

María de Lourdes Morato Hernández,* María del Sagrario Ichazo Cerro,* Alma Guadalupe Alvarado Vega,* José Zamora González,* Guillermo Celestino Cardoso Saldaña,* Carlos Posadas Romero*

RESUMEN

Los estudios de prevención primaria y secundaria han demostrado que la niacina mejora el perfil de lípidos y reduce la morbimortalidad coronaria.

Objetivo: Investigar la eficacia y seguridad de la niacina en dosis de 1.5 y 3.0 g al día en pacientes con cardiopatía isquémica y dislipidemia. **Materiales y métodos:** Se incluyeron 61 pacientes de ambos sexos y con edades de 30 a 70 años. Se eliminaron 32 pacientes: 18 por reacciones adversas y 14 por motivos no relacionados con el fármaco. **Resultados:** En los 29 pacientes que terminaron el estudio, la niacina produjo reducciones significativas, dependientes de dosis, en las concentraciones de colesterol total, C-LDL, triglicéridos, apolipoproteína B y la relación C-LDL/CHDL y aumentó de manera significativa el nivel de C-HDL. La lipoproteína(a) disminuyó con ambas dosis, pero sólo alcanzó significado estadístico con la dosis de 3.0 g. En once pacientes (38%), las variables del perfil lipoproteico alcanzaron los valores ideales, y en 15 pacientes (52%), la relación C-LDL/C-HDL fue menor o igual a 3.5 al final del tratamiento. **Conclusiones:** Los resultados indican que la niacina es tolerada por el 62% de los pacientes; por tanto, constituye una alternativa terapéutica efectiva y de bajo costo.

SUMMARY

IMMEDIATE RELEASE NIACIN IN THE TREATMENT OF
ISCHEMIC HEART DISEASE

Primary and secondary prevention trials have demonstrated that niacin improves the lipid profile and reduces coronary morbidity and mortality. Objective: To investigate the safety and efficacy of niacin in daily doses of 1.5 and 3.0 g in patients with ischemic heart disease and dyslipidemia. **Patients and methods:** Sixty one male and female patients, aged 30 to 70 years were included. Thirty two patients were later excluded; 18 for adverse events and 14 for causes not related to niacin. **Results:** In the 29 patients that finished the study, niacin in a dose-dependent manner, significantly reduced the levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, apoB and LDL-C/HDL-C ratio, and significantly increased HDL-Cholesterol concentrations; a decrease in lipoprotein(a) was observed with both dosages, but the change was significant only with the 3.0 g/day. In 11 patients (38%) lipids and lipoproteins reached ideal concentrations. In 15 patients (52%) C-LDL/C-HDL was lower than or equal to 3.5 at the end of the study. **Conclusions:** Our results suggest that niacin is well tolerated by 62% of the patients. Niacin is a safe, effective and a low cost alternative in the treatment of patients with ischemic heart disease and dyslipidemia.

* Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1, 14080 México, D.F.) Fax: 55 73-0994, E-mail: posadas@cenids.ssa.gob.mx
Aceptado: 22 de marzo del 2000.

RESUME

NIACINE DE LIBERATION IMMEDIATE POUR LES MALADES DE CARDIOPATHIE ISQUEMIQUE

*Les études de prévention primaire et secondaire ont démontré que la niacine améliore le profil des lipides et réduit la morbidité et la mortalité d'origine coronaire. **Objectif:** Étudier l'efficacité et la sécurité de la niacine aux doses de 1.5 et 3.0 g par jour chez des sujets atteints de cardiopathie ischémique et dyslipidémie. **Matériel et méthodes:** Notre série comprend 61 malades des deux sexes, dont l'âge se situait entre 30 et 70 ans. On élimina 32 malades: 18 à cause de réactions défavorables et 14 pour des raisons ne concernant pas ce médicament. **Résultats:** Chez les 29 malades qui achevèrent l'étude, la niacine produisit des réductions significatives, dépendantes des doses employées, des concentrations de cholestérol total, C-LDL, triglycérides, apolipoprotéine B et du rapport C-LDL/C-HDL, alors que le niveau de C-HDL augmenta en mesure significative. La lipoprotéine(a) se réduisit avec les deux doses, mais atteignit une signification statistique seulement avec la dose de 3.0 g. Chez 11 malades (38%), les variables du profil lipoprotéique atteignirent des valeurs idéales, et, chez 15 (52%), la relation C-LDL/C-HDL fut moindre ou égale à 3.5 à la fin du traitement. **Conclusions:** Ces résultats indiquent que la niacine est bien tolérée par 62% des sujets; de ce fait, elle constitue une alternative thérapeutique efficace et à bon marché.*

Palabras clave: Niacina. Cardiopatía isquémica. Dislipidemia.
Key words: Niacin. Ischemic heart disease. Dyslipidemia.

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado una relación directa de las concentraciones del colesterol total (CT) y el de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) con la aterosclerosis de diferentes lechos vasculares. De hecho, las evidencias disponibles en la actualidad apoyan de manera importante que esta relación es causal.¹ Por el contrario, se ha encontrado que los niveles del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se relacionan inversamente con el proceso de aterosclerosis.² Los estudios de prevención primaria^{3,4} y secundaria^{5,6} de los últimos años, consistentemente han indicado que la reducción de colesterol se acompaña de un descenso significativo en la incidencia de eventos coronarios tanto en hombres como en mujeres.

El ácido nicotínico, también conocido como niacina, es una vitamina del complejo B que previene la pelagra. En 1955 Altschul y sus colaboradores descubrieron que en dosis farmacológicas, la niacina tenía la capacidad de reducir las concentraciones de colesterol y triglicéridos en plasma.⁷ Estudios posteriores⁸⁻¹⁶ mostraron que la niacina también disminuye el C-LDL e incrementa el C-HDL. Investigaciones más recientes han informado efectos favorables de la niacina sobre otros

factores aterogénicos como apolipoproteína B (apo B),^{15,17} lipoproteína(a) [Lp(a)]^{16,18} y la proporción de partículas de LDL densas y pequeñas.^{16,19} Aún más importantes son los resultados que se han obtenido con la administración de niacina por tiempo prolongado. La mortalidad total disminuyó significativamente en hombres sobrevivientes de infarto del miocardio tratados con el fármaco a largo plazo.²⁰ En un estudio prospectivo, longitudinal, con evaluación angiográfica, realizado en hombres con revascularización coronaria, una proporción mayor de pacientes en tratamiento activo por cuatro años, mostraron estabilización o regresión de las lesiones aterosclerosas de las coronarias.²¹

En nuestro país, la gran mayoría de pacientes con dislipidemia, incluyendo aquellos con diagnóstico bien establecido de cardiopatía por aterosclerosis coronaria y los que han sido revascularizados, no están recibiendo tratamiento hipolipemiente. Esto es debido en buena parte a la incapacidad económica de los enfermos para seguir una terapia con fármacos de conocida efectividad, pero cuyo costo es elevado. Tomando en cuenta que no encontramos publicaciones relacionadas con el empleo de niacina en población mexicana, los efectos favorables del fármaco en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas, sus bene-

ficios a largo plazo y su costo notablemente inferior al de otros agentes reguladores de lípidos, consideramos de importancia estudiar la eficacia y tolerabilidad de la niacina en dos diferentes dosis en pacientes con cardiopatía isquémica de etiología aterosclerosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 65 pacientes de la consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH), con edad 30 a 70 años y diagnóstico de dislipidemia y cardiopatía arterial coronaria, corroborada en todos los casos mediante angiografía. Durante el estudio no se modificó el tratamiento que los pacientes recibían para el control de la angina de pecho o como prevención secundaria de complicaciones cardiológicas.

Se excluyeron pacientes con diabetes mellitus, enfermedades tiroideas, renales, hepáticas, enfermedad ácido péptica activa, hiperuricemia, gota y aquellos con tratamiento hipolipemiente. En todos se realizó historia clínica y exploración física completa. El índice de masa corporal (IMC), se calculó con la fórmula peso (kg)/talla (m²). En todos los pacientes se indicó dieta fase 1 de la Asociación Americana del Corazón (AHA) durante 8 semanas, al final de este periodo, 61 pacientes en quienes el C-LDL permaneció en valores iguales o mayores a 130 mg/dL, con o sin elevación concomitante de triglicéridos, pasaron a la fase de tratamiento farmacológico con niacina.

La niacina se inició a dosis de 200 mg/día, y se incrementó en 100 mg cada semana hasta alcanzar 500 mg al día. A partir de la quinta semana, los incrementos fueron de 250 mg cada 8 días; al llegar a 1.5 g diarios, esta dosis se mantuvo por 10 semanas. Al final de este periodo se iniciaron nuevos incrementos hasta alcanzar una dosis de 3.0 g por día, la cual se continuó por un segundo periodo de 10 semanas. Los pacientes acudieron a revisión clínica cada 4 semanas para evaluación de reacciones adversas, adherencia a la dieta, apego al tratamiento y examen físico completo.

Se practicaron exámenes de laboratorio antes de iniciar la niacina y en las semanas 12, 18, 23 y 33 de tratamiento. La toma de muestra sanguínea, se practicó con ayuno previo de 12 hrs. y después de que el paciente permaneció 15 minutos en posición sedente. La sangre se colectó en

tubos con EDTA (1 mg/mL) y se centrifugó inmediatamente a 2500 r.p.m. durante 15 minutos. El plasma se dividió en varias alícuotas que fueron conservadas a -70°C y, posteriormente fueron utilizadas para la medición de lípidos, insulina, glucosa, apo B y Lp(a). Las cuantificaciones de CT y TG, se realizaron por métodos enzimáticos (reactivos de Boehringer Mannheim). La determinación de C-HDL se llevó a cabo en el sobrenadante después de la precipitación de las lipoproteínas que contienen apo B con ácido fosfotúngstico (Boehringer Mannheim); el C-LDL se calculó con la fórmula de Friedewald modificada por De Long.²² El control de calidad de las determinaciones se realizó con estándares secundarios obtenidos del Center for Disease Control en Atlanta Ga. EUA. Las mediciones fueron realizadas en el Laboratorio de Lípidos del INCICH, en el que los coeficientes de variación intraanálisis fueron de 1.1, 0.62 y 1.4% e interanálisis 3.06, 2.6 y 3.87% para CT, TG y C-HDL, respectivamente. Las cuantificaciones de apo B y Lp(a) se realizaron por nefelometría cinética; el coeficiente de variación intraanálisis para Lp(a) fue de 8%, y el interanálisis de 11%.²³ La insulina se cuantificó por radioinmunoanálisis. El índice aterogénico se obtuvo dividiendo las concentraciones de C-LDL entre los valores de C-HDL.

Para evaluar la seguridad, se realizaron las determinaciones en suero de glucosa de ayuno y postprandial de 2 hrs., alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubinas totales, deshidrogenasa láctica, creatinina-fosfoquinasa, fosfatasa alcalina y ácido úrico, por métodos enzimáticos.

Se eliminaron del estudio los pacientes que presentaron reacciones adversas intensas, como glucemia en ayuno mayor o igual a 140 mg/dL, ácido úrico superior a 12 mg/dL y/o manifestaciones de gota, síntomas ácido pépticos intensos, prurito, enrojecimiento o acantosis nigricans importante, así como elevación de ALT o AST a valores superiores de 120 U/L.

Análisis estadístico

Se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión para las diversas variables. Las variables intragrupo se analizaron por análisis de

varianza (ANCOVA) y ancova (ajustando por IMC), empleando la prueba de Bonferroni para conocer el grupo responsable de la diferencia. Los exámenes de seguridad se analizaron mediante la prueba t de student para muestras pareadas. En las variables lipídicas se calculó el cambio porcentual obtenido con las dosis de 1.5 y 3.0 g en relación a los valores basales. El significado estadístico de las diferencias en los cambios porcentuales se analizó por medio de chi cuadrada. Se consideró diferencia con significado estadístico cuando p fue igual o menor a 0.05.

RESULTADOS

De los 61 pacientes que ingresaron al estudio, 18 (29.5%) fueron eliminados por reacciones adversas intensas, que se detallan después, y 14 (22.9%) se eliminaron por motivos no relacionados con el

fármaco. En este reporte se informan los resultados de 29 pacientes (47.5%) que completaron las 33 semanas de tratamiento.

Las características basales de los 29 pacientes (23 hombres y 6 mujeres) con cardiopatía isquémica, se presentan en la *Tabla I*. La edad promedio del grupo fue de 54.5 ± 10.0 años y el IMC de 26.4 ± 2.6 kg/m². El 72% y 76% tenían antecedente de haber fumado o ingerido alcohol, respectivamente, hasta el evento coronario agudo; 20.7% eran hipertensos y 34% obesos (IMC > 27 kg/m²). El tiempo de evolución promedio de su cardiopatía fue de 54.5 ± 42.9 meses. El análisis de los recordatorios de dieta durante el estudio mostró buena adherencia a los lineamientos de la dieta fase 1 de la AHA.

En la *Tabla II* se muestran los valores medios de lípidos y lipoproteínas antes y durante el tratamiento con las dos diferentes dosis de niacina empleadas. Debido al descenso ponderal significativo observado durante el estudio, los valores se ajustaron por IMC. Se encontraron reducciones significativas en las concentraciones medias de CT, C-LDL, TG, apo B y en los valores de la relación C-LDL/C-HDL y aumento, también significativo, en los niveles de C-HDL. Estos cambios fueron claramente dependientes de la dosis. La administración de 3,0 g diarios de niacina produjo modificaciones adicionales favorables y con diferencias estadísticamente significativas al compararse con los cambios obtenidos con 1.5 g del fármaco (*Tabla II*), (*Figura 1*). La reducción en los valores de la Lp(a) sólo alcanzó significado estadístico con la dosis más alta de niacina. Los

Tabla I.
Características basales de los pacientes que terminaron el estudio.

Variable	
n	29
Género (hombres/mujeres)	23/6
Edad (años)*	54.5 ± 10.04
Índice de masa corporal (kg/m ²)*	26.44 ± 2.69
Tensión arterial sistólica (mmHg)*	122.82 ± 13.39
Tensión arterial diastólica (mmHg)*	74.35 ± 8.95
Tiempo de cardiopatía (meses)*	54.5 ± 42.9
Hipertensión arterial (%)	20.7

* Los valores expresan media \pm desviación estándar.

Tabla II.
Concentraciones de lípidos y lipoproteínas antes y durante el tratamiento con niacina ajustados por índice de masa corporal.

	Semana 0	Semana 18	Semana 33	p*
Niacina (g/día)		1.5	3	
Colesterol total (mg/dL)	$260.4 \pm 49.6^{\S\ddagger}$	$233.15 \pm 53.2^{\dagger}$	213.72 ± 44.1	< 0.001
Colesterol-LDL (mg/dL)	$188.17 \pm 54.4^{\S\ddagger}$	$162.66 \pm 50.39^{\dagger}$	141.9 ± 45.73	< 0.001
Colesterol-HDL (mg/dL)	$35.5 \pm 8.8^{\S\ddagger}$	$39.6 \pm 13.2^{\dagger}$	45.36 ± 15.8	< 0.001
Triglicéridos (mg/dL)	$244.8 \pm 108.4^{\S\ddagger}$	$182.0 \pm 94.3^{\dagger}$	148.92 ± 82.07	< 0.001
Apo B (mg/dL)	$137.51 \pm 33.1^{\S\ddagger}$	$114.8 \pm 40.4^{\dagger}$	91.3 ± 39.6	< 0.001
Lp(a) (mg/dL)	$16.37 \pm 19.17^{\ddagger}$	14.80 ± 18.95	13.03 ± 17.25	< 0.05
C-LDL/C-HDL	$5.5 \pm 2.9^{\S\ddagger}$	$4.6 \pm 2.1^{\dagger}$	3.6 ± 1.85	< 0.001

Apo B = apolipoproteína B; Lp(a) = lipoproteína (a); C-LDL/C-HDL = índice aterogénico [§] semana 0 vs semana 18; [†] semana 18 vs semana 33; [‡] semana 0 vs semana 33. * ANCOVA.

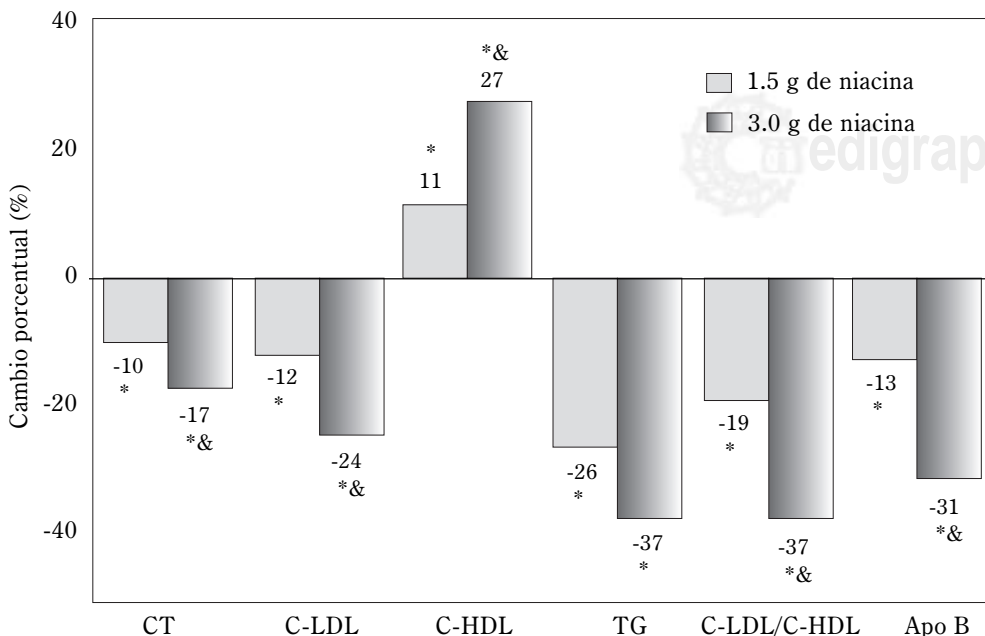


FIG. 1: Cambios porcentuales en lípidos y lipoproteínas durante 10 semanas de tratamiento con diferentes dosis de niacina. N = 29 pacientes. * p < 0.05 vs basal. & p < 0.05 vs 1.5 g de niacina. Chi cuadrada.

cambios en el C-HDL también se analizaron después de estratificar a los pacientes de acuerdo a valores basales de C-HDL menores o mayores de 35 mg/dL. En ambos casos los incrementos fueron similares con niacina a dosis de 1.5 g/día (11.19% vs 11.3%) y de 3.0 g diarios (29.2% vs 25.3%). En once pacientes (38%) las variables del perfil lipoproteico alcanzaron los valores ideales y en 15 pacientes (52%), la relación C-LDL/C-HDL fue menor o igual a 3.5 al final del tratamiento.

Las reacciones adversas de importancia que motivaron la eliminación del estudio ocurrieron en 18 pacientes (29%). Con el tratamiento apareció intolerancia a carbohidratos (13.1%), acantosis nigricans (3.2%), dispepsia (3.2%) y erupción cutánea (1.6%). En cuatro pacientes, las reacciones adversas se presentaron antes de completar 1.5 g al día de niacina, en once con una dosis de 1.5 g al día y en 3 al administrar la niacina a 3 g al día. Los pacientes que desarrollaron intolerancia a los carbohidratos no eran obesos ni tenían mayor predisposición familiar a diabetes mellitus que los que no la presentaron. Todos los trastornos desaparecieron al suspender la administración de la droga.

A la semana 18, las reacciones adversas de intensidad leve a moderada más frecuentes fueron prurito y rubicundez, ambas disminuyeron a la semana 33 (Tabla III). La tolerancia mejoró al ad-

ministrar la niacina con los alimentos, evitando consumir bebidas calientes y, en algunos casos, con administración de 300 mg de ácido acetilsalicílico media hora antes de ingerir la droga. En la semana 33 se observó acantosis nigricans ligera en 3 pacientes y se incrementó la frecuencia de sequedad de la piel.

La niacina a dosis de 3 g al día produjo aumento significativo en los niveles de ácido úrico. Aunque se observó tendencia al incremento en la glucosa de ayuno y postprandial, los aumentos no alcanzaron significado estadístico. No hubo cam-

Tabla III. Reacciones adversas durante el tratamiento con niacina.*

Síntoma	Semana 18 n (%)	Semana 33 n (%)
Acantosis Nigricans	– –	3 10.3
Dolor abdominal	– –	1 3.4
Diarrea	1 3.4	1 3.4
Rubicundez	7 24.0	2 6.9
Fatiga	1 3.4	2 6.9
Náusea	1 3.4	– –
Prurito	10 34.5	8 27.6
Hiporexia	1 3.4	1 3.4
Resequedad de la piel	2 6.9	4 13.8

* Pacientes que terminaron 33 semanas de tratamiento (n = 29).

Tabla IV.
Estudios de seguridad en los 29 pacientes que terminaron el periodo de observación.

Variable	Basal	Final	p*
Glucosa de ayuno (mg/dl)	99.5 ± 9.32	105.75 ± 15.5	ns
Glucosa pp 2 hs. (mg/dl)	91.23 ± 21.17	103.66 ± 34.1	ns
Insulina (mUI/ml)	8.9 ± 6.8	8.9 ± 7	ns
Ácido úrico (mg/dl)	5.85 ± 1.9	7.05 ± 1.59	0.002
Creatinina (mg/dl)	1.09 ± 0.19	1.03 ± 0.1	ns
CPK (mg/dl)	52 ± 69.7	46.7 ± 11.8	ns
AST (mg/dl)	16.9 ± 8.74	24 ± 0.04	ns
ALT (mg/dl)	17.0 ± 7.8	21.0 ± 12.3	ns

Los datos se expresan como media ± desviación estándar
Glucosa pp 2hs = glucosa postprandial de 2 horas; CPK = creatinin fosfoquinasa; AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa.

* Prueba de t de Student para muestras pareadas.

bios significativos en las variables de función renal y hepática (*Tabla IV*).

DISCUSIÓN

Desde el descubrimiento de su efecto reductor del colesterol circulante, un buen número de trabajos han descrito los cambios favorables en lípidos y lipoproteínas producidos por la niacina.⁸⁻¹⁶ El presente estudio, realizado en pacientes con cardiopatía coronaria, confirmó las reducciones significativas en los niveles de colesterol total, C-LDL, triglicéridos, apo B y Lp(a). Al igual que en otros estudios,^{10,11,15} se observó claramente la existencia de efecto dependiente de dosis. Con excepción de la Lp(a), la administración de 1.5 g diarios fue seguida por cambios estadísticamente significativos en las variables estudiadas. Con la dosis de 3.0 g al día, las modificaciones se acentuaron y se encontró diferencia significativa al comparar los resultados de los diferentes lípidos y lipoproteínas, incluyendo la Lp(a), con los valores basales y los obtenidos al final del periodo de tratamiento con la dosis menor. Se hace notar que en 38% de la serie se alcanzaron valores ideales en las concentraciones de lípidos y lipoproteínas; además, el índice C-LDL/C-HDL, considerado el mejor predictor de riesgo coronario,²⁴ fue deseable (<3.5) en 52% de los pacientes al final del estudio.

Particularmente notables fueron los cambios ocurridos en C-HDL. Esta fracción aumentó 11% con 1.5 g y 27% después de la dosis de 3 g al día.

Estos incrementos son mayores que el 10%-15% observado en respuesta al tratamiento con fibratos o el 5%-10% con estatinas,²⁵ y similares al aumento del 30% informado por otros autores que han empleado dosis comparables de niacina.^{11,15} Estos resultados indican que la niacina es actualmente el fármaco de más potencia para elevar las concentraciones de C-HDL.

La niacina ejerce sus efectos a través de inhibir la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo²⁶ y disminuir la producción hepática de apo B,¹⁵⁻¹⁷ lo que conduce a menor síntesis de VLDL y a la consecuente reducción en las concentraciones de LDL. La niacina también puede inhibir la conversión de VLDL a LDL.²⁷ El C-HDL se puede incrementar por varios mecanismos. La elevación de esta fracción en respuesta a la terapia con fibratos es debida al aumento en la síntesis de la apo AI^{28,29} y a la mayor actividad de la lipasa lipoproteica.²⁹ En humanos, los estudios con lovastatina en sujetos con hipoalfalipoproteinemia³⁰ y pravastatina en sujetos normolipidémicos,³¹ han mostrado que el aumento en la producción de apo AI es la causa metabólica del incremento de C-HDL en los sujetos tratados con estos inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA. Los estudios de cinética del metabolismo han mostrado que a diferencia de los fibratos y estatinas, la disminución de la tasa catabólica de la apo AI y la apo AII, es el mecanismo principal del aumento de C-HDL con niacina.^{32,33} Investigaciones recientes³⁴ apoyan el concepto de los estudios cinéticos y sugieren que la niacina inhibe selectivamente la remoción hepática de la apo AI de HDL, pero no interfiere con la remoción de sus ésteres de colesterol mediada por el receptor SR-B1 descrito recientemente.³⁵ Se ha propuesto que el receptor SR-B1 actúa como un sitio de acoplamiento que permite la remoción de los ésteres de colesterol, después de lo cual la partícula de HDL, depletada de los ésteres de colesterol, se desacopla del receptor y recircula nuevamente, favoreciendo el transporte reverso del colesterol de los lípidos periféricos hacia el hígado.

El aumento de las lipoproteínas de alta densidad tiene implicaciones clínicas importantes por el efecto antiaterogénico de estas partículas. Por un lado, los estudios epidemiológicos han encontrado una relación inversa entre C-HDL y aterosclerosis.³⁶ Por otro lado, aunque no existen

estudios clínicos que hayan demostrado disminución en la incidencia de enfermedad arterial coronaria (EAC) con el incremento aislado de C-HDL, el Estudio del Corazón de Helsinki,³⁷ mostró que independientemente del efecto de la reducción de C-LDL, el aumento del C-HDL con gemfibrozil se asoció a una disminución en el número de eventos coronarios. Recientemente, se informaron los resultados de un importante estudio de prevención secundaria³⁸ en el que se evaluó el beneficio de incrementar con gemfibrozil las concentraciones de C-HDL en pacientes con EAC e hipoalfalipoproteinemia. En el grupo experimental se observaron aumentos del 3.6% en C-LDL y 7.5% en C-HDL y reducción de 24.5% en los triglicéridos. Estos cambios en el perfil lipoproteico se acompañaron de una reducción de 22% en el riesgo relativo del punto final combinado de mortalidad coronaria e infarto no mortal. Ese estudio fue el primero en sugerir que el aumento de C-HDL y el descenso de triglicéridos produce beneficios clínicos en ausencia de disminución del C-LDL.

El efecto protector de las HDL está mediado por su participación en el transporte reverso del colesterol. También hay evidencias de que las HDL protegen a las LDL de la oxidación.³⁹ Por otra parte, las HDL transportan apoproteínas como la apo CII, que actúan como cofactor de la lipasa de lipoproteínas en la hidrólisis de triglicéridos.⁴⁰ Además de los cambios cuantitativos en los lípidos y lipoproteínas plasmáticos, la niacina aumenta la síntesis de partículas de LDL grandes y flotantes^{16,19} que son menos susceptibles a la oxidación;⁴¹ incrementa la secreción de colesterol en la bilis²⁷ y favorece la fibrinólisis.⁴² Esta variedad de efectos antiaterogénicos de la niacina, sumados al beneficio derivado del descenso de C-LDL, podría explicar las reducciones significativas en mortalidad total y eventos coronarios,²⁰ y en combinación con resinas la niacina evita la progresión o incluso causa regresión de la aterosclerosis.²¹

Discusión de efectos adversos

Desafortunadamente, la administración de niacina es seguida de efectos indeseables que han limitado su uso en pacientes con dislipidemia. De la serie de 61 participantes que iniciaron el tratamiento farmacológico, 14 interrumpieron la asistencia

a sus citas por causas desconocidas y se perdió su seguimiento. De los 47 pacientes restantes, 4 fueron eliminados por reacciones adversas antes de completar la fase de tratamiento con 1.5 g diarios de niacina. Los efectos adversos fueron: Intolerancia a los carbohidratos (2), hiperuricemia (1), dispepsia (1). Con la dosis de 1.5 g al día de niacina se eliminaron 11: Intolerancia a los carbohidratos (6), acantosis nigricans (1), hiperuricemia (2), dispepsia (1), erupción cutánea (1). En otros 3 pacientes el tratamiento se suspendió durante el periodo de administración del fármaco a dosis de 3.0 g por día; las causas fueron: hiperuricemia (2) y acantosis nigricans (1). Todas estas anormalidades desaparecieron a tiempos variables después de suspender el tratamiento. La acantosis nigricans no se relacionó con cambios en los niveles de insulina. Se ha sugerido que su aparición a corto plazo se asocia a una reducción en los ácidos grasos esenciales de los lípidos epidérmicos.⁴³

Por tanto, de los 47 pacientes en los que fue posible el seguimiento completo, sólo 29 (62%) hubieran sido candidatos aceptables para el tratamiento a largo plazo con ácido nicotínico. Esta proporción de pacientes es similar al porcentaje de 52% a 60% informado por otros investigadores.^{11,15,44} Los 29 pacientes que completaron el estudio presentaron, los efectos colaterales típicos de la niacina, pero con intensidad leve a moderada como se ha informado en otros estudios,^{10,11,14,15,45} la rubicundez y el prurito fueron las molestias más frecuentes y de aparición más temprana. La frecuencia de la rubicundez disminuyó, con el paso del tiempo de 24% a 6.9%, confirmando la tolerancia que los pacientes desarrollan con la administración continua del fármaco.¹⁴ Además, se observó que la intensidad de este efecto colateral fue menor con la toma de la niacina después de los alimentos y evitando la ingestión de líquidos calientes. En algunos pacientes, la rubicundez también disminuyó con aspirina administrada media hora antes de la niacina; este efecto se ha atribuido a la actividad inhibitoria de la aspirina sobre las prostaglandinas responsables de la vasodilatación.⁴⁶

Se ha observado que la niacina puede ser causa de resistencia a la insulina en hombres sanos⁴⁷ y deterioro del control glucémico en pacientes diabéticos.⁴⁸ En comparación con el grupo placebo, los sujetos tratados con niacina en el Estudio de

Drogas Coronarias mostraron valores medios más altos de glucemia de ayuno y postprandial.⁴⁵ En nuestra serie de 29 pacientes que terminaron el periodo de estudio, no encontramos diferencias entre los valores basales y finales de glucemia de ayuno y postprandial. Tampoco observamos cambios significativos en los niveles de insulina. En el grupo total, sin embargo, la causa más frecuente de eliminación de pacientes fue la intolerancia a carbohidratos. El ácido úrico fue la otra variable metabólica con mayores cambios, su elevación a valores iguales o mayores de 12 mg/dL fue la causa de eliminación en 5 (8.2%) pacientes, y, en aquellos que terminaron el estudio, mostró aumentos significativos de 5.85 a 7.05 mg/dL ($p=0.002$). Esta elevación de ácido úrico, similar a la observada por otros investigadores,^{10,16} es debida a la reducción en la excreción renal y depuración de urato producidos por la niacina y sus metabolitos.⁴⁹

Estudios previos han informado alteración en la función hepática o casos francos de hepatitis asociados al uso de niacina. La frecuencia de estas reacciones adversas es mayor con la niacina de liberación controlada que con la niacina regular utilizada en nuestro estudio.^{10,11} Aunque los valores medios de AST y ALT aumentaron en nuestra

serie, las diferencias entre las cifras basales y las finales no fueron significativas y en ningún paciente ocurrieron elevaciones de importancia.

CONCLUSIONES

El presente estudio mostró que las dosis diarias de 1.5 g y 3.0 g de niacina fueron eficaces para producir reducciones significativas de CT, C-LDL, TG, apo B y del índice C-LDL/C-HDL y aumento de los niveles de C-HDL. El descenso significativo de la Lp(a) se observó únicamente con la dosis más alta del fármaco. La droga fue tolerada por casi dos terceras partes de los pacientes estudiados. Las reacciones adversas encontradas fueron similares a las informadas con el mismo tipo de niacina en otras poblaciones. Los efectos favorables de este medicamento sobre el metabolismo lipoproteico, su seguridad, la menor morbimortalidad coronaria con su uso a largo plazo, así como su bajo costo, hacen de la niacina una buena alternativa terapéutica para la prevención secundaria en el paciente con cardiopatía coronaria y dislipidemia.

Expresamos nuestro agradecimiento al Dr. José María García Valdecasas por haber proporcionado la niacina utilizada en este trabajo.

REFERENCIAS

1. National Cholesterol Education Program Expert Panel: *Summary of the second report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel II)*. JAMA 1993; 269: 3015-3023.
2. GOLDBOURT U, YAARI S, MEDALIE JH. *Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 107-113.
3. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I, ISLES CG, LORIMER AR, MACFARLANE PW, ET AL: For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group: *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307.
4. DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S, WHITNEY E, SHAPIRO DR, BEERE PA, ET AL: *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. JAMA 1998; 279: 1615-1622.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: *Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet 1994; 344: 1383-1389.
6. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA, ROULEAU JL, RUTHERFORD JD, COLE TG, ET AL: For the Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators: *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. N Engl J Med 1996; 335: 1001-1009.
7. ALTSCHUL R, HOFFER A, STEPHEN JD: *Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man*. Arch Biochem Biophys 1955; 54: 558-559.
8. GRUNDY SM: *Management of high serum cholesterol and related disorders in patients at risk for coronary heart disease*. Am J Med 1997; 102(2A): 15-22.
9. GRAY DR, MORGAN T, CHRETIEN SD, KASHYAP ML: *Efficacy and safety of controlled-release niacin in dyslipoproteinemic veterans*. Ann Intern Med 1994; 121: 252-258.
10. KNOPP RH, GINSBERG J, ALBERS JJ, HOFF C, OGILVIE JT, WARNICK GR, ET AL: *Contrasting effects of unmodified and*

- time-release forms of niacin on lipoproteins in hyperlipidemic subjects: Clues to mechanism of action of niacin.* Metabolism 1985; 34: 642-650.
11. MCKENNEY JM, PROCTOR JD, HARRIS S, CHINCHILI VM: *A Comparison of the efficacy and toxic effects of sustained-vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients.* JAMA 1994; 271: 672-677.
 12. GRUNDY SM: *Cholesterol management in patients with heart disease.* Postgrad Med 1997; 102: 81-90.
 13. GRUNDY SM: *Atherogenic dyslipidemia: lipoprotein abnormalities and implications for therapy.* Am J Cardiol 1995; 75-45B-52B.
 14. HENKIN Y, OBERMAN A, HURST DC, SEGREST JP: *Niacin Revisited: clinical observations on an important but underutilized drug.* Am J Med 1991; 91: 239-246.
 15. MARTIN-JADRAQUE R, TATO F, MOSTAZA JM, VEGA GL, GRUNDY SM: *Effectiveness of low-dose crystalline nicotinic acid in men with low high-density lipoprotein cholesterol levels.* Arch Intern Med 1996; 156: 1081-1088.
 16. KNOPP RH, ALAGONA P, DAVIDSON M, GOLDBERG AC, KAFONEK SD, KASHYAP M, ET AL: *Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia.* Metabolism 1998; 47: 1097-1104.
 17. WAHLBERG G, HOLMQUIST L, WALLDIUS G, ANNUZZI G: *Effects of nicotinic acid on concentrations of serum apolipoproteins B, CI, CII, CIII and E in hyperlipidemic patients.* Acta Med Scand 1988; 224: 319-327.
 18. CARLSON LA, HAMSTEN A, ASPLUND A: *Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid.* J Intern Med 1989; 226: 271-276.
 19. SUPERKO HR, KRAUSS RM: *Differential effects of nicotinic acid in subjects with different LDL subclass patterns.* Atherosclerosis 1992; 95: 69-76.
 20. CANNER PL, BERGE KG, WENGER NK, STAMLER J, FRIEDMAN L, PRINEAS RJ, ET AL: *Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin.* J Am Coll Cardiol 1986; 8: 1245-1255.
 21. CASHIN-HEMPHIL L, MACK W, POGODA J, SANMARCO ME, AZEN P, BLANKENHORN DH: *Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. 4 years follow-up.* JAMA 1990; 264: 3013-3017.
 22. DE LONG DA, WEED PD: *A comparison of methods for the estimation of plasma low and very low-density lipoprotein cholesterol.* JAMA 1986; 226: 2372-2377.
 23. CAZZOLATO G, PRAKASCH G, GREEN S, KOSTNER GM: *The determination of lipoprotein Lp(a) by rate and endpoint nephelometry.* Clin Chim Acta 1983; 135: 203-208.
 24. ASSMANN G, SCHULTE H: *Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster study.* Am J Cardiol 1992; 70: 733-737.
 25. KNOPP RH: *Drug treatment of lipid disorders.* N Engl J Med 1999; 341: 498-511.
 26. KRUSE W, RAETZER H, HEUCK CC, OSTER P, SCHELLENBERG B, SCHLIERF G: *Nocturnal inhibition of lipolysis in man by nicotinic acid and derivatives.* Eur J Clin Pharmacol 1979; 16: 11-15.
 27. GRUNDY SM, MOK HY, ZECH L, BERMAN M: *Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man.* J Lip Res 1981; 22: 24-36.
 28. JIN FY, KAMANNA VS, CHUANG MY, MORGAN K, KASHYAP ML: *Gemfibrozil stimulates apolipoprotein A-I synthesis and secretion by stabilization of mRNA transcripts in human hepatoblastoma cell line (Hep G2).* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 1052-1062.
 29. SAKU K, GARTSIDE PS, HYND BA, KASHYAP ML: *Mechanism of action of gemfibrozil on lipoprotein metabolism.* J Clin Invest 1985; 75: 1702-1712.
 30. GINSBERG HN, NGAIC, RAMAKRISHNAN R: *Lovastatin increases apolipoprotein A-I levels in subjects with isolated reductions in high density lipoproteins.* (Abstract). Circulation 1991; 84: 11-140.
 31. SCHAEFER JR, SCHWEER H, IKEWAKI, STRACKE H, SEYBERTH HJ, KAFFARNIK H, ET AL: *Metabolic basis of high density lipoproteins and apolipoprotein A-I increase by HMG-CoA reductase inhibition in healthy subjects and a patient with coronary artery disease.* Atherosclerosis 1999; 144: 177-184.
 32. BLUM CB, LEVY RI, EISENBERG S, HALL M III, GOEBEL RH, BERMAN M: *High density lipoprotein metabolism in man.* J Clin Invest 1977; 60: 795-807.
 33. SHEPHERD J, PACKARD CJ, PATSCH JR, GOTTO AM Jr, TAUNTON OD: *Effects of nicotinic acid therapy on plasma high-density lipoprotein subfraction distribution and composition and on apolipoprotein A metabolism.* J Clin Invest 1979; 63: 858-867.
 34. KASHYAP ML: *Mechanistic studies of high-density lipoproteins.* Am J Cardiol 1998; 82: 42U-48U.
 35. ACTON S, RIGOTTI A, LANDSCHUIZ KT, XU S, HOBBS HH, KRIEGER M: *Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor.* Science 1996; 271: 518-520.
 36. 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.
 37. MANNINEN V, ELO MO, FRICK MH, HAAPA K, HEINONEN OP, HEINSALMI P, ET AL: *Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study.* JAMA 1988; 260: 641-651.
 38. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D, FYE CL, ANDERSON JW, ELAM MB, ET AL: *Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group.* N Engl J Med 1999; 341: 410-418.
 39. PARTHASARATHY S, BARNETT J, FONG LG: *High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein.* Biochim Biophys Acta 1990; 1044: 275-283.
 40. HAVEL RJ, KANE JP, KASHYAP ML: *Interchange of apolipoproteins between chylomicrons and high density lipoproteins during alimentary lipemia in man.* J Clin Invest 1973; 52: 32-38.
 41. CHAIT A, BRAZG RL, TRIBBLE DL, KRAUSS RM: *Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative*

- modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, Pattern B.* Am J Med 1993; 94: 350-356.
42. BROWN SL, SOBEL BE, FUJII S: *Attenuation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type 1 by niacin. A Potential link between lipid lowering and fibrinolysis.* Circulation 1995; 92: 767-772.
 43. COATES P, SHUTTLEWORTH D, REES A: *Resolution of nicotinic acid-induced acanthosis nigricans by substitution of an analogue (acipimox) in a patient with type V hyperlipidaemia.* Br J Dermatol 1992; 126: 412-414.
 44. GIBBONS LW, GONZÁLEZ V, GORDON N, GRUNDY S: *The prevalence of side effects with regular and sustained-release nicotinic acid.* Am J Med 1995; 99: 378-385.
 45. The Coronary Drug Project Research Group: *Clofibrate and niacin in coronary heart disease.* JAMA 1975; 231: 360-381.
 46. INSEL PA: *Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents: Drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout.* In GOODMAN GILMAN A, RALL TW, NIES AS, TAYLOR P. The pharmacological basis of therapeutics. 8th edition. Singapore. McGraw-Hill ed. 1991; 1: 638-681.
 47. KAHN SE, BEARD JC, SCHWARTZ NW, WARD WK, DING HL, BERGMAN RN, ET AL: *Increase beta-cell secretory capacity as mechanism for islet adaptation to nicotinic acid-induced insulin resistance.* Diabetes 1989; 38: 562-568.
 48. GARG A, GRUNDY SM: *Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulindependent diabetes mellitus.* JAMA 1990; 264: 723-726.
 49. GAUT ZN, POCELINKO R, SOLOMON HM, THOMAS GB: *Oral glucose tolerance, plasma insulin and uric acid excretion in man during-chronic administration of nicotinic acid.* Metabolism 1971; 20: 1031-1035.

