

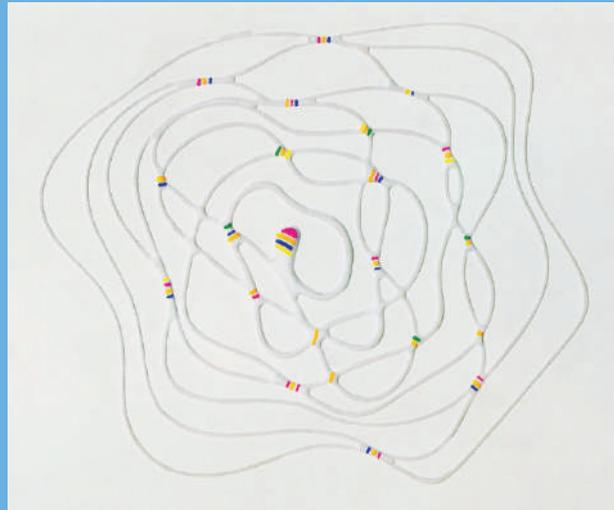
Colección

# Acontecimientos Terapéuticos

Serie

# Tratamiento Hipolipemiante (I)

## Niacina



Victor D. Megarinos. «Finito infinito», técnica mixta, 1989.

### La Terapia Combinada con Estatinas y Niacina Retrasa la Progresión de la Aterosclerosis

Walter Reed Army Medical Center, Washington, EE.UU. P g. 3

### El Agregado de Niacina Aumenta los Beneficios Obtenidos con el Tratamiento con Estatinas

Walter Reed Army Medical Center, Washington, EE.UU. P g. 6

### El Tratamiento Hipolipemiante Intensivo Disminuye la Progresión de la Enfermedad Coronaria

University of Washington School of Medicine, Seattle, EE.UU. P g. 9

### Advierten sobre los Efectos Antagónicos de la Combinación de Hipolipemiantes y Antioxidantes en la Enfermedad Coronaria

University of Washington School of Medicine, Seattle, EE.UU. P g. 11



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# NIASPAN® promueve la regresión de la aterosclerosis<sup>1</sup>



En pacientes con historia de enfermedad coronaria e hipercolesterolemia, NIASPAN® en combinación con una terapia reductora de LDL está indicado para promover la regresión de la enfermedad aterosclerosa<sup>1-3</sup>

**N** N I A S P A N ®  
ácido nicotínico tabletas de liberación prolongada

Elevando expectativas en prevención cardiovascular<sup>4</sup>



**Referencias:**

1. NIASPAN® Información para prescribir. 2. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3\*. Curr Med Res Opin 2006;22(11):2243-2250. 3. Brown BG, Zhao X, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001;345(22):1583-1592. 4. Guyton JR. Niacin in cardiovascular prevention. Current Opinion in Lipidology. 2007; 18: 415-420.

# NIASPAN® promueve la regresión de la aterosclerosis<sup>1</sup>



En pacientes con historia de enfermedad coronaria e hipercolesterolemia, NIASPAN® en combinación con una terapia reductora de LDL está indicado para promover la regresión de la enfermedad aterosclerosa<sup>1-3</sup>

**N** N I A S P A N ®  
ácido nicotínico tabletas de liberación prolongada

Elevando expectativas en prevención cardiovascular<sup>4</sup>



**Referencias:**

1. NIASPAN® Información para prescribir. 2. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3\*. Curr Med Res Opin 2006;22(11):2243-2250. 3. Brown BG, Zhao X, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med 2001;345(22):1583-1592. 4. Guyton JR. Niacin in cardiovascular prevention. Current Opinion in Lipidology. 2007; 18: 415-420.

## La Terapia Combinada con Estatinas y Niacina Retrasa la Progresión de la Aterosclerosis

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

**Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2**

de los autores

**Taylor A, Sullenberger A, Grace K y colaboradores**

integrantes del

Walter Reed Army Medical Center, Washington, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

**Circulation**

110(23):3512-3517, Dic 2004

**El agregado de niacina de liberación prolongada al tratamiento con estatinas se relaciona con retraso de la progresión de la aterosclerosis en los pacientes con enfermedad coronaria establecida y con una concentración moderada del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.**

La reducción del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) mediante el uso de estatinas representa la estrategia de elección para disminuir la morbimortalidad cardiovascular. La concentración baja del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) es uno de los principales factores de riesgo de eventos cardíacos en los pacientes con arterosclerosis. La anomalía es muy común en los enfermos con síndromes coronarios agudos. Un estudio epidemiológico sugiere que el aumento de alrededor de 1 mg/dl en la concentración del HDLc se asocia con una disminución del 2% al 4% en la incidencia de eventos coronarios. Los niveles de HDLc por debajo de 40 mg/dl representan un factor de riesgo coronario reconocido, tal como lo establecen las pautas de tratamiento de la hiperlipidemia del *National Cholesterol Education Program*.

Por el momento, la niacina es la alternativa más eficaz para corregir los niveles bajos del HDLc. Los estudios mostraron que el tratamiento con 1 g diario de niacina se asocia con un incremento del HDLc de alrededor del 20%. A diferencia de la cantidad de estudios en los que se evaluó el efecto de la monoterapia con estatinas para la reducción del riesgo cardiovascular, sólo pocos trabajos analizaron el efecto de la niacina en este contexto. Más aun, ninguna investigación evaluó la evolución cardiovascular de los enfermos tratados simultáneamente con estatinas y niacina. En consecuencia, no se dispone de recomendaciones puntuales en las pautas de tratamiento en relación con el HDLc. El estudio *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2* aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo tuvo por finalidad establecer el efecto del tratamiento con niacina sobre el espesor de la íntima-media de la carótida (EIMC), un marcador de enfer-

medad cardiovascular, en los pacientes con enfermedad coronaria tratados con estatinas.

### Métodos

El estudio se llevó a cabo en el *Walter Reed Army Medical Center*, una institución hospitalaria especializada. Los voluntarios se reclutaron en los servicios de clínica médica y de cardiología; se incluyeron hombres y mujeres de más de 30 años con enfermedad coronaria establecida. Todos los participantes debían estar en tratamiento con una estatina en el momento del estudio y debían presentar niveles de LDLc de menos de 130 mg/dl y de HDLc por debajo de los 45 mg/dl. Se excluyeron los enfermos con intolerancia a la niacina o con antecedentes de enfermedad hepática (cirrosis, hepatitis crónica) y los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas.

Los participantes fueron asignados al tratamiento con niacina de liberación prolongada o placebo. La terapia se inició en dosis de 500 mg diarios durante 30 días; con posterioridad y hasta la finalización del estudio a los 12 meses, la dosis se duplicó. La medicación debía ser ingerida por la noche; los enfermos fueron alentados a continuar con la dosis habitual de aspirina. En cambio, debían interrumpir el tratamiento con vitamina C o E a fin de evitar interferencias con la niacina. Cuatro pacientes modificaron la dosis de la estatina durante la investigación. Entre 2001 y 2003 se incluyeron 167 pacientes; el seguimiento se prolongó hasta 2004. El parámetro primario de eficacia consistió en la modificación del EIMC después de un año de terapia, valorada con la prueba de la *t* de Student. Las variables secundarias de evaluación incluyeron los cambios en los niveles de lípidos, los efectos adversos y un punto combinado de eventos cardiovasculares que abarcó cualquier internación por síndromes coronarios agudos (an-

gina inestable o infarto agudo de miocardio), accidente cerebrovascular, procedimientos de revascularización arterial y muerte súbita cardíaca.

El EIMC se valoró con ecografía en modo B de las carótidas distales comunes, en la región inmediatamente proximal al bulbo carotídeo. Se calculó el promedio de las mediciones bilaterales. La valoración del EIMC en esta localización ha sido más reproducible que la de otras regiones. Se utilizó el mismo equipo para todos los estudios; los pacientes permanecieron en decúbito supino con la cabeza ligeramente rotada hacia el lado contralateral. Se valoró un segmento arterial de 1.67 cm en promedio, similar en el grupo asignado a la niacina y al placebo. Se tomaron muestras de sangre para la determinación de colesterol total, HDLc, LDLc, triglicéridos, proteína C-reactiva ultrasensible (PCR-us), enzimas hepáticas y glucemia al inicio y a los 12 meses de tratamiento. El colesterol no HDL fue la diferencia entre el colesterol total y el HDLc.

El tamaño de la muestra se calculó de manera que permitiera detectar una diferencia promedio entre los grupos de tratamiento en el cambio en el EIMC de 0.02 mm (n: 70 en cada grupo). Las variables continuas se compararon con la prueba de la *t* de Student y las variables categóricas, con la prueba de chi cuadrado o la prueba de Fisher.

## Resultados

La edad promedio de los enfermos fue de 67 años; 91% eran varones. Los 167 pacientes tenían enfermedad coronaria establecida; 83 (49.7%) tenían antecedente de infarto de miocardio; 77 (46.1%) habían sido sometidos a revascularización coronaria percutánea y 68 (40.7%), a cirugía de derivación coronaria. La concentración promedio del colesterol total fue de 157 mg/dl, la del LDLc, de 89 mg/dl, la del HDLc, de 40 mg/dl y la de los triglicéridos, de 161 mg/dl. Al inicio del estudio, todos los enfermos recibieron tratamiento con estatinas; la terapia llevaba 4.8 años en promedio. Casi todos los pacientes (n: 156; 93.4%) estaban tratados con simvastatina; 95.8% recibieron una dosis diaria de 20 mg o más.

Las características basales fueron semejantes en los enfermos asignados a niacina (n: 87) o a placebo (n: 80). Asimismo, ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular y los antecedentes cardíacos. La utilización de betabloqueantes, aspirina, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y agentes hipoglucemiantes fue semejante en los dos grupos, al inicio y al final de la investigación.

Las concentraciones basales de lípidos y el EIMC fueron similares en los enfermos de los dos grupos; todos los participantes tenían valores adecuados de LDLc (por debajo de 100 mg/dl en promedio).

El 89.2% de los enfermos reclutados (149 de 167) completaron los 12 meses de estudio (muestra para la valoración del parámetro primario de anéplisis). A los 12 meses de terapia, la concentración del HDLc se ele-

vó significativamente en los pacientes tratados con niacina: de 39 mg/dl en promedio a 47 mg/dl (21%,  $p = 0.002$ ). Este parámetro no se modificó en los enfermos del grupo placebo. Los triglicéridos también disminuyeron considerablemente en el grupo activo. En los pacientes de ambos grupos se comprobó un aumento importante de la glucemia (grupo asignado a la niacina: 107 mg/dl a 123 mg/dl;  $p = 0.017$ ; grupo placebo: 106 a 115 mg/dl;  $p = 0.017$ ). A los 12 meses, las concentraciones de HDLc y de triglicéridos difirieron significativamente entre los grupos; en cambio no se observaron diferencias en los niveles de la PCR-us, al inicio ni al final del estudio.

En el grupo activo se observó un aumento del EIMC de 0.014 mm en comparación con 0.044 mm en el grupo placebo ( $p = 0.08$ ). El incremento del EIMC en el grupo con niacina no fue estadísticamente significativo (0.893 a 0.907 mm;  $p = 0.23$ ), mientras que solo fue en el grupo placebo (0.868 mm a 0.912 mm;  $p < 0.001$ ). La progresión del EIMC que se registró en el grupo activo se relacionó con la diabetes y con la presencia del síndrome metabólico. En el subgrupo de 88 enfermos que presentaban resistencia a la insulina (diabetes o síndrome metabólico), el índice más bajo de progresión se registró en los asignados a la niacina con niveles de glucemia normales ( $p$  ANOVA = 0.037). Los pacientes asignados al placebo presentaron la mayor progresión del EIMC, con independencia del estado de resistencia a la insulina.

Se observó una diferencia significativa en la progresión del EIMC entre los sujetos con un nivel de glucemia normal (sin resistencia a la insulina) tratados con niacina (-0.004 mm) y con placebo (0.044;  $p = 0.026$ ). En cambio, no se registraron diferencias en los sujetos con resistencia a la insulina (niacina, 0.026 mm en comparación con placebo, 0.044 mm,  $p = 0.50$ ).

Tres pacientes tratados con niacina presentaron 4 eventos cardiovasculares (3.8%) y 7 enfermos del grupo placebo tuvieron 11 eventos (9.6%;  $p = 0.20$ ). La adhesión a la terapia a los 90, 180, 270 y 365 días osciló entre el 90.3% y el 94.5%, sin diferencias importantes entre los grupos. Ningún paciente presentó una elevación clínicamente relevante (más de 3 veces por encima del límite superior normal) de las enzimas hepáticas y ninguno tuvo miositis. Seis de 9 enfermos del grupo placebo y 2 de 9 de los del grupo activo interrumpieron la investigación por efectos adversos. Hacia el final del estudio, 69.2% de los pacientes tratados con niacina (54 de 78) refirieron rubor (*flushing*) en comparación con el 12.7% de los asignados al placebo (9 de 71;  $p < 0.001$ ).

## Discusión

En la actualidad, las estatinas representan la terapia de primera línea para la reducción del LDLc; estos fármacos, aunque muy útiles en lo que se refiere a la disminución de la morbimortalidad cardiovascular, no reducen el riesgo por completo. El uso combinado con

agentes que aumentan el HDLc es una alternativa interesante en este sentido. Los resultados del presente estudio muestran por primera vez que el tratamiento combinado con niacina y con estatinas, respecto de la monoterapia con las últimas, retrasa la progresión de la aterosclerosis, un fenómeno de gran importancia para la población.

La niacina se comercializa desde hace mucho tiempo; es el agente más eficaz para aumentar la concentración del HDLc. El *Coronary Drug Project* es el único estudio controlado de buen diseño que analizó el efecto de la niacina en la evolución temprana y tardía en pacientes con infarto agudo de miocardio. Dicho trabajo halló una reducción precoz significativa en la incidencia de infarto de miocardio no mortal y una reducción tardía de la mortalidad a los 15 años; el efecto se atribuye al retraso en la progresión de la arterosclerosis. Por su parte, el *HDL-Atherosclerosis Treatment Study* (HATS) fue un estudio controlado con placebo en el que se analizó la eficacia de la simvastatina en dosis bajas (10 a 20 mg por día) en combinación con niacina en dosis elevadas (2 a 4 g por día). El tratamiento combinado se asoció con la estabilización de las lesiones coronarias y con una reducción absoluta del riesgo del 13% o más en los eventos cardiovasculares. Sin embargo, debido a la ausencia de un grupo tratado solo con estatinas y a la utilización de dosis elevadas de niacina, la extrapolación de los datos a la práctica clínica no es posible.

Los resultados del ARBITER 2 confirman que la terapia combinada con estatinas y niacina se asocia con un beneficio adicional en los pacientes con enfermedad coronaria y con niveles moderadamente bajos de HDLc. En la investigación se observó una progresión significativa del EIMC en los enfermos del grupo placebo, que solo recibieron estatinas, a pesar de que el LDLc promedio estuvo por debajo de los 100 mg/dl. Un subanálisis del trabajo actual también muestra un retraso de la progresión de la enfermedad vascular en los pacientes que

recibieron niacina y que no presentaban diabetes ni síndrome metabólico. Los hallazgos coinciden con los observados en el HATS en asociación con el uso de niacina más una estatina o en el *Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study* (CLAS) que evaluó el efecto de la niacina en combinación con el colestipol.

Los hallazgos de tolerabilidad, adhesión y eficacia en los parámetros lipídicos y en el EIMC corresponden al preparado utilizado en esta ocasión: niacina de liberación prolongada en dosis de 1 000 mg por día. Esta dosis sería ideal para lograr un equilibrio justo entre la eficacia (aumento no lineal del HDLc) y los efectos adversos. Aunque el fármaco se toleró bien, el rubor fue una manifestación adversa muy frecuente. La administración del medicamento por la noche y en combinación con aspirina son estrategias útiles para mejorar el perfil de seguridad.

La niacina, al igual que los restantes agentes hipolipemiantes, induce múltiples cambios metabólicos, entre ellos, disminución de los componentes aterogénicos del colesterol no HDL y aumento del HDLc. Los pacientes incluidos en el ARBITER 2 se beneficiaron a partir del incremento del 21% en los niveles del HDLc y del descenso de los triglicéridos. El incremento de las partículas de alta densidad participará en la regresión de la aterosclerosis mediante el flujo inverso del colesterol.

Los estudios futuros serán de gran ayuda para confirmar los beneficios adicionales que se pueden lograr con el tratamiento combinado con estatinas y niacina. Mientras tanto, cada paciente debe ser evaluado en forma individual; los cambios en el estilo de vida y la reducción del LDLc son objetivos principales de la terapia. Los resultados del ARBITER 2 y los datos que surjan de los estudios futuros representarán la base para modificar las recomendaciones vigentes, especialmente en relación con la necesidad de elevar los niveles del HDLc. En cualquier caso, la medición del EIMC podrá ser un marcador muy útil para evaluar la progresión de la aterosclerosis, concluyen los expertos.

# El Agregado de Niacina Aumenta los Beneficios Obtenidos con el Tratamiento con Estatinas

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

## The Effect of 24 Months of Combination Statin and Extended-Release Niacin on Carotid Intima-Media Thickness: ARBITER 3

de los autores

**Taylor A, Lee H, Sullenberger L**

integrantes del

Walter Reed Army Medical Center, Washington, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

**Current Medical Research and Opinion**

22(11):2243-2250, 2006

**En el contexto del tratamiento con estatinas, el agregado de niacina logra un aumento significativo de los niveles del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, lo que promueve la regresión de la aterosclerosis carotídea luego de 24 meses.**

Existe gran cantidad de información sobre la relación entre los niveles del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), la aterosclerosis y la enfermedad coronaria (EC). Esto se explica por el hecho de que el HDLc participa en el proceso de transporte inverso de colesterol, mediante la apolipoproteína A-I (apo A-I) que es un aceptor del colesterol eliminado de las células mediante diversos transportadores de membrana (ABCA1 y ABCG1). A partir de estos datos se propone que un tratamiento dirigido a elevar los niveles del HDLc, por ejemplo con niacina, podría inducir la regresión de la aterosclerosis y ampliar la limitada pero significativa disminución en la incidencia de la EC lograda con terapias dirigidas solo a reducir los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), en especial con estatinas.

El estudio *Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol* (ARBITER 2), a doble ciego y controlado con placebo, evaluó el efecto del tratamiento con 1 000 mg/día de niacina de liberación prolongada (NLP) sobre el espesor de la íntima-media de la carótida (EIMC) luego de 12 meses de seguimiento en pacientes con EC conocida con control adecuado de los niveles de LDLc, pero con niveles bajos de HDLc. El resultado fue una significativa progresión del EIMC en los que recibieron placebo frente a una estabilización de dicho espesor junto con un aumento del 21% de los niveles de HDLc en los tratados con NLP. Este estudio se prolongó por otros 12 meses mediante el ARBITER 3, estudio abierto con NLP. El objetivo fue evaluar el efecto sobre el EIMC, parámetro relacionado con el riesgo de sufrir eventos coronarios.

### Metodos

El estudio ARBITER 3 fue único y se llevó a cabo en un centro médico escuela militar de alta complejidad. Los voluntarios que completaron los 12 meses

de seguimiento del ARBITER 2 fueron invitados a participar. Los pacientes incluidos tenían más de 30 años y EC conocida. Los criterios de inclusión fueron estar bajo tratamiento con una estatina, con niveles de LDLc < 130 mg/dl (de acuerdo con los criterios del *National Cholesterol Education Program II* vigentes en el momento del estudio) y de HDLc < 45 mg/dl. La estatina utilizada se mantuvo, aunque la dosis podía ser modificada a criterio de los médicos tratantes. De los 149 pacientes que completaron los 12 meses de seguimiento del ARBITER 2, se seleccionaron 130. Los que recibieron NLP en dicho estudio continuaron con el mismo tratamiento (1 000 mg/día de NLP); los que recibieron placebo, iniciaron la terapia con NLP en dosis de 500 mg/día por 30 días, luego de los cuales se aumentó a 1 000 mg/día. Estos 130 participantes se reclutaron entre diciembre de 2002 y mayo de 2004, y el seguimiento se completó en mayo de 2005. Se determinaron los niveles de lípidos séricos, glucemia, proteína C-reactiva ultrasensible (PCR-us) y enzimas hepáticas a los 3 meses y al final del estudio. La adhesión al tratamiento se evaluó mediante los registros de las farmacias respecto de la entrega de medicación.

El criterio de valoración principal fue la variación del EIMC en función del tiempo en los sujetos tratados con NLP durante 24 meses en comparación con los tratados durante 12 meses. El grupo analizado a los 12 meses comprendió a los que recibieron NLP durante los 12 meses del estudio ARBITER 2 (n = 78) y a los que recibieron placebo (n = 61, de los cuales 47 completaron los 12 meses del ARBITER 3). El grupo analizado a los 24 meses incluyó a los que recibieron NLP en el estudio ARBITER 2 y continuaron recibiendo durante los siguientes 12 meses (n = 69, de los cuales 57 completaron los 12 meses del ARBITER 3). Se consideraron características iniciales las registradas al co-

mienzo del estudio ARBITER 2, salvo que se especificara lo contrario. Los resultados se expresaron como promedio  $\pm$  desviación estándar, salvo aclaración en contrario. Se consideró significativo un valor de  $p \leq 0.05$ .

## Resultados

Los 130 participantes seleccionados del estudio ARBITER 2 comprendían 61 de los 71 que recibieron placebo y 69 de los 78 tratados con NLP. La media de edad fue de  $67 \pm 10$  años y 92.3% eran varones. Todos tenían EC conocida y recibían alguna estatina (el 92.3%, simvastatina en dosis de  $36 \pm 21$  mg) durante un promedio de  $4.8 \pm 4.3$  años antes de ser incluidos en el estudio ARBITER 2. El 31.5% presentaba síndrome metabólico y 27.7%, diabetes.

El 80% (104) de los pacientes completaron el ARBITER 3. De ellos, en el ARBITER 2, 57 habían recibido NLP y 47, placebo. Las razones para no completar el seguimiento fueron el retiro voluntario en 15 casos (5 a causa del rubor [*flushing*], 7 por no poder cumplir con los controles de seguimiento, 1 por haber interrumpido inadvertidamente la medicación, 1 por la aparición de cáncer de próstata y 1 por erupción cutánea); en 7, el haberse mudado del área donde se llevó a cabo el estudio, y en 4, por muerte (3 de ellas de causa no cardíaca). La adhesión al tratamiento con NLP fue muy elevada, 103 de los 104 pacientes adquirieron 4 veces la medicación prescrita para 90 días a lo largo de los 12 meses.

Al inicio del estudio ARBITER 2, los niveles promedio de LDLc eran de  $87.6 \pm 22$  mg/dl y los de HDLc, de  $39.5 \pm 6.7$  mg/dl. A los 24 meses, los de LDLc descendieron 8.8 mg/dl, los de HDLc aumentaron 9.1 mg/dl, y los triglicéridos descendieron 33 mg/dl ( $p < 0.001$  en los 3 casos). La glucemia y la PCR-us no mostraron diferencias significativas.

Al terminar los 12 meses del estudio ARBITER 3, quienes fueron tratados con NLP luego de recibir placebo en el ARBITER 2 ( $n = 47$ ) mostraron una regresión significativa del EIMC de  $-0.095 \pm 0.019$  mm ( $p < 0.001$  respecto de lo sucedido durante los 12 meses anteriores con placebo). Esta regresión fue significativamente mayor que la registrada en los pacientes tratados con NLP en los 12 meses del estudio ARBITER 2. Entre las diferencias dignas de mención en los 47 pacientes que recibieron placebo y luego NLP respecto de los que recibieron siempre NLP se cuentan la tendencia no significativa a una disminución de la frecuencia de diabetes (23.4% frente a 33.3%), aumentos iniciales mayores de los niveles de HDLc (8.8 frente a 7 mg/dl) y disminuciones mayores de los de LDLc (9.7 frente a 7 mg/dl). Al considerar los efectos de la NLP sobre el EIMC durante los 12 meses del ARBITER 2 ( $n = 78$ ) y los 12 del ARBITER 3 ( $n = 47$ ), la regresión neta fue de  $-0.027 \pm 0.011$  mm ( $n = 125$ ;  $p < 0.001$  respecto de quienes recibieron placebo). El tratamiento continuo con NLP a lo largo de los 24 meses ( $n = 57$ ) se asoció con una regresión del EIMC de  $-0.041 \pm 0.021$  mm ( $p = 0.001$ )

frente a los que recibieron placebo. La diferencia entre quienes recibieron primero placebo y luego NLP respecto de quienes fueron tratados con NLP durante los 24 meses fue significativa ( $p < 0.001$ ), no así la diferencia entre quienes recibieron 12 meses de NLP ( $-0.027 \pm 0.011$  mm;  $n = 125$ ) respecto de los que lo hicieron por 24 meses ( $-0.041 \pm 0.021$  mm;  $n = 47$ ). Al analizar los efectos de la NLP por 12 a 24 meses en los pacientes con diabetes y síndrome metabólico ( $n = 62$ ), el incremento de los niveles de HDLc fue de  $9.6 \pm 12.5$  mg/dl y mostraron una regresión significativa en el EIMC ( $-0.046 \pm 0.013$  mm;  $p < 0.001$  frente a los que recibieron placebo).

Se observó una relación inversa significativa entre las variaciones del EIMC y los niveles de HDLc ( $r = -0.23$ ;  $p = 0.002$ ); no se halló ninguna relación con las modificaciones en el LDLc ni en los triglicéridos.

La estatina y su dosis no se modificaron a lo largo de los 24 meses en 93 de los 104 participantes (89.4%) que completaron el estudio ARBITER 3. En los otros 11, en 4 casos se suspendió la simvastatina y se reemplazó por atorvastatina, en 3 se interrumpió la atorvastatina y se reemplazó por simvastatina, y en 4 se suspendió la simvastatina y se reemplazó por pravastatina. A los 24 meses, en relación con quienes no tuvieron cambios en el tratamiento con estos agentes, estos 11 individuos mostraron una tendencia no significativa hacia mayores descensos de los niveles de LDLc ( $-15.7 \pm 25$  mg/dl frente a  $-7.6 \pm 19.5$  mg/dl;  $p = 0.21$ ), mayores incrementos de los de HDLc ( $11.6 \pm 17.6$  mg/dl frente a  $8.8 \pm 10.2$  mg/dl;  $p = 0.42$ ) y mayores reducciones en el EIMC ( $-0.064 \pm 0.025$  frente a  $-0.038 \pm 0.017$  mm;  $p = 0.58$ ).

En el período de seguimiento del estudio ARBITER 3 se registraron eventos cardiovasculares en 4 pacientes, incluidos 1 infarto de miocardio, 1 muerte súbita en una mujer aosa con enfermedad renal crónica terminal y miocardiopatía valvular, y 2 procedimientos electivos de revascularización coronaria percutánea. No se detectaron cambios significativos en los niveles de las enzimas hepáticas ( $> 3$  veces el límite superior normal) ni casos de miopatía.

## Discusión

De acuerdo con los autores, el estudio ARBITER 3 demostró que en el contexto de un buen control de los niveles de LDLc (alrededor de 80 mg/dl) con una estatina, el tratamiento con NLP logró aumentos del 23% en los de HDLc y una regresión significativa del EIMC luego de 12 a 24 meses. Los mayores incrementos de HDLc se correlacionaron independientemente con mayores efectos sobre el EIMC; esto es compatible con el papel del HDLc sobre el transporte inverso del colesterol, que reduce la carga lipídica de las placas y, por ende, provoca su estabilización. Este estudio respalda los beneficios potenciales de la terapia combinada dirigida tanto a los niveles de HDLc como a los de LDLc para ampliar los obtenidos con el trata-

miento intensivo con estatinas como monoterapia, se lo dirigido a los de LDLc. De acuerdo con varios trabajos, la reducción en la frecuencia de eventos cardiovasculares en este último caso es de un modesto 30%, con reducciones moderadas de los niveles de LDLc; estos beneficios se incrementan limitadamente con el tratamiento más intensivo con estatinas. Por otro lado, los niveles reducidos de HDLc son frecuentes incluso en estos pacientes, y se asociaron con aumentos en el riesgo de EC, por lo que la terapia combinada constituye una opción atractiva para disminuir aún más ese riesgo. Según lo expuesto en distintos estudios pequeños, el tratamiento conjunto de los diversos componentes del perfil lipídico brindar a un beneficio adicional de 30% a 60% de reducción en la incidencia de EC.

Las partículas de HDLc eliminan el colesterol esterificado por la vía hepática mediante la interacción entre la apo A-I, la apolipoproteína principal de estas partículas, y los transportadores de membrana de colesterol, como el ABCA1 y el ABCG1. Estudios experimentales en animales mostraron que las partículas de HDLc y la apo A-I son antiaterogénicas; en seres humanos, la administración de partículas de fosfolípidos con apo A-I produjo a corto plazo regresión de las lesiones coronarias. Por lo expuesto, es posible que la niacina, que incrementa los niveles de HDLc y de apo A-1 por medio de la interacción con los recientemente reconocidos receptores de ácido nicotínico y reduce la depuración de las apo A-1, pueda inducir una regresión de la aterosclerosis.

La regresión del EMIC luego de 12 a 24 meses de tratamiento con NLP se detectó tanto en los pacientes tratados durante 24 meses como en los tratados luego de 12 meses previos con placebo. Se conocen diversos trabajos con resultados similares utilizando niacina en combinación con colestipol (FATS, CLAS I luego de 2 años, CLAS II luego de 4 años y el reciente *Armed Forces Regression Study*). Lo trascendente de los hallazgos de los estudios ARBITER 2 y ARBITER 3 es la demostración del beneficio adicional obtenido con el agregado de niacina a una estatina con la que se había logrado un control satisfactorio de los niveles de LDLc. Se observó también una relación inversa entre el aumento de HDLc y la regresión en el EIMC ( $r = -0.23$ ) que resultó similar a la de trabajos anteriores (*Atherosclerosis Treatment Study* y otros).

La niacina se encuentra en el mercado desde hace cuatro décadas; tiene un perfil de eficacia y seguridad

establecido, incluso en combinación con estatinas. Los informes sobre el uso de NLP y lovastatina no indican aumentos en las tasas de toxicidad hepática ni de rhabdomiólisis respecto de las observadas con estatinas solas. La tolerabilidad puede mejorarse con medidas sencillas dirigidas a prevenir el rubor, como alertar sobre este al paciente, la administración conjunta con aspirina, indicar la toma del fármaco por la noche con algún tentempié y el uso de dosis bajas de antiinflamatorios no esteroides para eliminarlo.

Como limitaciones, los autores reconocen la probable inclusión de participantes con mayor adhesión al tratamiento, dado el mayor incremento de los niveles de HDLc en los sujetos tratados con niacina que habían recibido antes placebo y el mayor grado de variación del EIMC. Esta mayor variación podrá explicarse también por la menor prevalencia de diabetes (aunque no significativa) y por las leves diferencias en los cambios de los niveles de LDLc. Se utilizó la progresión del EIMC presentada por quienes recibieron placebo en el estudio ARBITER 2 a los 12 meses como referencia para comparar las modificaciones observadas a los 12 y 24 meses de seguimiento en el ARBITER 3. Dado que la progresión no notada al año coincide con la respuesta esperada con el tratamiento crónico con una estatina, es probable que hubiera continuado con la observación prolongada. Por otra parte, este estudio no pudo determinar el impacto de la terapia combinada en los niveles de HDLc sobre los eventos clínicos cardiovasculares. Esto último se investigará en el trabajo iniciado por el *National Heart, Lung and Blood Institute* denominado *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL-C/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes* (AIM-HIGH) que compara NLP con placebo en el contexto de la monoterapia con estatinas y buen control de los niveles de LDLc.

## Conclusiones

El estudio ARBITER 3 amplió los hallazgos del ARBITER 2 y demuestra que la terapia combinada con niacina, dirigida a mejorar los niveles de HDLc, logra un incremento en éstos y la regresión de la aterosclerosis, lo que es coherente con el papel de estas partículas en el transporte inverso de colesterol. La aplicación de estos resultados y sus consecuencias en la práctica clínica están siendo investigadas mediante cuidadosos estudios clínicos.

# El Tratamiento Hipolipemiante Intensivo Disminuye la Progresión de la Enfermedad Coronaria

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

**Regression of Coronary Artery Disease as a Result of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Men with High Levels of Apolipoprotein B**

de los autores

**Brown G, Albers J, Dodge H y colaboradores**

integrantes de la

University of Washington School of Medicine, Seattle, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

**New England Journal of Medicine**

323(19):1289-1298, Sep 1990

**En pacientes de sexo masculino con alto riesgo cardiovascular, el tratamiento hipolipemiante intensivo se asocia con una mayor probabilidad de regresión de las lesiones ateromatosas coronarias y con una menor incidencia de eventos cardiovasculares.**

De acuerdo con los datos actuales, tanto la disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) como el incremento del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) se relacionan con una reducción del riesgo cardiovascular. Se propuso que la progresión de la aterosclerosis puede enlentecerse o revertirse con los cambios en los niveles plasmáticos de lípidos. Esta hipótesis pudo investigarse con mayor objetividad desde la década de 1980, a partir de las novedades en el tratamiento de la dislipidemia, en las técnicas de arteriografía y en los conceptos sobre aterosclerosis.

En este trabajo, los autores presentan los resultados del *Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS)*, en el cual se compararon 2 estrategias terapéuticas en una cohorte de varones con alto riesgo cardiovascular.

## Pacientes y métodos

Se seleccionaron 146 pacientes de no más de 62 años, con antecedentes personales de niveles elevados de apolipoproteína B (apo B) y antecedentes familiares de enfermedad coronaria. Se excluyeron los sujetos con diabetes, hipertensión grave, cianosis, insuficiencia hepática, renal o tiroidea. Se recomendó a todos los enfermos una dieta con reducción de las calorías y del contenido de colesterol y lípidos. Los participantes fueron divididos al azar para recibir un tratamiento hipolipemiante, ya sea con la asociación de colestipol y niacina en dosis crecientes (grupo C-N), o con la combinación de colestipol y lovastatina (grupo C-L) o bien, placebo (grupo P). Se destaca que los sujetos que integraban el grupo P, pero cuyos niveles de LDLc superaban el percentilo 90, pasaron a recibir terapia con colestipol y placebo.

En todos los enfermos se comprobó la presencia de ateromatosis coronaria por medio de angiografía, la cual

se realizó en la fase inicial del estudio y en un control posterior después de 30 meses del tratamiento. Con fines comparativos, se analizaron 9 segmentos de la anatomía coronaria en cada uno de los estudios. Se consideró la región de mayor estenosis de cada segmento para establecer la media del porcentaje de obstrucción arterial. Se calculó el porcentaje de cambio en la estrechez de las coronarias entre ambos procedimientos.

Se llevó a cabo también una prueba de esfuerzo graduado, así como la determinación de los niveles de apo B, triglicéridos, HDLc, LDLc y colesterol asociado a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) en períodos preestablecidos. Por otra parte, se estratificó a los pacientes de acuerdo con la edad, el antecedente de tabaquismo y el tipo de dislipidemia. Los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas, con la aplicación de un modelo de análisis multivariado y secuencial para la interpretación de los cambios en la luz de las arterias coronarias.

## Resultados

Completaron el protocolo un total de 120 participantes, que fueron controlados durante 32 meses. No se observaron diferencias de significación estadística en las características iniciales de los 3 subgrupos de tratamiento. Al considerar la población de estudio en su conjunto, se confirmó que la prevalencia de antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho, tabaquismo e hipertensión arterial alcanzaba 43%, 67%, 24% y 35%, respectivamente.

El cumplimiento terapéutico, medido en función de la cantidad de comprimidos ingeridos, se estimó en 88%. Los integrantes de los grupos P y C-L habían reducido significativamente la ingesta diaria de colesterol ( $p < 0.05$ ) en comparación con los miembros del grupo C-N. El promedio del nivel inicial de colesterol

total del conjunto de la población de estudio era de 6.99 mmol/l. Esta concentración descendió a 6.55 mmol/l, 4.71 mmol/l y 5.41 mmol/l en los subgrupos P, C-L y C-N, respectivamente. Asimismo, los niveles plasmáticos de LDLc disminuyeron 7%, 46% y 32%, en el mismo orden. Este descenso se acompañó de una reducción comparable de las concentraciones de apo B. En relación con el HDLc, el incremento se estimó en 5%, 15% y 43%, respectivamente.

Por otra parte, la media del porcentaje de estenosis de los 9 segmentos seleccionados de las coronarias era de 34%. Después de 30 meses de tratamiento se observó una reducción de la luz arterial del 2.1% en el grupo P. No obstante, la estenosis disminuyó un 0.7% en el grupo C-L y un 0.9% en el grupo C-N ( $p < 0.003$ ). Se calculó que las 9 lesiones de cada paciente individual se habían reducido en un media del 3% en comparación con los enfermos que recibieron placebo. En términos absolutos, el promedio del diámetro de las arterias había disminuido 0.050 mm en el grupo P, mientras que se había incrementado 0.012 mm en el grupo C-L y 0.035 mm en el grupo C-N ( $p < 0.01$ ). Aun con la aplicación de un modelo por intención de tratar con la inclusión de los pacientes que abandonaron el estudio, los beneficios terapéuticos del tratamiento farmacológico se mantuvieron en niveles significativos.

En el análisis de subgrupos preestablecidos (cambios de todas las lesiones de cada paciente, modificaciones en sujetos con estenosis  $\geq 50\%$  y variaciones en los individuos sin oclusiones vasculares totales), se verificaron diferencias significativas entre ambas cohortes de tratamiento en comparación con el grupo P. Se describió una mayor tendencia a la regresión de las lesiones coronarias en la inspección visual durante la angiografía para los grupos de tratamiento ( $p = 0.005$  en comparación con el placebo). Además, la progresión de estas lesiones fue más frecuente entre los individuos del grupo P.

En la población de estudio se observaron 15 eventos cardiovasculares graves (muerte, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo con necesidad de revascularización). En el análisis con un modelo por intención de tratar se comprobó que 11 de los 15 eventos se registraron en integrantes del grupo P. Los tratamientos hipolipemiantes administrados se asociaron con una reducción del 73% en la incidencia de estas complicaciones clínicas.

En función de estos datos se realizó un análisis univariado, en el cual se verificó que el porcentaje de cambios en las lesiones coronarias se correlacionaba de manera más importante con los niveles de apo B ( $r = 0.38$ ,  $p < 0.0001$ ), LDLc ( $r = 0.27$ ,  $p < 0.01$ ), coles-

terol total ( $r = 0.29$ ) y HDLc ( $r = -0.33$ ,  $p < 0.001$ ). Asimismo, se observó correlación con los niveles de apolipoproteína A-I y lipoproteína a, la presión sistólica, y el peso, entre otros.

Por otra parte, se aplicó un modelo de análisis multivariado con la inclusión de los cambios en la apo B, el HDLc, la presión sistólica y las variaciones del segmento ST de la prueba de esfuerzo. No se incluyó el LDLc debido a su elevada correlación con los cambios en la apo B ( $r = 0.87$ ). Estas variables en su conjunto se correlacionaron de modo significativo con los cambios observados en la estenosis de las coronarias ( $r = 0.51$ ,  $p < 0.0001$ ).

En relación con los efectos adversos, la terapia farmacológica se asoció, entre otros, con una mayor prevalencia de estreñimiento, hiperuricemia ( $p < 0.005$  para el grupo C-N) y elevación de la aspartato aminotransferasa ( $p < 0.03$  en ambos grupos de tratamiento), si bien esta enzima no superó el triple del valor máximo normal.

## Discusión y conclusiones

El tratamiento no farmacológico de la dislipidemia en los varones con alto riesgo cardiovascular se asoció con mayores probabilidades de progresión de la enfermedad coronaria y bajas posibilidades de regresión de la estenosis. Por el contrario, la terapia farmacológica se relacionó con una prevalencia 3 veces mayor de regresión de la aterosclerosis y una reducción del 73% en la incidencia de eventos cardiovasculares. Estos beneficios se vincularon de modo independiente a la reducción de los niveles de apo B y la presión arterial sistólica, por un lado, y al incremento de la concentración de HDLc, por el otro. Dado que estos resultados corresponden a una población seleccionada, su generalización a otros grupos de enfermos debe evaluarse en nuevos estudios.

En este contexto, la mejora de la estenosis coronaria puede atribuirse a diversos procesos, como la depleción de los lípidos y las acciones sobre el endotelio, vinculadas a la remodelación y la relajación de los vasos.

Los autores afirman que la arteriografía cuantitativa parece un método eficaz para evaluar los resultados de una intervención dirigida al tratamiento de la aterosclerosis. Recuerdan que los ensayos sobre tratamiento de la enfermedad coronaria se caracterizan por un elevado costo. Por lo tanto, proponen que los trabajos con gran cantidad de participantes se reserven para corroborar el resultado de intervenciones que han resultado eficaces en ensayos más pequeños con conclusiones verificadas por métodos como la arteriografía.

# Advierten sobre los Efectos Antagónicos de la Combinación de Hipolipemiantes y Antioxidantes en la Enfermedad Coronaria

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

**Simvastatin and Niacin, Antioxidant Vitamins, or the Combination for the Prevention of Coronary Disease**

de los autores

**Brown B, Zhao X, Albers J y colaboradores**

integrantes de la

University of Washington School of Medicine, Seattle, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

**New England Journal of Medicine**

345(22):1583-1592, Nov 2001

***Mientras que la asociación de simvastatina y niacina se vincula con beneficios clínicos y angiográficos en los pacientes con enfermedad coronaria y bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, el uso de antioxidantes en estos enfermos no parece justificable.***

De acuerdo con datos epidemiológicos, se estima que cada punto porcentual de descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se vincula con una disminución del 1% al 1.5% en el riesgo de eventos cardiovasculares graves. Por otra parte, se ha calculado que el incremento de 1 mg/dl en el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) se vincula con una reducción del riesgo del 2% al 4%. Dado que este descenso del riesgo es independiente de las modificaciones del LDLc, las intervenciones terapéuticas simultáneas sobre ambas lipoproteínas podrán reducir el riesgo de manera notoria.

Asimismo, debido a que los bajos niveles de HDLc pueden relacionarse con un déficit de antioxidantes (AO), se presume que la administración de estas sustancias podrá participar en la disminución del riesgo cardiovascular.

En este contexto, los autores se propusieron la realización de un ensayo clínico para la evaluación de los potenciales efectos independientes y sinérgicos del tratamiento con hipolipemiantes y AO en sujetos con enfermedad coronaria (EC) y bajas concentraciones de HDLc.

## Pacientes y métodos

El *HDL-Atherosclerosis Treatment Study* (HATS) consistió en un ensayo aleatorizado, controlado y a doble ciego, en el cual se incluyeron 160 individuos (varones < 63 años y mujeres < 70 años) con EC y niveles disminuidos de HDLc. Los participantes se estratificaron en función del sexo, las concentraciones de triglicéridos y el nivel de riesgo, ya que se definieron como sujetos de alto riesgo a los fumadores y a los individuos con diabetes o con niveles de LDLc > 130 mg/dl.

Los enfermos fueron divididos de modo aleatorio en 4 grupos para recibir ya sea la asociación de simvasta-

atina y niacina (S-N) en dosis crecientes y ajustadas; una combinación de AO (800 UI de vitamina E, 1 000 mg de vitamina C, 25 mg de betacaroteno y 100 µg de selenio); la asociación de ambos tratamientos o placebo. Los investigadores mencionan la inclusión en este último de un componente activo, capaz de desencadenar fenómenos vasomotores similares a los producidos por la niacina.

En todos los casos se brindó consejo médico en relación con el descenso de peso, el mayor consumo de grasas monoinsaturadas, el abandono del hábito de fumar y un plan de ejercicios de rehabilitación. Además, se determinaron en plazos preestablecidos los niveles circulantes de colesterol total, triglicéridos, LDLc, HDLc y sus fracciones HDL2 y HDL3, así como el colesterol asociado a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) y a lipoproteínas de densidad intermedia (IDLc), la lipoproteína a y las apolipoproteínas B, A-I, A-II y E.

Por otra parte, los autores señalaron que se llevó a cabo en la fase inicial del estudio una angiografía coronaria en la cual se estableció la magnitud de las estenosis consideradas significativas en cada enfermo, para su comparación con un nuevo procedimiento realizado en la fase final del protocolo. Se definió como criterio principal de valoración al promedio de los cambios en la estenosis coronaria observados entre ambas angiografías, mientras que se consideró como criterio clínico principal la aparición de eventos cardiovasculares (mortalidad por causa coronaria, infarto agudo de miocardio [IAM] no mortal, accidente cerebrovascular, necesidad de revascularización).

Todos los datos reunidos se procesaron mediante pruebas estadísticas específicas en un modelo por intención de tratar y se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Los autores señalan que la media de edad de los participantes fue de 53 años. El 13% de la población de estudio estaba constituida por mujeres. La prevalencia de hipertensión, tabaquismo, diabetes y antecedentes de IAM se estimó en 49%, 24%, 16% y 55%, respectivamente. Se destaca que la distribución de la mayor parte de estas variables, así como del índice de masa corporal, la puntuación en la escala de Framingham y el promedio de la estenosis proximal de las coronarias fue similar en los 4 grupos de tratamiento. En el 91% ( $n = 146$ ) de los pacientes se realizaron ambas angiografías, dado que 12 sujetos abandonaron el estudio y otros 2 participantes fallecieron durante el protocolo.

Por otra parte, el cumplimiento terapéutico osciló entre el 80% y el 95%, con una media de dosis de S-N de  $13 \pm 6$  mg/día y  $2\,400 \pm 2\,000$  mg/día, en orden respectivo. Se aclara que esta combinación de fármacos se asoció con un incremento leve pero sostenido de los niveles de aspartato aminotransferasa, creatina quinasa, ácido úrico, homocisteína e insulina, sin cambios en la glucemia. Sin embargo, la reducción de la dosis fue similar en este grupo de tratamiento y entre quienes recibieron placebo, con una prevalencia de efectos adversos vasomotores comparable en ambas cohortes ( $p = 0.35$ ).

En otro orden, los autores aseguran que la administración de AO no se vinculó con cambios en las concentraciones de lípidos, con la excepción del descenso del nivel de HDL2 ( $p = 0.05$  en comparación con el placebo). Por lo tanto, manifiestan que los AO interactuaron de modo negativo con la asociación de S-N, ya que el nivel de LDLc descendió de un modo similar tanto entre los sujetos tratados con esa combinación de fármacos como en aquellos que recibieron también AO. Asimismo, el incremento de HDL2 inducido por el tratamiento con S-N se modificó negativamente por el agregado de AO, mientras que los niveles y la composición de las apolipoproteínas A-I y A-II no variaron con los diferentes esquemas terapéuticos.

Por otra parte, se destaca que las concentraciones plasmáticas de vitamina E, vitamina C y betacaroteno se incrementaron significativamente en los sujetos tratados con AO ( $p < 0.001$  para las 3 variables). El tiempo de latencia de los dienos, empleado como índice de la resistencia de las LDL a la oxidación, aumentó también de modo significativo ( $p < 0.001$ ).

En relación con los resultados de la angiografía, los autores mencionan que la utilización de placebo o de AO se asoció con la progresión de la estenosis de las coronarias en un 3.9% y 1.8%, respectivamente. En cambio, la administración de S-N se relacionó con una media de disminución de la estenosis del 0.4% ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, la combinación de AO y S-N se vinculó con un incremento de la estrechez arterial del 0.7% ( $p = 0.004$ ). Estos efectos se confirma-

ron también en el análisis de los subgrupos de sujetos con estenosis significativas, subclínicas y mínimas. Incluso cuando se agregaron al modelo de análisis los 14 sujetos que no completaron el protocolo con ambas angiografías y se los consideró con valores similares a los obtenidos en el grupo placebo, no se observaron diferencias en el criterio de valoración.

De esta manera, los investigadores aseguran que ciertas variables se correlacionaron de modo significativo con los cambios en la magnitud de la estenosis coronaria. En un modelo de análisis univariado, se destacaron la relación entre el contenido de apolipoproteína C-III de las partículas de colesterol no HDL en relación con el del HDLc ( $r = 0.34$ ), el contenido de apolipoproteína A-I de las partículas medias y grandes de lipoproteína ( $r = 0.32$ ), la tasa mínima de esterificación del HDLc ( $r = 0.31$ ) y la presión arterial diastólica ( $r = 0.16$ ), así como las concentraciones de apolipoproteína E ( $r = 0.25$ ), LDLc ( $r = 0.22$ ), IDLc ( $r = 0.20$ ), VLDLc ( $r = 0.19$ ), HDL2 ( $r = -0.18$ ) y fibrinógeno ( $r = 0.19$ ).

Por otra parte, los autores recuerdan que el criterio clínico principal de valoración incluyó la mortalidad por causa coronaria, el IAM, el accidente cerebrovascular y la necesidad de revascularización por progresión de síntomas isquémicos. En este sentido, hacen hincapié en que el tratamiento con S-N se asoció con una disminución del 90% en el riesgo en comparación con el uso de placebo ( $p = 0.03$ ). En cambio, los restantes esquemas terapéuticos no se vincularon con modificaciones del riesgo. En coincidencia, en el análisis factorial con curvas de Kaplan-Meier, la combinación S-N se asoció con una reducción del riesgo del 60% ( $p = 0.02$ ), mientras que se confirmó una tendencia leve y no significativa a un aumento del riesgo en relación con los AO.

## Discusión

Los expertos afirman que el tratamiento con S-N durante 3 años se asoció con una leve disminución de la estenosis coronaria y con un descenso significativo del riesgo de eventos cardiovasculares graves en sujetos con EC con niveles normales de LDLc y concentraciones disminuidas de HDLc. Si bien se ha postulado que los AO se relacionarían con efectos favorables en la fase precoz de las lesiones coronarias, en este ensayo no se observaron beneficios vinculados con el uso de una combinación de estas sustancias, a pesar del incremento de los niveles plasmáticos de esas vitaminas y de la mayor resistencia del LDLc a la oxidación. Recuerdan que estos resultados coinciden con los publicados en estudios anteriores en los que se administraron AO.

Asimismo, admiten que los beneficios clínicos y angiográficos vinculados con el tratamiento combinado con S-N fueron superiores a los observados con la monoterapia con estatinas, ya que se demostró una regresión de la estenosis coronaria y una reducción

en la tasa de eventos cardiovasculares de entre el 60% y el 90%. Se presume que esta acción sinérgica se debe a que las estatinas reducen de manera particular los niveles de LDLc, mientras que la niacina provoca un incremento de la concentración de HDL2 y de la flotabilidad de las partículas de LDL.

No obstante, se sabe que el agregado de AO a la combinación de S-N se asoció con una disminución de los beneficios de la terapia hipolipemiante tanto en términos clínicos ( $p = 0.13$ ) como angiográficos ( $p = 0.02$ ). Este efecto parece atribuirse a las acciones negativas de

las vitaminas sobre el incremento de los niveles de la subfracción HDL2.

En este contexto, los autores aseguran que la reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares graves asociada con el tratamiento con S-N constituye una mejora sustancial en relación con la práctica cotidiana. Además, concluyen que la utilización de AO para la prevención de la enfermedad cardiovascular no parece una alternativa justificable, como consecuencia de su interferencia sobre los efectos beneficiosos de los hipolipemiantes sobre la subfracción HDL2.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009  
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)**

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano  
430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Abbott Laboratories Mexico.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en Mexico, octubre de 2009.

Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.

IPP-R

1. Nombre comercial.  
**NIASPAN®**

2. Nombre genérico.  
Ácido Nicotínico

3. Forma farmacéutica y formulación.  
TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA  
Cada tableta de liberación prolongada contiene:  
Ácido nicotínico 500, 750, 1000 mg  
Excipiente cbp 1 tableta

4. Indicación (es) terapéutica (s).

Como adyuvante de la dieta y el ejercicio en la reducción de los niveles de colesterol total, LDL-C, Apo-B y triglicéridos, e incremento de las HDL-C en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigotos familiar o no familiar) y dislipidemias mixtas (Frederickson tipo IIIa y IIIb).

En pacientes con historia de infarto del miocardio e hipercolesterolemia, el ácido nicotínico está indicado para reducir el riesgo de infarto al miocardio recurrente.

En pacientes con historia de enfermedad coronaria e hipercolesterolemia, el ácido nicotínico, en combinación con una terapia reductora de C-LDL, está indicado para retrasar la progresión o promover la regresión de la enfermedad aterosclerosa.

5. Contraindicaciones.

Hipersensibilidad conocida al ácido nicotínico o algún componente de la fórmula, disfunción hepática, enfermedad ulcero-péptica activa, o sangrado arterial.

6. Precauciones generales.

El uso de NIASPAN® no se recomienda cuando los pacientes responden adecuadamente a la dieta.

Antes de iniciar la terapia con ácido nicotínico se deben excluir causas secundarias de la hipercolesterolemia (diabetes mellitus descontrolada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad obstructiva hepática, y consumo de alcohol). Además se debe hacer un intento para controlar la hiperlipidemia con dieta y ejercicio.

Hígado: Disfunción hepática severa, incluyendo hepatitis fulminante, han ocurrido en pacientes tratados con ácido nicotínico de actividad prolongada en lugar de liberación inmediata. Puesto que la farmacocinética de NIASPAN® es diferente a otras presentaciones de ácido nicotínico, NIASPAN® no debe reemplazarse por otras presentaciones. En caso de que NIASPAN® se coadministre con alguna estatina, lea la información de la estatina. NIASPAN® debe administrarse con precaución en pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol o tienen antecedentes de enfermedad hepática.

Se han reportado elevación de las transaminasas hepáticas con NIASPAN®. Sin embargo, se revierte dicha elevación al suspender el tratamiento. Se deben realizar pruebas de función hepática periódicamente durante la terapia con NIASPAN® y antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes y/o síntomas de disfunción hepática (ejemplo: ictericia, náuseas, fiebre y/o malestar). Si los niveles de transaminasas muestran evidencia de progresión, particularmente si se elevan tres veces más del límite superior normal, el medicamento debe discontinuarse.

Músculo-esquelético: hay reportes espontáneos de casos de rabdomiolisis en pacientes tratados con terapia combinada de estatinas y NIASPAN®. El médico que contemple el uso combinado de estatinas y NIASPAN® debe sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y debe monitorizar a los pacientes acerca de cualquier síntoma de rabdomiolisis. Ej. dolor muscular y debilidad, particularmente durante los primeros meses de iniciado el tratamiento y durante cualquier periodo de incremento en la dosis de cualquiera de los dos agentes. Las determinaciones periódicas de creatinina-fosfoquinasas (CPK) y potasio sérico deben considerarse en estas situaciones. Los niveles de CPK deben determinarse antes de iniciar la terapia combinada en pacientes con factores de riesgo predisponentes a rabdomiolisis como: disfunción renal, hipotiroidismo, alcoholismo, mayores de 70 años, antecedentes personales o familiares de enfermedad muscular hereditaria e historia previa de toxicidad muscular con fibratos o estatinas.

**El daño muscular debe considerarse en cualquier paciente que presente mialgia difusa, malestar muscular y/o un incremento en los niveles séricos de CPK muscular (>5 x ULN); bajo estas condiciones el tratamiento debe ser suspendido.**

Consultar la información para estatinas.

Se deben tomar precauciones cuando NIASPAN® está siendo utilizado en pacientes con angina inestable o en fase aguda de un infarto al miocardio, particularmente cuando estos pacientes están recibiendo también fármacos vasoactivos como nitratos, bloqueadores de los canales de calcio o agentes bloqueadores adrenérgicos.

NIASPAN® se ha asociado con disminución de la cuenta de plaquetas e incremento del tiempo de protrombina, por lo cual se deben tomar precauciones con los pacientes que necesiten un procedimiento quirúrgico o tratados con anticoagulantes orales.

Se debe realizar monitoreo frecuente de la glucosa sanguínea para determinar que el fármaco no está produciendo efectos adversos a este nivel. Pacientes diabéticos o potencialmente diabéticos deben ser observados estrechamente, puede ser necesario el ajuste de la dieta o de la terapia hipoglucémica.

Se han reportado elevaciones de las concentraciones séricas de ácido úrico con el tratamiento del ácido nicotínico, por lo cual se debe usar con precaución en pacientes predispuestos a ataques de gota.

Pacientes con historia de ictericia, enfermedad hepatobiliar, o úlcera péptica se les deberá dar seguimiento estrecho durante el tratamiento con NIASPAN®.

También se ha reportado una disminución de los niveles de fósforo, por lo cual el ácido nicotínico se deberá usar con precaución en los pacientes predispuestos a hipofosfatemia.

NIASPAN® se metaboliza rápidamente en hígado y se excreta por riñones, por lo cual se encuentra contraindicado en personas con disfunción hepática y se debe usar con precaución en personas con disfunción renal. No se recomienda su uso en niños y adolescentes.

NIASPAN® no se debe sustituir por dosis equivalentes de ácido nicotínico de liberación inmediata (cristalina). Para pacientes que cambien de la presentación de liberación inmediata a NIASPAN®, se deberá iniciar con dosis menores y la dosificación se irá modificando según la respuesta del paciente.

7. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

No se debe usar durante el embarazo. Su indicación durante el embarazo y lactancia queda bajo la responsabilidad del médico tratante tomando en cuenta el riesgo/beneficio para la madre y para el producto; y en situaciones estrictamente necesarias. No existen estudios de teratogenicidad, ni tampoco se ha comprobado su inocuidad. Los estudios en animales son incompletos.

NIASPAN® no debe utilizarse durante la lactancia ya que es excretado por leche materna.

8. Reacciones secundarias y adversas.

NIASPAN® es generalmente bien tolerado; los efectos adversos suelen ser leves y transitorios.

Rubor: En ensayos clínicos, placebo-controlados, los episodios de rubor o flushing (Ej. Calor, enrojecimiento, prurito y/o zumbido) fueron el evento adverso más común para el tratamiento con NIASPAN® (reportado por 88% de los pacientes). En estos estudios menos del 6% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido al rubor. En comparaciones del ácido nicotínico de liberación inmediata (IR) y NIASPAN®, aunque el número de los pacientes con rubor fue similar, pocos episodios fueron reportados por los pacientes que recibieron NIASPAN®. Después de cuatro semanas de terapia de mantenimiento con NIASPAN® en dosis diarias de 1500 mg, la frecuencia de rubor después de cuatro semanas fue en promedio 1.88 acontecimientos por paciente.

**Las reacciones de rubor ocurren generalmente durante el tratamiento temprano y la fase de la titulación de la dosis. Al parecer el rubor es mediado por la liberación de la prostaglandina D2 y la tolerancia al rubor usualmente se desarrolla después de varias semanas.**

En casos raros, el rubor es severo y se acompaña de síntomas tales como vértigos, taquicardia, palpitaciones, disnea, sudoración, escalofríos, y/o edema que en casos raros puede conducir al desmayo. El tratamiento sintomático debe administrarse si es necesario.

Reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones de la hipersensibilidad se han reportado muy raramente. Estas pueden aparecer por ejemplo como reacción generalizada de la piel, rubor, urticaria, dermatitis bulosa, angioedema, edema laríngeo, disnea, hipotensión y colapso. El tratamiento sintomático se iniciará si es necesario.

Las reacciones adversas siguientes se han observado en estudios clínicos o en la consulta rutinaria de pacientes, en pacientes con dosis diarias recomendadas de mantenimiento (1000, 1500, y 2000 mg) de NIASPAN®. En general las reacciones adversas ocurrieron más a menudo en mujeres que en hombres.

Los episodios de rubor son muy frecuentes (> 1/10 pacientes).

Las reacciones adversas comunes (>1/100 <1/10 pacientes) fueron diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal, dispepsia, prurito y erupciones cutáneas.

Reacciones adversas poco comunes (>1/1000 y < 1/100 pacientes) fueron: mareos, cefaleas, taquicardia, palpitaciones, disnea, sudoración, erupciones cutáneas generalizadas, urticaria, piel seca, dolor, astenia, escalofríos, edema periférico, cambios en las pruebas de laboratorio (elevación de las transaminasas hepáticas AST y ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, LDH, amilasa, glucosa en ayuno, ácido úrico, plaquetopenia, prolongación del tiempo de protrombina, hipofosfatemia e incremento de la CPK muscular).

Las reacciones adversas raras (>1/10,000 y <1/1000 pacientes) fueron: disminución en la tolerancia a la glucosa, insomnio, nerviosismo, desmayo, parestesias, alteraciones de la visión, hipotensión, hipotensión ortostática, rinitis, edema facial, rash buloso o maculopapular, calambres, problemas musculares, dolor muscular y debilidad y dolor en pecho.

Las reacciones adversas muy raras (<1/10,000 pacientes y casos aislados) incluyen: Reacciones de hipersensibilidad, pérdida del apetito, gota, migraña, problemas en ojos, (ambliopía tóxica, edema macular) desordenes cardíacos (fibrilación auricular y otras arritmias), colapso, desordenes gastrointestinales (activación de úlcera gástrica, úlcera péptica), ictericia, hiperpigmentación y acantosis nigrans.

9. Interacciones medicamentosas y de otro género.

La ingesta concomitante de alcohol o bebidas muy calientes puede incrementar la probabilidad de presentar rubor y prurito; deben evitarse durante el tiempo en que se administra NIASPAN®. Secuestradores de ácidos biliares. Se deben dar separadamente en intervalos de 4-6 horas (o más si es posible). Revisar la información médica de las resinas.

El ácido nicotínico puede producir plaquetopenia e incrementar el tiempo de protrombina: Cuando NIASPAN® es coadministrado con anticoagulantes, se debe monitorizar la cuenta de plaquetas y tiempos de coagulación. El uso concomitante de aspirina reduce la depuración del ácido nicotínico.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Se han reportado casos de rhabdomiolisis con la administración concomitante del ácido nicotínico. Terapia antihipertensiva. El ácido nicotínico puede potenciar el efecto de bloqueadores ganglionares Ej. nicotina transdérmica y/o sustancias vasoactivas como nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y agentes bloqueadores adrenérgicos.

10. Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad. El ácido nicotínico no ha manifestado ningún efecto carcinogénico en ratones a dosis hasta 7 veces superiores a las que se utilizan en el humano. El ácido nicotínico fue negativo para la prueba de mutagenicidad de Ames. Por otra parte, no se han realizado estudios de su impacto sobre la fertilidad ni la embriogénesis.

11. Dosis y vía de administración. NIASPAN® debe tomarse al acostarse, después de una comida ligera baja en grasa. La dosis debe ser individualizada de acuerdo a la respuesta del paciente. La terapia con NIASPAN® se debe iniciar con 500 mg al acostarse para reducir la incidencia y severidad de los efectos secundarios que pueden ocurrir al inicio de la terapia. Se recomienda seguir la siguiente titulación:

#### DOSIFICACIÓN RECOMENDADA

|                               | SEMANA(s) | DOSIS DIARIA | DOSIFICACIÓN DE NIASPAN®                                 |
|-------------------------------|-----------|--------------|--|
| ESQUEMA DE TITULACION INICIAL | 1 a 4     | 500 mg       | 1 tableta de 500 mg al acostarse                         |
|                               | 5 a 8     | 1000 mg      | 2 tabletas de 500 mg o 1 tableta de 1000 mg al acostarse |
|                               | *         | 1500 mg      | 2 tabletas de 750 mg al acostarse                        |
|                               | *         | 2000 mg      | 2 tabletas de 1000 mg al acostarse                       |

\* Después de la semana 8. Titular la dosis de acuerdo a la respuesta y tolerabilidad del paciente. Si la respuesta a 1000 mg al día es inadecuada, se puede incrementar la dosis a 1500 mg y posteriormente a 2000 mg al día. Los incrementos en la dosis no deben ser mayores a 500 mg en un periodo de 4 semanas. No se recomienda una dosis mayor a 2000 mg al día. Las mujeres pueden responder a menores dosis que los hombres.

#### Dosis de Mantenimiento:

La dosis diaria de NIASPAN® no debe ser incrementada en más de 500 mg en un periodo de 4 semanas. La dosis de mantenimiento recomendada es de 1000 mg (dos tabletas de 500 mg o una de 1000 mg) a 2000 mg (dos tabletas de 1000 mg o cuatro tabletas de 500 mg) una vez al día al acostarse. No se recomiendan dosis mayores a 2000 mg al día. Si la respuesta lipídica a NIASPAN® solo es insuficiente, o si dosis altas de NIASPAN® no son bien toleradas, los pacientes pueden beneficiarse de la terapia combinada con una resina o con una estatina.

El rubor de la piel puede ser reducido en frecuencia o severidad por medio del pretratamiento con ácido acetilsalicílico (tomado 30 minutos antes de la dosis de NIASPAN®) u otro antiinflamatorio no esteroideo. La tolerancia al rubor se desarrolla rápidamente en el curso de varias semanas. El rubor, prurito y malestar gastrointestinal se reducen de manera importante al incrementar lentamente las dosis de ácido nicotínico y al evitar la administración con el estómago vacío.

La tableta debe tragarse completa. Las tabletas no debe romperse, machacarse o masticarse. El alcohol o bebidas calientes incrementan el rubor y prurito cuando se toman junto con NIASPAN®.

#### 12. Sobre-dosificación o ingesta accidental: manifestaciones y manejo (antídotos).

Los signos y síntomas esperados se mencionan en la sección de reacciones adversas, en estos casos se requieren medidas de soporte y tratamiento sintomático. Hay información escasa sobre el uso de diálisis para la eliminación del ácido nicotínico.

#### 13. Presentación (es).

Caja con blíster con tabletas de liberación prolongada de 14, 28 y 56 tabletas de, 500 mg, 750 mg y 1000 mg.

#### 14. Leyendas de protección.

Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.  
Literatura exclusiva para médicos.

#### 15. Nombre del laboratorio y dirección.

Hecho en EUA por:  
Kos Pharmaceuticals Inc  
18 Mayfield Avenue, Edison New Jersey, EUA, 08837

#### Acondicionado en Inglaterra por:

Aesica Queenborough Limited,  
Queenborough,  
Kent ME11 5EL, Inglaterra

#### Acondicionado y distribuido en México por:

Abbott Laboratories de México, SA de CV  
Av. Coyoacán 1622, Col. Del Valle  
C.P. 03100, México, D. F.

#### 16. Número de registro del medicamento. Clave de autorización del IPP.

Reg. No. 013V2005 SSA IV  
Clave IPP: DVAR-07350121990026/RM2008



