

CARTA AL DIRECTOR

Nutracéuticos (monacolina K, berberina y coenzima Q10) en pacientes con hipercolesterolemia moderada y un riesgo cardiovascular bajo-moderado. Potenciales beneficios de los tratamientos combinados

Nutraceuticals (monacolin K, berberine and coenzyme Q10) in patients with moderate hypercholesterolemia and low-moderate cardiovascular risk. Potential benefits of combined therapies

Hemos leído con interés el artículo publicado en la revista por Martínez-Martin et al.¹ sobre el efecto hipolipemiante del tratamiento con monacolina K, berberina y coenzima Q10, Lipok[®], una cápsula al día, en pacientes con hipercolesterolemia moderada y un riesgo cardiovascular bajo-moderado.

Los compuestos activos del preparado nutraceutico que reducen los niveles de colesterol son la monacolina K, presente en la levadura roja de arroz y la berberina.

La monacolina K disminuye la síntesis intracelular de colesterol a través de la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa. Los preparados de levadura roja de arroz contienen entre 3 y 10 mg de monacolina K. Una regulación reciente de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) recomienda que los nutraceuticos contengan menos de 3 mg/d de monacolina K². En realidad, los compuestos con 10-12 mg que estaban aprobados desde hace una década tienen actividad farmacológica y no podrían considerarse, en sentido estricto, como nutraceuticos. En dosis de 10-12 mg los efectos secundarios de toxicidad muscular o disfunción hepática pueden ser similares a los de las estatinas. Las dosis inferiores a 3 mg no están completamente desprovistas de efectos secundarios, pero son más seguras. En este sentido, las nuevas formulaciones de Lipok[®] contienen 74,75 mg de levadura roja de arroz, equivalente a 2,99 mg de monacolina K.

Otro aspecto a considerar es la posible presencia de una nefrotoxina, la citrulina. En un estudio publicado en



el año 2021 en Italia se analizaron 37 suplementos de levadura roja de arroz³. La citrulina estaba presente en todos e incluso en 4 compuestos que se etiquetaban como «libres de citrulina». Por ello es muy importante que las agencias de seguridad alimentaria analicen con rigor estos suplementos y que garanticen que se adaptan a la normativa vigente.

Otro de los componentes del compuesto nutraceutico utilizado en el estudio es la berberina. Dicho componente reduce los niveles de colesterol por varios mecanismos como la reducción en la absorción del colesterol⁴ y a través de su actividad inhibidora de la proteína PCSK9⁵, con el consiguiente aumento en la actividad del receptor LDL.

Un problema que surge con la berberina es su baja biodisponibilidad. Por este motivo se han elaborado formulaciones de berberina liposomal⁶ o combinaciones de berberina con ácido ursodeoxicólico⁷. El preparado nutraceutico utilizado en el estudio de Martínez-Martin et al.¹ contiene 515 mg de berberina. Sería interesante conocer si el laboratorio que fabrica el Lipok[®] estudió el potencial hipolipemiante de dicho preparado de berberina aislado y saber si se ha comparado con otras dosis del mismo preparado, para conocer la dosis máxima que reduce el colesterol y que es bien tolerada. En un estudio con un compuesto diferente de berberina y ácido ursodeoxicólico⁷ en dosis de 500, 1.000 y 2.000 mg, solo la dosis de 2.000 mg de dicho compuesto reducía de forma significativa los niveles de LDL-colesterol y era bien tolerada.

En nuestra práctica clínica diaria utilizamos con frecuencia el preparado nutraceutico que utilizaron Martínez-Martin et al. en su estudio, en pacientes de un perfil similar, con hipercolesterolemia moderada y un riesgo vascular bajo-moderado, y nuestra experiencia es también favorable, con una buena tolerancia del producto, siendo excepcional su retirada por intolerancia. En nuestra práctica, un efecto secundario que lleva con frecuencia a suspender el tratamiento con estatinas es la aparición de mialgias. Existen varios mecanismos que se han propuesto para explicar porque las estatinas causan toxicidad muscular. Uno de ellos es la reducción de la coenzima Q10⁸, y por ello la coenzima Q10 que aporta el preparado nutraceutico utilizado en el estudio podría ser útil para reducir los efectos adversos musculares en algunos pacientes.

En pacientes con riesgo cardiovascular moderado que no toleran las estatinas prescribimos con frecuencia ezetimibe y, si no alcanzan niveles de LDL-colesterol deseados, se podrían combinar nutraceuticos que contengan monacolina K⁹, que es estructuralmente similar a la lovastatina.

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2022.101836>

1138-3593/© 2022 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ya que el preparado nutracéutico utilizado en el estudio combina varios compuestos con diferentes mecanismos de acción para reducir los niveles de colesterol y aporta coenzima Q10, que puede estar reducida en algunos pacientes que desarrollan dolores musculares por las estatinas, un potencial uso que se podría explorar de este preparado nutracéutico sería su combinación con dosis baja de estatinas en pacientes que toleran una dosis baja de estatinas y que desarrollan efectos adversos con dosis moderadas-altas. Incluso se podría valorar, en pacientes que son reacios a tomar estatinas por el desarrollo de toxicidad muscular con dosis moderadas, una pauta en días alternos del preparado nutracéutico y de la estatina en la dosis baja tolerada. Con ello, probablemente lograríamos una mayor reducción de los niveles de LDL-colesterol, que podría ser suficiente en pacientes de riesgo vascular moderado.

Finalmente, e independientemente del descenso en los niveles de LDL-colesterol que se obtenga con los nutracéuticos de forma aislada o en su combinación con ezetimiba o estatinas, lo más importante es comprobar que dicho descenso se acompañe de una reducción de los eventos vasculares.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido ninguna financiación para elaborar el manuscrito.

Bibliografía

- Martinez-Martin F, Corbella E, Sarasa I, Trias F, Petitbò D, Licerán M, et al. Effects of treatment with monacolin K, berberine and coenzyme Q10 on lipid metabolism in patients with moderate cardiovascular risk. *Semergen*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.04.005>.
- Commission regulation (EU) 2022/860 of 1 June 2022 amending Annex III to Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council as regards monacolins from red yeast rice. *Official Journal of the European Union*. 2.6.2022.
- Righetti L, Dall'Asta C, Bruni R. Risk Assessment of RYR Food Supplements: Perception vs Reality. *Front Nutr*. 2021;8:792529, <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2021.792529>.
- Wang Y, Yi X, Ghanam K, Zhang S, Zhao T, Zhu X. Berberine decreases cholesterol levels in rats through multiple mechanisms, including inhibition of cholesterol absorption. *Metabolism*. 2014;63:1167–77, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.05.013>.
- Momtazi AA, Banach M, Pirro M, Katsiki N, Sahebkar A. Regulation of PCSK9 by nutraceuticals. *Pharmacol Res*. 2017;120:157–69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.023>.
- Kutbi HI, Asfour HZ, Kammoun AK, Sirwi A, Cavalu S, Gad HA. Optimization of hyaluronate-based liposomes to augment the oral delivery and the bioavailability of berberine. *Materials (Basel)*. 2021;14:5759, <http://dx.doi.org/10.3390/ma14195759>.
- Di Bisceglie AM, Watts GF, Lavin P, Yu M, Bai R, Liu L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of HTD1801 (berberine ursodeoxycholate BUDCA) in patients with hiperlipidemia. *Lipids Health Di*. 2020;19:239.
- Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M, Hansen CN, Bang LE, Bundgaard H, et al. Simvastatin effects on skeletal muscle: relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:44–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.036>.
- Mazza A, Nicoletti M, Lenti S, Torin G, Rigatelli G, Pellizzato M, et al. Effectiveness and safety of novel nutraceutical formulation added to ezetimibe in statin-intolerant hypercholesterolemic subjects with moderate-to-high cardiovascular risk. *J Med Food*. 2021;24:59–66, <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2020.0019>.

F.J. Fernández-Fernández^{a,*}, R. Sardina-Ferreiro^b y E. Ameneiros-Lago^a

^a *Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Arquitecto Marcide, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol, A Coruña, España*

^b *Servicio de Medicina Interna, Hospital Arquitecto Marcide, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol, A Coruña, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjf.fernandez2@gmail.com (F.J. Fernández-Fernández).