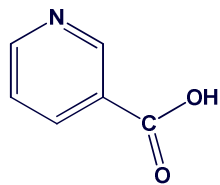


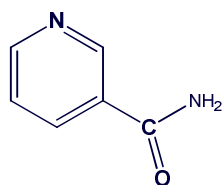
NIACINA (ÁCIDO NICOTÍNICO)

REFLEXIONES ACERCA DE SU USO COMO FÁRMACO

El 17 de julio de 2014 se ha publicado en la revista *The New England Journal of*



Ácido nicotínico



Nicotinamida

NIACINA

triglicéridos), aumenta la concentración de **HDL** (*High Density Lipoprotein*), y disminuye las concentraciones de **LDL** (*Low Density Lipoprotein*); es decir, mejora todos los parámetros del patrón lipídico.

Medicine, un [trabajo](#) y una [editorial](#) donde se reevalúan los riesgos relacionados con el uso de [Niacina](#) (*ácido Nicotínico*) como medicamento para la prevención de enfermedades cardiovasculares. Y esto es así a pesar de la evidencia de que *Niacina* disminuye los niveles plasmáticos de *triacilglicéridos* (abreviadamente

Los estudios publicados (julio 2014) no han logrado demostrar de manera inequívoca que *Niacina* reduzca el riesgo de padecer enfermedad cardíaca y/o ictus.

A partir de los estudios publicados se concluye que las personas que toman regularmente *Niacina* tienen la misma probabilidad de enfermedad cardíaca, ictus y muerte que aquellos que toman placebo (no diferencia significativa entre el grupo de estudio y el grupo placebo).

Desde la década de 1950 se sabe que la *Niacina* afecta de manera favorable a las concentraciones de lípidos en sangre. A partir de este hallazgo se llevaron a cabo innumerables estudios para confirmar los resultados de anteriores observaciones. En la mayoría de estos estudios se evaluó su influencia sobre el patrón lipídico, pero no se tuvo en cuenta la potencial disminución de ataques cardíacos e ictus, ni su influencia sobre la mortalidad. Solo a partir de la década siguiente (1960) se diseñaron ensayos clínicos para estudiar cuál era la influencia del uso de *Niacina* sobre enfermedad cardiovascular e ictus. Sin embargo, los resultados de estos estudios apenas son relevantes hoy día, cuando decenas de miles de personas están tratadas rutinariamente con medicamentos *hipocolesterolemiantes*, tales como las *estatinas* (técnicamente “inhibidores de la enzima [Hidroxi-Metil-glutaril~CoA-reductasa](#)”).

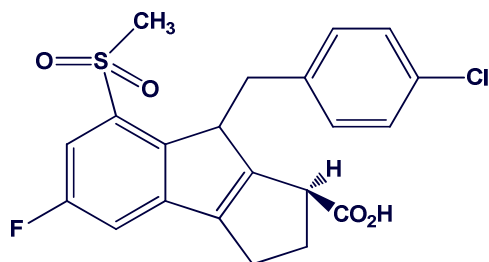
Los nuevos estudios publicados se han diseñado con un planteamiento novedoso: estudiar si *Niacina* (*ácido Nicotínico*) puede evitar (disminuir la probabilidad) de desarrollar enfermedad cardíaca e ictus, en una época en la que un enorme número de personas están siendo tratadas con *estatinas hipocolesterolemiantes*.

Los [National Institutes of Health](#) financiaron un estudio realizado en Estados Unidos; y, al mismo tiempo, la multinacional farmacéutica [Merck](#) auspició un gran estudio internacional. En el [estudio norteamericano](#) se usó *Niacina* en una formulación galénica de liberación retardada, mientras en el estudio internacional se administró un

preparado farmacéutico que combinaba *Niacina* de liberación prolongada y *Laropiprant*, una molécula diseñada específicamente para mejorar la tolerancia a la *Niacina*. [*Laropiprant* es antagonista del receptor para la prostaglandina D_2].

Ambos estudios no consiguieron demostrar beneficio alguno de la *Niacina* por lo que respecta a los riesgos de enfermedad cardíaca, ictus e índice de mortalidad. De hecho, los investigadores concluyeron prematuramente el estudio norteamericano dado que la posibilidad de obtener cualquier beneficio parecía fútil.

Niacina causa múltiples efectos adversos, algunos de ellos graves.



LAPAROPIPRANT
(Inhibidor del receptor para la prostaglandina D_2)
Ácido (1S)-(4-clorobencil)-5-fluoro-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,8-
tetrahidrociclopenta[a]-1-carboxílico

Niacina puede ser difícil de tolerar. Con mucha frecuencia da lugar a enrojecimiento de la piel y prurito (picor), razón por la cual *Merck* ha formulado *Niacina* asociado a *Laropiprant*, un fármaco que se diseñó para bloquear estos molestos efectos

cuando se prescribía *Niacina* (ácido Nicotínico).

La administración de *Niacina* está asociado a un amplio conjunto de efectos adversos, entre los que citamos los siguientes: diarrea y úlceras (incidencia estimada: 28%), afectación músculo-esquelética, incluyendo miopatías y gota (26%), urticaria y ulceraciones cutáneas (67%); y hemorragias gastrointestinales (estimación aproximada: 38%).

Además, los pacientes tratados con *Niacina* tenían una mayor probabilidad (32%) de ser diagnosticados de diabetes, a pesar de que *Niacina* se ha empleado farmacéuticamente para retrasar el inicio del tratamiento antidiabético (tanto en diabetes tipo 1 como en diabetes tipo 2- ver bajo el epígrafe **USOS FARMACOLÓGICOS DE LA NIACINA**).

En el estudio norteamericano (ver antes), los pacientes del grupo de estudio tuvieron un riesgo superior de sufrir problemas gastrointestinales e infecciones en relación al grupo control.

Sin embargo, la observación más llamativa del estudio internacional ocurrió antes de iniciar el propio estudio. Al igual que sucede con los ensayos clínicos de larga duración, antes de distribuir de a los participantes de manera aleatoria entre los grupos de estudio (tratado con *Niacina* + *Laropiprant*) y placebo, se estimó la tolerancia de la *Niacina*. En esta fase que antecede al ensayo clínico propiamente dicho (lo que en la jerga se suele referir como “run-in-phase”, una tercera parte de los que *a priori* se eran candidatos idóneos para el ensayo clínico se retiraron debido a efectos

adversos tales como problemas gastrointestinales, alteraciones músculo-esqueléticas y diabetes.

Algunos expertos, no obstante, consideran que estos estudios no tienen la suficiente evidencia científica para no recomendar el uso de *Niacina*.

Esta actitud crítica suele provenir de médicos que llevan muchos años prescribiendo *Niacina*; y reconocer como válidos los resultados de estos estudios supondría aceptar *de facto* una praxis clínica errónea mantenida durante muchos años.

Otras críticas más razonadas indicaron que los ensayos se centraron en pacientes de alto riesgo, la mayoría de los cuales estaba tomando *estatinas hipocolesterolemiantes*. Y tal vez por ello el efecto de la *Niacina* quedó enmascarado por las acciones de las *estatinas*.

La argumentación de los críticos era que el tratamiento con *Niacina* se debería haber estudiado en pacientes con perfiles de lípidos menos favorables o con factores predisponentes a padecer enfermedad cardíaca o ictus. La falta de resultados durante los ensayos con *Niacina* puede ser consecuencia de que los pacientes ya estaban recibiendo tratamientos potentes que podrían enmascarar los beneficios, más modestos, derivados de la *Niacina*.

En las conclusiones del estudio internacional (financiado por laboratorios *Merck*) los autores afirman que no pueden colegir que el tratamiento con *Niacina* pudiera ser más beneficioso en pacientes con mayor riesgo de enfermedad cardíaca o ictus en relación con aquellos con niveles de **LDL** más elevados.

Otra consecuencia de estos estudios es que no se van a realizar nuevos ensayos clínicos con *Niacina* en razón de los efectos adversos notificados y corroborados durante la fase preliminar (*run-in-phase*) del ensayo clínico. Aun cuando se consiguiese demostrar de manera indubitada una acción protectora frente a patologías cardíacas e isquémicas de la *Niacina*, la escasa tolerancia de los preparados farmacéuticos de esta vitamina haría difícil que los prescriptores lo pautasen y los pacientes lo tomaran regularmente.

USOS FARMACOLÓGICOS DE LA NIACINA

El ácido nicotínico (y la *nicotinamida*) tienen acción vasodilatadora.

- **HIPERLIPIDEMIAS** (uso puesto en entredicho en los estudios comentados antes). El ácido nicotínico, administrado a dosis elevadas, se utiliza como tratamiento coadyuvante en la hiperlipidemia. El tratamiento debe ser concurrente con reajustes de la dieta y fármacos *hipolipemiantes* o *hipocolesterolemiantes*. Cuando se usan formulaciones galénicas de liberación inmediata, las dosis habituales son de 250mg *q.d.*, con incrementos cada 4 a 7 días, hasta una dosis máxima diaria de 1,5g o 2g. La dosis máxima está

condicionada por la tolerancia del paciente a los [efectos secundarios del ácido nicotínico](#). Si al cabo de dos meses no se consigue un adecuado control de la hiperlipidemia, la dosis se puede incrementar hasta 3g diarios, pero administrada en tres veces (*t.i.d.*). No existe acuerdo acerca de la dosis diaria máxima de ácido nicotínico: 6g (*F.D.A.* norteamericana) o 4,5g (*National Heart, Lung and Blood Institute* de Gran Bretaña). Alternativamente, se puede usar una formulación de liberación retardada (500mg al acostarse), con incrementos graduales cada 4 semanas, hasta una dosis máxima de entre 1g y 2g.

- **PÉNFIGO:** La administración oral de *Nicotinamida* junto a una tetraciclina ha logrado controlar las lesiones del [pénfigo gestacional](#) y del [pénfigo ocular cicatricial](#). [[Pénfigo](#): denominación genérica para un grupo de *dermatopatías* autoinmunes que dan lugar a ampollas en piel y membranas mucosas. Las dos variantes más comunes del pénfigo son el pénfigo vulgar (*penphigus vulgar*) y pénfigo foliáceo (*penphigus foliaceus*)].
- **ACNÉ:** en formulaciones tópicas, [Nicotinamida al 4% es tan efectiva como Clindamicina al 1% en el acné](#) con significativo componente inflamatorio, aplicado dos veces al día durante 8 días consecutivos.
- **DIABETES:** Retraso en el inicio del tratamiento, tanto en [diabetes tipo 1](#) (insulina-dependiente), como [tipo 2](#) (no-insulina-dependiente). Probablemente este efecto está relacionado con la mejora del perfil de lípidos (ver antes).

Zaragoza, 1 de agosto 2014

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza