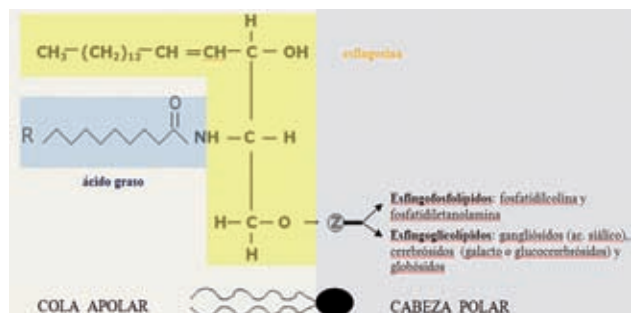
Fosfoglicéridos (fosfolípidos) Figura 3: moléculas anfipáticas de función principal estructural –bicapa lipídica de membranas- pero también intervienen en la señalización celular (activación enzimática y síntesis de mediadores) y solubilización biliar. Están compuestas por glicerol-3-fosfato esterificado por uno o dos ácidos grasos -pueden ser distintos- y un alcohol esterificando el fosfato, en función del cual tenemos distintas familias de fosfoglicéridos.

Figura 3. Estructura de los fosfoglicéridos (fosfolípidos)



Esfingolípidos (figura 4): moléculas también anfipáticas que comparten con los fosfolípidos funciones estructurales en las membranas. Se forman por la unión, mediante enlace amida, de esfingosina con un ácido graso de cadena larga que da lugar a una ceramida. En función del grupo que los esterifican se clasifican como fosfolípidos (grupo fosfato unido a colina o etanolamina) o esfingoglicolípidos (monosacáridos).

Figura 4. Estructura de los esfingolípidos



2. El colesterol

El colesterol es una estructura molecular de ciclopentanoperhidrofenantreno (esterano) con cabeza polar (grupo hidroxilo) y cola apolar. Presente en las células de los animales vertebrados, es componente esencial de las membranas plasmáticas y precursor de lipoproteínas, sales biliares, vitamina D y hormonas (sexuales y corticoesteroides). Por su carácter hidrofóbico, en sangre es transportado por las lipoproteínas y, a nivel celular se puede encontrar formando parte de las membranas o en el citoplasma en forma de "gotitas grasas", previa esterificación con un ácido graso pues el exceso de colesterol libre es tóxico para la célula. El acúmulo de colesterol esterificado intracelular, especialmente en macrófagos, también es perjudicial para el hombre, favoreciendo el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Dado que consumimos, absorbemos, sintetizamos y no podemos metabolizar completamente el colesterol, y que su acúmulo es deletéreo, no es de extrañar que su homeostasis esté sujeta a complejos y finos mecanismos de regulación.

2.1 Absorción de colesterol

A diario ingerimos unos 250-500 mg de colesterol que se encontrarán en la luz intestinal con unos 500-1.000 mg de colesterol procedente de las sales biliares y de la descamación celular intestinal. De la cantidad de colesterol ingerido sólo absorbemos diariamente un 40% (unos 350 mg) aunque esa proporción puede variar de un 20% a un 80%; el resto será eliminado con las heces (unos 1.200 mg/día)

El colesterol y otros esteroides (fitoesteroides) procedentes de la dieta son hidrolizados y solubilizados en micelas mixtas (fosfolípidos, ácidos grasos, ácidos biliares) para posteriormente ser absorbidos en los enterocitos del intestino delgado a través del receptor NPC1-L1 (del inglés Niemann Pick C1-Like1). A partir de ahí, gran parte de los fitoesteroides

absorbidos y una menor proporción de colesterol son reenviados a la luz intestinal a través del complejo de transportadores ABCG5-G8 (del inglés Adenosin Triphosphate Protein Binding Cassete G5-G8; proteínas cassette de unión a ATP G5-G8). El colesterol restante alcanza el retículo endoplasmático donde es esterificado gracias al enzima ACAT (del inglés Acyl-CoA Cholesteryl Acyl Transferase; acilcolesterol aciltransferasa), sobre todo ACAT-2, para su posterior depósito citoplasmático o incorporación a lipoproteínas (quilomicrones).

2.2 Biosíntesis de colesterol y su regulación

La biosíntesis diaria de colesterol (unos 800 mg) supone algo menos de la mitad de su contenido orgánico. El intestino aporta unos 80 gr/día (15%) y el hígado otros 70 gr/día (10%); el resto es sintetizado en tejidos periféricos.

Este proceso tiene lugar en el retículo endoplasmático de prácticamente todas las células animales (figura 5), a partir del precursor Acetil-CoA (Acetil coenzima A) siendo el enzima limitante del proceso biosintético la Hidroximetilglutaril Coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa).

Figura 5. Biosíntesis de colesterol



El proceso de síntesis y por tanto, la cantidad de colesterol intracelular, está sujeta a una estrecha regulación a tres niveles distintos:

- HMG-CoA reductasa: el nivel de colesterol intracelular regula la actividad y la degradación de la HMG-CoA reductasa por un mecanismo de retroalimentación negativo. Además, dicho nivel controla la transcripción génica del enzima vía SREBPs (del inglés Sterol Regulatory Element Binding Proteins 1 y 2; proteínas que fijan elementos reguladores de los esteroides) anclados en la membrana del retículo endoplasmático, donde una disminución de colesterol provoca la liberación de SREBP y posterior migración al núcleo para unirse a los SRE (del inglés Sterol Regulatory Element; elemento regulador de esteroides) e inducir la expresión génica de la HMG-CoA reductasa, aumentando la biosíntesis de colesterol. El enzima también está sujeto a regulación

hormonal vía desfosforilación por insulina (forma activa) y fosforilación inducida por glucagón (inactiva).

- Actividad de la ACAT: el aumento del colesterol libre en el retículo endoplasmático favorece la activación de la ACAT y con ello la esterificación del mismo para depósito y/o incorporación a lipoproteínas.
- Expresión de LDLR (del inglés Low Density Lipoprotein Receptor; receptor de lipoproteínas de baja densidad): regulado también vía SREBP por un mecanismo similar por el que la disminución de colesterol intracelular favorece la expresión de LDLR y con ello la captación intracelular de colesterol hasta el nivel requerido. El aumento del colesterol intracelular producirá un efecto inverso.

2.3 Eliminación del colesterol

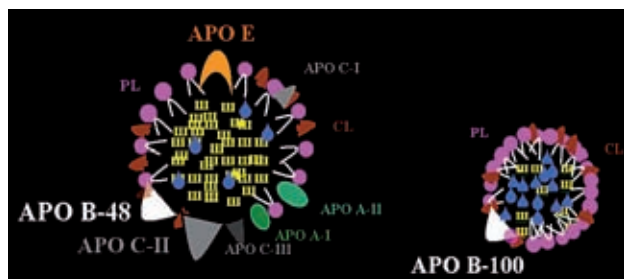
El exceso de colesterol intracelular es “evacuado” desde tejidos periféricos hasta el hígado por medio de la denominada vía del transporte reverso. Una vez allí el organismo no es capaz de metabolizarlo totalmente y debe ser eliminado a través de la síntesis de ácidos biliares, fundamental vía catabólica del colesterol en los mamíferos .

La enzima limitante de la síntesis de ácidos biliares (quenodexocólico y cólico) es la colesterol 7- α - hidroxilasa (CYP7A1), perteneciente a la superfamilia del citocromo P450. Son los propios ácidos biliares -principalmente quenodexocólico- los que controlan a su vez la síntesis de esa enzima por un mecanismo de retroalimentación negativo y a través de otro regulador de la expresión génica, el FXR (del inglés Farnesoid X Receptor; receptor X farnesoide) perteneciente a la superfamilia de los receptores nucleares junto a LXR (del inglés Liver X Receptor; receptor X hepático), RXR (del inglés Retinoid X Receptor; receptor X retinoide) y PPARs (del inglés Peroxisome Proliferator-Activated Receptors; receptores activados por proliferadores de peroxisomas). A nivel hepático, el aumento intracelular de ácidos biliares activa FXR que formará heterodímeros con RXR para inducir la expresión de SHP (del inglés Small Heterodimer Partner; compañero pequeño de heterodímeros) y en última instancia reprimir la transcripción del gen de la CYP7A1, disminuyendo así la síntesis de ácidos biliares. Además, la activación de FXR estimula la excreción hepática de ácidos biliares al favorecer la expresión del gen del transportador ABCB11 (del inglés Adenosin Triphosphate Protein Binding Cassete B11; proteínas cassette de unión ATP B11).

3. Las lipoproteínas

Las lipoproteínas son estructuras esféricas subcelulares evolutivamente desarrolladas para el transporte de lípidos insolubles en el torrente sanguíneo. Están compuestas (figura 6) por un cubierta polar que contiene apolipoproteínas, fosfolípidos y colesterol libre y, por un núcleo en el que se hallan los elementos hidrofóbicos (ésteres de colesterol y triglicéridos).

Figura 6. Estructura de un quilomión (izquierda) y una partícula LDL (derecha). Obsérvase la mayor cantidad de triglicéridos (en amarillo) y apolipoproteínas (B48, A, C, E) en los quilomiones y la mayor cuantía de fosfolípidos (en rosa) y colesterol esterificado (en azul) en las partículas LDL. El colesterol libre de la cubierta lipoprotéica aparece en color granate en ambas partículas.



Mediante ultracentrifugación se ha conseguido aislar 4 clases mayores de lipoproteínas plasmáticas que varían en cuanto a tamaño, densidad y composición proteica y lipídica. Estas son (figura 7) los quilomiones (QM), VLDL (del inglés Very Low Density Lipoprotein; lipoproteínas de muy baja densidad), LDL (del inglés Low Density Lipoproteins; lipoproteínas de baja densidad) y HDL (del inglés High Density Lipoproteins; lipoproteínas de alta densidad). Con una técnica más avanzada pueden identificarse también partículas IDL (del inglés Intermediate Low Density Lipoprotein; lipoproteínas de densidad intermedia) que son los remanentes de VLDL y, las subclases HDL₂ y HDL₃.

3.1 Apolipoproteínas: proteínas de la superficie lipoprotéica que además de proporcionar estabilidad a las partículas, dirigen su destino metabólico. Denominadas con letras del abecedario, las más importantes son las apolipoproteínas A, B, C y E.

- Apolipoproteínas A: Apo AI (la más abundante en plasma) y AII se sintetizan en el hígado y son componentes estructurales de las HDL aunque también se encuentran en los quilomiones. Apo AI es además activador del enzima LCAT (del inglés Lecithin-Cholesterol Acyltransferase; lecitina-colesterol aciltransferasa) al igual que la Apo AIV (síntesis intestinal y forma libre en plasma tras liberarse de los quilomiones)
- Apolipoproteínas B: Apo B48 y Apo B100, una molécula por partícula. La primera de ellas (forma truncada de Apo B100) es de síntesis intestinal y exclusiva de los quilomiones; la segunda, de síntesis hepática y propia de VLDL, IDL y LDL. Apo B100 pero no Apo B48, es ligando del LDLR
- Apolipoproteínas C: Apo CI (muy poco abundante), CII y CIII (las más abundante de las Apo C). Presentes en todas las partículas -solo trazas en LDL-, son fundamentales en la hidrólisis de sus triglicéridos; Apo CII es activador de la LPL (del inglés Lipoprotein Lipase; lipoproteinlipasa) mientras que Apo CIII es inhibidor.

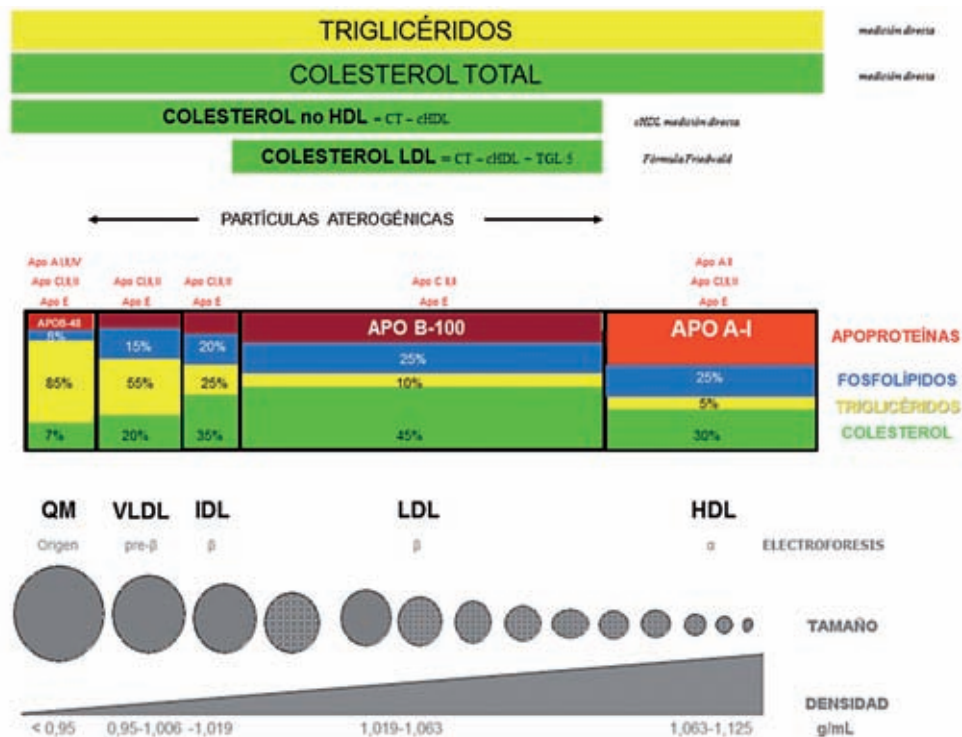
- Apolipoproteína E: de síntesis ubicua (hígado, astrocitos, macrófagos, etc) es poco abundante pero está presente en todas las lipoproteínas, incluso en LDL. La Apo E es un factor clave en la depuración plasmática de lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomiones, VLDL e IDL) al actuar como ligando del LRP y LDLR a nivel hepático. El gen de la Apo E se halla en el cromosoma 19 (19q13.2) con 3 alelos típicos ($\epsilon 4$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 2$) que dan lugar a 3 isoformas de Apo E según los aminoácidos presentes en residuos 112 y 158 de la proteína: Apo E4 (arginina-arginina), Apo E3 (cisteína-arginina) y Apo E2 (cisteína-cisteína). Este polimorfismo determina la existencia de 6 fenotipos distintos de Apo E (E4/4, E3/3, E2/2, E2/3, E2/4 y E4/3) con distinta prevalencia en la población, el más frecuente de ellos Apo E3/3. La afinidad por el LDLR es distinta para cada isoforma; comparadas con ApoE3, Apo E4 tiene mayor afinidad y Apo E2 mucha menos.

3.2 Diferentes lipoproteínas

Quilomiones: partículas sintetizadas en el intestino, de gran tamaño, baja densidad y vida media de pocos minutos. Son los encargados del transporte de lípidos procedentes de la dieta. No se han relacionado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular pero sus remanentes tienen valor aterogénico.

- VLDL: ricas en triglicéridos y colesterol, son las encargadas del transporte endógeno de lípidos desde el lugar de síntesis hepática a los tejidos periféricos. Se consideran partículas aterogénicas especialmente las de menor tamaño y contenido en triglicéridos y sus remanentes (IDL)
- LDL: producto final del metabolismo de las VLDL son altamente aterogénicas, especialmente las de pequeño tamaño y gran densidad (fenotipo B).
- HDL: sus precursores proceden del hígado, intestino y del catabolismo de otras lipoproteínas. Son las protagonistas del transporte reverso de colesterol desde tejidos periféricos hasta el hígado para su eliminación biliar. Se les considera, por tanto, como partículas antiaterogénicas.
- Lipoproteína (a) [LP(a)]: partícula lipoprotéica de función desconocida (antioxidante, reactante de fase aguda, reparadora celular...) y destino metabólico incierto pues no liga LDLR, con una apoproteína específica, la Apo(a) que se encuentra unida de forma no covalente o por puente disulfuro a la Apo B100 de las partículas LDL. La Apo(a) se sintetiza en el hígado y contiene unos dominios estructurales (kringle) homólogos a los del plaminógeno a quien puede desplazar de los sitios de unión, limitando la fibrinólisis. Comparte composición lipoprotéica con las LDL pero con una densidad media situada entre éstas y las HDL y, una movilidad pre- β en electroforesis igual que las partículas VLDL. Las concentraciones plasmáticas de LP(a) son muy variables (0-200 mg/L), poco modificables por el ambiente (dieta, ejercicio, peso) e incluso por el trata-

Figura 7. Lipoproteínas y su composición



miento hipolipemiante, salvo nicotínico que las disminuye; esa variabilidad estructural se debe a polimorfismos genéticos de la apo(a). Estudios epidemiológicos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de LP(a) (>30 mg/L) son un factor de riesgo cardiovascular, tanto más potente cuando coexistan otros factores de riesgo, especialmente hipercolesterolemia, habiéndose señalado que esa condición pueda deberse más a su carácter protrombótico anteriormente comentado que a un valor proaterogénico.

4. El laboratorio en los lípidos

En la mayoría de los centros de nuestro entorno un “perfil lipídico estándar” incluye el análisis sanguíneo de colesterol total (CT), colesterol ligado a LDL (cLDL), colesterol ligado a HDL (cHDL) y triglicéridos (figura 7). Para minimizar el impacto de las fuentes de variación biológica y/o analítica sobre el resultado de la muestra (CT 6%, cHDL 7%, cLDL 9%, triglicéridos 20%) se recomienda utilizar procedimientos analíticos estandarizados, realizar extracción tras 9-12 horas de ayuno con el paciente en sedestación al menos 5-10 minutos, sin torniquete o no aplicado más de un minuto, recogida preferente en tubos con EDTA, procesado rápido con centrifugado en menos de 3 horas y análisis en plasma del mismo día (refrigeración a 4°C no más de 3 días o congelación -20°C no más de 6 meses):

- Análisis de colesterol total: mide el colesterol contenido en todas las partículas, incluidos quilomicrones. El procedimiento de referencia es el de Abell-Kendall modificado (Center for Diseases Control and Prevention) pero suelen utilizarse de rutina procedimientos enzimáticos estandarizados.

- Determinación del colesterol HDL: a realizar en 3 pasos según método de referencia de Warnick, con ultracentrifugación a densidad 1006 g/mL (evita quilomicrones y VLDL) seguida de precipitación de lipoproteínas ApoB y medición de colesterol en sobrenadante. Esta técnica está al alcance de pocos centros y de forma rutinaria se utilizan otros métodos que obvian la ultracentrifugación (precipitación pura) o métodos de análisis directos que permitan analizar cHDL incluso con muestras que contienen hasta 1.000 mg/dL de triglicéridos.

- Análisis de triglicéridos: el método de referencia propuesto es muy complejo y escasamente utilizado. De rutina se utilizan métodos enzimáticos estandarizados y automatizables.

- Determinación del colesterol LDL: el método de referencia (β -cuantificación) combina ultracentrifugación y precipitación. Además de ciertas limitaciones (incluye colesterol de quilomicrones residuales, IDL y Lp(a)), es una técnica compleja, de larga duración y alto coste por lo que su uso está restringido a algunos centros. Como método rutinario se utiliza la medición indirecta mediante la fórmula de Friedwald ($cLDL = \text{colesterol total} - cHDL - \text{triglicéridos}/5$) que parte de la idea de que el colesterol total se halla contenido en las lipoproteínas VLDL, LDL y HDL, considerándose además que el colesterol contenido en las VLDL supone la quinta parte del valor de la trigliceridemia, siendo este último dato la principal limitación de la fórmula. En efecto, en casos de hipertrigliceridemia mayor de 400 mg/dL (colesterol VLDL es menor del 20% de la trigliceridemia), presencia de quilomicrones o disbetalipoproteinemia

(el colesterol VLDL supera el 30% de la trigliceridemia) esta fórmula es imprecisa y queda invalidada. Alternativamente se están utilizando métodos directos (ensayo homogéneo) y automatizables, útiles para el procesado de gran cantidad de muestras.

En práctica clínica toda esa valiosa información es en situaciones de riesgo cardiovascular moderado y/o determinadas dislipemias primarias, insuficiente para clasificar adecuadamente a los pacientes y optimizar medidas terapéuticas. Así, en unidades de mayor especialización pueden cuantificarse además algunas apolipoproteínas Apo A1, Apo B (número de partículas aterogénicas) y Lp_(a) por métodos inmunológicos (ELISA, inmunonefelometría) no exentos de problemas para estandarización. El análisis de Apo A1 y Apo B, a pesar de no ser objetivo terapéutico definido en la mayoría de las guías y suponer un coste adicional, ofrece ciertas ventajas como el poder realizarse en muestras congeladas, no estar sujeta a variaciones en la trigliceridemia y, poseer un mayor poder predictivo de riesgo cardiovascular que cHDL o cLDL respectivamente, especialmente en los tratados con hipolipemiantes. La cuantificación de actividad enzimática (lipoproteína lipasa...), determinación de subclases de LDL (electroforesis en gradiente o ultracentrifugación analítica) o HDL (ultracentrifugación analítica) y genotipado (Apo E...) están sólo al alcance de algunos centros.

5. Los lípidos como factor de riesgo vascular

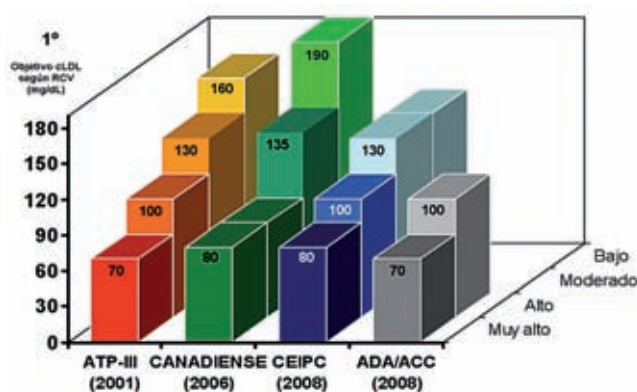
La aterosclerosis es un proceso patológico progresivo, relacionado con la edad y de marcado componente inflamatorio que afecta a arterias de mediano y gran calibre, caracterizado por el depósito de lipoproteínas en el espacio subendotelial para formar la placa de ateroma (lesión básica) y por presentar complicaciones agudas en forma de accidentes cardiovasculares (ictus, angina, infarto agudo de miocardio). Hay por tanto una relación clara entre un sustrato anatómico y un cuadro clínico, aunque originariamente no se conociera tal relación cuando el patólogo francés Loebstein acuñara el término (1829) partiendo de los vocablos griegos *athero* ('pasta') y *skleros* ('duro'). De hecho, esa relación no se estableció hasta bien entrado el siglo XX, cuando las enfermedades cardiovasculares despertaron el interés de la comunidad científica y fueron objeto de estudio al convertirse en la primera causa de muerte en USA. Se establecía así el binomio aterosclerosis-accidente cardiovascular aunque aún se desconocía su etiopatogenia. Y es que no se identifica al tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y/o hipertensión arterial como "factores de riesgo" cardiovascular y no se reconoce su valor en el desarrollo de la aterosclerosis y sus complicaciones clínicas hasta el último tercio del siglo XX, a raíz de los resultados de los grandes estudios epidemiológicos (Framingham Heart Study, Multiple Risk Factor Intervention Trial, PROCAM, etc). Desde entonces colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos

plasmáticos se han relacionado en mayor o menor medida con el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, representado aproximadamente el 50% del riesgo atribuible poblacional.

Colesterol total (CT): estudios poblacionales y de intervención con distintas terapias hipolipemiantes (gemfibrozilo, colestiramina, nicotínico y estatinas) incluso derivación ileal quirúrgica, nos han mostrado una relación directa, gradual y continua entre el colesterol plasmático y la morbimortalidad cardiovascular. En el estudio Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), por ejemplo, se observó que con valores de colesterolemia mayores de 200 mg/dL el riesgo de accidentes coronarios aumentaba de forma exponencial.

Colesterol LDL (cLDL): relación también directa y continua entre cifras de cLDL plasmático –incluso en el rango de la normalidad– e incidencia de accidentes cardiovasculares. Esa relación se conoce a partir de los mismos estudios epidemiológicos y, especialmente, a raíz de los grandes ensayos con estatinas, que hicieron bueno el aforismo "cLDL cuanto más bajo mejor", llegándose a especular con que el nivel de cLDL deseado para anular el riesgo cardiovascular asociado debería situarse en torno a 50 mg/dL en prevención primaria y 30 mg/dL en secundaria, valores próximos a los de los neonatos y poblaciones primitivas. En general sabemos que por cada 38 mg/dL de reducción del cLDL se consigue una reducción de eventos cardiovasculares mayores de un 21%. Sobre estas evidencias se han apoyado las guías de práctica clínica, considerando el cLDL como el objetivo terapéutico principal y, estableciendo en función del nivel de riesgo del paciente, un nivel objetivo de cLDL definido (figura 8).

Figura 8. Objetivo terapéutico de cLDL según nivel de riesgo cardiovascular en las distintas guías clínicas



Colesterol HDL (cHDL): relacionado inversamente y de forma independiente con la incidencia de enfermedad cardiovascular por lo que se le considera un factor protector antiaterogénico. Este paradigma se ha fundamentado esencialmente sobre los resultados de los grandes estudios epidemiológicos. En la cohorte de Framingham, por ejemplo, fue un predictor de accidentes cardiovasculares más potente que el cLDL; así, individuos en el cuartil medio-bajo de cHDL

(45mg/dL) y tercil bajo de cLDL (100mg/dL) presentaron un riesgo relativo de accidentes cardiovasculares similar al de sujetos en el cuartil medio-alto de cHDL (65mg/dL) y cLDL en el tercil superior (220 mg/dL). Poco tiempo después y usando un modelo de riesgos proporcionales en un análisis de varias cohortes y algunos ensayos pioneros con hipolipemiantes se pudo estimar que por cada 1 mg/dL de aumento del cHDL la tasa de accidentes cardiovasculares disminuía un 2% en varones y un 3% en mujeres. Estudios más recientes nos han mostrado que ese valor predictivo persiste incluso en individuos que partían de niveles “bajos” de cLDL, tanto como 60mg/dL. Por último, datos extraídos del proyecto SCORE indican que la relación inversa entre cHDL y riesgo cardiovascular se mantiene también en mujeres, en mayores de 65 años o en individuos de bajo riesgo. A pesar de tales evidencias, este paradigma ha sido debatido sobre la base de tres observaciones. En primer lugar, el hecho de que en algunos errores innatos del metabolismo de las HDL esa relación inversa desaparezca (deficiencia familiar de CETP) o pase a ser directa como en la Apo A1 milano (bajo cHDL y bajo riesgo cardiovascular) o en la deficiencia familiar de lipasa hepática (elevación de cHDL y alto riesgo cardiovascular). En segundo lugar, no hay ningún ensayo clínico a gran escala finalizado y que fuera diseñado para demostrar que el aumento farmacológico del cHDL disminuyera el riesgo cardiovascular, aunque fármacos que aumentan cHDL (nicotínico, gemfibrozilo) sí han demostrado tales beneficios. Por último, en los grandes ensayos clínicos con estatinas, a pesar de que se mantuvo esa relación inversa entre niveles cHDL e incidencia de accidentes cardiovasculares tanto en el grupo de tratamiento activo como en el grupo control (placebo), el cambio de cHDL durante el tratamiento activo no fue siempre predictor de eventos pero tampoco lo fue el cambio en el cLDL. En definitiva, niveles plasmáticos bajos de cHDL generalmente indican un riesgo cardiovascular elevado pero desconocemos si su elevación por medio de fármacos disminuye este riesgo, especialmente en pacientes ya tratados con estatinas.

Triglicéridos como factor de riesgo cardiovascular: llevamos medio siglo a vueltas con el papel de los triglicéridos en la promoción de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica con resultados variables e inconsistentes en diversas investigaciones epidemiológicas. Resolver esa cuestión no está exenta de problemas, primero porque desde un punto de vista patogénico la trigliceridemia deben considerarse deletérea en la medida en que refleje un aumento de lipoproteínas aterogénicas y eso no siempre es así; segundo, porque hay una estrecha e inversa relación entre ésta y los niveles plasmáticos de cHDL con contribuciones relativas al riesgo cardiovascular de difícil disección. En los últimos años y de forma consistente se ha reconocido la trigliceridemia medida en estado postprandial (2-4 horas tras la ingesta) como predictor de accidentes cardiovasculares incluso tras controlar

por otros factores como el cHDL y esa observación no es una banalidad dado que pasamos gran parte de nuestras vidas en ese estado. Más recientemente, un análisis post-hoc del ensayo PROVE IT-TIMI 22 nos mostraba que pacientes que alcanzaron niveles de trigliceridemia en ayunas menor de 150 mg/dL tuvieron una menor morbimortalidad cardiovascular incluso entre quienes había alcanzado cifras de cLDL inferiores a 70mg/dL, calculándose que por cada 10mg/dL de descenso de trigliceridemia había una disminución del riesgo relativo del objetivo primario compuesto de un 1,6%.

Colesterol no HDL: se calcula directamente restando del colesterol total el colesterol HDL. Da una idea del capital aterogénico circulante (remanentes, cVLDL y cLDL), especialmente en casos de hipertrigliceridemia en los que no dispongamos de β -cuantificación y/o métodos directos para análisis de cLDL. Se ha recomendado considerarlo como objetivo terapéutico secundario en sujetos con trigliceridemia \geq a 200mg/dL, siendo su valor deseable no superior a 30 mg/dL el valor objetivo de cLDL; por ejemplo, si el objetivo de cLDL en un paciente fuera inferior a 100 mg/dL, el objetivo para el colesterol no HDL debería ser un valor inferior a 130 mg/dL.

Niveles de apolipoproteína B: dado que cada partícula de VLDL y LDL contiene una molécula de Apo B100 podemos decir que los niveles plasmáticos de Apo B reflejan el número de partículas y por tanto, el capital aterogénico. En estudios poblacionales tales niveles han sido factores de riesgo cardiovascular independiente y, en los grandes ensayos con hipolipemiantes su poder predictivo ha superado al del colesterol total, cLDL e incluso al del colesterol no HDL. Aunque se sabe que el riesgo aumenta progresivamente con cifras superiores a 100mg/dL no se definido un punto de corte preciso.

Algunos cocientes: la contribución de los lípidos en la evaluación del riesgo cardiovascular basándose exclusivamente en el nivel de cLDL ha resultado insuficiente. Con el objeto de mejorar el poder predictivo y teniendo en cuenta el balance entre el capital aterogénico circulante (colesterol total, cLDL, triglicéridos, Apo B) y antiaterogénico (cHDL, Apo A), se han analizado distintos cocientes. Como norma general sabemos que predicen mejor el riesgo que cada uno de sus componentes por separado.

- Cociente cLDL/cHDL: se consideran cifras de riesgo, en prevención primaria valores superiores a 3,5 (varones) o 3 (mujeres), y en prevención secundaria valores superiores a 3 (varones) o 2,5 (mujeres).
- Cociente CT/cHDL: llamado también índice aterogénico o índice de Castelli. Es de especial utilidad sobre el cLDL/cHDL cuando la trigliceridemia supera los 300mg/dL y el cálculo indirecto de cLDL empieza a resultar erróneo. Se consideran cifras de riesgo, en prevención primaria valores superiores a 5 (varones) o 4,5 (mujeres) y, en pre-

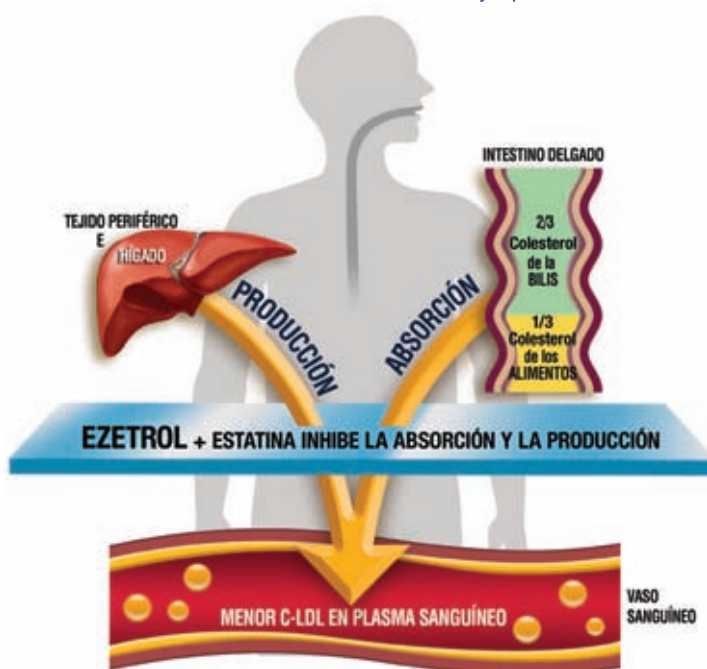
EZETROL[®]

(ezetimiba)

En pacientes con hipercolesterolemia primaria, que NO alcanzan el OBJETIVO de c-LDL* con una estatina sola, la coadministración con **EZETROL** consiguió: ^{1,2}

Tratar las 2 fuentes de colesterol: la absorción y la producción para controlar mejor el c-LDL ^{1,3,**}

Reducción de c-LDL mediante la inhibición de la absorción y la producción de colesterol^{3,4}



Representación artística con fines ilustrativos

Tras el fracaso con una estatina, con la coadministración de EZETROL y estatina, mayor eficacia reductora del c-LDL mediante la inhibición de la producción y la absorción de colesterol⁶

* Según objetivos de c-LDL de las guías del NCEP ATP III²

** Comparado con estatina en monoterapia

Indicación: EZETROL coadministrado con una estatina, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria, que no están controlados adecuadamente con una estatina sola. Véase Bibliografía al final de la Ficha Técnica en la página 47

Antes de prescribir, consulte la Ficha Técnica adjunta en la página 47

 MSD CARDIOMETABÓLICO

Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 · 28027 Madrid. www.msd.es
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EE.UU. Todos los derechos reservados.
05-11-EZT-2007-E-2059-J (Reval: Mayo-2009)

univadis[®]
un servicio de  MSD

EZETROL[®]
(ezetimiba)
y estatina



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Ezetrol 10 mg comprimidos **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada comprimido contiene 10 mg de ezetimiba. Excipientes: Cada comprimido contiene 55 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1 de la Ficha Técnica extendida. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido. Comprimidos de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula y grabado con "414" en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas Hipercolesterolemia primaria** Ezetrol, administrado concomitantemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar), que no están controlados adecuadamente con una estatina sola. Ezetrol en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera. **Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)** Ezetrol, administrado concomitantemente con una estatina, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con HFHo. Los pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de las LDL). **Sitosterolemia homocigótica (Fitosterolemia)** Ezetrol está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con sitosterolemia familiar homocigótica. No ha sido todavía demostrado un efecto beneficioso de Ezetrol sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. **4.2 Posología y forma de administración** El paciente deberá seguir una dieta hipolipemiente adecuada, con la que debería continuar durante el tratamiento con Ezetrol. La vía de administración es oral. La dosis recomendada es un comprimido de Ezetrol 10 mg al día. Ezetrol puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Cuando Ezetrol se añada a una estatina, debe continuarse con la administración de la estatina a la dosis de inicio habitual de la misma, o bien continuar con la dosis más alta previamente establecida. En cualquier caso, deben consultarse las instrucciones de uso de la estatina. **Administración con secuestrantes de ácidos biliares** Ezetrol deberá tomarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares. **Uso en pacientes ancianos** No se precisa el ajuste de dosis en pacientes ancianos (véase la sección 5.2 de la Ficha Técnica extendida). **Uso en pacientes pediátricos** El inicio del tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un especialista. Adolescentes mayores de 10 años (estadio puberal: varones: Escala de Tanner II o superior; mujeres: al menos un año posterior a la primera menstruación): no se precisa ajuste de dosis (véase la sección 5.2 de la Ficha Técnica extendida). La experiencia clínica en niños y adolescentes (entre 10 y 17 años de edad) es, sin embargo, limitada. Cuando Ezetrol se administra junto con simvastatina en adolescentes, deben consultarse las recomendaciones de dosificación de la simvastatina en adolescentes. Niños menores de 10 años: No se recomienda el uso de Ezetrol en niños menores de 10 años debido a que no hay suficientes datos sobre la seguridad y la eficacia (véase la sección 5.2 de la Ficha Técnica extendida). **Uso en la insuficiencia hepática** No es necesario ajustar la dosis de Ezetrol en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con Ezetrol en pacientes con disfunción hepática moderada (puntuación de Child Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child Pugh > 9). (Véanse las secciones 4.4 y 5.2 de la Ficha Técnica extendida) **Uso en la insuficiencia renal** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase la sección 5.2 de la Ficha Técnica extendida). **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Cuando Ezetrol se administre junto con una estatina, debe consultarse la Ficha Técnica de la especialidad farmacéutica. La administración de Ezetrol junto con una estatina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia. La administración de Ezetrol junto con una estatina está contraindicada en pacientes con hepatopatía activa o elevaciones persistentes y de origen desconocido de las transaminasas séricas. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Cuando Ezetrol se administra junto con una estatina, debe consultarse la Ficha Técnica de la especialidad farmacéutica. **Enzimas hepáticas** En ensayos clínicos controlados en los que se administró Ezetrol junto a una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas (≥ 3 x límite superior de la normal [LSN]). Cuando se administre Ezetrol junto a una estatina, deben realizarse pruebas de función hepática al inicio del tratamiento y seguir las recomendaciones de la estatina a este respecto. (Véase la sección 4.8). **Sistema músculo esquelético** En la experiencia post-comercialización con Ezetrol, se han comunicado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis tomaban una estatina concomitantemente con Ezetrol. Sin embargo, se han comunicado muy raramente casos de rabdomiólisis con Ezetrol en monoterapia y muy raramente con la adición de Ezetrol a otros fármacos que aumentan el riesgo de rabdomiólisis. Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por un nivel de la creatinina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el límite superior normal, Ezetrol, cualquier estatina y cualquiera de estos otros fármacos que el paciente esté tomando concomitantemente deben interrumpirse inmediatamente. Todos los pacientes que empiecen el tratamiento con Ezetrol deben ser advertidos del riesgo de miopatía y que deben informar rápidamente si aparece dolor, sensibilidad a la presión o debilidad muscular sin causa aparente (véase la sección 4.8). **Insuficiencia hepática** Dado que no se conocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración de Ezetrol (véase la sección 5.2 de la Ficha Técnica extendida). **Pacientes pediátricos (entre 10 y 17 años de edad)** La eficacia y seguridad de Ezetrol, administrado junto con simvastatina en pacientes entre 10 y 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota han sido evaluadas en un ensayo clínico en adolescentes varones (escala de Tanner II o superior) y mujeres con al menos un año transcurrido desde su primera menstruación. En este estudio controlado y limitado, generalmente no hubo ningún efecto detectable sobre el crecimiento o la maduración sexual en los varones y mujeres adolescentes y ningún efecto en la duración del ciclo menstrual en las mujeres. Sin embargo, no ha sido estudiado el efecto de ezetimiba sobre el crecimiento y la maduración sexual en periodos de tratamiento superiores a 33 semanas (ver secciones 4.2 y 4.8). No ha sido estudiada la eficacia y seguridad de la administración de Ezetrol junto con dosis de simvastatina superiores a 40 mg al día en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años de edad. No ha sido estudiado el uso de Ezetrol en pacientes menores de 10 años de edad o en niñas antes de la menarquia (ver secciones 4.2 y 4.8 de la Ficha Técnica extendida). No ha sido estudiada la eficacia a largo plazo de la terapia con Ezetrol en pacientes por debajo de 17 años de edad para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta. **Fibratos** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ezetrol cuando se administra junto con fibratos. Si se sospecha colestiliasis en un paciente que está recibiendo Ezetrol y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (véase las secciones 4.5 y 4.8 de la Ficha Técnica extendida). **Ciclosporina** Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con Ezetrol en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo Ezetrol y ciclosporina (véase la sección 4.5). **Anticoagulantes** Si se añade Ezetrol a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe ser vigilado apropiadamente (véase la sección 4.5). **Excipientes** Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y fármacos metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 o por la N-acetiltransferasa. En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etiln etradiol y levonorgestrel), glipizida, tobutamida o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente. **Antiácidos:** La administración simultánea de antiácidos redujo la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante. **Colestiramina:** La administración simultánea de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (ABC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55 %. Es posible que el incremento en la reducción de C-LDL que se produciría al añadir Ezetrol a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción (véase la sección 4.2). **Fibratos:** En pacientes que están recibiendo Ezetrol y fenofibrato, los médicos deben conocer el posible riesgo de colestiliasis y enfermedad de la vesícula biliar (véase las secciones 4.4 y 4.8). Si se sospecha colestiliasis en un paciente que está recibiendo Ezetrol y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (véase la sección 4.8). La administración concomitante con fenofibrato o genfibrozilo aumenta la concentración total de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces respectivamente). No se ha estudiado la coadministración de Ezetrol con otros fibratos. Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colestiliasis. En estudios en animales, algunas veces ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies (véase la sección 5.3 de la Ficha Técnica extendida). No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de Ezetrol. **Estatinas:** No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando ezetimiba se administró junto con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina. **Ciclosporina:** En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de Ezetrol a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del área bajo la curva (ABC) media para ezetimiba total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a ezetimiba total 12 veces superior a la encontrada en sujetos controles que estaban recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 periodos en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15 % en el ABC de ciclosporina (intervalo del 10 % de descenso al 51 % de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de ezetimiba y ciclosporina sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con Ezetrol en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo Ezetrol y ciclosporina (véase la sección 4.4). **Anticoagulantes:** la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron Ezetrol con warfarina o fluindiona. Si se añade Ezetrol a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente (véase la sección 4.4). **4.6 Embarazo y lactancia** Ezetrol administrado junto con una estatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (véase la sección 4.3). En estos casos, debe consultarse la Ficha Técnica de la estatina. **Embarazo:** Solo se debe administrar Ezetrol a mujeres embarazadas si es claramente necesario. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de ezetimiba durante el embarazo. Los estudios en animales sobre el uso de Ezetrol en monoterapia no han demostrado efectos lesivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio-fetal, el nacimiento o el desarrollo posnatal (véase la sección 5.3 de la Ficha Técnica extendida). **Lactancia:** No se debe utilizar Ezetrol durante la lactancia. Los estudios en la rata han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche. Se desconoce si ezetimiba se elimina en la leche humana. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, a la hora de conducir vehículos o utilizar máquinas, hay que tener en cuenta que se han notificado casos de mareo. **4.8 Reacciones adversas Estudios clínicos** En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de Ezetrol al día solo a 2.396 pacientes, con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas eran habitualmente leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre Ezetrol y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre Ezetrol y placebo. Ezetrol administrado en monoterapia o coadministrado con una estatina: Fueron observadas las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Ezetrol (N=2.396) con una incidencia superior a placebo (N=1.159) o en pacientes tratados con Ezetrol coadministrado con una estatina (N=11.308) con una incidencia superior a los tratados con una estatina sola (N=9361): Las frecuencias son definidas como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$) Ezetrol coadministrado con fenofibrato: Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (frecuente) En un estudio multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados durante 12 semanas y 576 durante 1 año. En este estudio, 172 pacientes tratados con Ezetrol y fenofibrato completaron las 12 semanas de estudio y 230 pacientes tratados con Ezetrol y fenofibrato (incluyendo 109 que recibieron Ezetrol solo durante las primeras 12 semanas) completaron el 1 año de estudio. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento por acontecimientos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (IC

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST; aumento de la CPK; aumento de la gamma-glutamilttransferasa; análisis de función hepática anormal	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal; diarrea; flatulencia	Frecuente
	dispepsia; reflujo gastroesofágico; náusea	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia; espasmos musculares; dolor en el cuello	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	disminución del apetito	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	rubor; hipertensión	Poco frecuente
	fatiga	Frecuente
	dolor de pecho, dolor	Poco frecuente

Reacciones adversas adicionales con Ezetrol coadministrado con una estatina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Exploraciones complementarias	aumento de la ALT y/o AST	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	Frecuente
	parestesia	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	sequedad de boca; gastritis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito; rash; urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	mialgia	Frecuente
	dolor de espalda; debilidad muscular; dolor en las extremidades	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia; edema periférico	Poco frecuente

vención secundaria valores superiores a 4 (varones) o 3,5 (mujeres).

- Cociente ApoB/ApoA: en muchos estudios ha resultado un predictor de riesgo cardiovascular más potente que CT/ cHDL o cLDL/cHDL. Se consideran cifras de riesgo, en prevención primaria valores superiores a 1 (varones) o 0,9 (mujeres) y, en prevención secundaria valores superiores a 0,8 (varones) o 0,7 (mujeres).

Bibliografía recomendada

1. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*. 2004; 303: 1201-4.
2. Gil A. Tratado de nutrición. Tomo I. Composición y calidad nutritiva de los alimentos. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2010
3. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309-316.
4. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006; 259: 247-258.
5. Barter PJ, Rye KA. Relationship between the concentration and anti-atherogenic activity of high-density lipoproteins. *Curr. Opin. Lipidol.* 2006; 17: 399-403.
6. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 23-28.
7. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science*. 2001;294: 1866-1870.
8. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009; 206: 611-616.
9. Edwards PA, Kast HR, Anisfeld AM. BAREing it all: the adoption of LXR and FXR and their roles in lipid homeostasis. *J Lipid Res* 2002; 43: 2-12
10. El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, et al. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 547-553.
11. deGoma EM, Leeper NJ, Heidenreich PA. Clinical Significance of High-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51; 49-55
12. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990;343:425-430.
13. Gomez-Coronado D, Alvarez II, Entrala A, Olmos IM, Herrera E, Lasuncion MA. Apolipoprotein E polymorphism in men and women from a Spanish population: Allele frequencies and influence on plasma lipids and apolipoproteins. *Atherosclerosis* 1999; 147: 167-176
14. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707-714.
15. Gómez-Gerique JA, Fabiani Romero F. Métodos de estudio de lipoproteínas. En: Millán Nuñez-Cortés Editor. *Medicina cardiovascular*. Masson SA, 2005; 639-659
16. Lammert F, Wang DQ-H. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology*. 2005; 129: 718-734.
17. Michael S Brown and Joseph L Goldstein . The SREBP Pathway: Regulation of Cholesterol Metabolism by Proteolysis of a Membrane-Bound Transcription Factor. *Cell*, 1997; 89: 331-340
18. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Pallardo LF et al. Cocientes lipoprotéicos: significado fisiológico y utilidad clínica de los índices aterogénicos en prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22: 25-32
19. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, for the PROVE-IT TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE-IT TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724-730.
20. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Prev Med* 1986; 15: 254-273
21. Recommendations for improving cholesterol measurement: a report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program. (NIH Publication No. 90-2964). Bethesda, MD: National Institutes of Health, February 1990.
22. Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2000; 151: 357-379.
23. Sacks FM. The relative role of low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in coronary artery disease: evidence from large-scale statin and fibrate trials. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: N14-N18.
24. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw JT, Gnuudson V. triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450-458
25. Senti M, Pedro-Botet J, Nogués X, Rubiés-Prat J. Influence of intermediate-density lipoprotein on the accuracy of the Friedwald formula. *C Chem* 1991; 37: 1394-1397.
26. Van der Steeg WA, Boekholdt SM, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med* 2007; 146: 640-648.
27. Warnick GR, Wood PD. National Cholesterol Education Program Recommendations for Measurement of High Density Lipoprotein Cholesterol: Executive Summary, *Clin Chem* 1995; 41:1427-1433

95%) para elevaciones clínicamente importantes (> 3 x LSN, consecutivas) en las transaminasas séricas fueron 4,5 % (1,9; 8,8) y 2,7 % (1,2; 5,4) para fenofibrato en monoterapia y Ezetrol administrado concomitantemente con fenofibrato, respectivamente, ajustadas por exposición al tratamiento. Las tasas de incidencias correspondientes a colecistectomía fueron 0,6 % (0,0; 3,1) y 1,7 % (0,6; 4,0) para fenofibrato en monoterapia y Ezetrol administrado concomitantemente con fenofibrato, respectivamente (véanse las secciones 4.4 y 4.5). Pacientes pediátricos (entre 10 y 17 años de edad) En un estudio realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n=248), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST (\geq 3X LSN, consecutivas) en el 3% (4 pacientes) en el grupo que tomaba ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo de monoterapia con simvastatina; estas cifras fueron respectivamente un 2% (2 pacientes) y 0% por elevación de la CPK (\geq 10X LSN). No se notificaron casos de miopatía. Este estudio no era adecuado para la comparación de reacciones adversas raras. **Valores de laboratorio:** En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST \geq 3 X LSN, consecutivas) fue similar con Ezetrol (0,5 %) y con placebo (0,3 %). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con Ezetrol junto con una estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo. (Véase la sección 4.4.) En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK > 10 x LSN en 4 de 1674 (0,2 %) pacientes a los que se les administró Ezetrol solo frente a 1 de 786 (0,1 %) pacientes a los que se les administró placebo y de 1 de 917 (0,1 %) pacientes a los que se les administró Ezetrol y una estatina frente a 4 de 929 (0,4 %) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rhabdomiólisis asociado a Ezetrol en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola). (Véase la sección 4.4). **Experiencia post-comercialización** Se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales en la experiencia tras la comercialización. Dado que estas reacciones adversas han sido identificadas a través de notificación espontánea, sus frecuencias son desconocidas y no pueden ser estimadas. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia Trastornos del sistema nervioso: mareo, parestesia Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea Trastornos gastrointestinales: pancreatitis; estreñimiento Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema multiforme Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia; miopatía/rhabdomiólisis (véase la sección 4.4) Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria, anafilaxia y angioedema Trastornos hepato biliares: hepatitis, colestasis y colecistitis Trastornos psiquiátricos: depresión **4.9 Sobredosis** En estudios clínicos, la administración de ezetimiba a 15 sujetos sanos a dosis de 50 mg/día durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad tras dosis orales únicas de 5.000 mg/kg de ezetimiba en la rata y el ratón y dosis de 3.000 mg/kg en el perro. Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con Ezetrol; la mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no han sido graves. En caso de sobredosis, deberán instituirse medidas sintomáticas y de apoyo. **5. DATOS FARMACÉUTICOS** **5.1 Lista de excipientes** Croscarmelosa sódica Lactosa monohidrato Estearato magnésico Celulosa microcristalina Povidona (K29-32) Laurilsulfato sódico **5.2 Incompatibilidades** No aplicable. **5.3 Período de validez** 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 30°C. Blisters: Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Frascos: Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** Blisters despegables unidos de policlorotrifluoroetileno/PVC transparentes sellados a lámina de aluminio recubierta de vinilo, con fondo de papel y poliéster, en envases con 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ó 300 comprimidos. Blisters para presionar de policlorotrifluoroetileno/PVC transparentes sellados a lámina de aluminio recubierta de vinilo en envases de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 ó 300 comprimidos. Blisters unidos para presionar de policlorotrifluoroetileno/PVC transparentes sellados a lámina de aluminio en envases de 50, 100 ó 300 comprimidos. Frascos de HDPE con tapón de polipropileno, conteniendo 100 comprimidos. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envase. **5.6 Precauciones especiales de eliminación** Ninguna especial. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** MSD-SP Ltd. Hertford Road UK-Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido. **7. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 65.376 **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 28 de abril de 2003. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 14 de septiembre de 2009 **PRESENTACIONES Y PRECIOS.** Envase de 28 comprimidos; P.V.P. 49,43 Euros. P.V.P. (IVA 4%) 51,41 Euros. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Reembolsable con aportación normal por la Seguridad Social. Aportación reducida para pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de EZETROL®. 2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239. 3. Goldberg AC, Sapre A, Liu J et al, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79:620–629. 4. Bays H. Ezetimibe. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2002; 11(11):1587–1604. 5. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Supplements* 2001;3(Suppl E):E2–E5. 6. Gagné C, Bays HE, Weiss SR et al, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084–1091.

Lípidos exógenos y quilomicrones

Exogenous lipids and chylomicrons

Argüeso Armesto R¹, Díaz Díaz JL², Suárez Tembra M³, Rabuñal Rey R⁴, Pose Reino A⁵

¹ Sección de Endocrinología. Hospital Lucus Augusti. SERGAS. Lugo. ² Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). SERGAS. A Coruña. ³ Servicio de Medicina Interna. Hospital San Rafael. A Coruña. ⁴ Servicio de Medicina Interna. Hospital Lucus Augusti. SERGAS. Lugo. ⁵ Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS). SERGAS. Santiago de Compostela

El transporte de lípidos exógenos provenientes de la dieta constituye un eficiente sistema de distribución y almacenamiento de energía. Sus principales protagonistas, los quilomicrones, son capaces de incorporar en períodos postingesta moléculas de alto contenido calórico (ácidos grasos y triglicéridos) y distribuir las en pocos minutos a ciertos lugares del organismo para su utilización o reserva (músculo y tejido adiposo) por lo que es posible que esta vía haya resultado clave en la adaptación a las condiciones del medio y la evolución de nuestra especie.

1. Fisiología

La "ruta de los lípidos exógenos" se inicia en las células epiteliales de duodeno y yeyuno proximal con la absorción de las grasas digeridas de la dieta, continúa con la síntesis y secreción de quilomicrones al torrente linfático y finaliza con su catabolismo y depuración hepática.

1.1 Absorción de grasas de la dieta

Los fosfolípidos son absorbidos para posterior reesterificación e incorporación a lipoproteínas (figura 1, paso ①).

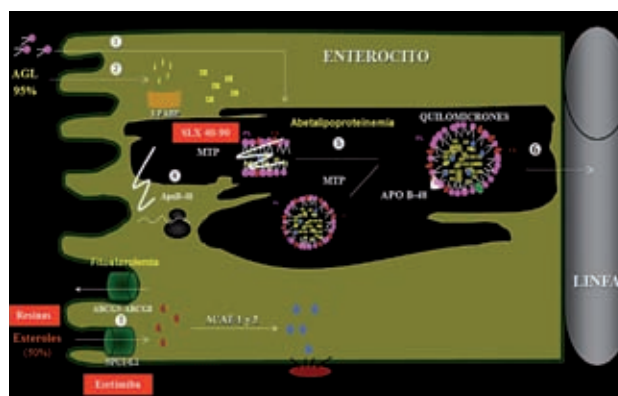
Los ácidos grasos libres (AGL) y monoglicéridos son absorbidos por difusión simple aunque no se descarta la participación de algún transportador (figura 1, paso ②). En general el proceso es muy eficaz, permitiendo la absorción del 95% de los ácidos grasos de la dieta. Una vez en el citoplasma, los AGL se unen a la proteína transportadora I-FABP (del inglés Free Acid Binding Protein; proteína fijadora de ácidos libres) para iniciar nuevas rutas metabólicas como resíntesis de triglicéridos, fosfolípidos o ésteres de colesterol.

Los esteroides (colesterol, fitosteroides y otros) son absorbidos (figura 1, paso ③) de forma menos eficaz, en torno a un 50%, a través del receptor NPC1-L1 (del inglés Niemann Pick C1- Like1). A partir de ahí, gran parte de los fitoesteroides y una menor proporción de colesterol son reenviados a la luz intestinal a través del complejo de transportadores ABCG5-G8 (del inglés Adenosin Triphosphate Protein Binding Cassete G5-G8; proteínas cassette de unión a ATP G5-G8). El colesterol restante alcanza el retículo endoplasmático donde es esterificado gracias al enzima ACAT (del inglés Acyl-CoA Cholesteryl Acyl Transferase; acilcolesteril aciltransferasa), sobre todo ACAT-2, para su posterior depósito citoplasmático o incorporación a lipoproteínas, en este caso quilomicrones.

1.2 Síntesis y secreción de quilomicrones

La formación de quilomicrones es un complejo proceso semejante a la formación hepática de VLDL (del inglés Very Low-Density Lipoproteins; lipoproteínas de muy baja densidad), pero a diferencia de éste, en el intestino delgado (figura 1, paso ④) se sintetiza la apolipoproteína B48 (Apo B48), isoforma truncada de la apolipoproteína B100 (Apo B100) que contiene sólo el 48% de la secuencia de Apo B100, excluyendo el extremo amino terminal correspondiente a la región de unión al LDLR (del inglés Low-Density Lipoproteins Receptor; receptor de lipoproteínas de baja densidad). A medida que es sintetizada, la Apo B48 va penetrando en la luz del retículo endoplasmático rugoso y acepta lípidos complejos, sobre todo triglicéridos pero también fosfolípidos y colesterol esterificado que le son transferidos (figura 1, paso ⑤) por la acción de la MTP (del inglés Microsomal Transference Protein; proteína de transferencia microsomal). La partícula lipoprotéica así creada toma forma final una vez se fusiona con otra partícula esférica de mayor tamaño y mayor cantidad de triglicéridos pero carente de Apo B48. El quilomicrón madura finalmente en el aparato de Golgi y es transferido por exocitosis a la linfa mesentérica (figura 1, paso ⑥).

Figura 1. Síntesis y secreción de quilomicrones



1.3 Catabolismo de los quilomicrones

Los quilomicrones inicialmente segregados no son exactamente iguales que los detectados en la circulación periférica. Allí, tras entrar en contacto con otras partículas en especial HDL (del inglés High Density Lipoprotein; lipoproteínas de alta densidad), adquieren apolipoproteínas E (Apo E), CII (Apo CII) y CIII (Apo CIII), esenciales para su destino metabó-

lico, a la vez que se desprenden de apolipoproteína AIV (Apo AIV) y fosfolípidos (figura 2, paso ①).

Esta partículas maduras son capaces de interactuar con los proteoglicanos del endotelio. En ese momento la Apo CII de superficie activa la LPL (del inglés Lipoprotein Lipase; lipoproteínlipasa) a nivel endotelial, iniciándose así su cascada lipolítica que permite la cesión de ácidos grasos a los tejidos periféricos, fundamentalmente a músculo y tejido adiposo (figura 2, paso ②).

Los quilomicrones parcialmente deslipidados interactúan nuevamente con las HDL intercambiando fosfolípidos y triglicéridos por ésteres de colesterol gracias a la acción de los enzimas PLTP (del inglés Phospholipid Transfer Protein; proteína de transferencia de fosfolípidos) y CEPT (del inglés Cholesteryl Ester Transfer Protein; proteína de transferencia de ésteres de colesterol) respectivamente (figura 2, paso ③). En este proceso ceden además apolipoproteínas. Como resultado obtenemos partículas de menor tamaño, que llevan como rémora LPL y que contienen menos triglicéridos, fosfolípidos y apolipoproteínas, y más colesterol esterificado. Son los remanentes de quilomicrones, preparados ya para su destino final hepático (figura 2, paso ④).

Figura 2. Catabolismo de los quilomicrones

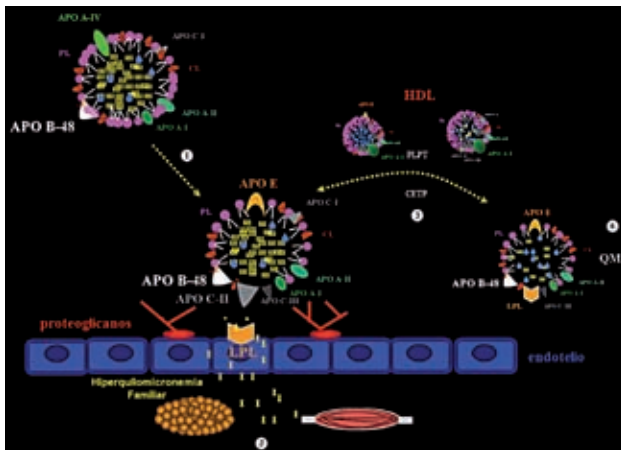
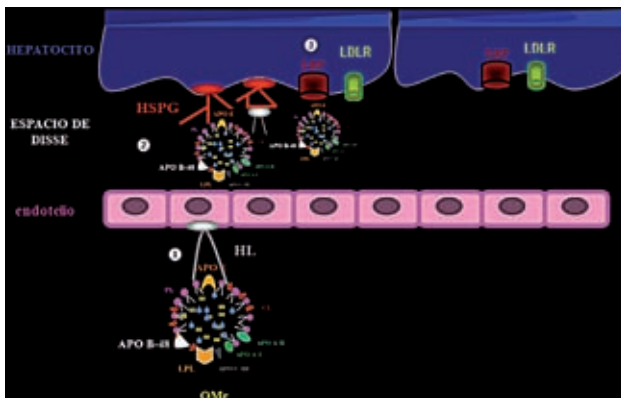


Figura 3. Eliminación de los quilomicrones



1.4 Depuración de quilomicrones

Una vez en el hígado, deben darse algunas condiciones para su depuración. Primero (figura 3, paso ①), la exposición de la Apo E, gracias a la interacción de los fosfolípidos de la superficie de la partícula con la HL (del inglés Hepatic Lipase; lipasa hepática). Segundo, el tamaño lo suficientemente pequeño de la partícula que permite su paso al espacio de Disse donde será retenida por los proteoglicanos (HSPG) y/o HL (figura 3, paso ②) para finalmente ser aclarada (figura 3, paso ③) vía LRP (del inglés LDL Receptor-related Protein; proteína relacionada con el receptor de LDL).

2. Errores metabólicos

2.1 Primarios

Abetalipoproteinemia o síndrome de Bassen-Kornzweig (figura 1): trastorno autosómico recesivo raro (frecuencia <1/100.000) debido a mutaciones en el gen que codifica la MTP (4q22-24). Como consecuencia, no se sintetizan lipoproteínas ricas en triglicéridos; ni quilomicrones a nivel intestinal ni VLDL a nivel hepático, lo que conduce también al descenso o ausencia de LDL (del inglés Low Density Lipoproteins; lipoproteínas de baja densidad). El proceso se inicia en la infancia con malabsorción de grasas, hipolipemia (colesterol y triglicéridos) y acantocitosis. Con el paso de los años los déficits vitamínicos conducen a degeneración pigmentaria de la retina y neuropatía atáxica progresiva. El defecto acorta la vida en varias décadas aunque el pronóstico vital podría mejorar con la reposición de vitaminas liposolubles.

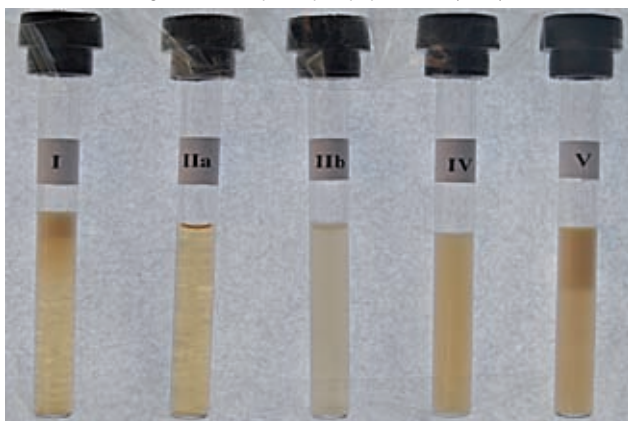
Fitosterolemia (figura 1): trastorno autosómico recesivo raro (frecuencia 1/1.500.000) debido a mutaciones en los genes que codifican la síntesis de los transportadores heterodiméricos ABCG5 (2p21) y ABCG8, por lo que se ve limitada la eliminación de fitoesteroles a nivel intestinal y biliar, con absorción neta aumentada (mayor del 15%) y niveles plasmáticos por encima de 40 veces los valores normales. Cursa con un fenotipo muy parecido al de la Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (xantomas planos, tuberosos y tendinosos desde la infancia) con cifras de colesterol total y colesterol ligado a proteínas de baja densidad (cLDL) muy variables, en ocasiones solo ligeramente elevados, y Apo B muy elevada. Los pacientes sufren con frecuencia coronariopatía prematura y no son infrecuentes las artralgias, artritis, trombocitopenia y anemia por hiperesplenismo. Es característica la excelente respuesta (lípidos y xantomas) a una dieta pobre en esteroides vegetales, ezetimiba y/o colestiramina.

Hipertrigliceridemia Familiar Exógena o Hiperquilomicronemia Familiar (figura 2): error innato del metabolismo de los quilomicrones (pobre aclaramiento) debido a deficiencia del enzima clave LPL (más frecuente), de su activador (apo CII) o presencia de un inhibidor circulante de LPL. El abordaje terapéutico descansa en las medidas dietéticas con disminución del aporte de grasas (menos del 10% de las

calorías diarias) y azúcares refinados, eliminación de tóxicos (alcohol) y aporte de grasas en forma de ácidos grasos de cadena media (MCT) que son absorbidos vía portal y no forman quilomicrones.

- Deficiencia familiar LPL: trastorno autosómico recesivo raro (prevalencia de homocigotos o heterocigotos compuestos 1/10⁶) para el que se han identificado más de 100 mutaciones con pérdida de función enzimática en el cromosoma 8p22, en España la mayoría en el exón 5. El trastorno se manifiesta en la infancia con pancreatitis recurrente (amilasemia discretamente elevada), hepatoesplenomegalia (infiltración grasa) y retraso del desarrollo. Más adelante son frecuentes la lipemia retinalis, xantomas eruptivos (macrófagos cargados) y neuropatía periférica. La sangre recién extraída muestra un aspecto de "salsa de tomate" y el suero, tras mantenerlo en posición vertical 12 horas a 4°C, corresponde al fenotipo I de la OMS (cama cremosa superficial con infranadante transparente; figura 4) aunque con el paso de los años puede darse un fenotipo V (cama cremosa superficial con infranadante opalescente; figura 4) por acúmulo de VLDL al verse dificultado también su aclaramiento. Los pacientes tienen hiperquilomicronemia en ayunas con hipertrigliceridemia (mayor 1.000 mg/dL), colesterol total ligeramente elevado, cLDL normal o ligeramente elevado y colesterol HDL descendido. Puede elevarse falsamente la hemoglobina y bilirrubina y, descender la natremia (2-4 mEq/L por cada 1000 mg/dL de triglicéridos). No existe actividad lipolítica del suero postheparina (60 U/kg de peso). El trastorno no condiciona un mayor riesgo cardiovascular.
- Deficiencia Apo CII: herencia autosómica recesiva. Debido a mutaciones en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.2). Presentación más tardía y fenotipo clínico más leve dependiendo de la actividad residual de Apo CII. La actividad lipolítica del suero postheparina se recupera tras administrar Apo CII.
- Inhibidor circulante de LPL: todavía no identificado.

Figura 4: fenotipos hiperlipoprotéicos (OMS)



2.2 Secundarios (figura 4)

Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1): la DM1 de debut y/o mal controlada puede ocasionar hiperquilomicronemia (fenotipo I) consecuencia de la insulinopenia, responsable de la disminución de actividad LPL a nivel adiposo y muscular. En ocasiones, también puede aparecer un fenotipo V con aumento adicional de VLDL por mayor producción hepática secundaria al hiperaflujo de ácidos grasos.

Lupus eritematoso: incluso en fases inactivas de la enfermedad puede provocar hiperquilomicronemia (fenotipo I) secundaria a inactividad de LPL y a una menor depuración hepática de remanentes de quilomicrones.

Gammapatías monoclonales: pueden darse fenotipos I y V por formación de inmunocomplejos entre las inmunoglobulinas y las apolipoproteínas, lo que dificulta el catabolismo de quilomicrones y VLDL.

Alcoholismo: el consumo de NAD limita la oxidación de ácidos grasos a nivel hepático y aumenta la producción de VLDL con hipertrigliceridemia moderada secundaria (fenotipo IV). Cuando el cuadro se acompaña de una ingesta rica en grasas, las VLDL compiten con los quilomicrones por la LPL, dando lugar a hiperquilomicronemia (fenotipo V).

3. Fármacos que actúan sobre la vía de los lípidos exógenos

Secuestradores de ácidos biliares (SAB): colestevlam (no comercializado en España), colestipol (5-30 gr/día) y colestiramina (4-24 gr/día). Son fármacos cargados positivamente que secuestran los ácidos biliares (carga negativa) en la luz intestinal por lo que impiden su absorción, rompen la circulación enterohepática y deplecionan su reserva corporal en un 40% lo que estimula la síntesis hepática y regula al alza los receptores de LDL, disminuyendo así los niveles plasmáticos de colesterol LDL. A las dosis habituales descienden el colesterol LDL un 15-25% y aumenta el colesterol HDL un 4-8% aunque pueden elevar los triglicéridos especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia previa. Pueden asociarse a estatinas, fibratos, nicotínico o ezetimiba, con un efecto hipolipemiante aditivo. En un ensayo pionero realizado sobre varones en prevención primaria (LRC-CPPT), resincolestiramina demostró frente a placebo, tras 7.4 años de seguimiento, una reducción de cLDL de un 13% que se acompañó de una reducción estadísticamente significativa de un 19% de morbilidad coronaria. En prevención secundaria la asociación de colestipol con niacina o lovastatina frente a tratamiento "habitual" redujo la morbilidad coronaria tras 6 años de seguimiento. Todos estos datos han sido refrendados en una revisión sistemática de distintos hipolipemiantes donde los SAB mostraron disminución de mortalidad cardíaca sin modificar la mortalidad por causa no cardiovascular. A pesar de ser fármacos seguros, sin efecto tóxico sistémico, su uso se halla limitado por problemas de palatabilidad y efectos gastrointestinales (30% constipación y flatulencia mayor que placebo)

Tabla 1: efecto de ezetimiba (E) sobre cLDL al combinarlo con distintas dosis de estatinas

FLUVASTATINA (mg)	PRAVASTATINA (mg)	LOVASTATINA (mg)	SIMVASTATINA (mg)	PITAVASTATINA (mg)	ATORVASTATINA (mg)	ROSUVASTATINA (mg)	↓ cLDL (%)
20	10						20-24
40	20	20	10				25-29
80	40		20	1			30-34
		40	40	2	10		35-39
			80	4	20	5	40-44
			S 10 + E		40	10	45-49
			S 20 + E		80	20	50-54
			S 40 + E		A 10 + E	R 5 + E	55-59
			S 80 + E		A 20 + E A 40 + E	R 10 + E	60-70
F 80 + E	P 80 + E				A 80 + E	R 20 + E	>70

lo que ha provocado una frecuencia de abandono de un 40-60% en los ensayos clínicos. Además, limitan la absorción de vitaminas liposolubles y, colestiramina puede disminuir la biodisponibilidad de fármacos como digoxina, propranolol, warfarina, valpróico, tiazidas, estrógenos y progestágenos si se administran de forma conjunta

Ezetimiba: actúa bloqueando el receptor intestinal NPC1-L1 por lo que inhibe la absorción de colesterol. Es un hipolipemiante eficaz, muy bien tolerado y seguro, con una tasa de efectos adversos similar a placebo. A la dosis de 10 mg diarios consigue reducciones medias de colesterol total en un 13% y cLDL en un 18% respecto a placebo cuando se administra en monoterapia y, descensos medios adicionales de colesterol total en un 16% y cLDL en un 23% cuando se administra combinado con una estatina en curso (tabla 1). Los beneficios en cuanto a elevación de cHDL y reducción de triglicéridos han sido en ocasiones inconsistentes, menos importantes o no estadísticamente significativos. Además de coadministrarse con estatinas, puede asociarse a fibratos, nicotínico o SAB, con un efecto hipolipemiante aditivo. A la espera de la finalización del ensayo IMPROVE-IT que pretende testar su valor en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, el estudio SHARP nos ha mostrado que la administración conjunta de ezetimiba 10 mg y simvastatina 20 mg en pacientes con enfermedad renal crónica (32% en diálisis) y cLDL medio de 108 mg/dL consiguió, frente a placebo, una reducción del riesgo relativo de evento aterosclerótico mayor (objetivo primario) en un 17%, tras una mediana de seguimiento de 4,9 años.

Fármacos en desarrollo

Inhibidores de la MTP. SLx 4090: (figura 1) inhibidor selectivo de la MTP exclusivamente a nivel intestinal, de administración oral en monodosis (100 mg/día). En ensayos en fase I redujo los triglicéridos postprandiales un 50% independientemente del tipo de ingesta. En un ensayo en fase IIa sobre diabéticos tipo 2 tratados con metformina redujo los triglicéridos postprandiales un 35%, la hemoglobina A1C un 0.5-0.7% y el peso un 1.7%. A diferencia de otros fármacos de este grupo, no se detecta en plasma y no produce esteatosis hepática ni hipertransaminasemia.

Bibliografía recomendada

- Björkhem I, Boberg KM, Leitersdorf E (2001) Inborn errors in bile acid biosynthesis and storage of sterols other than cholesterol. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. McGraw-Hill, New York, pp 2961-2988
- Brunzell JD, Deeb SS (2001) Familial lipoprotein lipase deficiency, apo CII deficiency and hepatic lipase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8 ed. McGraw-Hill, NY, pp 2789-816.
- Carey MC, Small DM, Bliss CM. Lipid digestion and absorption. Ann Rev Physiol 1983; 45: 651-77.
- Chen SH, Habib G, Yang CY, et al. Apolipoprotein B-48 is the product of a messenger RNA with an organ-specific in-frame stop codon. Science 1987; 238: 363-6.
- Chowers I, Banin E, Merin S, Cooper M, Granot E. Long-term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia patients. Eye. 2001; 15: 525-530
- García-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1). Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 8132-7
- Hegele RA, Angel AS. Arrest of neuropathy and myopathy in abetalipoproteinemia with high-dose vitamin E therapy. Can Med Assoc J. 1985; 132: 41-44
- Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. Atherosclerosis 2000; 148: 1-15.
- Johnston JM. Triglyceride biosynthesis in the intestinal mucosa. In: Rommel K, Goebell H, Bohmer R, editors. Lipid absorption: biochemical and clinical aspects. Lancaster, UK: MTP Press; 1976. p.85-94.
- Kim E, Campbell S, Schueller O, Wong E, Cole B, Kuo J, Ferkany J, Ellis J, Sweetnam P. A Small Molecule Inhibitor of Enterocytic Microsomal Triglyceride Transfer Protein; SLx-4090, Biochemical, Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Safety Profile. J Pharmacol Exp Ther. 2011 Mar 15.
- Kuksis A, Manganaro F. Biochemical characterization and purification of intestinal acylglycerol acyltransferases. In: Kuksis A, editor. Fat absorption. Boca Raton: CRC Press; 1986. p. 233-59.
- Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, Shulenin S, Hidaka H, Kojima H, Allikmets R, Sakuma N, Pegoraro R, Srivas-tava AK, Salen G, Dean M, Patel SB: Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. Nat Genet, 2001; 27: 79-83
- Lütjohann D, von Bergmann K: Phytosterolaemia: diagnosis, characterization and therapeutical approaches. Ann Med, 1997; 29: 181-184
- Narcisi TM, Shoulders CC, Chester SA, Read J, Brett DJ, Harrison GB, Grantham TT, Fox MF, Povey S, de Bruin TW, et al. Mutations of the microsomal triglyceride-transfer-protein gene in abetalipoproteinemia. Am J Hum Genet. 1995; 57: 1298-1310.
- Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J: Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: system-atic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Intern Med, 2009; 265: 568-580
- Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 2008; 359: 1357-66.
- Powell LM, Wallis SC, Pease RJ, et al. A novel form of tissue specific RNA processing produces apolipoprotein-B48 in intestine. Cell 1987; 50: 831-40.
- R Ara, I Tumur, A Pandor, A Duenas, R Williams, A Wilkinson, S Paisley and J Chilcott. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. HTA 2008; Vol. 12: No. 21
- SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2010
- Storch J, Thumser AE. The fatty acid transport function of fatty acidbinding proteins. Biochim Biophys Acta 2000; 1486: 28-44.
- Studer M, Briel M, Leimerstoll B et al. Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality. A Systematic Review Arch Int Med 2005; 165: 725-730
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. JAMA 1984; 251:251-64
- Woollett LA, Wang Y, Buckley DD, et al. Micellar solubilization of cholesterol is essential for absorption in humans. Gut 2006; 55: 197-204.



Dado que el riesgo tiene un origen múltiple, añade un tratamiento integral de lípidos.

TREDAPTIVE^{®†} dirige los lípidos hacia niveles adecuados.

Mejoría adicional con respecto a los valores basales obtenidos con estatinas (P < 0,001)^{1,a,b}

c-LDL: -19%^c

c-HDL: 20%^c

TG: -25%^d

n = 469
Valores ajustados en función del placebo

TREDAPTIVE[®] (ácido nicotínico/laropirant) comprimidos de liberación modificada está indicado para el tratamiento de la dislipidemia, especialmente en los pacientes con dislipidemia combinada mixta (caracterizada por unas concentraciones elevadas de colesterol LDL y de triglicéridos y por unas concentraciones bajas de colesterol HDL) y en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar).

TREDAPTIVE debe usarse en los pacientes en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) cuando el efecto hipocolesteremiante conseguido con las estatinas en monoterapia es insuficiente. Sólo puede usarse en monoterapia en pacientes en los que las estatinas no son toleradas o no están indicadas. Durante el tratamiento con TREDAPTIVE debe seguirse una dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, reducción de peso).

Información sobre seguridad seleccionada

TREDAPTIVE está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes, en pacientes con disfunción hepática importante o inexplicable y en pacientes con úlcera péptica activa o sangrado arterial.²

El efecto adverso más frecuente de TREDAPTIVE es la rubefacción (enrojecimiento, calor y picor de la piel). Otros efectos adversos frecuentes son mareo, cefalea, parestias, diarrea, dispepsia, náuseas, eritema, prurito, erupción, urticaria, sensación de calor y aumento de las concentraciones de ALT o AST (consecutivas, $\geq 3 \times$ LSN) de la glucosa en ayunas y ácido úrico.

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento, cada 6-12 semanas durante el primer año y periódicamente a partir de entonces (p. ej., cada 6 meses).²

Se debe considerar la realización de determinaciones periódicas de la creatina cinasa (CK) sérica en caso de cualquier signo y síntoma de dolor, hipersensibilidad o debilidad musculares durante los primeros meses del tratamiento con TREDAPTIVE y una estatina y cuando haya que aumentar la dosis de cualquiera de estos medicamentos.²

Se debe tener precaución cuando se traten pacientes de raza china con TREDAPTIVE junto con simvastatina o ezetimiba/simvastatina (particularmente simvastatina a dosis de 40 mg o superiores). Puesto que el riesgo de miopatía con el uso de estatinas está relacionado con la dosis, no se recomienda el uso de TREDAPTIVE junto con simvastatina 80 mg o ezetimiba/simvastatina 10/80 mg en pacientes de raza china. Se desconoce si existe un riesgo aumentado de miopatía en otros pacientes asiáticos tratados con TREDAPTIVE en combinación con simvastatina o ezetimiba/simvastatina.²

Hay que vigilar atentamente a los pacientes con diabetes o potencialmente diabéticos. Puede que sea necesario ajustar la dieta o el tratamiento antidiabético.²

Consulte la ficha técnica adjunta antes de iniciar el tratamiento

Datos de un estudio de TREDAPTIVE 2 g/40 mg frente a placebo. Los criterios de valoración principales fueron la seguridad y la variación porcentual de la concentración de c-LDL con respecto al valor basal de la semana 12 a 24. Se aleatorizó a los pacientes (n = 1.613; edad media: 58 años) para recibir TREDAPTIVE 1 g/20 mg (n = 800), ácido nicotínico 1 g (formulación de liberación prolongada) (n = 543) o placebo (n = 270) durante 4 semanas; a continuación los pacientes cambiaron a TREDAPTIVE 2 g/40 mg, ácido nicotínico 2 g y placebo, respectivamente, con un periodo total de tratamiento de 24 semanas.¹

¹ Cada comprimido de TREDAPTIVE contiene 1 g de ácido nicotínico de liberación modificada y 20 mg de laropirant, un nuevo inhibidor de la rubefacción.²

² Los pacientes recibieron las siguientes estatinas: atorvastatina (29%), simvastatina (54%), otras estatinas (pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina, lovastatina; 17%). El 9% de los pacientes tomaban ezetimiba. Los valores basales de toda la cohorte eran: c-LDL 113,5 mg/dL (2,9 mmol/L) (media); c-HDL 50,8 mg/dL (1,3 mmol/L) (media) y TG 127,0 mg/dL (1,4 mmol/L) (mediana).¹

³ Variación porcentual media con respecto al valor basal.

⁴ Mediana de la variación porcentual con respecto al valor basal.

Bibliografía: 1. Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG, et al. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropirant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1959-1970. 2. Ficha técnica de TREDAPTIVE (ácido nicotínico/laropirant) comprimidos de liberación modificada. Agencia Europea del medicamento (EMA). Disponible en: www.emea.europa.eu. Consultado: abril de 2010.



Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 · 28027 Madrid. www.msd.es
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ, EE.UU. Todos los derechos reservados.
05-2011-CVT-2009-E-4263-J (05-2011-CVT-2008-W-1268801-J) (Creado: Junio 2010)

univadis[®]
un servicio de  MSD



Tredaptive[®]
(ácido nicotínico/laropirant)
Tratamiento integral de lípidos

leves y pasajeras. **Sofocos:** Los sofocos son la reacción adversa más frecuente de Tredaptive. Los sofocos se observan sobre todo en la cabeza, el cuello y la parte superior del torso. Según un análisis agrupado de cuatro ensayos clínicos controlados con fármaco o con placebo (N = 4.747, n=2.548 tomando Tredaptive), se produjeron como reacciones adversas sofocos, considerados por el investigador como posible, probable o definitivamente relacionados con el tratamiento en el 12,3 % de los pacientes que recibieron Tredaptive. En estos ensayos, los porcentajes de pacientes que se retiraron por un síntoma relacionado con los sofocos (enrojecimiento, calor, prurito y hormigueo) y que recibieron Tredaptive, ácido nicotínico (formulaciones de liberación prolongada agrupadas) o placebo/simvastatina en combinación, fueron del 7,2 %, 16,6 % y 0,4 % respectivamente. Las retiradas por otras reacciones adversas específicas en los pacientes que recibieron Tredaptive fueron infrecuentes (< 1 %). **Reacciones adversas globales con Tredaptive:** Además de los sofocos, a continuación se enumeran las reacciones adversas clínicas notificadas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con Tredaptive en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Tredaptive en monoterapia (n = 947) o en combinación con una estatina (n = 1.601) y las reacciones adversas clínicamente significativas (< 1 %) que se produjeron durante un

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Exploraciones complementarias	Elevaciones de la ALI y/o la AST (consecutivas, $\geq 3 \times$ LSN), glucosa en ayunas, ácido úrico (ver más adelante)	Frecuentes
	Elevaciones de la CK ($\geq 10 \times$ LSN), bilirrubina total, reducciones del fósforo y recuentos de plaquetas (ver más adelante)	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, parestesia	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, dispepsia, náusea, vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema, prurito, exantema, urticaria	Frecuentes
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción de hipersensibilidad (ver más adelante)	Poco frecuentes

máximo de un año. Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, < 1/10), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100), Raras ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000), Muy raras (< 1/10.000). **Reacciones de hipersensibilidad:** Se ha notificado una reacción de hipersensibilidad aparente (en < 1 % de los pacientes). Se caracteriza por diversos síntomas, como angioedema, prurito, eritema, parestesia, pérdida de la conciencia, vómitos, urticaria, sofocos, disnea, náuseas, incontinencia urinaria y fecal, sudor frío, temblores, escalofríos, aumento de la presión arterial, hinchazón de los labios, sensación de quemazón, erupción farmacológica, artralgia, hinchazón de las piernas y taquicardia. **Exploraciones complementarias:** Se han notificado infrecuentemente aumentos notables y persistentes de las transaminasas séricas (ver sección 4.4). En los

ensayos clínicos controlados, la incidencia de aumentos clínicamente relevantes de las transaminasas séricas (valores de ALT y/o de AST $\geq 3 \times$ LSN en análisis consecutivos) fue del 1,0 % en los pacientes tratados con Tredaptive con o sin una estatina. Estos aumentos fueron generalmente asintomáticos y volvieron a los valores basales tanto si se suspende el tratamiento como si se continúa. Se observaron aumentos clínicamente relevantes de la CK (valores $\geq 10 \times$ LSN) en el 0,3 % de los pacientes tratados con Tredaptive con o sin una estatina (ver sección 4.4). Otros valores analíticos anormales notificados fueron aumentos de la LDH, la glucosa en ayunas, el ácido úrico, la bilirrubina total, la amilasa, reducciones del fósforo y de los recuentos de plaquetas (ver sección 4.4). Al igual que otros medicamentos con ácido nicotínico, en ensayos clínicos controlados con Tredaptive (2.000 mg/40 mg) se notificaron elevaciones de la glucosa en ayunas (un aumento medio de aproximadamente 4 mg/dl) y del ácido úrico (cambio medio desde el inicio de +14,7 %) y reducciones de los recuentos de plaquetas (cambio medio desde el inicio de -14,0 %) (ver sección 4.4). En los pacientes diabéticos se observó un aumento medio de la HbA1c del 0,2 % (en los casos en que estaba permitido modificar el tratamiento hipoglucemiante). **Reacciones adversas relacionadas con el ácido nicotínico:** Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el ácido nicotínico se han observado en ensayos clínicos o en la experiencia post-comercialización con otros medicamentos con ácido nicotínico con una frecuencia desconocida o en ensayos clínicos con Tredaptive (o el componente ácido nicotínico de Tredaptive) en < 1 % de los pacientes tratados: **Trastornos cardíacos:** Fibrilación auricular y otras arritmias cardíacas, palpitaciones, taquicardia. **Trastornos del sistema nervioso:** Migraña, síncope. **Trastornos oculares:** Edema macular cistoide, ambliopía tóxica. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediasínicos:** Disnea. **Trastornos gastrointestinales:** Dolor abdominal, edema bucal, eructos, úlcera péptica. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Acanthosis nigricans, piel seca, hiperpigmentación, exantema macular, sudación (nocturna o sudor frío), exantema vesicular. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Debilidad muscular, mialgia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Alteración de la tolerancia a la glucosa, gota. **Infecciones e infestaciones:** Rinitis. **Trastornos vasculares:** Hipotensión, hipotensión ortostática. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Astenia, escalofríos, edema facial, edema generalizado, dolor, edema periférico. **Trastornos del sistema inmunológico:** Angioedema, hipersensibilidad tipo I. **Trastornos hepato biliares:** Ictericia. **Trastornos psiquiátricos:** Ansiedad, insomnio. **4.9 Sobredosis: Tredaptive:** En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales y tratar los síntomas. Se han notificado casos de sobredosis; la dosis máxima de Tredaptive tomada fue de 5.000 mg/100 mg. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los sujetos que recibieron esta dosis tan alta fueron las esperadas para una dosis alta de ácido nicotínico y consistieron en: sofocos, cefalea, prurito, náuseas, mareos, vómitos, diarrea, dolor o malestar epigástrico y abdominal y dolor de espalda. Las anomalías de laboratorio fueron aumentos de la amilasa y la lipasa, disminución del hematocrito y sangre oculta en las heces. **Ácido nicotínico:** En caso de una sobredosis de ácido nicotínico hay que emplear las medidas de apoyo. **Laropipran:** En los ensayos clínicos controlados realizados en sujetos sanos, se toleraron generalmente bien dosis únicas de hasta 900 mg y dosis múltiples de hasta 450 mg de laropipran administradas una vez al día durante 10 días. No existe experiencia con dosis de más de 900 mg de laropipran en los seres humanos. Se observó prolongación de la agregación plaquetaria inducida por el colágeno en sujetos que recibieron dosis múltiples de 300 mg o superiores (ver sección 5.1 de la ficha Técnica extensa). **5. DATOS FARMACÉUTICOS: 5.1 Lista de excipientes:** Hipromelosa (E464) Sílice coloidal anhidra (E551) Estearil fumarato de sodio Hidroxipropilcelulosa (E463) Celulosa microcristalina (E460) Croscarmelosa sódica Lactosa monohidrato Estearato de magnesio. **5.2 Incompatibilidades:** No procede. **5.3 Periodo de validez:** 2 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación:** Blister de PVC/Aclar: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad. Blister de aluminio/aluminio: No conservar a temperaturas superiores a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad. **5.5 Naturaleza y contenido del envase:** Blister opaco de PVC/Aclar con una lámina de aluminio que se rompe al presionarla y que contiene 14 comprimidos. Envases de 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 comprimidos, envase múltiple conteniendo 196 (2 cajas de 98) comprimidos y envase de 49 x 1 comprimidos en blister precortado unidos. Blister de aluminio/aluminio con una lámina de aluminio que se rompe al presionarla y que contiene 7 comprimidos. Envases de 14, 28, 56, 168 comprimidos y envase de 32 x 1 comprimidos en blister precortado unidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **5.6 Precauciones especiales de eliminación:** Ninguna especial. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Merck Sharp & Dohme Ltd. Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Reino Unido **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/08/459/001 EU/1/08/459/002 EU/1/08/459/003 EU/1/08/459/004 EU/1/08/459/005 EU/1/08/459/006 EU/1/08/459/007 EU/1/08/459/008 EU/1/08/459/009 EU/1/08/459/010 EU/1/08/459/011 EU/1/08/459/012 EU/1/08/459/013 EU/1/08/459/014 **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 3 de julio de 2008. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 21 de enero de 2010. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. **PRESENTACIONES Y PRECIOS:** 28 comprimidos: PVL=16,52 €, PVP=24,80€, PVP (IVA)=25,79 €, 56 comprimidos: PVL=33,04 €, PVP=49,59 €, EPVP (IVA)=51,58€. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica ordinaria y aportación normal.

Ruta de los lípidos endógenos

Route of endogenous lipids

Díaz Díaz JL¹, Argüeso Armesto R², Pena Seijo M³, Monte Secades R⁴, De Toro Santos M⁵

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). SERGAS. A Coruña. ²Sección de Endocrinología. Hospital Lucus Augusti. SERGAS. Lugo. ³Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS). SERGAS. Santiago de Compostela. ⁴Servicio de Medicina Interna. Hospital Lucus Augusti. SERGAS. Lugo. ⁵Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ourense (CHOU). SERGAS. Ourense

La “ruta de los lípidos endógenos”, en ayuno y postingesta, ha permitido a los mamíferos transportar vía lipoproteínas VLDL una potente fuente de energía (triglicéridos), incluso en períodos de ayuno, a tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo) para su utilización o almacenamiento. Además, dicha ruta garantiza el aporte de colesterol mediante lipoproteínas LDL a cualquier tejido para reparación de membranas y, a tejidos especializados (suprarrenales, gónadas) para la síntesis de vitamina D, hormonas esteroideas y sexuales. Las lipoproteínas protagonistas de este proceso (VLDL, IDL y LDL) son altamente aterogénicas de manera que modificaciones cuantitativas y/o cualitativas de las mismas, como las que se producen en algunos trastornos hereditarios (Hipercolesterolemia Familiar, Hiperlipemia Familiar Combinada o Disbetalipoproteinemia), favorecen el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Resulta obvio, por tanto, que las estatinas, el ácido nicotínico y/o los fibratos, fármacos que actúan sobre esta vía disminuyendo el capital aterogénico de partículas lipoprotéicas, hayan demostrado beneficios en términos de reducción de la morbimortalidad cardiovascular. No sorprende tampoco el desarrollo de nuevos fármacos que actúen sobre puntos clave de esta ruta metabólica (síntesis APO B100, MTP, escualeno sintasa).

1. Fisiología

La “ruta de los lípidos endógenos” se inicia en el hígado con la síntesis y secreción de VLDL (del inglés Very Low Density Lipoprotein; lipoproteína de muy baja densidad). A medida que se metabolizan, las VLDL generan sus remanentes o IDL (del inglés Intermediate Density Lipoprotein; lipoproteína de densidad intermedia) que pueden ser absorbidas a nivel hepático o transformadas a su vez en LDL (del inglés Low Density Lipoprotein; lipoproteínas de baja densidad), partículas de destino final hepático.

1.1 Síntesis y secreción de las VLDL: tiene lugar en el hepatocito (figura 1), en un proceso similar a la síntesis de quilomicrones, con algunas diferencias bien conocidas que enumeramos a continuación.

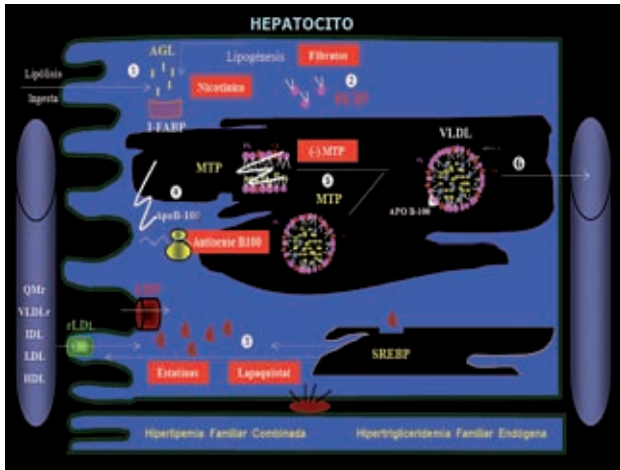
- La fuente de ácidos grasos, que constituye el factor modulador más importante del proceso, es doble: extrahepática (ingesta y/o lipólisis de grasa periférica) y lipogénesis intrahepática (figura 1, paso ①). La elevada ingesta

de hidratos de carbono favorece la lipogénesis endógena y con ella la síntesis de VLDL mediante la formación del sustrato AcetilCoA.

- La PTPL (del inglés Phospholipid Transfer Protein; proteína de transferencia de fosfolípidos) participa en la adición de fosfolípidos a las VLDL en formación (figura 1, paso ②).
- El contenido de colesterol libre intracelular es un elemento clave en la síntesis de VLDL. En condiciones fisiológicas supone la suma del colesterol obtenido del catabolismo lipoprotéico, y de la propia síntesis celular, que a su vez depende del nivel crítico de colesterol en la membrana del retículo endoplasmático. Todo este proceso está controlado por reguladores de la expresión génica denominados SREBPs (del inglés Sterol Regulatory Element Binding Proteins 1 y 2; proteínas que fijan elementos reguladores de los esteroides) de manera que cuando la concentración intracelular de esteroides cae, los SREBPs estimulan tanto la síntesis de la Hidroximetilglutaril Coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) que es el enzima limitante, como la expresión del LDLR (del inglés Low Density Lipoprotein Receptor; receptor de lipoproteínas de baja densidad), con lo que aumenta su captación intracelular (figura 1, paso ③). El aumento del colesterol intracelular produce un efecto inverso.
- Una cuarta característica diferenciadora es que la apolipoproteína que se sintetiza para las VLDL es una isoforma completa y no truncada, denominada apolipoproteína B100 (Apo B100 en figura 1, paso ④).

A partir de aquí, la síntesis de VLDL sigue un proceso similar a la de los quilomicrones; a medida que es sintetizada, Apo B100 va penetrando en la luz del retículo endoplasmático rugoso y acepta lípidos complejos (figura 1, paso ⑤), sobre todo triglicéridos pero también fosfolípidos y colesterol esterificado que le son transferidos por la acción de la MTP (del inglés Microsomal Transference Protein; proteína de transferencia microsomal). La partícula lipoprotéica así creada se fusiona con otra partícula esférica de mayor tamaño y cantidad de triglicéridos pero carente de Apo B100, madurando en el aparato de Golgi y siendo finalmente transferida por exocitosis a la circulación sinusoidal (figura 1, paso ⑥).

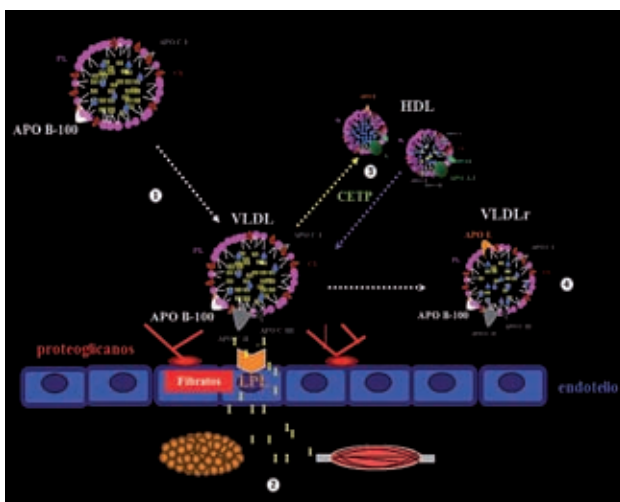
Figura 1. Síntesis y secreción de VLDL



1.2 Catabolismo de las VLDL (figuras 2 y 3): Una vez alcanzan la circulación, las VLDL experimentan también un proceso de maduración (figura 2, paso ①) en el que adquieren apolipoproteínas CII y CIII (Apo CII y Apo CIII) pero, a diferencia de los quilomicrones, no adquieren apolipoproteína E (Apo E) ni apolipoproteína A (Apo A).

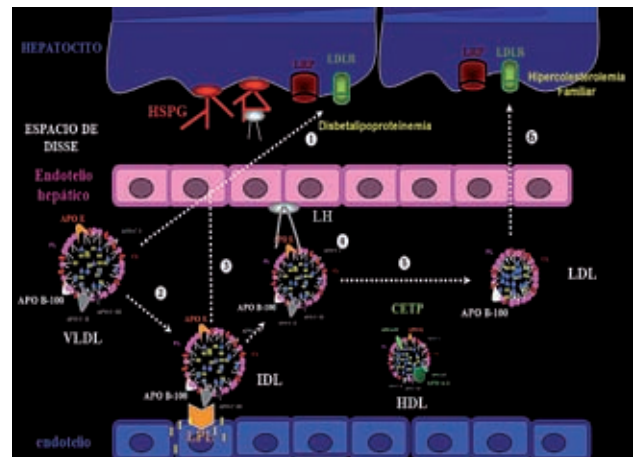
Las partículas ya maduras entran en la cascada lipolítica de la misma forma que los quilomicrones, gracias a la acción de la LPL (del inglés Lipoprotein Lipase; lipoproteinlipasa), que las va deslipidando progresivamente (figura 2, paso ②). Este remodelado facilita la cesión de Apo E desde partículas HDL (del inglés High density Lipoprotein; lipoproteínas de alta densidad) a las VLDL. Además, gracias a la acción de la CETP (del inglés Cholesteryl Ester Transfer Protein; proteína de transferencia de ésteres de colesterol), se produce el paso de triglicéridos y fosfolípidos desde la VLDL a las HDL y, de colesterol esterificado en sentido inverso (figura 2, paso ③), dando como resultado partículas remanentes de VLDL o IDL (figura 2, paso ④).

Figura 2. Catabolismo de las VLDL



La mitad de esos remanentes es reabsorbida a nivel hepático (figura 3, paso ①) vía LDLR y/o LRP (del inglés LDL Receptor-related Protein; proteína relacionada con el receptor de LDL). La otra mitad sigue la cascada lipolítica como IDL, de menor tamaño y contenido en triglicéridos, mayor densidad y contenido en colesterol esterificado (figura 3, paso ②)

Figura 3. Metabolismo de las IDL y LDL



1.3 Metabolismo de las IDL y LDL (figura 3): las IDL puede ser aclaradas por el hígado vía receptores LDLR y/o LRP de manera similar al aclaramiento de quilomicrones y VLDL (figura 3, paso ③), o continuar el remodelado en la cascada lipolítica sometándose a la acción de la LPL y posteriormente de la HL (del inglés Hepatic Lipase; lipasa hepática), tras lo cual las IDL pierden además Apo C y Apo E (figura 3, paso ④).

Posteriormente estas partículas entran en contacto una vez más con las HDL para, mediante la acción de la CETP, intercambiar triglicéridos por colesterol (figura 3, paso ⑤). Como producto final se generan partículas de menor tamaño y contenido de triglicéridos, mayor densidad y contenido de colesterol y que solo tienen ApoB 100 en superficie (una molécula por partícula); son las LDL.

Las LDL son las principales depositarias del colesterol circulante, utilizado para la síntesis hormonal (esteroides, vitaminas D, hormonas sexuales) y/o reparación de membranas, aunque en su mayor parte son eliminadas vía receptor específico en el hígado (figura 3, paso ⑥).

2. Errores metabólicos

2.1 Primarios

Hipertrigliceridemia Familiar Endógena (figura 1): trastorno autosómico dominante de penetrancia variable, habiéndose descrito algunos casos esporádicos. El defecto todavía no se ha definido y se piensa que pueda tratarse de un “cajón de sastre” genético en el que variantes comunes con poco impacto metabólico como polimorfismos en intrones del gen de la LPL, variantes en el promotor de Apo CIII y/o alelos

ε2 y ε4 de la Apo E, pueden expresarse fenotípicamente con hipertrigliceridemia cuando coexistan algunos conocidos desencadenantes (obesidad, alcoholismo, dieta grasa, tabaquismo). La interacción gen-entorno ambiental es por tanto muy importante. Además, el proceso se asocia también a hipertensión arterial, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes mellitus e hiperuricemia. Se ha estimado una prevalencia del 1% en población general y un 5% entre los supervivientes de un infarto agudo de miocardio. Se considera que el trastorno metabólico se debe al aumento de la síntesis de VLDL, asociada o no a lipólisis defectuosa, y algunos autores postulan que el elemento patogénico subyacente es la insulinoresistencia. Suele expresarse tras la pubertad y cursa con hipertrigliceridemia entre 200 y 700 mg/dL (fenotipo IV), a expensas de VLDL de mayor tamaño pero no aumentadas en número por lo que los niveles de Apo B plasmática se sitúan dentro de la normalidad. El colesterol HDL (cHDL) es bajo y el colesterol LDL (cLDL) normal o bajo con el denominado "fenotipo B" (partículas LDL pequeñas y densas). En homocigóticos para la mutación c.433C>T (Q145X) del gen de la Apo AV o, si coexiste disminución de actividad de la LPL primaria o secundaria (diabetes, obesidad, alcohol, embarazo, tiazidas a alta dosis, betabloqueantes, inhibidores de las proteasas, estrógenos o glucocorticoides), puede aparecer un fenotipo V con quilomicronemia en ayunas y niveles de triglicéridos plasmáticos superiores a 1000 mg/dL. El impacto de este trastorno sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular entre quienes lo padecen es controvertido y parece condicionado por los niveles de cHDL y/o la existencia del fenotipo B. Algunas variantes de Apo E (E3/3, E4/3 o E4/2), polimorfismos Apo CIII (SstI, S2, -455T>C, -482C>T, homocigotos -455C) o de LPL como la Gly188Glu (Odds Ratio 4,9) y variantes de Apo AV (A5*2/A5*3) confieren un mayor riesgo. El tratamiento pasa por la implementación de hábitos de vida adecuados con medidas dietéticas (bajo consumo de grasas), ejercicio, disminución de peso y eliminación de tóxicos (tabaco y alcohol). Se recomiendan estatinas cuando el paciente tenga cifras elevadas de cLDL para el nivel de riesgo. Se considerará el tratamiento con fibratos y/o nicotínico cuando el paciente esté en objetivos para cLDL (frecuentemente) y fuera de objetivos para el colesterol no HDL (colesterol total-cHDL) y/o tenga cifras de triglicéridos mayores de 500mg/dL, siguiendo recomendaciones internacionales.

Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC): el estudio de extensos árboles genealógicos de familias afectadas ha llevado a considerarlo como un trastorno hereditario autosómico dominante con elevada penetrancia y bases genéticas heterogéneas y desconocidas, hasta cuestionarse si se trata de una única entidad. En este sentido se ha relacionado la HFC con algunos polimorfismos (usf1 s2), mutaciones en el gen de la LPL (actividad reducida en 30-50% de los casos) y alelos del cluster Apo AI-CIII-AIV-AV (cromosoma 11q23).

Tiene una prevalencia estimada en la población de un 1-2%. La patogenia es compleja y tampoco aclarada en su conjunto pero se sabe que hay un hiperflujo de ácidos grasos libres al hígado, consecuencia de su mala gestión en tejido adiposo donde se ha demostrado baja actividad de ASP (del inglés Acyl-Stimulating Protein; proteína estimulante de la acilación) y HSL (del inglés Hormone-Sensitive Lipase; lipasa sensible a hormonas). Este defecto provoca un aumento de la síntesis hepática de Apo B y aumento consecuente en la producción de partículas VLDL que son de menor tamaño que las presentes en sujetos sanos o con Hipertrigliceridemia Familiar. En su metabolismo estas partículas rinden LDL pequeñas y densas altamente aterogénicas (fenotipo B). Puede asociarse o no lipólisis defectuosa. Los individuos afectados presentan dislipemia a partir de la pubertad, siendo característica la variabilidad fenotípica interindividual entre miembros de una misma familia e intraindividual, a lo largo de la vida, como respuesta a modificaciones dietéticas, en la actividad física o el peso y, a factores exógenos (alcohol y/o fármacos). Puede aparecer hipercolesterolemia aislada a expensas de cLDL o fenotipo IIa (menos frecuente), hipertrigliceridemia (200-500 mg/dl) por aumento de partículas VLDL (fenotipo IV) o hiperlipemia mixta por aumento de ambas LDL y VLDL (fenotipo IIb), característica del trastorno. Es frecuente que haya niveles bajos de cHDL (relacionado con

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Hiperlipemia Familiar combinada. Red temática de Investigación Cardiovascular en Hiperlipemias Genéticas (ISCIII)

1. Familia afectada

Dos o más miembros de primer grado afectados de hiperlipidemia mixta, o de combinaciones de fenotipos, entre hipercolesterolemia pura (IIa), hiperlipidemia mixta (IIb) o hipertrigliceridemia (IV).

- Exclusión:

- Presencia de xantomas tendinosos en la familia.
- Cifras de cLDL >300 mg/dl en dos o más familiares de primer grado con fenotipo IIa.

2. Diagnóstico de miembro afectado

En adultos: colesterol total >240 mg/dl (o cLDL >160 mg/dl) y/o triglicéridos >200 mg/dl

En menores de 20 años colesterol total >200 mg/dl (o cLDL >130 mg/dl) y/o triglicéridos >120 mg/dl.

- Descartar causas secundarias:

- Índice de masa corporal >35 kg/m².
- HbA1c >10% (en sujetos con hiperlipidemia mixta o hipertrigliceridemia).
- Hipotiroidismo no controlado.
- Consumo de alcohol >40 gr/día

variaciones en la región 16q22-24.1) y las concentraciones de Apo B se encuentran elevadas de forma característica (> 125 mg/dL). La presencia de arco corneal es infrecuente y los afectados no presentan xantomas tendinosos. La ausencia de un marcador genético, clínico o bioquímico específico dificulta el diagnóstico. Debido a su heterogeneidad, complejidad y la falta de defectos genéticos que la definan, no hay unanimidad a la hora de definir unos criterios clínicos diagnósticos aceptados universalmente para HFC. En la tabla 1 se recogen los criterios propuestos por la Red Temática de Investigación Cardiovascular en Hiperlipemias Genéticas (Instituto de Salud Carlos III). El trastorno se asocia frecuentemente a la hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, obesidad y a menudo hay solapamiento con el síndrome metabólico. Es habitual la insulinoresistencia, incluso en normotensos, no obesos, normotriglicéridémicos o con tolerancia normal a la glucosa.

Además se ha definido un estado protrombótico asociado a la HFC con coagulación activada y fibrinólisis alterada (aumento de PAI-1). Con todo ello no extraña que sea frecuente la enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura, habitualmente por coronariopatía (polimorfismo *usf1 s2*), habiéndose detectado en el 10-20% de los supervivientes de un infarto agudo de miocardio. El tratamiento de los trastornos lipídicos dependerá del fenotipo existente en un momento dado, considerando que el objetivo terapéutico primario debe ser el control del cLDL, para lo que las estatinas constituyen el tratamiento de elección. La ezetimiba puede ser de utilidad en intolerantes a estatinas o en aquellos en los que a pesar de alta dosis de estatinas no se haya alcanzado el objetivo para cLDL. El ácido nicotínico asociado a estatinas o en monoterapia (en intolerantes a estatinas) puede ser un fármaco especialmente útil para controlar el resto de las alteraciones lipídicas pues reduce la triglicéridemia y eleva de forma considerable el nivel de cHDL, amén de contribuir a la reducción del cLDL. Los fibratos podrían indicarse en pacientes con fenotipo IV o con fenotipo IIb y niveles de cLDL muy bien controlados (pueden elevarlo).

Disbetalipoproteinemia: denominada también como enfermedad de la "Beta ancha", " β -lipoproteína flotante" o "hiperlipoproteinemia tipo III". La Apo E es un factor clave en la depuración plasmática de lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones, VLDL e IDL) al actuar como ligando del LRP y LDLR a nivel hepático. El gen de la Apo E se halla en el cromosoma 19 (19q13.2) con 3 alelos típicos ($\epsilon 4$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 2$) que dan lugar a 3 isoformas de Apo E según los aminoácidos presentes en residuos 112 y 158 de la proteína: Apo E4 (arginina-arginina), Apo E3 (cisteína-arginina) y Apo E2 (cisteína-cisteína). Este polimorfismo determina la existencia de 6 fenotipos distintos de Apo E (E4/4, E3/3, E2/2, E2/3, E2/4 y E4/3) con distinta prevalencia en la población; el más frecuente de ellos es el Apo E3/3. La afinidad por el LDLR es distinta para cada isoforma; comparadas con

Apo E3, Apo E4 tiene mayor afinidad y Apo E2 menos. Por todo ello, los homocigotos Apo E2/2, forma más frecuente de disbetalipoproteinemia familiar (herencia autosómica recesiva), no pueden aclarar remanentes de quilomicrones y VLDL que se acumularán en sangre dando lugar a la clásica banda "beta ancha" en la electroforesis. Aunque el fenotipo Apo E2/2 (condición necesaria) se encuentra en un 1% de la población, sólo un 1-2% de éstas presentará dislipemia (prevalencia 1-5/10.000 población adulta) y es que para ello es precisa la existencia de algún cofactor que provoque mayor producción de VLDL (dieta rica en grasas, alcohol, embarazo, hipotiroidismo, diabetes...) por lo que el trastorno constituye un paradigma de interacción gen-ambiente. Los afectados suelen presentar un perfil analítico de hiperlipemia mixta con cifras similares de colesterolemia (300-500 mg/dL) y triglicéridemia (300-700 mg/dL). Las partículas VLDL son grandes, boyantes, ricas en triglicéridos y colesterol, con un relación colesterol-VLDL/triglicéridos > 0.3 (utilizando mg/dL; en condiciones normales el cociente es 0.2) de manera que la fórmula de Friedwald (cLDL = colesterol total - cHDL + triglicéridos/5) sobrestima en estos casos el valor de cLDL habiendo propuesto algunos autores una fórmula corregida (cLDL = colesterol total - HDLc + triglicéridos/2.7). En general los niveles plasmáticos de cLDL son bajos, de cHDL normales o bajos y de Apo B48 y ApoE elevados. Si el fenotipo Apo E2/2 coexiste con hipercolesterolemia familiar puede simular una hiperlipemia familiar combinada por tener cLDL más elevado y triglicéridos menores que la forma clásica de disbetalipoproteinemia. Suele afectar más a varones adultos (raro en jóvenes y mujeres premenopáusicas). Son frecuentes los xantomas tuberoeruptivos (rodillas, codos, nalgas), patognomónicos los xantomas estriados en surcos palmares (amarillo-anaranjados) e infrecuentes los xantomas tendinosos, arco corneal y xantelasmas. La disbetalipoproteinemia es altamente aterogénica y puede elevar el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica de 5 a diez veces siendo más frecuentes la coronariopatía y la arteriopatía periférica que la enfermedad cerebrovascular. Dadas la características del proceso, el tratamiento de elección son los fibratos (fenofibrato o gemfibrozilo) o el ácido nicotínico, reservándose las estatinas para los infrecuentes casos en los que coexista una elevación de cLDL.

Hipercolesterolemia Familiar: entendemos por hipercolesterolemia familiar "monogénica" (HF) un conjunto de trastornos del metabolismo lipídico de carácter hereditario, caracterizados por hipercolesterolemia - a expensas de cLDL - desde edades tempranas de la vida y una elevada incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica precoz. A día de hoy se han identificado 5 trastornos hereditarios como causa de hipercolesterolemia familiar, el más frecuente de todos la Hipercolesterolemia Familiar clásica (HF1) seguida de la Apo B Defectuosa Familiar (BDF o HF2), siendo más raras la causada por mutaciones en el gen de la PCSK9

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Hipercolesterolemia (MED-PED holandés)

Historia familiar	Puntuación (en caso afirmativo)
I. Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	1
II. Familiar de primer grado con cLDL \geq 210 mg/dl, y/o	1
III. Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal	2
IV. Hijo menor de 18 años con cLDL \geq 150 mg/dl	2
Historia personal	
I. Antecedentes de enfermedad coronaria precoz.	2
II. Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (precoz: < 55 años en hombres, < 60 años en mujeres)	1
Examen físico	
I. Xantomas tendinosos	6
II. Arco corneal antes de los 45 años	4
Analítica en ayunas (con triglicéridos < 200 mg/dl)	
I. cLDL \geq 330 mg/dl	8
II. cLDL 250-329 mg/dl	5
III. cLDL 195-249 mg/dl	3
IV. cLDL 155-194 mg/dl	1
Diagnóstico clínico de hipercolesterolemia familiar Cierto \geq 8 puntos. Probable 6-7 puntos	

(Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9; HF3), la deficiencia de colesterol 7 α hidroxilasa (CYP7A1) o la Hipercolesterolemia Autosómica Recesiva (HAR)

- Hipercolesterolemia Familiar clásica (HF1): trastorno hereditario autosómico codominante debido a mutaciones en el gen que codifica el LDLR, situado en el cromosoma 19p 13.2, donde normalmente 18 exones codifican de forma ordenada los 5 dominios de dicha proteína. El defecto puede afectar a la propia síntesis del receptor, su transporte a la superficie celular, unión a lipoproteínas, internalización o incluso reciclado, condicionando un aclaramiento defectuoso de partículas LDL en la sangre (figura 3). Se han descrito más de 1000 mutaciones distintas hasta la fecha en todo el mundo, unas 200 identificadas en territorio español. Su distribución por tanto es universal, con una prevalencia de 1/500 individuos para la forma heterocigota (HFh) y 1/1.000.000 para la homocigota. El rasgo clínico característico y patognomónico aunque poco frecuente es la presencia de xantomas tendinosos (figura 4) y cutáneos. Pueden aparecer además xantelasmas y arco corneal, aunque inespecíficos. Los pacientes con HF tienen valores de cLDL el doble o triple de los observados en población general, oscilando entre 190 y 400mg/dL; los triglicéridos se sitúan generalmente en valores normales aunque en algunos casos podrían estar elevados. El diagnóstico de certeza se aproxima al binomio defecto genético-alteración funcional, es decir, mutación conocida o nueva e hipercolesterolemia. No hay unanimidad entre la comunidad científica internacional para definir cuáles deberían de ser los criterios clínicos inequívocos para el diagnóstico de HF, aunque los más difundidos son los criterios MEDPED holandeses (tabla 2), habiéndose estimado

para una puntuación de al menos 8 puntos (diagnóstico de certeza), una sensibilidad del 41% y especificidad de 88%. Tampoco se conoce el punto de corte de mayor sensibilidad para utilizar la determinación de cLDL como exclusiva herramienta diagnóstica pues, aunque sus valores son mayores en sujetos con HF que en la población general, el rango se solapa entre ambas poblaciones, especialmente en sujetos jóvenes donde mayor beneficio tendría el cribado de casos HF. Tanto es así que el cribado genético mejora la identificación de casos de HF hasta en un 15-20%. La historia natural de la HF está íntimamente ligada al desarrollo de enfermedad cardiovascular pues la principal causa de muerte en estos pacientes es la cardiopatía isquémica; el 50% de las mujeres y 85% de los varones no tratados sufrirá un evento coronario antes de los 65 años (10% de los casos de cardiopatía isquémica en algunos países) por lo que el valor y extensión de los restantes factores de riesgo cardiovascular clásicos no es comparable al de la población general. Las escalas de valoración de riesgo cardiovascular no permiten hacer predicciones en esta población y las guías de práctica clínica no responden a sus peculiaridades, por lo que ha sido necesario el desarrollo de un abordaje específico. El uso de hipolipemiantes, en especial estatinas, en sujetos con poblaciones HFh se ha asociado con una mejora del pronóstico cardiovascular sin modificar la mortalidad no cardiovascular. Frecuentemente es necesario el uso de ezetimiba, resinas y/o nicotínico asociados a estatinas para aproximarse o incluso alcanzar el objetivo terapéutico para cLDL (una reducción de al menos 50% de cLDL se considera aceptable). El ácido nicotínico es además el único hipolipemiante capaz de reducir los niveles de

Figura 4. Xantomas tendinosos aquileos en un caso de Hipercolesterolemia Familiar Homocigota clásica



lipoproteína (a), factor de riesgo en sujetos con HF.

- ApoB Defectuosa Familiar (BDF): defecto también autosómico dominante. Aunque se han reconocido hasta 4 polimorfismos para el gen de la apoB (cromosoma 2) asociados todos ellos a defectos funcionales, el defecto más frecuente es el R3500Q (cambio de glutamina por arginina en el codón 3.500). Es un trastorno genético de la raza caucasiana cuya aparición data de unos 6.000-7.000 años y que se ha vinculado a la existencia de “pueblos celtas” que por entonces moraban centroeuropa. En esa línea no ha sido posible identificarlo en probandos de japoneses o israelíes con hipercolesterolemia familiar. En Europa supone del 2 al 5% de hipercolesterolemias primarias con una prevalencia en la población general variable que oscila entre 1/500-700, claramente mayor en Suiza (1/210), excepcional en Rusia -dos familias identificadas hasta la fecha- e inexistente en Finlandia. En España se había estimado una prevalencia de 2.8 casos/100.000 habitantes tras identificar la primera familia. A raíz de la publicación de los primeros datos del Registro Español de Hipercolesterolemia Familiar se apreció una prevalencia del 1.4% entre sujetos con hipercolesterolemias primaria (13/913). El defecto condiciona una reducción al 20-30% en el aclaramiento de partículas LDL circulantes. A pesar de ello hay una regulación al alza del transporte reverso del colesterol y de la actividad del receptor LDL que determina un aumento en la captación hepática de remanentes VLDL y una menor conversión de éstos en LDL. Aunque en presencia de un sustrato ambiental y genético adecuado puede dar lugar a un síndrome clínico indistinguible de la HFh, a menudo se presenta con un fenotipo más favorable: menor prevalencia de xantomas y arco corneal, niveles de colesterol total y cLDLc inferiores y cHDLc mayores, con enfermedad cardiovascular más tardía. A pesar de ello se considera que el manejo clínico y terapéutico de estos pacientes no debe ser distinto al del pacientes con HFh.

- Mutaciones en el gen de la PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9; HF3): PCSK9 es un serinproteasa de localización fundamentalmente hepática e intestinal, perteneciente a la familia de las subtilasas secretoras que interviene en la homeostasis del colesterol, favoreciendo el catabolismo de LDLR e impidiendo su reciclado a la superficie celular. Su actividad, por tanto, disminuye la cantidad de LDLR y aumenta las concentraciones plasmáticas de cLDL. El gen que codifica la proteína se localiza en el cromosoma 1 (1p 32.3) y en él pueden producirse mutaciones con repercusión funcional opuesta, es decir, ganancia o pérdida de función. Desde 2003 las mutaciones con ganancia de función se han relacionado con fenotipo HF suponiendo un 2-3% de pacientes diagnosticados clínicamente de HF sin mutaciones detectadas en los genes de LDLR o Apo B. Los niveles de cLDL son algo más bajos que en la HF1 aunque sigue habiendo un riesgo cardiovascular alto que puede controlarse dada la mejor respuesta a tratamiento con estatinas que presentan estos pacientes. Las mutaciones que conducen a pérdida de función dan lugar a un aumento del número de LDLR, menores concentraciones plasmáticas de cLDL y riesgo cardiovascular disminuido respecto a controles.
- Deficiencia de colesterol 7- α -hidroxilasa (CYP7A1): la colesterol 7- α -hidroxilasa es un enzima perteneciente a la superfamilia del citocromo P450, que cataliza el primer paso en la síntesis hepática de ácidos biliares (paso limitante). Polimorfismos en el gen que codifica su síntesis (8q11-q12) se han relacionado con fenotipo HF siguiendo un mismo patrón de herencia autosómica codominante. En estos pacientes los niveles de cLDL son algo más bajos que en la HF clásica y suele haber hipertrigliceridemia. El trastorno predispone a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y a la colelitiasis. Es característica la pobre respuesta al tratamiento con estatinas.
- Hipercolesterolemia Autosómica Recesiva (HAR): muy excepcional (unos 50 casos descritos). Descubierta en Cerde-

ña, al analizar probandos con fenotipo de HF homocigótica y ausencia de mutaciones en el gen del LDLR o Apo B. Sigue un patrón de herencia autosómica recesiva siendo característica en los progenitores la cosanguinidad y la ausencia de alteraciones lipídicas. El defecto reside en mutaciones del gen LDLRAP1 (locus 1p35) que codifica una proteína adaptadora necesaria para la internalización y posterior reciclado de los LDLR. Mutaciones con pérdida de función provocan una disminución de LDLR viables y por ello, aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol total, cLDL e incluso triglicéridos (VLDL y remanentes son aclarados con dificultad). Son características la enfermedad cardiovascular precoz y la buena respuesta a estatinas.

2.2 SECUNDARIOS: pueden aparecer de forma aislada o asociados a una dislipemia primaria

Diabetes Mellitus tipo 2 mal controlada: puede cursar con hipertrigliceridemia (fenotipo IV) debido a un aumento en la síntesis de VLDL y/o disminución de su catabolismo por una menor actividad de LPL. También puede desencadenarse una disbetalipoproteinemia en sujetos genéticamente predispuestos (Apo E2/E2) por acúmulo de IDL.

Obesidad: se relaciona con hiperproducción de VLDL y consecuentemente, de LDL. Puede darse, por tanto, hipertrigliceridemia (fenotipo IV) o dislipemia mixta (fenotipo IIb).

Anorexia: a veces cursa con hipercolesterolemia, de causa desconocida.

Hipotiroidismo: como consecuencia de una disminución de la actividad hepática de los LDLR se produce aumento de cLDL (fenotipo IIa). También puede aparecer un fenotipo IIb por acúmulo de VLDL (baja actividad de LPL). En individuos con isoforma apo E2/2 la existencia de hipotiroidismo desencadena una disbetalipoproteinemia. El tratamiento hormonal sustitutivo corrige las alteraciones lipídicas asociadas; en caso contrario habrá que sospechar una dislipemia primaria subyacente.

Síndrome de Cushing: puede producir hipertrigliceridemia por aumento en síntesis hepática de VLDL (fenotipo IV) o una hiperlipemia mixta por aumento en la conversión de VLDL a LDL por activación de la LPL.

Síndrome nefrótico: suele acompañarse de aumento del cLDL (fenotipo IIa) por sobreproducción hepática de apo B, aunque a veces puede haber también una dislipemia mixta (fenotipo IIb), cuando la tasa catabólica de las VLDL disminuye por menor actividad LPL secundaria a pérdidas urinarias de apo CII.

Insuficiencia renal crónica: suele dar lugar a un fenotipo IV (menor aclaramiento de las VLDL).

Trastornos hepáticos:

- Hepatitis aguda: puede haber hipertrigliceridemia ligera por hipoactividad de HL y defecto en el aclaramiento hepático de quilomicrones y VLDL.

- Colestasis: hay disminución del enzima LCAT (lecitincolesterol aciltransferasa) con hipercolesterolemia a expensas de lipoproteína X (cLDL normal o bajo).

- Hepatoma: puede producir aumento de cLDL

Alcohol: se produce hipertrigliceridemia por aumento en la síntesis hepática de VLDL (fenotipo IV)

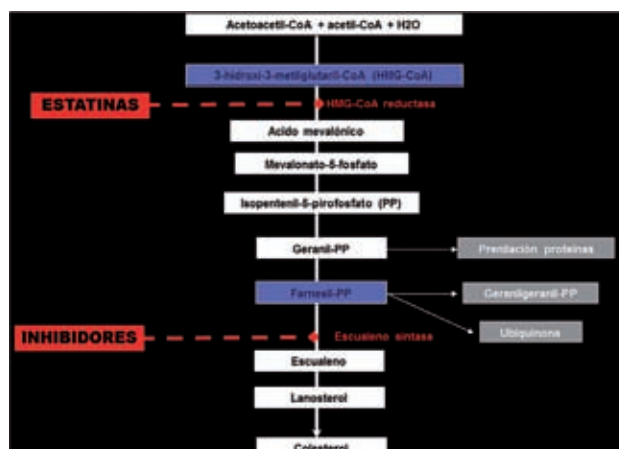
Fármacos:

- Estrógenos: producen hipertigliceridemia (fenotipo IV) por mayor producción hepática de VLDL.
- Progestágenos y andrógenos: aumentan el cLDL
- Retinoides: aumentan los triglicéridos (VLDL)
- Amiodarona y ciclosporina pueden producir aumento de cLDL (fenotipo IIa)
- Inhibidores de proteasas: producen hipertrigliceridemia o hiperlipemia mixta (LDL y VLDL)

3. Fármacos que actúan sobre la ruta de los lípidos endógenos

Estatinas: lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, pitavastatina y rosuvastatina. Son fármacos que actúan inhibiendo la HMG-CoA reductasa (figura 5), enzima limitante en la síntesis de colesterol, por lo que se producen un aumento compensador de la síntesis de LDLR que favorece el aclaramiento plasmático de partículas LDL y reduce entonces las concentraciones sanguíneas de cLDL.

Figura 5. Biosíntesis del colesterol



Esta reducción del cLDL, del 20% al 50-60%, es distinta para cada estatina aunque en todos los casos dosis-dependiente (tabla 3), siguiendo la conocida regla del 6% que es la reducción adicional del cLDL que se consigue al duplicar la dosis de estatina (tabla 3). Su efecto sobre cHDL (aumenta un 4-10%) y triglicéridos (disminuyen un 10-30%) es inconstante y variable. Los grandes ensayos clínicos con estatinas tanto en prevención primaria como secundaria nos han mostrado que esa reducción del cLDL resulta beneficiosa en términos de reducción de la morbimortalidad cardiovas-

Tabla 3. Reducción de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) según estatina y dosis

FLUVASTATINA (mg)	PRAVASTATINA (mg)	LOVASTATINA (mg)	SIMVASTATINA (mg)	PITAVASTATINA (mg)	ATORVASTATINA (mg)	ROSUVASTATINA (mg)	↓ cLDL (%)
20	10						20-24
40	20	20	10				25-29
80	40		20	1			30-34
		40	40	2	10		35-39
			80	4	20	5	40-44
					40	10	45-49
					80	20	50-54

cular. La relación entre reducción de cLDL y descenso de accidentes cardiovasculares es lineal y continúa haciendo bueno el aforismo «cLDL cuanto más bajo mejor». En ese sentido, un metanálisis clásico sobre 14 ensayos clínicos (90.000 pacientes tratados durante 5 años), nos mostraba que por cada 38 mg/dL de reducción del cLDL se conseguía una reducción de eventos cardiovasculares mayores de un 21%, desglosado en una reducción de eventos coronarios en un 23%, 19% de mortalidad coronaria y 17% de eventos cerebrovasculares. En otro metaanálisis más reciente de los mismos autores, sobre 5 ensayos que perseguían alcanzar un objetivo terapéutico de cLDL < 100 mg/dL y en los que el comparador era ya una estatina, se mantuvo esa relación: por cada 38 mg/dL de reducción en LDLc se conseguía una reducción de eventos cardiovasculares mayores de un 28%, desglosado en una reducción de eventos coronarios en un 26%, 15% de mortalidad coronaria y 26% de eventos cerebrovasculares. Además de su relevante eficacia, hay que señalar que las estatinas son fármacos de contrastada seguridad, con una frecuencia de efectos adversos globales en torno a un 0.5%, incluyendo elevaciones transitorias de transaminasas, mialgias, aumento de creatinfosfoquinasa (CPK) y trastornos renales entre otras. La mayoría de estos efectos son también dosis dependiente y en ocasiones se han relacionado con interacciones farmacocinéticas. Los efectos adversos serios como hipertransaminasemia al triple de valores normales y/o elevación de CPK diez veces los valores normales son poco frecuentes y la rabiomiolisis excepcional (1/10.000 tratados respecto a placebo)

Ácido nicotínico (figura 1): utilizado como hipolipemiante desde hace décadas, su complejo mecanismo de acción se ha ido definiendo en los últimos años. Actúa sobre la ruta metabólica de los lípidos endógenos disminuyendo la síntesis de VLDL por medio de dos mecanismos: uno, efecto antilipolítico con disminución de la liberación de ácidos grasos libres desde tejido adiposo a través del receptor

GPR109A acoplado a la proteína G, y otro, inhibición de la diacilglicerol aciltransferasa-2 hepática (DGAT-2) que participa en la síntesis de triglicéridos. Como resultado, y también con un efecto dosis dependiente (0.5 a 6 gr diarios), disminuye la trigliceridemia (20-30%) y el cLDL (15%); a través de otros mecanismos eleva también el cHDL (20-30%). Además, es el único hipolipemiante comercializado que disminuye la lipoproteína (a).

Fibratos: gemfibrozilo, fenofibrato y bezafibrato. Su mecanismo de acción conocido se ciñe a la activación de PPAR α con lo que facilitan o inhiben la expresión de determinados genes implicados en el metabolismo lipídico. En esta ruta metabólica disminuyen la producción hepática de VLDL (ver figura 1) al estimular la betaoxidación y disminuir la síntesis de triglicéridos. Por otro lado, ejercen un efecto lipolítico (figura 2) al aumentar la producción de LPL, lipasa hepática y disminuir la expresión de APO CIII (inhibidor de LPL). Por todo ello, reducen la trigliceridemia entre un 20-50% (efecto principal), pero apenas bajan el cLDL (5-10%) o incluso lo pueden aumentar; actuando sobre otros mediadores, aumentan ligeramente el cHDL (5-15%). Gemfibrozilo, no así bezafibrato ni fenofibrato, demostró disminuir de forma estadísticamente significativa el riesgo relativo de morbimortalidad cardiovascular tanto en prevención primaria (34%) como secundaria (22%). Finalmente, una revisión sistemática y metaanálisis reciente que incluyó 18 ensayos clínicos (45.000 pacientes) mostraba que los fibratos reducen en un 10% la morbimortalidad cardiovascular sin modificar la mortalidad general. En cuanto a la seguridad se refiere, hay que decir que pueden provocar litiasis biliar, hipertransaminasemia ligera y transitoria e incluso deterioro de función renal. Mención aparte merece el riesgo de miotoxicidad, incluso rabiomiolisis, especialmente en presencia de hipotiroidismo, insuficiencia renal o edad avanzada, y tras interacciones farmacológicas, particularmente en el tratamiento conjunto con estatinas. En ese sentido, no se recomienda asociar gemfibrozilo con estatinas.

Fármacos en desarrollo (figura 1):

- **Inhibidores de la escualeno sintasa:** Lapaquistat. Takeda paralizó su desarrollo en 2008 por riesgo de fracaso hepático (10% de casos en registros de la FDA) a la espera de los resultados de un estudio que pretende conocer la existencia de susceptibilidad genética a tal riesgo. Además, por su mecanismo de acción se acumula farnesil PP que es eliminado como ácido por lo que existe un potencial riesgo de acidosis. Tampoco está exento de interacciones por su metabolismo vía CYP3A4 y eliminación biliar. Hasta entonces, en estudios de fase III en monoterapia o asociado a estatinas había demostrado descensos de un 15-20% del cLDL.
- **Oligonucleótidos no codificantes:** Mipomersen es un oligonucleótido no codificante con actividad RNA-asa que al unirse al RNA mensajero aborta la síntesis de Apo B100. Es un fármaco de administración subcutánea semanal, tarda 6 meses en alcanzar efecto estable y se mantiene 30 días tras retirada. Se ha desarrollado un programa de ensayos (fases I-III) en pacientes con Hipercolesterolemia Familiar, incluso homocigotos, donde mipomersen ha demostrado conseguir reducciones de cLDL en un 70% (30-50% adicional al efecto de las estatinas), entre un 40-60% de descenso de niveles de Apo B, un 40% de reducción de la trigliceridemia y un 30% de reducción de lipoproteína (a). El fármaco no es metabolizado por CYP 450 y por tanto hay un menor riesgo de interacciones farmacológicas. Reacciones en el punto de inyección (2/3 de los casos), síndrome pseudogripal (1/3 de tratados), e hipertransaminasemia (10%) fueron los efectos adversos más frecuentes en tales ensayos.
- **Inhibidores de la MTP sistémica:** Lomitapide en pacientes con HF que estaban siendo tratados con estatinas (ensayos fase II), consiguió reducciones adicionales de cLDL entre un 20-35% (desciende el cHDL) y de triglicéridos en un 40%, con pérdida de peso de un 3%. Los efectos secundarios como la diarrea o la hepatoesteatosis están limitando su desarrollo. Actualmente está en marcha un ensayo en fase III con pacientes afectados de HF homocigota. Recientemente ha sido reconocida por la FDA y la EMEA como droga huérfana para el tratamiento de la hiperquilomicronemia familiar.

Bibliografía

- Abifadel M, Varret M, Rabes J-P, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villegier L, and 14 others. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature Genet.* 2003; 34: 154-156
- Al-Kateb H, Bähring S, Hoffmann K, Strauch K, Busjahn A, Nurnberg G, Jouma M, Bautz E, K F, Dresel H, A, Luft F, C. Mutation in the ARH gene and a chromosome 13q locus influence cholesterol levels in a new form of digenic-recessive familial hypercholesterolemia. *Circ. Res.* 2002; 90: 951-958.
- Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, La Cruz JJ, Pocovi M, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 487-492.
- Austin MA, McKnight B, Edwards KL, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20-year prospective study. *Circulation.* 2000; 101: 2777-2782
- Badzioch MD, Igo RP, Gagnon F, Brunzell JD, Krauss RM, Motulsky AG, et al. Low-density lipoprotein particle size loci in familial combined hyperlipidemia. Evidence for multiple loci from a genome scan. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 1-9.
- Baigent C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* , 2005; 366: 1267-1278
- Blom DJ, Byrnes P, Jones S, Marais AD. Dysbetalipoproteinemia—clinical and pathophysiological features. *S Afr Med J* 2002; 92: 892-897
- Borchardt R, Davis R. Intrahepatic assembly of very-low density lipoproteins. *J Biol Chem;* 1987: 16394-16402
- Boren J, Wettesten M, Rustaeus S, Andersson M, Olofsson S. The assembly and secretion of apoB-100-containing lipoproteins. *Biochem Soc Trans* 1993: 487-493
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245-1255.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of intensive LDL-cholesterol-lowering therapy: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *New Eng. J. Med.* 2006; 354: 1264-1272
- Craig IH. Make early diagnosis, prevent early death from familial hypercholesterolemia. The MED-PED FH program. *Med J Aust.* 1995; 162: 454-5.
- Cuchel M, Meagher E, Marais AD, et al. Abstract 1077: A phase III study of microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide (AEGR-733) in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: interim results at 6 months. *Circulation*, 2009; 120: S44
- Dallinga-Thie GM, Bu X-D, Van Linde Sibenius-Trip M, Rotter JJ, Lusi AJ, De Bruin TWA. Apolipoprotein A-I/C-III/A-IV gene cluster in familial combined hyperlipidemia: effects on LDL-cholesterol and apolipoproteins B and C-III. *J Lipid Res.* 1996; 37: 136-147.
- Bell DA, Hooper AJ, Burnett JR. Mipomersen, an antisense apolipoprotein B synthesis inhibitor. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2011; 20: 265-272
- Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210: 353-361
- Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, Calandra S, Bertolini S, Cossu F, Grishin N, Barnes R, Cohen JC, Hobbs HH. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001; 292: 1394-1398
- Gibbons GF, Wiggins D, Brown AM, Hebbachi AM. Synthesis and function of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans.* 2004 ; 32:59-64.
- Goodwin B, Jones SA, Price RR, Watson MA, McKee DD, Moore LB, Galardi C, Wilson JG, Lewis MC, Roth ME, Maloney PR, Willson TM, Kiewer SA. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LXR-1 represses bile acid biosynthesis. *Molec. Cell* 2000; 6: 517-526
- Gruffat D, Durand D, Graulet B, Bauchart D. Regulation of VLDL synthesis and secretion in the liver. *Reprod Nutr Dev.* 1996; 36: 375-389.
- Lu TT, Makishima M, Repa JJ, Schoonjans K, Kerr TA, Auwerx J, Mangelsdorf DJ. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. *Molec. Cell* 2000; 6: 507-515
- Mahley RW, Rall SC Jr. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): The role of apolipoprotein E in normal and abnormal metabolism, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. Edited by Scriver CR, Beaudet AR, Sly WS, Valle D. New York, McGraw-Hill. - Mc Neely MJ, Edwards KL, Marcovina SM, Brunzell JD, Motulsky AG, Austin MA. Lipoprotein and apolipoprotein abnormalities in familial combined hyperlipidemia: a 20-year prospective study. *Atherosclerosis.* 2001; 159:471-481.
- Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JMA, Medina J, Li L, Lustig K, Shan B, Heyman RA, Dietschy JM, Mangelsdorf DJ. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000; 289: 1524-1529
- Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2006;28:26-35.
- Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, Carmena R, De Bruin TWA, De Graaf J, et al. A proposal to refine familial combined hyperlipidemia. Third workshop on FCHL held in Barcelona 2001 from 3 to 5 May 2001, during the scientific sessions of the European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32: 71-73.
- Sniderman AD, Ribalta J, Castro Cabezas M. How should FCHL be defined and how should we think about its metabolic bases? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001; 11: 259-273.
- Stalenhoef AFH. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 274-282. 2001, pp 2835-2862.

NOTICIAS Y GESTIÓN DE LA SOCIEDAD

- Información sobre la sociedad
- Reuniones Ordinarias
- Cursos y Actividades
- Becas y Premios



Nuevo

BANCO DE PREGUNTAS TEST EN MEDICINA INTERNA

[acceso contenidos](#)

PREGUNTAS CLÍNICAS EN M. INTERNA

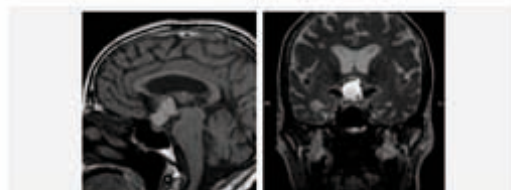
[acceso contenidos](#)

GUÍAS DE LA SOGAMI

- Indicaciones y valoración de la MAPA
- Guías previas

Nuevo

CASO DEL MES: MAYO



[Casos anteriores](#)

Nuevo

REUNIONES CIENTÍFICAS

2ª Reunión del grupo de infecciosas de la SOGAMI

46ª Reunión Científica European Diabetes Epidemiology Group (EDEG) En colaboración con el Grupo Latinoamericano de Epidemiología de la Diabetes, GLED

Programa

Formulario de Inscripción

[acceso contenidos](#)



GALICIA CLÍNICA
la revista

XXVIII Reunión
SOGAMI
13 y 14 de Mayo de 2011
Hospital Naval
Ferrol

EDITORIALES

REVISIONES CLÍNICAS

A PROPÓSITO DE UN CASO

ESCALAS EN M. INTERNA

MEDICINA E HISTORIA



El beso mortal de la "Dama Española". La gripe de 1918: un asesino de artistas geniales.

Ruta del transporte reverso

Route of reverse transport

Díaz Díaz JL¹, Argüeso Armesto R², Vega Riveiro P¹, Garrido Sanjuán JA³, Gordo Fraile E³, Fernández Alvarez O⁵

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). SERGAS. A Coruña. ²Sección de Endocrinología. Hospital Lucus Augusti. SERGAS. Lugo. ³Servicio de Medicina Interna. Hospital Arquitecto Marcide. SERGAS. Ferrol. ⁴Servicio de Medicina Interna. Hospital da Costa. Burela. SERGAS. Lugo. ⁵Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ourense (CHOU). SERGAS. Ourense

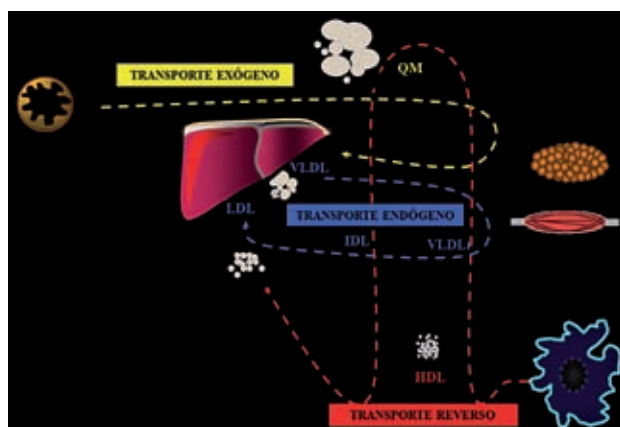
Los seres humanos no somos capaces de degradar por completo el colesterol y convertirlo en energía, dióxido de carbono y agua, pues carecemos de los sistemas enzimáticos necesarios para catabolizar anillos esteroideos. A lo sumo, en situaciones de exceso de colesterol intracelular, se produce su oxidación parcial con formación de oxisteroles que sabemos resultan dañinos para las células y que, por tanto, obligan a su salida celular. Este eflujo de colesterol celular se dirige desde los tejidos periféricos hacia la sangre y desde el hígado al sistema biliar pues los oxisteroles promueven aquí la formación y secreción de sales biliares, en quienes se convierten. Hay por tanto una oportunidad para la eliminación del excedente de colesterol en el organismo, la bilis.

Evolutivamente hemos desarrollado para tal fin un sistema de transporte centrípeto, de tejidos periféricos a hígado, denominado “transporte reverso” y que tiene como vehículos protagonistas a las HDL (del inglés High Density Lipoproteins; lipoproteínas de alta densidad) aunque están implicadas en mayor o menor medida otras partículas lipoprotéicas como los quilomicrones, VLDL (del inglés Very Low Density Lipoprotein; lipoproteínas de muy baja densidad) y/o LDL (del inglés Low Density Lipoproteins; lipoproteínas de baja densidad). El nivel de colesterol plasmático ligado a HDL (cHDL), inversamente relacionado con la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, se ha considerado como una medida –imprecisa– de la eficacia del transporte reverso. A pesar de que a este nivel los errores innatos del metabolismo (enfermedad de Tangier, deficiencia de LCAT,...) son infrecuentes, en regiones industrializadas la prevalencia de cHDL bajo (menor de 40mg/dL en varones y menor de 50mg/dL en mujeres) y por tanto de disfunción del sistema, es elevada, especialmente entre quienes han sufrido eventos cardiovasculares, y parece estrechamente relacionada con la eclosión epidemiológica de la diabetes, obesidad y síndrome metabólico. Todo ello ha renovado el interés de investigadores e industria farmacéutica por la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas (CETP, LXR...) y el desarrollo de fármacos que pudieran disminuir la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, con algún sonoro e inquietante fracaso (Torcetrapib).

1. Fisiología

Esta ruta se encuentra íntimamente ligada al transporte exógeno y el endógeno de lípidos, con quienes comparte apolipoproteínas, colesterol y triglicéridos en un escenario tremendamente dinámico (figura 1). Se inicia con la síntesis de partículas HDL nativas que a su paso por los tejidos irán aceptando colesterol especialmente de macrófagos subendoteliales. Una vez maduras, el transporte reverso se completará con la cesión de colesterol al hígado bien directamente o indirectamente a través de lipoproteínas Apo B.

Figura 1. Transporte reverso y otras rutas metabólicas



1.1 Precursores de lipoproteínas de alta densidad (figura 2): los elementos precursores de las partículas HDL proceden del hígado, intestino y del metabolismo de los quilomicrones o VLDL lipoproteínas ricas en TGL (Qm y VLDL) o de la propias HDL.

- El hígado aporta partículas de HDL naciente pobremente lipidadas compuestas por fosfolípidos y apolipoproteína A (figura 2, paso ①)
- La mucosa intestinal produce Apo AI (figura 2, paso ②)
- Las lipoproteínas ceden apolipoproteínas y fosfolípidos (figura 2, paso ③) gracias a la acción de la PTPL (del inglés Phospholipid Transfer Protein; proteína de transferencia de fosfolípidos)

El resultado es un estructura básica de Apo A pobremente lipidada pero habilitada para protagonizar el transporte reverso de colesterol.

Figura 2. Precursores de la síntesis de HDL

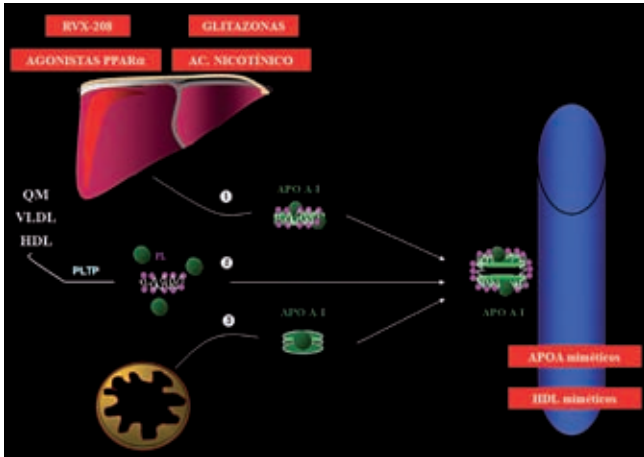


Figura 3. Maduración de las HDL



1.2 Maduración de las HDL: estos precursores adquieren fosfolípidos y colesterol no esterificado desde el espacio extra e intracelular a partir de hepatocitos y macrófagos.

La extracción del colesterol celular se realiza a través de distintas vías: una primera no bien conocida que es la retroendocitosis (figura 3, paso ①), una segunda por transporte pasivo poco eficiente e inespecífico a través de los SR-BI (del inglés scavenger receptor class B type I; receptores basureros de clase B tipo I) ubicados en las caveolas (figura 3, paso ②) y una tercera vía de transporte activo (figura 3, paso ③) a través de la ABCA1 (del inglés Adenosin Triphosphate Protein Binding Cassete A1; proteína cassette de unión a ATP tipo A1). Este último es el proceso limitante para el transporte reverso cuya síntesis está controlada por reguladores de la transcripción génica como el heterodímero LXR/RXR (del inglés Liver X Receptor/Retinoid X Receptor; receptor hepático X/receptor retinoide X) o PPARγ que responden al aumento intracelular de oxisteroles.

Para la incorporación de ese colesterol a las partículas inmaduras de preB-HDL es necesaria la intervención del enzima LCAT (del inglés Lecitin-cholesterol aciltransferasa), activado por la apolipoproteína AI. Progresivamente se genera una partícula ya esférica y de mayor tamaño, la HDL3 (migración electroforética alfa) que contiene además de Apo AI, Apo AII y Apo C (figura 3, paso ④).

Estas partículas siguen recibiendo colesterol y fosfolípidos desde las células, a través de un nuevo canal perteneciente a la familia de las proteínas cassette, el ABCG1 pero también desde lipoproteínas que contienen ApoB gracias a la acción de la PTPL, transformándose en partículas de mayor tamaño, las HDL2 (figura 3, paso ⑤).

De forma poco importante en humanos, las HDL2 siguen aceptando colesterol y adquieren finalmente apolipoproteína E para transformarse en HDL1 (figura 3, paso ⑥).

1.3 Transporte reverso de colesterol: se completa a través de 3 posibles mecanismos:

- Primero, por captación directa hepática de partículas HDL1 mediada por Apo E, de forma semejante a la captación de lipoproteínas ricas en triglicéridos (figura 4, paso ①).
- Una segunda vía que parece mayoritaria en la especie humana y permite al intercambio de colesterol de las HDL2 por triglicéridos de quilomicrones, VLDL y LDL (figura 4, paso ②), gracias a la acción de la CETP (del inglés Cholesteryl Ester Transfer Protein; proteína de transferencia de ésteres de colesterol).
- Por último, el colesterol de las HDL puede ser captado por los receptores SR-BI hepáticos gracias a la interacción con la lipasa hepática (figura 4, paso ③).

1.4 Metabolismo de las HDL: finalmente, esa misma lipasa hepática es la responsable de la deslipidización y remodelado finales de las HDL en el que pierden los triglicéridos recientemente adquiridos y fosfolípidos, disociándose de Apo AI y generando nuevamente partículas de menor tamaño, las HDL3, dispuestas a iniciar un nuevo ciclo de transporte reverso (figura 5).

2. Errores metabólicos

A pesar de la relación inversa entre niveles de cHDL y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, esa relación no siempre se mantiene en los errores del metabolismo de las HDL (innatos o adquiridos) que cursan con aumentos o disminuciones de cHDL (figura 6). El nuevo paradigma respecto al valor antiaterogénico de las HDL contempla no sólo los niveles de cHDL sino el funcionalismo de dichas partículas con demostradas propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, vasodilatadoras y/o antitrombóticas, además de un transporte reverso eficaz.

2.1 Primarios

Trastornos que cursan con descenso del colesterol HDL

- Deficiencia Familiar de LCAT (figura 3): debida a mutaciones en el gen de LCAT, situado en el brazo corto del cromosoma 16. El trastorno provoca disminución de la ac-

Figura 4. Captación hepática de colesterol HDL

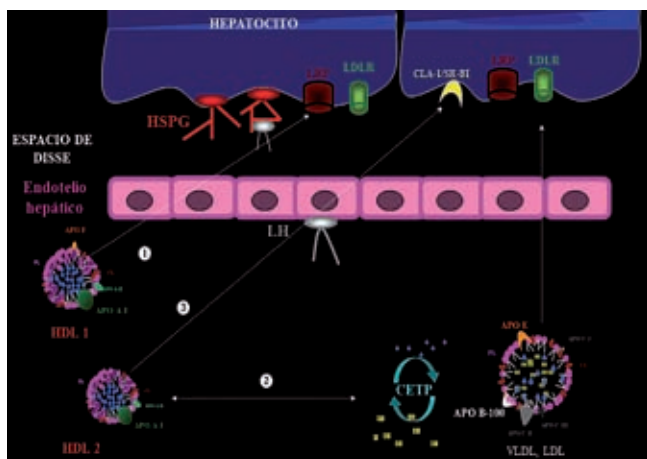
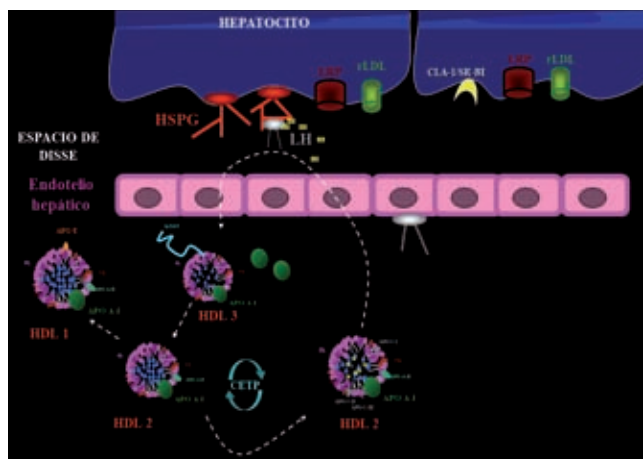


Figura 5. Ciclo metabólico de las HDL



tividad LCAT plasmática aunque en la enfermedad del “ojo de pez” la actividad LCAT plasmática es normal pero la enzima no es capaz de esterificar el colesterol de las partículas HDL. En general los niveles plasmáticos de cHDL son muy bajos (0-10 mg/dL), el cLDL también está bajo, el colesterol total normal o bajo (puede estar ligeramente elevado en el “ojo de pez”) y los triglicéridos elevados de forma moderada (hasta 700 mg/dL). Hay lipoproteína X y descenso de apolipoproteínas AI y AII. Desde un punto de vista clínico es característica la presencia de opacidades corneales (más acusada en el “ojo de pez”), anemia normocítica-normocrómica por insuficiencia medular (células espumosas e histiocitos azul marino) y hemólisis (membranas defectuosas), hepatoesplenomegalia por depósito de colesterol no esterificado y nefropatía con proteinuria e hipertensión arterial (no en el “ojo de pez”) que evoluciona a síndrome nefrótico e insuficiencia renal terminal (causa más frecuente de muerte). A pesar de todo, el riesgo cardiovascular de estos pacientes no parece especialmente elevado, al menos de forma prematura, aunque este aspecto es difícil de dilucidar dada la excepcionalidad del trastorno.

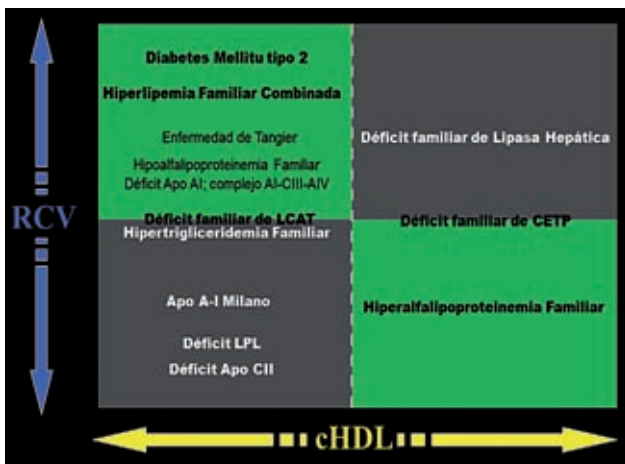
- Enfermedad de Tangier (figura 3): nombre derivado de la isla donde habitaban los primeros casos descritos. Trastorno debido a mutaciones en el gen de la proteína ABCA1 (brazo largo del cromosoma 9) de herencia autosómica recesiva. El eflujo celular de colesterol y su incorporación a las HDL se ve dificultado. Como consecuencia éstas se encuentran pobremente lipidadas y son rápidamente catabolizadas. Los niveles de colesterol total y cLDL-colesterol; chDL suele ser inferior a 10 mg/dL. Así mismo la Apo AI es muy baja. Los afectados presentan amígdalas anaranjadas (depósito de ésteres de colesterol ricos en carotenos), hepatoesplenomegalia, adenopatías, neuropatía periférica e infiltrado corneal difuso. Es frecuente la enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura.
- Portadores sanos de Gaucher: hoy día sabemos que el

locus del gen de la b-glucocerebrosidasa es responsable del 20% de la variación genética de la concentración de cHDL. Los portadores de un alelo mutado (2% de la población) no padecen Gaucher pero sí bajo cHDL pudiendo ser causa frecuente de bajo cHDL familiar.

Trastornos que cursan con aumento del colesterol HDL: considerados como tales cifras superiores al percentil 90 de la población de referencia, eso es cHDL mayor de 60 mg/dL en varones y mayor de 70 mg/dL en mujeres adultas.

- Hiperalfalipoproteinemia Familiar: no causa enfermedad, el riesgo cardiovascular es menor y la longevidad mayor. Alteración de herencia autosómica dominante para la que se han identificados varios loci en los cromosomas 6p, 12q24.31 (mutación en gen que codifica SR-B1) y en el gen de la Apo CIII (mutación Lys58à Glu con menor actividad). Lo más frecuente es una sobreproducción de Apo AI que provoca aumento del cHDL.
- Alteraciones funcionales de la CETP (figuras 4 y 5): causa más frecuente de elevación de CHDL en asiáticos. Suelen deberse a deficiencia familiar de CETP, por mutaciones en gen de la CETP (cromosoma 16q21), muy frecuente en Japón (5-7% de población general) aunque excepcional en Europa. Provoca elevación de cHDL (hasta 6 veces en homocigotos) que son de mayor tamaño, sobre todo HDL1 y HDL2 con mucha Apo AI, IV, C y E. Hay también un ligero aumento de triglicéridos plasmáticos (mayor contenido de triglicéridos y menor colesterol esterificado en VLDL, IDL y LDL), LDL grandes y boyantes con menor cantidad de ApoB. La relación con la enfermedad cardiovascular es controvertida y eso tiene que ver con la interacción gen-gen y gen-ambiente. Aunque en general se considera que ofrece protección a este nivel, en pacientes con hipertrigliceridemia el riesgo cardiovascular podría estar aumentado.
- Deficiencia Familiar de Lipasa Hepática (figura 5): trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones en el cromosoma

Figura 6. Relación entre los niveles de cHDL y el riesgo cardiovascular (RCV) en los trastornos congénitos y adquiridos del metabolismo de las HDL. Nótese que no siempre se mantiene una relación inversa entre ambos.



soma 15q21. La mutación provoca un déficit lipolítico de las partículas VLDL y dificultad para el reconocimiento y aclaramiento plasmático de remanentes de quilomicrones y VLDL (migración de las VLDL). El espectro lipoprotéico puede confundirse con el de una disbetalipoproteinemia apareciendo hipercolesterolemia, aumento de cLDL, de los niveles de ApoB e hipertrigliceridemia si bien a diferencia de ésta, en la deficiencia de lipasa hepática hay además un aumento del cHDL (60-100 mg/dL) a expensas de HDL2. Se considera que el riesgo cardiovascular de quienes lo padecen se encuentra elevado. Pueden aparecer xantomas eruptivos y hay también riesgo de pancreatitis si la hipertrigliceridemia es importante.

2.2 SECUNDARIOS: pueden aparecer de forma aislada o asociados a una dislipemia primaria

- **Diabetes Mellitus tipo 2:** hay descenso de cHDL sobre todo a expensas de partículas HDL2. El exceso de partículas ricas en triglicéridos (VLDL, IDL), característico de la insulinorresistencia y la diabetes, facilita el intercambio de triglicéridos por colesterol entre éstas y las partículas HDL que aumentan de tamaño y contenido en triglicéridos, siendo entonces sustrato fácil de la lipasa hepática que las deslipida dando lugar a HDL de pequeño tamaño y bajo contenido en colesterol.
- **Obesidad:** disminuye el cHDL frecuentemente y de forma independiente a la elevación de los triglicéridos. Puede ser consecuencia tanto a una mayor actividad de lipasa hepática (acelera el metabolismo de las HDL) como a menor actividad LPL (síntesis de HDL menor).
- **Síndrome nefrótico:** aunque el cHDL es normal o sólo ligeramente disminuido hay un desequilibrio entre HDL3 (aumenta) y HDL2 (disminuye).
- **Insuficiencia renal crónica:** suele cursar con bajo cHDL por disminución de la síntesis de apo A1

- **Alcohol:** el consumo moderado aumenta la fracción de HDL3 sin modificar la proporción de HDL2 (antiaterogénica) que sí aumenta en el etilismo crónico. En general, el consumo de alcohol disminuye la transferencia de colesterol de partículas HDL a las VLDL y LDL.

- **Fármacos:**

- Aumentan cHDL: corticoides, estrógenos e inductores de sistemas microsomales (fenitoína, rifampicina, etc)
- Disminuyen cHDL: betabloqueantes, gestágenos y andrógenos

3. Fármacos que actúan sobre el transporte reverso

Dado el valor antiaterogénico de esta ruta, su complejidad y la existencia de posibles dianas terapéuticas, este es un área de la lipidología y la medicina cardiovascular preventiva en constante evolución. Amén del contrastado efecto de nicotínico y fibratos en la promoción de esta ruta y consiguiente elevación de cHDL, son numerosos los fármacos en desarrollo, algunos de ellos en fases avanzadas como los inhibidores de la CETP (dalcetrapib y torcetrapib), por lo que hay esperanzas depositadas en que desde esta perspectiva se puede controlar en mejor medida la morbimortalidad cardiovascular.

Ácido nicotínico: ejerce un efecto sobre esta ruta a distintos niveles (figuras 2 y 3). Así, sabemos que aumenta la producción de Apo A1, actúa sobre receptores nucleares PPAR γ estimulando la expresión de ABC-1 (aumenta el eflujo de colesterol celular) y SR-BI (aumenta el eflujo celular de colesterol y su captación hepática) y que limita el catabolismo precoz de partículas HDL3 inmaduras favoreciendo su transformación en HDL2, reflejo todo ello de un transporte reverso eficaz. El resultado es una elevación importante del cHDL (20-30%). Al actuar también sobre el transporte endógeno de lípidos disminuye la trigliceridemia (20-30%) y el cLDL (15%). Además, es el único hipolipemiente comercializado que disminuye la lipoproteína (a). Administrado como monoterapia a pacientes en prevención secundaria (ensayo Coronary Drug Project) redujo el infarto agudo de miocardio no fatal y, en el estudio de extensión a 15 años, la mortalidad global. Asociado a otros hipolipemiantes (estatinas, resinas y/o fibratos) ha demostrado beneficios en todo el "continuum vascular": efecto aditivo en el control lipídico, estabilización y/o regresión de lesiones ateroscleróticas (carotídeas y coronarias) y disminución de morbimortalidad cardiovascular. A pesar de tales beneficios, su uso ha quedado limitado por la frecuencia de las reacciones adversas de escasa gravedad pero que han limitado el cumplimiento terapéutico. En este sentido son frecuentes la vasodilatación cutánea con rubefacción facial (efecto más frecuente y característico), prurito, náuseas, dolor abdominal (contraindicado en úlcera péptica) y/o dia-

rea. El ácido nicotínico puede además elevar ligeramente las transaminasas, el ácido úrico y la glucemia aunque la trascendencia clínica de este último efecto es limitada. Durante décadas, la búsqueda de formulaciones mejor toleradas ha sido una constante. Así, desde la originaria presentación cristalina (50-90% de rubefacción cutánea), pasamos por el nicotínico de liberación sostenida (mejor tolerada pero hepatotóxica a dosis mayores de 1 gramo/día) hasta llegar a nicotínico de liberación extendida (comercializado en USA) y la formulación más reciente y mejor tolerada, nicotínico de liberación extendida-laropiprant (comercializado en Europa) con un descenso del 75% en los episodios de rubor facial respecto a la forma cristalina. Y es que el mismo receptor que media el efecto terapéutico de nicotínico está implicado en la activación de macrófagos dérmicos con liberación de prostaglandinas, sobre todo prostaglandina D₂, que a través de los receptores DP1 provoca la vasodilatación cutánea. Laropiprant bloquea selectivamente los receptores DP1 a nivel cutáneo y reduce este efecto secundario sin modificar el efecto terapéutico de nicotínico.

Fibratos: gemfibrozilo, fenofibrato y bezafibrato. Actúan sobre el transporte reverso actuando como agonistas de los receptores PPAR α (figura 2). Así, estimulan la síntesis de Apo AI y AII, inducen la expresión de los SR-BI y ABC-1 y reducen la actividad de la CETP. Todo ello facilita el eflujo de colesterol celular y el transporte reverso de colesterol, aumentando ligeramente el cHDL (5-15%). Actuando a otro nivel reducen la trigliceridemia entre un 20-50% (efecto principal), pero apenas bajan el cLDL (5-10%) o incluso lo pueden aumentar.

Glitazonas: sólo disponemos de pioglitazona, tras la suspensión de la comercialización de rosiglitazona en Europa (2010) por incrementar el riesgo cardiovascular. A través de su activación de los PPAR γ (figura 2), modulan la expresión de genes sensibles a insulina implicados en el control de la glucemia y el metabolismo lipídico en tejidos muscular, adiposo y hepático. La pioglitazona (antidiabético) no se utiliza como fármaco para el control lipídico pero ha demostrado beneficios en ese sentido. En el ensayo PERISCOPE sobre diabéticos con coronariopatía, la administración de pioglitazona (15-45 mg/día) durante 18 meses, comparado con glimepirida (1-4 mg/día), se acompañó de una elevación del cHDL de un 6,6%, un descenso de triglicéridos de un 20% -no modificó cLDL- y una regresión del volumen de ateroma coronario medido por ecografía intravascular; el exceso de fracturas (3%) en este grupo de pacientes fue el problema de seguridad más relevante. Un análisis post-hoc de este estudio ha relacionado el beneficio antiaterosclerótico de pioglitazona con el cambio en el perfil lipídico. Con anterioridad, en el ensayo PROACTIVE, pioglitazona había reducido un 10% la incidencia de episodios cardiovasculares, aunque de forma no estadísticamente significativa.

Estrógenos: estimulan la síntesis de Apo AI e inhiben la lipasa hepática por lo que elevan el cHDL hasta un 5-15% aunque no tienen indicación en este sentido. Pueden aumentar además el riesgo cardiovascular en la mujer postmenopáusica.

Fármacos en desarrollo.

- Inhibidores de la CETP: Torcetrapib, Dalcetrapib y Anacetrapib. La inhibición de la CETP es una diana terapéutica de entrada muy atractiva (figuras 4 y 5) pues al impedir la transferencia de ésteres de colesterol desde partículas HDL a otras ricas en triglicéridos o LDL, el cHDL debería aumentar. Se espera con esta estrategia que la morbimortalidad cardiovascular de origen aterosclerótico disminuya, aunque desconocemos si el transporte reverso y/o las propiedades antiateroscleróticas de las HDL mejoran con esta estrategia hay que demostrarlo
- Torcetrapib: en estudios en fase II demostró no sólo aumentar el cHDL (70-90%) sino también reducir el cLDL (20-40%). A pesar de ello, en estudios más avanzados no fue capaz de demostrar un beneficio respecto a placebo en términos de ralentizar la progresión y/o favorecer la regresión de la aterosclerosis coronaria (ILLUSTRATE) ni carotídea (RADIANCE). Por último, su desarrollo fue parado en 2006 tras la finalización precoz del ensayo ILLUMINATE al detectarse un inesperado exceso de episodios cardiovasculares y mortalidad (60%) en el grupo de pacientes tratados con torcetrapib, problema que se relacionó con producción de hipercortisolismo, activación del sistema renina-angiotensiva-aldosterona y efecto hipertensivo con aumento de la presión arterial sistólica en unos 5 mmHg.
- Dalcetrapib: desarrollado por Roche, ha demostrado propiedades antiateroscleróticas en experimentación animal. En humanos (ensayos en fase II) a dosis de 600 a 900 mg/día y respecto a placebo, aumentó el cHDL en torno a un 30% y los niveles de APO AI sobre un 15%, con descensos de la trigliceridemia de otro 15%, mostrando un buen perfil de tolerancia y sin problemas de seguridad pues no activó la expresión de genes del sistema renina-angiotensina-aldosterona ni elevó la presión arterial respecto. Todo ello ha propiciado el desarrollo de ensayos clínicos en fase III, actualmente en marcha, que evaluarán el beneficio de la administración de 600mg diarios sobre la función endotelial (dal-VESSEL), control de la aterosclerosis coronaria (dal-PLAQUE) y reducción de la morbimortalidad cardiovascular (dal-OUTCOMES).
- Anacetrapib: el último en desarrollarse, ha demostrado en estudios fase I aumento del cHDL mayor del 120% y descensos de cLDL superiores al 30%. Recientemente se han publicado los datos del estudio fase III DEFINE sobre 1623 pacientes con enfermedad cardiovascular o equivalentes que estaban tratados con estatinas y tenían cLDL en objetivo (< 100 mg/dL) pero cHDL inferior a 60 mg/dL. Tras 24 semanas de tratamiento con 100 mg diarios de

- anacetrapib hubo un cambio importante en el perfil lipídico respecto a placebo: aumentos de un 138% de cHDL y un 45% de apo A-I, con descensos de un 40% de cLDL, un 21% de Apo B, un 32% de colesterol no HDL y un 36% de lipoproteína (a). El análisis de seguridad tras 76 semanas de tratamiento mostró una tasa de reacciones adversas similar a placebo, sin cambios en la presión arterial ni exceso de episodios cardiovasculares, por lo que Merck ha anunciado la puesta en marcha de ensayos a gran escala para evaluación de beneficios en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.
- Nuevos agonistas PPAR: agonistas PPAR α (fibratos) y PPAR γ (pioglitazona) modifican de forma favorable y en mayor o menor intensidad el perfil lipídico. No extraña, por tanto, que estos receptores nucleares sean objeto de continua investigación como dianas terapéuticas, habiéndose desarrollado fármacos que comparten agonismo por varios de sus subtipos (α , δ , γ)
 - LY518674: agonista PPAR α 300 veces más selectivo (respecto a activación PPAR γ) y 3.000 veces más potente que fenofibrato, desarrollado por Lilly hasta 2 estudios en fase II. En el primero de ellos, realizado en pacientes con dislipemia aterogénica, el fármaco mostró reducción de trigliceridemia (30%) y ascenso de cHDL (15%) similar a fenofibrato pero, con un mayor aumento de cLDL (15% frente a 2%). En el segundo estudio, realizado en pacientes con hipercolesterolemia a tratamiento con atorvastatina (10 o 40 mg/), el fármaco redujo la trigliceridemia (20-40%) y aumentó el cHDL (10%) pero no modificó el nivel de cLDL respecto a placebo. Además de fracaso en cuanto a eficacia, hubo un indeseable aumento de creatinina plasmática de un 20%. Por todo ello, su desarrollo fue parado en 2007.
 - GFT 505: agonista dual PPAR α/δ investigado por GENFIT, 100 veces más potente como agonista PPAR α que fenofibrato. En el momento actual ha completado la fase IIa con dos estudios, uno en pacientes con dislipemia aterogénica y otro en sujetos con prediabetes. En ambos ensayos, a la dosis de 80 mg diarios tras 28 días de tratamiento, demostró respecto a placebo y de forma significativa descensos en la trigliceridemia (25%) y cLDL (11%) y, aumentos de cHDL (9%) con disminución de marcadores de inflamación. En el último de los estudios, además, hubo una reducción significativa respecto a placebo de la glucemia plasmática en ayunas (5%), insulinemia basal (25%) y HOMA insulinoresistencia (31%). Todo ello se ha alcanzado con un perfil de tolerancia y reacciones adversas similar a placebo por lo que la compañía ha decidido continuar su desarrollo con estudios en fase III.
 - Agonistas PPAR α/γ : dirigidos específicamente a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Muraglitazar, Tesaglitazar y Aleglitazar.
 - Muraglitazar: investigado por Bristol-Myers Squibb fue abandonado en 2006 tras comprobarse que aunque mejoraba el perfil lipídico respecto a placebo o pioglitazona, aumentaba la morbimortalidad cardiovascular.
 - Tesaglitazar: también abandonado en 2006, en este caso por entender la compañía que lo desarrollaba (Astra Zeneca), que no aportaba beneficios adicionales sobre terapias existentes.
 - Aleglitazar: desarrollado por Hoffmann-La Roche. En un ensayo en fase 2 (SYNCHRONY) sobre diabéticos tipo 2 redujo respecto a placebo y de forma dosis dependiente (50, 150, 300, 600 mcg/día) la hemoglobina A1C de un 0,36 a un 1,35%, aunque el máximo cambio sobre el perfil lipídico - descenso de trigliceridemia un 43% y aumento de cHDL un 20% - se produjo a la dosis de 150 mcg. Esa dosis ha sido la elegida para un ensayo en fase III que pretende testar si esos beneficios se traducen en una reducción de la morbimortalidad cardiovascular de diabéticos tipo 2 que ya han sufrido un accidente cardiovascular. Hasta la fecha, la aparición de edemas ha sido el efecto secundario más relevante, sin aumento significativo de insuficiencia cardíaca.
 - Inhibidores de SR-BI: KC706, un inhibidor oral de la proteína cinasa p38 activada por mitógeno, a las dosis de 150 o 300 mg/día aumenta el cHDL un 50-60% y la Apo A-I y el tamaño de las HDL, en pacientes con dislipemia
 - Agonistas LXR (figura 3): aumentan el transporte reverso desde macrófagos estimulando la síntesis de ABCA1 y, favorecen su excreción biliar al aumentar la expresión de los transportadores ABCG5 y G8 a nivel hepático. Algunos agonistas sintéticos no esteroideos (T0901317 y GW3965) han sido estudiados en modelos animales experimentales demostrando aumentos de cHDL y propiedades antiateroscleróticas pero con dos efectos secundarios inquietantes, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática, por lo que la investigación no se ha extendido a humanos. Un nuevo y prometedor agonista esteroideo, el DMHCA (N,N-dimethyl-3 β -hydroxycholeamide), ha exhibido propiedades antiaterogénicas en ratones transgénicos Apo E deficientes, sin causar los efectos secundarios anteriormente mencionados.
 - Apo AI miméticos (APP018 o D-4F): investigado inicialmente por Bruin Pharma (Los Angeles) en la actualidad está siendo desarrollado por Novartis. Se trata de una estructura peptídica dextrógira de 18 aminoácidos y 4 residuos de fenilalanina, similar a la Apo AI pero resistente a enzimas digestivos por lo que puede administrarse por vía oral. Su efecto antiaterogénico, demostrado en modelos animales y en experimentación in vitro, parece residir en su capacidad para secuestrar lípidos oxidados y favorecer el transporte reverso a través de ABCA1, pues no modifica

el perfil lipídico. En estudios en humanos (fase II) su administración mejoró las propiedades antioxidantes de las HDL.

- HDL miméticos: estructuras similares a las partículas HDL "naturales" pero con propiedades funcionales mejoradas a priori. Se obtienen por medio de tecnología avanzada, deben administrarse por vía endovenosa y su coste es muy elevado.
- Apolipoproteína AI Milano recombinante (ETC-216, ahora MDCO-216): basándose en la evidencia de que sujetos mutados naturalmente tienen una baja incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, se ha obtenido por ingeniería genética Apo AI Milano que, combinada con fosfolípidos, puede ser administrada por vía endovenosa. En modelos animales ha mejorado el eflujo celular de colesterol y ha reducido la expresión de marcadores de vulnerabilidad de la placa además de reducir su tamaño. En un pequeño ensayo en 57 pacientes que habían sufrido un evento coronario agudo su administración en 5 dosis (1 semanal) se acompañó de una reducción del volumen de ateroma coronario evaluado por ecografía intravascular.
- HDL reconstituida (CSL 111): está compuesta por apolipoproteína AI de plasma humano combinada con fosfatidilcolina de soja. En el estudio ERASE su administración semanal en 4 dosis de 40 mg/Kg de peso (la dosis de 80 mg/Kg de peso se suspendió por hepatotoxicidad) se acompañó de reducciones no significativas en el cambio porcentual del volumen de la placa de ateroma y en el cambio del valor absoluto del volumen de placa medida por IVUS en comparación con el placebo (mejoró significativamente el índice de placa y la puntuación del baremo de angiografía coronaria cuantitativa). La hipertransaminasemia ligera fue el efecto adverso más relevante.
- Estimulantes de la síntesis de Apo AI: RVX-208 es el primer estimulante de la síntesis de Apo AI de administración oral, desarrollado por Resverlogix. En ratones ApoE deficientes redujo el tamaño de la placa aterosclerótica aór-

tica. En el estudio ASSERT, su administración durante 12 semanas en pacientes con enfermedad coronaria estable ya tratados con estatinas aumentó de forma dosis dependiente el cHDL (3-8%), el tamaño de las partículas HDL y los niveles de Apo AI, aunque éstos últimos de manera no estadísticamente significativa. Nuevamente, la hipertransaminasemia fue el efecto adverso más frecuente (10%).

Bibliografía recomendada

1. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. ILLUMINATE investigators. Effects of Torcetrapib in Patients at high risk for Coronary Events. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2109-2122.
2. Brunzell JD, Deeb SS (2001) Familial lipoprotein lipase deficiency, apo CII deficiency and hepatic lipase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8 ed. McGraw-Hill, NY, pp 2789-816.
3. Charbonnel B. PPAR-alpha and PPAR-gamma agonists for type 2 diabetes. *Lancet.* 2009;374:96-98.
4. Cho KH. Biomedical implications of high-density lipoprotein: its composition, structure, functions and clinical implications. *BMB reports.* 2009; 42: 393-400
5. Davignon J, Dufour R. Atlas de investigación y diagnóstico. Hiperlipidemias primarias, Clinical Publishing, Oxford, Ed. española 2009.
6. Civeira F, Mateo-Gallego R, Burillo E, Cenarro A. Jornada sobre HDL. La elevación del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad: perspectiva futura. La CETP como diana terapéutica. *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22 (supl 1): 44-48
7. Getz GS, Wool GD, Reardon CA. Apoprotein A-I mimetic peptides and their potential antiatherogenic mechanisms of action. *Curr Opin Lipidol.* 2009; 20: 171-5.
8. Guyton JR. Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy, and safety. *Curr Opin Lipidol.* 2007; 18: 415-420.
9. Kratzer A, Buchebner M, Pfeifer T, Becker TM, Uray G, Miyazaki SM, et al. Synthetic LXR agonist attenuates plaque formation in apoE-/- mice without inducing liver steatosis and hypertriglyceridemia. *J Lipid Res.* 2009; 50: 312-326.
10. Marcel YL, Ouimet M, Wang MD. Regulation of cholesterol efflux from macrophages. *Curr Opin Lipidol.* 2008; 19: 455-461.
11. Masson D, Koseki M, Ishibashi M, Larson CJ, Miller SG, King BD, et al. Increased HDL cholesterol and apoA-I in humans and mice treated with a novel SR-BI inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 2054-2060.
12. Nissen S, Tsunoda T, Tuzcu E, Schoenhagen P, Cooper C, Yasin M, et al. Effect of recombinant Apo A-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 2292-2300.
13. Rader DJ, Alexander ET, Weibel GL, Billheimer J, Rothblat GH. The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2009; 50: S189-194.
14. Sing JM, Shishehborg MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target. A systematic review. *JAMA.* 2007; 298: 786-798.
15. X. Pintó. Jornada sobre HDL. Fármacos establecidos para elevar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad: ¿puede haber diferencias en los mecanismos y en los beneficios? *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22 (supl 1): 35-39
16. Zannis VI, Chroni A, Krieger M. Role of apo A-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *J Mol Med.* 2006; 84: 276-94.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Janumet 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada comprimido contiene 50 mg de sitagliptina (como fosfato monohidratado) y 1000 mg de metformina clorhidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1 **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido recubierto con película (comprimido) Comprimido recubierto con película, forma ovalada, de color rojo y con la inscripción "577" en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Janumet está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. Janumet está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y una sulfonilurea. Janumet está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR γ) (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ . Janumet también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado. **4.2 Posología y forma de administración** Posología La dosis del tratamiento antihiper glucémico con Janumet debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina. Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual de Janumet consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente. Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, Janumet debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando. Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea La dosis de Janumet consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Janumet se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR γ La dosis de Janumet consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina La dosis de Janumet consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando Janumet se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). Para las diferentes dosis de metformina, Janumet está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina clorhidrato o junto con 1.000 mg de metformina clorhidrato. Todos los pacientes deben continuar con su dieta con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida en energía. Poblaciones especiales Insuficiencia renal No debe usarse Janumet en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) (ver secciones 4.3 y 4.4). Insuficiencia hepática No debe usarse Janumet en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 5.2 de la ficha técnica extensa). Pacientes de edad avanzada Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, Janumet debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos (ver secciones 4.3 y 4.4). Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de sitagliptina en pacientes > 75 años, por lo que se recomienda precaución. Población pediátrica Janumet no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en esta población. Forma de administración Janumet debe administrarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina. **4.3 Contraindicaciones** Janumet está contraindicado en pacientes con: - Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes (ver secciones 4.4 y 4.8); - Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético, - Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) (ver sección 4.4); - Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como: - Deshidratación, - Infección grave, - Shock, - Administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver sección 4.4); - Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como: - Insuficiencia cardíaca o respiratoria, - Infarto de miocardio reciente, - Shock; - Insuficiencia hepática; - Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo; - Lactancia. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** General Janumet no debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 y no debe utilizarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Acidosis láctica La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave (alta mortalidad en ausencia de tratamiento rápido), que puede producirse debido a la acumulación de metformina. Los casos notificados de acidosis láctica en pacientes que recibían metformina se han producido fundamentalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis diabética puede y debe reducirse valorando también otros factores de riesgo asociados como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática y cualquier problema asociado a hipoxia. Diagnóstico La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son disminución del pH sanguíneo, niveles de lactato plasmático por encima de 5 mmol/l y aumento del hato aniónico y el cociente lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, debe suspenderse el tratamiento con el medicamento y debe hospitalizarse al paciente inmediatamente (ver sección 4.9). Función renal Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan fundamentalmente por el riñón. La acidosis láctica relacionada con la metformina aumenta con el grado de deterioro de la función renal y por tanto, deben determinarse periódicamente las concentraciones de creatinina sérica. - Al menos una vez al año en pacientes con función renal normal - Al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles de creatinina sérica en el límite superior de la normalidad o por encima de él y en pacientes ancianos. La disminución de la función renal en pacientes ancianos es frecuente y asintomática. Debe tenerse precaución especial en situaciones en las que la función renal podría deteriorarse, por ejemplo, al iniciar el tratamiento antihipertensivo o diurético o cuando se comienza tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Hipoglucemia Los pacientes que reciben Janumet en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina. Reacciones de hipersensibilidad Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina en informes post-comercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y reacciones cutáneas exfoliativas, como el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, suspenda el tratamiento con Janumet, valore las posibles causas del acontecimiento e instaure un tratamiento alternativo para la diabetes (ver sección 4.8). Cirugía Como Janumet contiene metformina clorhidrato, el tratamiento debe suspenderse 48 horas antes de una cirugía electiva con anestesia general, espinal o epidural. No debe reanudarse el tratamiento con Janumet antes de que hayan pasado 48 horas desde la cirugía y sólo después de reevaluar la función renal y comprobar que es normal. Administración de agentes de contraste yodados La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal, que se ha asociado a acidosis láctica en pacientes en tratamiento con metformina. Por tanto, Janumet debe suspenderse antes de o en el momento de la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después de la prueba y sólo después de reevaluar la función renal y comprobar que es normal (ver sección 4.5). Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Janumet que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) debe evaluarse rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento con Janumet debe interrumpirse inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2. No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de Janumet con otros medicamentos; sin embargo, si se han realizado dichos estudios con los principios activos de Janumet individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado. Hay aumento del riesgo de acidosis láctica en la intoxicación alcohólica aguda (especialmente en el caso de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina de Janumet (ver sección 4.4). Debe evitarse el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol. Los agentes catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p. ej., cimetidina) pueden interactuar con la metformina compitiendo por sistemas comunes de transporte tubular renal. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada a dosis de 400 mg dos veces al día, aumentó la exposición sistémica a la metformina (AUC) en un 50 % y la C_{max} en un 81 %. Por tanto, cuando se administren conjuntamente agentes catiónicos que se eliminen por secreción tubular renal deben considerarse la realización de una monitorización estrecha del control glucémico, un ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético. La administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal, con la consecuente acumulación de metformina y riesgo de padecer acidosis láctica. Por tanto, el tratamiento con Janumet debe suspenderse antes de la prueba o en el momento de realizar la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después de la misma y sólo después de reevaluar la función renal y comprobar que es normal (ver sección 4.4). Combinaciones que requieren precauciones de uso Los glucocorticoides (administrados por tanto vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Debe informarse al paciente y debe realizarse una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiper glucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos. Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiper glucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo. Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo. Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la C_{max} de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no serían de esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P. Los estudios *in vitro* indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico. Los estudios de transporte *in vitro* demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración simultánea de inhibidores de OAT3. Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos Los datos *in vitro* sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas *in vivo* de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de la digoxina y podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*. Digoxina: La sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de la digoxina. Después de la administración conjunta de 0,25 mg de digoxina junto con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de la digoxina aumentó una media de 11 % y la C_{max} plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar de la dosis de digoxina. Sin embargo, debe monitorizarse a los pacientes con riesgo de toxicidad por la digoxina cuando se administren simultáneamente sitagliptina y digoxina para evitar la posibilidad de interacción. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** No existen datos adecuados sobre la utilización de sitagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva con dosis altas de sitagliptina (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa). Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no se asocia con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios en animales muestran efectos dañinos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver también sección 5.3). Janumet no debe utilizarse durante el embarazo. Si la paciente desea quedarse embarazada o si se produce un embarazo, el tratamiento con Janumet debe interrumpirse y cambiarse lo antes posible a un tratamiento con insulina. No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con los principios activos combinados de Janumet. En estudios realizados con los principios activos individualmente, tanto la sitagliptina como la metformina se excretan en el leche de ratas lactantes. La metformina se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Se desconoce si la sitagliptina se excreta en el leche materna humana. Por tanto, no debe usarse Janumet en mujeres que se encuentren en período de lactancia (ver sección 4.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Janumet sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado mareos y somnolencia con la utilización de sitagliptina. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa Janumet en combinación con sulfonilureas o con insulina. **4.8 Reacciones adversas** No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Janumet, pero se ha demostrado la bioequivalencia de Janumet con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (ver sección 5.2 de la ficha técnica extensa). Sitagliptina y metformina A continuación se enumeran las reacciones adversas consideradas como relacionadas con el fármaco y comunicadas en exceso respecto al placebo (>0,2 % y diferencia >1 paciente) y en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina en estudios a doble ciego, por término preferido del MedDRA por la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a < 1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a < 1/100); raras ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). **Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo** En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con metformina o metformina y un agonista PPAR γ , las tasas de hipoglucemia comunicadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en los pacientes que tomaban placebo. ¹ Observado en un análisis de 54 semanas ² En este estudio de 24 semanas controlado con placebo, de sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento de metformina establecido, la incidencia de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina junto con metformina en comparación con el tratamiento con placebo junto con metformina fueron del 9,3 % y el 10,1 %, respectivamente. En un estudio adicional de 1 año de sitagliptina 100 mg una vez al día junto con el tratamiento de metformina establecido, la incidencia de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina añadida a metformina en comparación con el tratamiento con una sulfonilurea añadida a metformina continuada fue del 14,5 % y el 30,3 %, respectivamente. En los estudios agrupados de hasta 1 año de duración comparando sitagliptina añadida al tratamiento de metformina establecido con una sulfonilurea añadida al tratamiento de metformina establecido, las reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco comunicadas en los pacientes tratados con sitagliptina 100 mg

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa por régimen de tratamiento			
	Sitagliptina con Metformina ¹	Sitagliptina con Metformina y una Sulfonilurea ²	Sitagliptina con Metformina y un agonista PPAR γ (rosiglitazona) ³	Sitagliptina con Metformina e insulina ⁴
Tiempo de seguimiento	semana 24	semana 24	semana 18	semana 24
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
hipoglucemia*		Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
dolor de cabeza			Frecuentes	Poco frecuentes
somnolencia	Poco frecuentes			
Trastornos gastrointestinales				
diarrea	Poco frecuentes		Frecuentes	
náuseas	Frecuentes			
estreñimiento		Frecuentes		
dolor abdominal superior	Poco frecuentes			
vómitos			Frecuentes	
sequedad de boca				Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
edema periférico			Frecuentes ¹	
Exploraciones complementarias				
disminución de la glucemia	Poco frecuentes			

semanas controlado con placebo, donde se administró 100 mg de sitagliptina una vez al día añadido a la terapia con insulina y metformina, la incidencia de reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina en combinación con insulina/metformina en comparación con los tratados con placebo en combinación con insulina/metformina fue del 16,2% y 9,0% respectivamente. En un estudio de 24 semanas con un tratamiento combinado inicial con sitagliptina y metformina administrado dos veces al día (sitagliptina/metformina 50 mg/500 mg o 50 mg/1.000 mg), la incidencia global de reacciones adversas consideradas como relacionadas con el tratamiento en los pacientes tratados con sitagliptina y metformina en comparación con los pacientes tratados con placebo fue del 14,0% y el 9,7%, respectivamente. La incidencia global de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue comparable a la que muestra la metformina en monoterapia (14,0% en cada caso) y mayor que con sitagliptina en monoterapia (6,7%) y las diferencias relativas respecto a las obtenidas con sitagliptina en monoterapia se debieron fundamentalmente a reacciones adversas gastrointestinales. **Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación a dosis fijas Sitagliptina** En los ensayos de hasta 24 semanas de duración en los que se administró 100 mg de sitagliptina en monoterapia una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco notificadas en los pacientes tratados con sitagliptina en exceso respecto a la de los pacientes que recibieron placebo (>0,2% y diferencia >1 paciente) fueron cefalea, hipoglucemia, estreñimiento y mareos. Además de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco descritas antes, los acontecimientos adversos (notificados independientemente de su relación causal con la medicación) que se produjeron en al menos el 5% o con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Otros acontecimientos adversos que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5%, pero que ocurrieron en los pacientes tratados con sitagliptina con una incidencia > 0,5% respecto a las ocurridas en el grupo control) fueron artrosis y dolor en la extremidad. En los ensayos clínicos, se observó un pequeño aumento del recuento de leucocitos (LEU) (diferencia de aproximadamente 200 células/microlitro en los LEU respecto a placebo; nivel basal medio de LEU de aproximadamente 6.600 células/microlitro) debido a un aumento de los neutrófilos. Esta observación se detectó en la mayoría de los ensayos clínicos, aunque no en todos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante. Durante el tratamiento con sitagliptina no se observaron cambios clínicamente significativos en las constantes vitales ni en los ECG (incluido el intervalo QTc). Datos post-comercialización Durante la experiencia post-comercialización de Janumet o de sitagliptina, que es uno de los principios activos de Janumet, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales (frecuencia desconocida): reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción, urticaria, vasculitis cutánea y problemas exfoliativos cutáneos como el síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4); pancreatitis; insuficiencia renal, incluyendo fallo renal agudo (requiriendo diálisis en ocasiones). **Metformina** Datos de ensayos clínicos y datos post-comercialización La Tabla 2 presenta las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE. **Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas de metformina identificadas de datos de ensayos clínicos y de post-comercialización** ^a El tratamiento a largo plazo con metformina se ha relacionado con una reducción de la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit clínicamente significativo de vitamina B12 (p. ej., anemia megaloblástica). ^b Los síntomas digestivos como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y falta de apetito se producen generalmente al inicio del tratamiento y, en la mayoría de los casos, se resuelven espontáneamente. **4.9 Sobredosis** No se dispone de datos de sobredosis con Janumet. Durante ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, las dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina generalmente se toleraron bien. En uno de los ensayos clínicos, se observaron aumentos mínimos del QTc, no considerados clínicamente relevantes, con una dosis de 800 mg de sitagliptina. No se dispone de experiencia de tratamiento en ensayos clínicos con dosis superiores a 800 mg. En ensayos a dosis múltiples fase I, no se observaron reacciones adversas clínicas relacionadas con la dosis con la administración de sitagliptina a dosis de hasta 600 mg al día durante periodos de hasta 10 días y 400 mg al día durante periodos de hasta 28 días. Una sobredosis elevada de metformina (o riesgos coexistentes de acidosis láctica) puede producir acidosis láctica, que se considera una emergencia médica y debe tratarse en el hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis. La sitagliptina es modestamente dializable. En ensayos clínicos, aproximadamente el 13,5% de la dosis se eliminó durante una sesión de hemodiálisis de duración de 3 a 4 horas. Puede valorarse la necesidad de realizar una hemodiálisis prolongada si se considera clínicamente adecuado. Se desconoce si la sitagliptina es dializable por diálisis peritoneal. En caso de que se produzca una sobredosis, es razonable emplear las medidas de apoyo habituales, p. ej., eliminar el material no absorbido del tubo digestivo, emplear monitorización clínica (incluyendo la obtención de un electrocardiograma) e instaurar tratamiento de apoyo si es necesario. **5. DATOS FARMACÉUTICOS 5.1 Lista de excipientes Núcleo del comprimido:** Celulosa microcristalina (E460) Povidona K29/32 (E1201) Laurilsulfato sódico Estearil fumarato sódico **Cubierta pelicular:** Alcohol polivinílico Macrogol 3350 Talco (E553b) Dióxido de titanio (E171) Óxido de hierro rojo (E172) Óxido de hierro negro (E172) **5.2 Incompatibilidades** No procede. **5.3 Período de validez** 24 meses. **5.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 30°C. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** Blister opacos (PVC/PE/PVDC y aluminio). Envases de 14, 28, 56, 112, 168, 196 comprimidos, envase múltiple conteniendo 196 (2 cajas de 98) comprimidos. Envase de 50 comprimidos en blister precortado unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **5.6 Precauciones especiales de eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido **7. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/08/455/008 EU/1/08/455/009 EU/1/08/455/010 EU/1/08/455/011 EU/1/08/455/012 EU/1/08/455/013 EU/1/08/455/014 EU/1/08/455/016 **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 16 de julio de 2008.9. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 08 de agosto de 2010. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://ema.europa.eu> **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación reducida. Janumet 56 comprimidos: 58,84 Euros (PVP); 61,19 Euros (PVP IVA).

que se produjeron en exceso respecto a la de los pacientes que recibieron la sulfonilurea (>0,2% y diferencia >1 paciente) fueron los siguientes: anorexia (trastornos del metabolismo y la nutrición; poco frecuentes) y disminución del peso (pruebas complementarias; poco frecuentes). ² En este ensayo de 24 semanas controlado con placebo, se estudió la administración de 100 mg de sitagliptina una vez al día añadida al tratamiento combinado de glicemipirida y metformina establecido, la incidencia global de reacciones adversas consideradas relacionadas con el fármaco en los pacientes tratados con sitagliptina añadida al tratamiento de glicemipirida y metformina establecido fue del 18,1% en comparación con el 7,1% obtenido con el tratamiento de placebo añadido al tratamiento de glicemipirida y metformina establecido. ³ En este ensayo se administraron 100 mg de sitagliptina una vez al día en combinación con rosiglitazona y metformina de forma continuada durante 54 semanas. La incidencia de reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco fue el 15,3% en pacientes tratados con sitagliptina en combinación y el 10,9% en pacientes tratados con placebo en combinación. Otras reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el fármaco notificadas en el análisis de 54 semanas (definidas como frecuentes) en pacientes tratados con sitagliptina en combinación con una frecuencia mayor (> 0,2% y una diferencia > 1 paciente) a la de los pacientes tratados con placebo en combinación fueron: dolor de cabeza, tos, vómitos, hipoglucemia, infección de la piel producida por hongos e infección respiratoria. ⁴ En este ensayo de 24

Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
acidosis láctica	Muy raras
déficit de vitamina B12 ^a	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	
gusto metálico	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
síntomas gastrointestinales ^b	Muy frecuentes
Trastornos hepatobiliares	
trastornos de la función hepática, hepatitis	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
urticaria, eritema, prurito	Muy raras



Janumet
(sitagliptina/metformina)

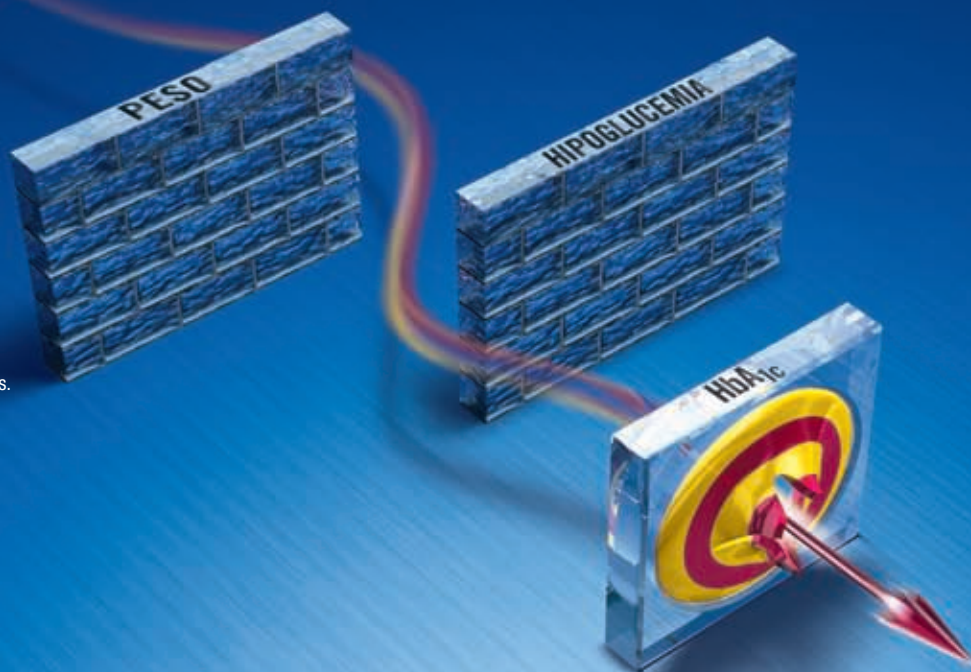
Cambiando el rumbo hacia el control de la glucosa



Janumet®

(sitagliptina/metformina)

Cambiando el rumbo hacia el control de la glucosa



La ilustración es una interpretación artística.
No necesariamente representa los efectos clínicos.

Antes de prescribir JANUMET®, por favor consulte la ficha técnica de este producto.

 **MSD CARDIOMETABÓLICO**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 · 28027 Madrid. www.msd.es
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ, EE.UU. Todos los derechos reservados.
02-2013-JMT-2008-E-3570-J (Reval 4) (Creado: Febrero 2011)

univadis®
un servicio de  MSD