

Dislipidemias: Nuevas alternativas terapéuticas.

GAMBOA ABOADO Raúl; VIVAS Pablo.

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación directa entre los niveles del colesterol plasmático y la morbi-mortalidad por enfermedad coronaria, tal como se puede apreciar en la figura N°1 (1-2). Consecuentemente, la reducción terapéutica de las hipercolesterolemias ha demostrado una clara protección, tanto en los estudios de prevención primaria como en los de prevención secundaria (3-5). Sin embargo, es evidente que la eficacia de protección es limitada, y que si bien existe una comprobada reducción de eventos coronarios y de accidentes cerebrovasculares estadísticamente significativa (Figura N°2)(6), estamos aún lejos de un deseable nivel de control. Una posible razón que perjudica un mejor resultado es la de que la mayoría de pacientes no alcanzan las metas deseadas del tratamiento, tal como se puede observar en la figura N° 3 llama la atención como sólo el 68% de los pacientes calificados como de bajo riesgo, el 38% de los calificados de alto riesgo, y solo 15% de los considerados con enfermedad coronaria alcanzan las metas de tratamiento (7).

Los actuales recursos en la lucha con las dislipidemias y su frecuente consecuencia, la aterosclerosis, comprenden: dieta, estatinas, secuestradores de ácidos biliares, niacina, fibratos, terapia de combinación, aferesis de LDL, anastomosis porto-cava, trasplante de hígado. Dadas las limitaciones en el éxito de combatir la aterosclerosis, es necesario desarrollar nuevas alternativas en el manejo de las hiperlipidemias. En este sentido es de singular importancia el reciente descubrimiento de un nuevo agente en el control de las hipercolesterolemias con el desarrollo del Ezetimibe (SCH58235), droga que enfoca su accionar en la vía

exógena de formación del colesterol (8).

Inhibidores selectivos de la absorción del Colesterol

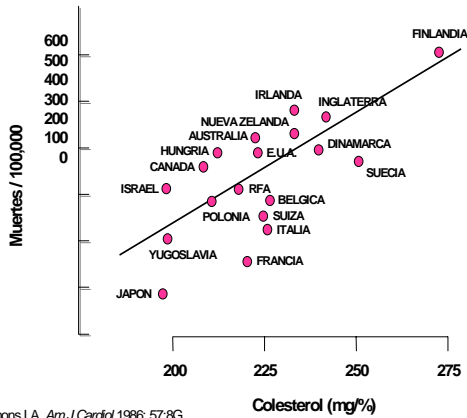
El Ezetimibe es un inhibidor potente y selectivo de la absorción del colesterol que bloquea efectivamente la absorción dietética y biliar del colesterol, para este efecto el Ezetimibe es glucuronidado (incorpora un monosacárido a su estructura) a nivel de la pared intestinal. El Ezetimibe no afecta la absorción de vitaminas liposolubles ni de triglicéridos, no es afectado por las comidas, se puede usar en las mañanas o en las noches, tiene una vida media de 20 a 30 hs, permitiendo así su utilización cada 24 h y se elimina el 78% por heces y 11% por la orina (9).

Vías en el transporte del colesterol

Las concentraciones del colesterol plasmático son mantenidas por biosíntesis hepática a través de la vía endógena, y por la absorción dietética y del colesterol biliar a través de la vía exógena. La alteración de cualquiera de las vías afectará la concentración del colesterol plasmático.

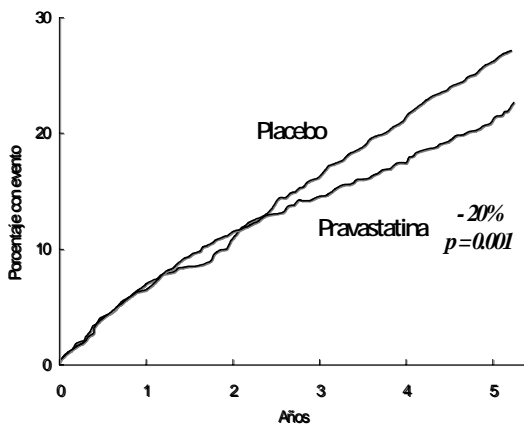
El colesterol exógeno se deriva de la bilis y de la alimentación. En la luz intestinal, si el colesterol es esterificado, el ester es separado por acción de una hidrolasa pancreática, entonces, el colesterol libre junto con otros lípidos y vitaminas liposolubles es solubilizado dentro de micelas y subsecuentemente absorbido por los enterocitos. Después de la absorción, el colesterol libre es re-esterificado por la acylCoA:colesterol aciltransferasa (ACAT), y es embarcado junto con otros

Figura N°1. Mortalidad por Aterosclerosis Coronaria y Niveles de Colesterol



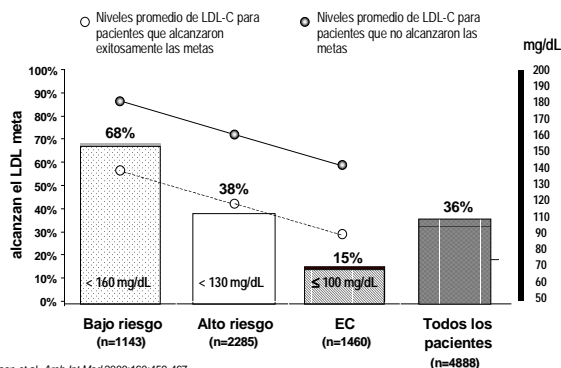
Simons LA. *Am J Cardiol* 1986; 57:8G

Figura N°2. Eventos Coronarios en Hombres



Sacksyd. *NEngl J Med* 1996; 335.

Figura N°3. Nivel de logro de metas del tratamiento.



Pearson et al. *Arch Int Med* 2000; 160:459-467

lípidos dentro de los quilomicrones, los cuales son secretados dentro de la circulación linfática mesentérica y finalmente al plasma (Dawson PA). Una vez en la circulación, los quilomicrones son hidrolizados por la lipoproteína lipasa en las superficies endoteliales y reducidos a remanentes de quilomicron. Estos remanentes de quilomicron pueden entonces ser removidos de la circulación por el hígado o, si son muy pequeños, pueden ser capaces de penetrar el endotelio de la pared arterial y contribuir así a la formación de la placa aterosclerótica.

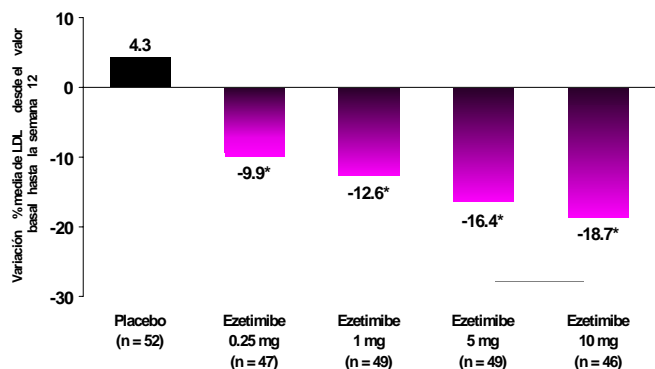
El colesterol sintetizado en el hígado puede ser secretado dentro de la bilis o puede ser incorporado, en forma libre o esterificada dentro de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL) que serán secretadas en el plasma sanguíneo. Los niveles elevados de colesterol en el hígado conducirán a incremento en la producción de VLDL y/o LDL, así como a la inhibición en la producción de receptores de LDL. El incremento en la producción de lipoproteínas y la reducción de receptores conducen al incremento del colesterol plasmático.

El balance del colesterol es mantenido a través de la actividad hepática y extrahepática. dependiendo de la dieta, el ser humano típicamente consume diariamente entre 300 a 700 mgs de colesterol. Aproximadamente tres veces esa cantidad (1,000 mg) son secretados en la bilis y subsecuentemente dentro del intestino. Consecuentemente el ser humano metaboliza diariamente entre 1,300 a 1,700 mg de colesterol a través de sus intestinos. Es indudable que así como es importante controlar la ingesta de colesterol, es muy importante poder controlar la absorción del colesterol proveniente de la bilis hepática (10).

Trasporte de Colesterol e inhibidores de la absorción

El bloqueo de la absorción del colesterol intestinal tanto de origen alimenticio como biliar reduce el colesterol de los quilomicrones en 69% (8), disminuyendo así no solo el aporte de colesterol exógeno hacia el hígado, si no también la capacidad aterogénica de los remanentes del quilomicron, este bloqueo se manifiesta también como un incremento en la excreción fecal de esteroides. La efectividad en la reducción porcentual de LDL es manifiesta, tal como se observa en la figura N°4, donde el incremento de 0.25mg a 1mg, 5mg, y 10mg de Ezetimibe determinaron reducciones porcentuales de LDL de -9.9%, -12.6%, -16.4, y -18.7% respectivamente (11). El incremento de Ezetimibe a dosis mayores a 10mg no redujo mayormente su acción sobre LDL ni las respuestas fueron diferentes si las dosis fueron en las mañanas (AM) o en las tardes (PM)(Figura N°5)(11). El Ezetimibe tiene efectos reductores en LDL y triglicéridos e incrementa HDL-C tal como se observa en la figura N°6 (11). El Ezetimibe reduce la aterosclerosis en ratones alimentados con dietas ricas en colesterol (Figura N°7)(9).

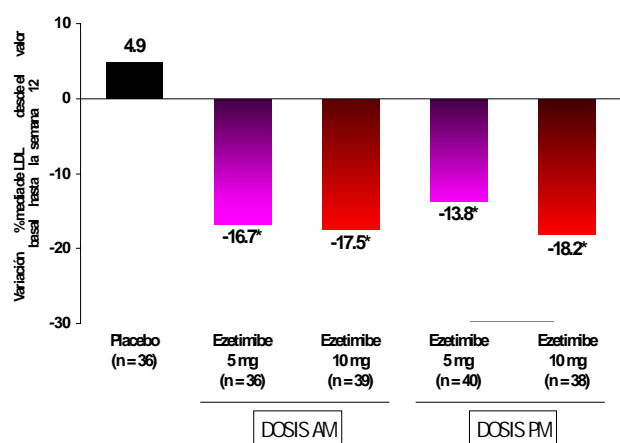
Figura N°4. Resultados de eficacia en estudios en Fase IIb de Dosis-respuesta



Stein E. Eur Heart J Supplements 2001;3(Suppl E):E11-E16

* P < 0.01 vs placebo

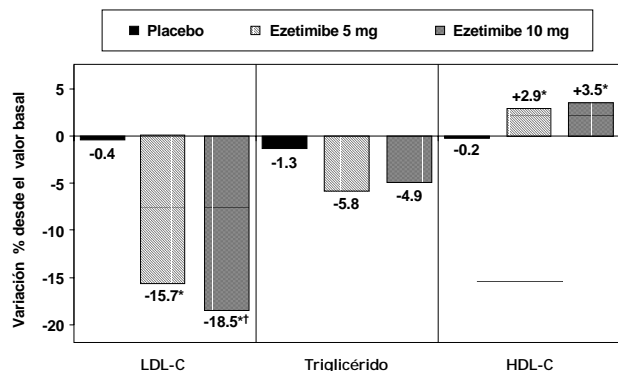
Figura N°5. Resultados de eficacia en estudios en Fase IIb de Régimen de Dosis



Stein E. Eur Heart J Supplements 2001;3(Suppl E):E11-E16

* P < 0.01 vs placebo

Figura N°6. Resultados de eficacia en fase II de los estudios de Dosis-Respuesta y de Régimen de Dosis: Efectos sobre LDL, triglicéridos y HDL.



Stein E. Eur Heart J Supplements 2001;3(Suppl E):E11-E16

* P < 0.05 vs placebo; † P < 0.05 vs ezetimibe

En relación con las reacciones adversas, el Ezetimibe no mostró más reacciones que las observadas en los grupos placebo (11).

Trasporte del Colesterol, Ezetimibe y Estatinas

Cuando se asocian el Ezetimibe y una estatina además de reducir el transporte exógeno de colesterol, la reducción de la síntesis hepática del colesterol y la reducción de la reabsorción intestinal del colesterol biliar contribuyen significativamente a reducir los niveles del colesterol plasmático. Este efecto es notable cuando se estudia la respuesta del LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la combinación de Ezetimibe y 80mg de una estatina reduce el LDL-C hasta en 30% desde la octava semana de tratamiento, mientras que la estatina sola alcanzó solamente 10% de reducción en LDL-C (12). Estudios de co-administración de Ezetimibe con estatinas o fibratos en pacientes hipercolesterolémicos heterocigotos han demostrado significativas reducciones de LDL-C sin incremento indebido de transaminasas y/o CPK (11). La co-administración de 10 mg de Ezetimibe y 10 mg de simvastatina tiene el potencial de producir clínicamente reducciones significativas de LDL-C, comparables a las logradas con la máxima dosis de simvastatina de 80 mg. (11). Está plenamente establecido que las estatinas tienen una curva de respuesta logarítmica, que constituye la regla de seis, por ejemplo, el nivel del LDL-C se reduce en 6% cada vez que la dosis de la estatina se dobla (13). Basados en la regla de seis, la co-administración de 10 mg de simvastatina con 10 mg de Ezetimibe debe ser equipotencial a la monoterapia con simvastatina en su máxima dosis de 80 mg (Figura N°8)(11).

Un importante porcentaje de los pacientes tratados con estatinas no alcanzan o mantienen las metas de LDL-C recomendadas sin la necesidad de incrementar las dosis de estos agentes. Para una fracción de pacientes, la necesidad de incrementar la dosis se debe al fenómeno de escape (14), caracterizado por una respuesta inicial seguida por una tendencia a reducción del efecto con la continuidad del tratamiento. Sin embargo, la necesidad de incrementar la dosis se asocia con frecuencia a gran riesgo de hepatotoxicidad y miopatía. La co-administración de las drogas actualmente disponibles con las estatinas incrementan las reducciones del LDL-C, pero no son bien toleradas o incrementan el riesgo de toxicidad. La combinación terapéutica con nuevos agentes, tales como Ezetimibe, puede lograr con mayor facilidad las metas de colesterol deseables. La combinación de ezetimibe y una estatina o fibrato modifica efectivamente las vías exógena y endógena del colesterol, pudiendo también actuar en los casos de dislipidemias combinadas.

Figura N°7.

Ezetimibe reduce la aterosclerosis de la carótida en ratones alimentados con una dieta con 0.15% de colesterol por 6 meses

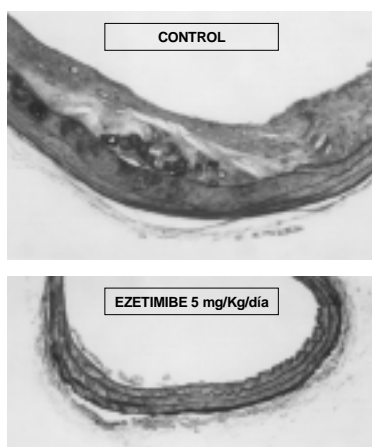


Figura N°8. Porcentaje de Pacientes que alcanzaron una meta de LDL-C menor o igual a 100 mg/dL (2.59 mmol/L) a 14 semanas (Estudios de Filtros)

	Coadministración de Ezetimibe más Estatina	Sólo estatina	P
ATORVASTATINA			
Población total (n=621)	22%	7%	< 0.01
Población no heFH (n=259)	29%	11%	< 0.01
heFH (n=362)	17%	4%	< 0.01
SIMVASTATINA			
Población total (n=100)	27%	3%	< 0.01

heFH: hipercolesterolemia familiar heterocigote

Correspondencia:

Dr. Raúl Gamboa Aboado
vrinve2@upch.edu.pe
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Av. Honorio Delgado s/n Urb. Ingeniería
San Martín de Porras
Lima, Perú

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease in 19 countries. *Am J Cardiol* 1986; 57:5G-10G.
2. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1986; 256:2828-33.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
5. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
6. Sacks FM, Moyé LA, Davis BR et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998; 97:1446-52.
7. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160:459-67.
8. van Heek M, Frace CF, Compton DS et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283:157-63.
9. Catapano AL. Ezetimibe: a selective inhibitor of cholesterol absorption. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl E), E6-E10.
10. Shepherd J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J* 2001; 3 (Suppl E), E2-E5.
11. Stein E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl E) E11-E16.
12. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and Safety of Ezetimibe Coadministered with Atorvastatin or Simvastatin in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105:2469-75.
13. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341:498-511.
14. Rubinstein A, Weintraub M. Escape phenomenon of low-density lipoprotein cholesterol during lovastatin treatment. *Am J Cardiol* 1995; 76:184-6.