

Inhibición de la absorción intestinal del colesterol: nueva diana terapéutica en la reducción de la colesterolemia

E. Ros

Clínica de Lípidos. Servicio de Nutrición y Dietética. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Introducción

Existen evidencias científicas irrefutables desde hace ya varios años sobre la importancia de la reducción del colesterol total y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en la prevención cardiovascular, lo que ha dado lugar a una serie de guías terapéuticas que definen los objetivos de cLDL en función del riesgo global de la persona que se debe tratar¹⁻⁴. Las principales evidencias del efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular de la reducción del colesterol se han conseguido gracias a la eficacia hipolipemiante de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas), fármacos que consiguen, con una generalmente buena tolerancia y seguridad, reducciones del cLDL de hasta un 50% en monoterapia⁵. A pesar de ello, entre las poblaciones de riesgo de América del Norte y Europa existe una alta proporción de pacientes hipercolesterolemicos que no reciben tratamiento y, de los tratados con estatinas, sólo alrededor de la mitad consiguen los objetivos de descenso del cLDL establecidos por las recomendaciones al uso^{6,7}. De modo notable, ya

que los objetivos son más estrictos en los pacientes con mayor riesgo (enfermedad cardiovascular previa, diabetes o riesgo equivalente), éstos los consiguen en un porcentaje mucho menor que los individuos con un riesgo más bajo. Así, en el estudio L-TAP, sólo un 18% de los pacientes coronarios habían conseguido cifras de cLDL < 100 mg/dl, mientras que el 70% de las personas de riesgo más bajo (ninguno o sólo un factor de riesgo) alcanzaban el objetivo de cLDL, que en esta categoría estaba definido en las guías como < 160 mg/dl⁶. La mayoría de pacientes tratados con estatinas reciben dosis bajas, y aumentarlas potencia la reducción del cLDL siguiendo la “regla del 6”: cada vez que se duplica la dosis de cualquier estatina, se consigue un descenso adicional del cLDL del 6%⁸. Sin embargo, aun con titulación hasta la dosis máxima recomendada de las estatinas más potentes, las cifras de cLDL de muchos pacientes de alto riesgo permanecen por encima de los objetivos marcados⁹.

Las razones para este infratratamiento (en relación con los objetivos) de la hipercolesterolemia son múltiples. Un motivo obvio es que una dislipemia grave, como la hipercolesterolemia familiar, es difícilmente controlable incluso con dosis máximas de estatinas. Otra razón importante es la magnitud de la reducción del cLDL recomendada para individuos de alto riesgo, una categoría aplicable a una proporción cada vez mayor de la población⁴. Los resultados del Heart Protection Study¹⁰ y de otros estudios en curso con el objetivo de probar la hipótesis de que el cLDL “cuánto más bajo mejor”¹¹ pueden llevar, en un futuro no muy lejano, a una modificación de las guías actuales para reducir todavía más las cifras diana. Otra razón de peso es el coste de las dosis altas de estati-

Palabras clave:

Colesterol (metabolismo, absorción intestinal). Fitoesteroles. Fármacos hipolipemiantes. Tratamiento combinado. Ezetimiba.

Trabajo financiado en parte por Instituto de Salud Carlos III (red C01-O).

Correspondencia: Dr. E. Ros.
Clínica de Lípidos. Servicio de Nutrición y Dietética.
Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.

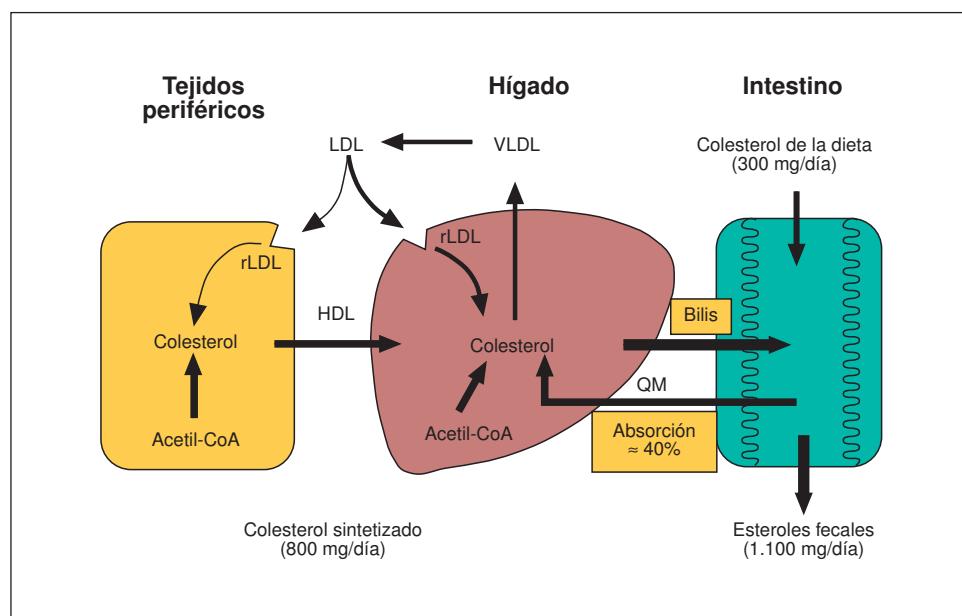


Figura 1. Papel central del hígado en la regulación del metabolismo del colesterol y de las cifras séricas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). En situación de equilibrio homeostático, la cantidad de colesterol excretada diariamente en las heces (unos 1.100 mg, procedente de la dieta, la bilis y la descamación epitelial intestinal) es igual a la suma del sintetizado por los tejidos (unos 800 mg) y del aportado por las comidas (unos 300 mg). El hígado regula el balance de colesterol del organismo porque procesa las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que contienen el colesterol procedente de los tejidos y los remanentes de quilomicrones (QM) con el colesterol intestinal, al mismo tiempo que degrada (a ácidos biliares) y excreta colesterol en la bilis. Además, determina las cifras de cLDL porque produce LDL (mediante secreción de lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL]) y es el principal responsable de su aclaramiento por los receptores de LDL (rLDL). Finalmente, del mismo modo que en todas las células del organismo, el contenido final de colesterol intracelular modula su propia síntesis a partir del acetil-CoA. Sin embargo, la regulación de la absorción intestinal del colesterol es importante porque de la eficiencia de este proceso dependerá tanto la excreción fecal como la cantidad que llega al hígado con los QM.

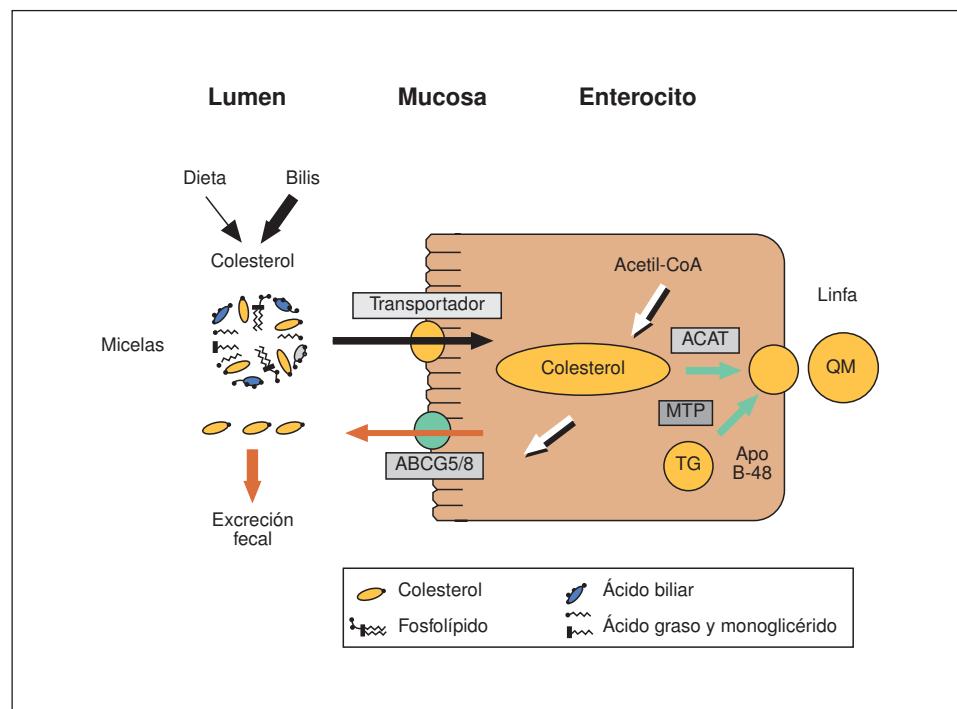
tes de quilomicrones (QM) con el colesterol intestinal, al mismo tiempo que degrada (a ácidos biliares) y excreta colesterol en la bilis. Además, determina las cifras de cLDL porque produce LDL (mediante secreción de lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL]) y es el principal responsable de su aclaramiento por los receptores de LDL (rLDL). Finalmente, del mismo modo que en todas las células del organismo, el contenido final de colesterol intracelular modula su propia síntesis a partir del acetil-CoA. Sin embargo, la regulación de la absorción intestinal del colesterol es importante porque de la eficiencia de este proceso dependerá tanto la excreción fecal como la cantidad que llega al hígado con los QM.

nas, tanto para el individuo como para los sistemas públicos de salud. Además, a pesar de que la prescripción correcta de estatinas maximiza su seguridad a largo plazo¹², existe una lógica preocupación entre médicos y pacientes por el aumento potencial de efectos secundarios con dosis altas de estatinas, sobre todo desde la retirada del mercado de la cerivastatina por la grave toxicidad miopática de las dosis altas o asociadas con gemfibrozilo¹³. Aparte del paciente ocasional que no tolera las estatinas o en el que se temen efectos secundarios, por presentar pluripatología de base o múltiples tratamientos¹², una razón adicional para la falta de consecución de los objetivos del cLDL es el fenómeno de hiporrespuesta a las estatinas, observable en una minoría de pacientes tratados, y en el que probablemente influye una absorción exagerada del colesterol intestinal¹⁴, como se discute más adelante. Finalmente, los fármacos hipocolecterolemiantes tradicionales que pueden combinarse con estatinas para potenciar la reducción del colesterol (resinas y ácido nicotínico) suelen ser mal tolerados, por lo que la adherencia a largo plazo a estos tratamientos deja bastante que desear.

Por tanto, a pesar de su eficacia, la inhibición aislada de la síntesis de colesterol con estatinas tiene limitaciones que impiden conseguir los objetivos terapéuticos en un porcentaje no desdeñable de

individuos de alto riesgo. Es deseable, por tanto, un método para reducir el colesterol que sea complementario de la inhibición de la síntesis. Éste es, lógicamente, la interferencia con la absorción intestinal del colesterol. En efecto, la homeostasis del colesterol en el organismo se mantiene equilibrando la síntesis endógena del esteroide con su absorción intestinal y con la secreción biliar de ácidos biliares y colesterol¹⁵. Sin embargo, puesto que los ácidos biliares son eficientemente reabsorbidos y una parte del colesterol biliar también es absorbido en el intestino, el balance global del colesterol depende de que las entradas (síntesis y dieta) se equilibren con las pérdidas (eliminación fecal) (fig. 1). Obviamente, la cantidad de colesterol excretada en las heces depende enteramente de la eficiencia de su absorción intestinal (del colesterol biliar y dietético a la vez). En todo caso, en condiciones normales la masa de colesterol absorbido en el intestino (biliar y de la dieta) es equiparable al sintetizado en todo el organismo, por lo que podría afirmarse que el intestino y el hígado (órgano en el cual se sintetiza la mayor parte del colesterol) son dos fuentes de colesterol de similar magnitud. Por estos motivos, la regulación de la absorción y por esto la regulación de la absorción intestinal del colesterol es de un interés creciente como diana tera-

Figura 2. Esquema de las tres fases en la absorción del colesterol. La fase intraluminal comprende la solubilización del colesterol dietético y biliar, junto con los ácidos grasos y monoglicéridos procedentes de la digestión de los triglicéridos (TG), en micelas formadas por ácidos biliares y fosfolípidos; este proceso permite la difusión de lípidos hidrofóbicos a través de la barrera mucosa que recubre la superficie absorbiva de los enterocitos. La fase mucosa es el paso del colesterol a través del ribete en cepillo al interior de las células intestinales, un proceso activo cuyo mecanismo no está aclarado. Sí se conoce desde hace poco la existencia de un mecanismo de devolución del colesterol absorbido al lumen, formado por los transportadores ABCG5 y 8. La fase intracelular comprende una secuencia de pasos metabólicos: reesterificación del colesterol absorbido y del preformado a partir de acetil-CoA por la ACAT, agregación con TG y apo B-48 gracias a la acción de la MTP para formar quilomicrones (QM) y su secreción a la circulación sistémica a través de la linfa.



péutica para reducir las cifras de colesterol^{16,17}. En esta revisión se repasarán someramente los conocimientos actuales sobre los mecanismos de absorción intestinal del colesterol, junto con las modalidades de intervención dietética y farmacológica diseñadas para inhibir este proceso con el fin de reducir las cifras de cLDL, haciendo mención especial de la ezetimiba, el primero de una nueva clase de fármacos hipolipemiantes conocidos como *inhibidores de la absorción del colesterol*.

Absorción intestinal del colesterol

El colesterol es una molécula insoluble, por lo que su absorción intestinal supone una cierta complejidad, ya que precisa emulsificación, hidrólisis del enlace éster (cuando está esterificado) por una hidrolasa pancreática específica, solubilización micelar, absorción en el yeyuno proximal, reesterificación en el citoplasma de los enterocitos y transporte a la linfa en los quilomicrones. Este tema ha sido revisado en profundidad recientemente^{16,18}. Aparte del colesterol de los alimentos (unos 300 mg diarios en la dieta occidental), el colesterol intestinal procede también de dos fuentes endógenas: la bilis, que contribuye con alrededor de 1.000 mg al día, y la

descamación del epitelio intestinal, que aporta unos 300 mg más. Otra característica destacable de la absorción del colesterol es su relativa ineficiencia, ya que en promedio se absorbe sólo un 40%, aunque con una variabilidad que oscila entre el 20 y el 80%¹⁹. En todo caso, el colesterol absorbido tiene como destino final el hígado, el principal órgano responsable de la producción y aclaramiento del cLDL¹⁵, por lo que es evidente que cualquier variación en la eficiencia de la absorción del colesterol tiene el potencial de influir sobre las cifras de cLDL circulante. En la actualidad se han caracterizado la mayoría de pasos en la absorción intestinal del colesterol, si bien aún se desconoce cuál es el factor limitante en la absorción propiamente dicha (el paso del lumen al enterocito). Pueden distinguirse tres fases: intraluminal, mucosa e intracelular (fig. 2).

Fase intraluminal

El colesterol esterificado es tan insoluble como los triglicéridos, existiendo en forma de aceite, pero el principal producto lipolítico de su hidrólisis por la carboxil éster lipasa pancreática, el colesterol libre, sigue teniendo una solubilidad muy baja. Esto justifica la dependencia absoluta de la absor-

ción del colesterol en la capacidad solubilizante de las micelas de ácidos biliares. La formación de micelas por ácidos biliares y fosfolípidos de la bilis permite el transporte de moléculas hidrofóbicas (colesterol y otros esterolos, ácidos grasos, monoglicéridos) en el medio acuoso del contenido intestinal (del mismo modo que las lipoproteínas en la sangre), y es un interesante proceso fisicoquímico bien conocido desde hace décadas²⁰. La solubilización micelar es indispensable para que el colesterol pueda difundirse a través de la tenue barrera mucosa que recubre la superficie de las microvellosidades intestinales^{16,18}. Las micelas se desagregan en esta zona, tras lo que los monómeros de colesterol están disponibles para ser captados por el enterocito. Como se comenta más adelante, la interferencia con la solubilización micelar del colesterol reduce su biodisponibilidad y es una de las modalidades terapéuticas para inhibir su absorción intestinal.

Fase mucosa

La segunda fase del proceso absorbivo comprende el paso de las moléculas de colesterol desde el lumen al citoplasma de los enterocitos a través del ribete en cepillo. Tradicionalmente se ha creído que esto tenía lugar por un proceso de difusión pasiva, aunque algunos estudios sugerían la existencia de un transportador proteico¹⁶. El argumento a favor de una proteína de transporte activo se basaba en parte en la especificidad de la absorción del colesterol, ya que otros esterolos estructuralmente muy similares presentes en la dieta, los fitoesterolos y los esterolos marinos, se absorben mucho menos. Los fitoesterolos, como el β -sitosterol, el campesterol y el estigmasterol, se encuentran en muchos productos vegetales, y representan hasta el 50% de la ingesta diaria de esterolos totales²¹; desde hace tiempo se conoce que la absorción del β -sitosterol, que difiere del colesterol sólo por la adición de un grupo etilo en C:24, es inferior al 5%²². Aunque los fitoesterolos se absorben de un modo mucho más ineficiente que el colesterol, el mecanismo de absorción es similar y, ya que su origen es exclusivamente dietético, el cociente fitoesterolos/colesterol en el plasma puede utilizarse como un marcador fiable de la absorción del colesterol²³. Los esterolos marinos del marisco también se absorben menos eficientemente que el colesterol²⁴. En la actualidad se sabe que esta selectividad está mediada por dos transportadores de membrana, ABCG5 y ABCG8²⁵, que actúan conjuntamente como un heterodímero, "bombeando" esterolos fuera de los hepatocitos (contribuyen a la secreción biliar de colesterol) y de los enterocitos (devuelven esterolos absorbidos al lumen intestinal) (fig. 2). Este

sutil mecanismo de regulación está desestructurado en la sitosterolemia, una rara enfermedad autosómica recesiva debida a hiperabsorción intestinal de esterolos (incluyendo fitoesterolos) e incapacidad para excretarlos en la bilis, que cursa con altas concentraciones de fitoesterolos en sangre, xantomatosis y aterosclerosis prematura, y es debida a mutaciones en los genes ABCG5 o ABCG8^{26,27}. Por tanto, se conoce un mecanismo intestinal de "devolución" al lumen de los esterolos absorbidos, pero no el mecanismo preciso de absorción, si bien se supone que se trata de un transportador activo en el ribete en cepillo. Precisamente la inhibición de la absorción tanto de colesterol como de fitoesterolos por la ezetimiba sugiere que este nuevo fármaco actúa bloqueando este transportador por ahora desconocido. (Véase más adelante.)

Fase intracelular

El colesterol que es captado por los enterocitos y no devuelto al lumen por la vía ABCG5/8 difunde al retículo endoplasmático, es reesterificado por la enzima acil CoA:colesterol aciltransferasa-2 (ACAT-2), que cumple la misma función en los hepatocitos²⁸. El tráfico intracelular de colesterol, en el que intervienen un número creciente de proteínas de transporte, reguladoras y activadoras de la transcripción de genes²⁹, controla su metabolismo celular en los enterocitos del mismo modo que en las células de otros órganos, de modo que el aumento del mismo estimula la actividad ACAT, inhibe la síntesis endógena del esteroide y regula a la baja la expresión de receptores para las LDL³⁰. El paso final es la incorporación del colesterol reesterificado por la ACAT, junto con una pequeña proporción de colesterol libre, a los quilomicrones nacientes, en asociación con triglicéridos y Apo B-48, y su secreción a la linfa (fig. 2). El ensamblaje de los quilomicrones es un proceso fisicoquímico complejo en el que es indispensable la acción de la proteína *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP)³¹, como lo demuestra la malabsorción generalizada de grasa que tiene lugar en la rara enfermedad autosómica recesiva denominada *abetalipoproteinemia*, caracterizada por la incapacidad de las células hepáticas e intestinales para separar Apo B y causada por mutaciones en el gen de la MTP que determinan la ausencia de esta proteína³², que cumple un papel equiparable en el ensamblaje de triglicéridos con la Apo B-100 requerido para la formación y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado³¹. Lógicamente, tanto la ACAT como la MTP son dianas terapéuticas para tratar de reducir la absorción intestinal del colesterol. (Véase más adelante.)

Tabla 1. Factores genéticos, fisiológicos y dietéticos que interfieren en la absorción del colesterol en el intestino sano

Factores	Mecanismo
<i>Genéticos</i>	
¿Polimorfismo apo E?	Desconocido
¿Polimorfismos/mutaciones en genes carboxil éster lipasa, ACAT-2, MTP, apo B-48?	Interferencia de pasos metabólicos en el proceso de absorción
Polimorfismos ABCG8	↓ eflujo de colesterol desde los enterocitos al lumen
<i>Fisiológicos</i>	
Edad	Desconocido
↑ velocidad del tránsito intestinal	↓ tiempo exposición a la digestión/absorción
↑ ácidos biliares poco detergentes (p. ej., ácido ursodesoxicólico)	↓ solubilización micelar
Obesidad	Desconocido
<i>Dietéticos</i>	
Comidas con poca grasa	↓ eficiencia de la solubilización micelar
Comidas con abundante colesterol	Id id (↓ absorción porcentual pero ↑ absorción total)
Fitoesteroles, esteroles marinos	Competición con solubilización micelar y/o absorción intestinal
Lecitina de soja	↓ solubilización micelar
Fibra soluble	Id, id (efecto menor)

Regulación de la absorción del colesterol

El colesterol dietético y biliar absorbido es eventualmente transportado por los remanentes de quilomicrones al hígado, donde ejerce importantes efectos reguladores sobre la homeostasis del esteroide¹⁵. En esencia, la llegada de cantidades crecientes de colesterol intestinal al hígado inhibe la síntesis endógena de colesterol como principal efecto compensatorio, aunque también puede estimular la producción de ácidos biliares o la excreción biliar del colesterol^{33,34}, de tal modo que variaciones sustanciales en la ingesta de colesterol inducen fluctuaciones escasas de las concentraciones séricas de cLDL^{35,36}. En todo caso, la regulación de la absorción intestinal de colesterol es de una importancia fundamental en el metabolismo lipídico, ya que su excreción fecal (equivalente a fallo de la absorción) es la vía principal para la eliminación del colesterol del organismo.

Existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta de la colesterolemia a una sobrecarga dietética de colesterol, atribuible en parte a diferencias en la eficiencia de la absorción intestinal o en la adaptación de los citados mecanismos de compensación^{19,33-35}. Esta variabilidad se debe en parte a

factores genéticos, que la disponibilidad de espacio impide comentar y que se han revisado recientemente^{16,37}. La amplia dispersión de concentraciones plasmáticas de fitoesteroles (indicativas de distintas tasas de absorción intestinal del colesterol) se debe en parte a polimorfismos del ABCG8³⁸, pero también podría atribuirse a diferencias genéticas en cualquiera de las proteínas involucradas en las tres fases de la absorción intestinal del colesterol, incluida la todavía pendiente de caracterizar proteína facilitadora de la absorción (tabla 1). Un factor genético al que varios estudios atribuían un efecto importante sobre la absorción de colesterol es el fenotipo de la Apo E^{16,37}; sin embargo, recientemente se han aportado evidencias en contra de esta asociación³⁹.

Además de la genética, diversos factores fisiológicos (edad, obesidad, velocidad del tránsito intestinal, capacidad detergente de los ácidos biliares en la circulación enterohepática) y dietéticos (tipo y cantidad de grasa, carga de colesterol o fitoesteroles, cantidad de fibra o de esfingomielina) ejercen una influencia variable sobre la eficiencia de la absorción intestinal del colesterol, en general por interacciones físicas que favorecen o interfieren la formación de micelas mixtas en la fase intraluminal del proceso absortivo. Razones de espacio impiden describir con detalle estos factores, que se han revisado recientemente^{16,36} y se resumen en la tabla 1. En este sentido, cabe destacar dos publicaciones recientes como ejemplos notables de la influencia de componentes de la dieta normal sobre la absorción del colesterol por efectos sobre su solubilización micelar: un estudio clínico demostrando que una pequeña cantidad de aceite de maíz (muy rico en fitoesteroles) es capaz de inhibirla⁴⁰ y un estudio experimental que demuestra un efecto similar del enriquecimiento de la dieta de ratones con esfingomielina, un fosfolípido abundante en los huevos y la soja⁴¹.

Los estudios en pacientes con tasas altas o bajas de absorción de colesterol sugieren que aquéllos con hiperabsorción muestran, a la vez, una mayor respuesta de la colesterolemia al colesterol dietético⁴² y una menor eficacia del tratamiento con estatinas¹⁴, debido a una regulación a la baja de la síntesis de colesterol por la mayor cantidad de colesterol de origen intestinal que llega al hígado, con lo que habría poca actividad enzimática disponible para ser inhibida por las estatinas. Se trata de un concepto muy interesante, pues lógicamente los hiporrespondedores a las estatinas deberían tener una buena respuesta a los inhibidores de la absorción de colesterol.

Inhibidores de la absorción del colesterol

Ya que algunos componentes de la dieta, notablemente los fitoesteroles, tienen la capacidad de inhibir la absorción del colesterol (tabla 1) y, como consecuencia, de influir favorablemente en las cifras de colesterol, su administración en suplementos dietéticos se utiliza como tratamiento no farmacológico para reducir la colesterolemia. Además, aparte de haberse descubierto que algunos fármacos destinados a otras dianas terapéuticas tenían un efecto inhibidor de la absorción del colesterol, el conocimiento de los mecanismos moleculares de este proceso ha permitido el diseño de nuevos fármacos dirigidos a interferirlo (tabla 2). No está de más destacar que, debido a la considerable cantidad de colesterol que la bilis aporta diariamente al intestino, la eficacia de estos tratamientos no dependerá necesariamente del grado de ingestión de colesterol dietético. A continuación se repasan brevemente los métodos dietéticos para inhibir la absorción de colesterol, se citan los agentes farmacológicos que se han usado para este fin en el pasado o están actualmente en desarrollo y, por su importancia conceptual y su eficacia hipocolesteromiante, se comenta con más detalle el nuevo inhibidor de la absorción ezetimiba.

Suplementos dietéticos

Fibra alimentaria. El efecto hipocolesteromiante de la fibra soluble, como la pectina y la goma de guar, se debe a la adsorción de ácidos biliares en el lumen intestinal, promoviendo su eliminación fecal y estimulando así el catabolismo hepático del colesterol de un modo similar, si bien cuantitativamente menor, al de las resinas de intercambio aniónico⁴³. La fibra también puede secuestrar colesterol por unión hidrofóbica, impidiendo que sea micelarizado, o retrasar su difusión al interior de los enterocitos, ya que tiene el efecto de aumentar la resistencia de la barrera mucosa⁴⁴. En todo caso, estos efectos son biológicamente irrelevantes y contribuyen escasamente al ya de por sí débil efecto hipocolesteromiante de la fibra alimentaria.

Lecitina de soja. Los productos de lecitina de soja son ampliamente consumidos en la creencia de que influyen favorablemente la salud en general y la colesterolemia en particular. Probablemente por desplazamiento del colesterol de las micelas por su principal producto hidrolítico, la lisolecitina, la ingestión de lecitina inhibe la absorción intestinal de colesterol⁴⁵. Sin embargo, el consumo de suplementos de lecitina no tiene efectos claros sobre el perfil lipídico más allá del atribuible a su alto contenido en ácido linoleico o a una reducción

Tabla 2. Agentes farmacológicos que inhiben la absorción del colesterol

Agentes	Mecanismo de acción
<i>Fármacos activos sobre el metabolismo lipídico con un efecto menor sobre la absorción</i>	
Resinas de intercambio aniónico	↓ solubilización micelar
Orlistat	Atrapamiento del colesterol en fase oleosa
Estatinas	↓ colesterol intracelular → ↓ actividad ACAT
Ácido ursodesoxicólico	↓ solubilización micelar
<i>Agentes que actúan sobre distintas fases del proceso absortivo (en desarrollo)</i>	
Inhibidores de la ACAT	↓ reesterificación del colesterol absorbido
Inhibidores de la MTP	↓ formación de quilomicrones
Inhibidores de la carboxil éster lipasa	↓ hidrólisis intraluminal del colesterol
Saponinas sintéticas	¿Inhibición del transportador del colesterol?
<i>Inhibidores potentes de la absorción</i>	
Neomicina ^a	↓ marcada de la solubilización micelar
2-azetidinonas: ezetimiba ^b	¿Inhibición del transportador del colesterol?

^aEn desuso por toxicidad.

^bPrimer inhibidor selectivo con eficacia y seguridad ampliamente demostradas (a corto plazo).

secundaria del consumo de otras grasas de la dieta para compensar las calorías proporcionadas por la propia lecitina⁴⁶.

Fitoesteroles. Como se ha comentado, los esteroides vegetales son moléculas naturales estructuralmente similares al colesterol, pero cuya absorción intestinal es notablemente menos eficiente^{21,22}. Se conoce desde hace décadas que la administración oral de cantidades considerables (gramos) del principal esteroide vegetal, el β-sitosterol, reduce la colesterolemia debido a inhibición de la absorción intestinal del colesterol^{16,17,21}. En principio, la deficiente absorción de los fitoesteroles sugería que sus efectos tenían lugar en el lumen intestinal, y efectivamente se comprobó que interferían en la solubilización micelar del colesterol, tanto por una mayor afinidad para las micelas⁴⁷ como por pura competición física en éstas⁴⁸. Sin embargo, el hecho de que en la sitosterolemia se absorban grandes cantidades de fitoesteroles por fallos de los transportadores ABC^{26,27} sugiere que estas moléculas también son absorbidas por las microvellosidades intestinales y, eventualmente, devueltas al lu-

men, como el colesterol, por lo que probablemente tienen la capacidad de interactuar con estos transportadores⁴⁹.

La mejoría del sabor y la biodisponibilidad de los fitoesteroles mediante esterificación o su transformación en estanoles por saturación del doble enlace en C5 y la subsiguiente esterificación han simplificado notablemente su administración, si bien suele ser necesaria una base lipídica y su efecto de reducción del cLDL (de un 10-15% en promedio) sólo se manifiesta en dosis altas (de unos 2 g por día). Por su efecto reductor del colesterol, estos compuestos se han incorporado a margarinas y a otros productos dietéticos y se han introducido en la cadena alimentaria como "alimentos funcionales", cuyo consumo influye favorablemente sobre la salud⁵⁰. El tratamiento de la hipercolesterolemia moderada con fitoesteroles y estanoles, y sus efectos sinérgicos con los de las estatinas, se han revisado recientemente en esta revista⁵¹ y en otras publicaciones^{16,17,21,52}.

Agentes farmacológicos

Resinas de intercambio aniónico. El efecto hipocolesteromiante de las resinas (colestiramina, colestipol y filicrol) depende de su capacidad de unirse de modo irreversible con los ácidos biliares en el intestino, promoviendo su eliminación fecal y el subsiguiente aumento del catabolismo del colesterol a ácidos biliares en el hígado para restablecer la circulación enterohepática. El secuestro intraluminal de ácidos biliares por las resinas reduce marginalmente la solubilización micelar de la grasa dietética, causando así una discreta reducción de la absorción del colesterol⁴³. Evidentemente, este efecto contribuye, en parte, a la reducción de la colesterolemia inducida por las resinas.

Neomicina. La neomicina es un antibiótico amino-glucósido no absorbible con un efecto reductor de la colesterolemia que se descubrió fortuitamente en los años cincuenta. Su acción sobre el metabolismo lipídico se debe a una interferencia en la solubilización micelar del colesterol en el lumen intestinal, con la consiguiente reducción en la absorción de colesterol (de alrededor del 50%) y aumento de la excreción fecal de esteroides. En dosis de unos 2 g al día, la neomicina se utilizó durante las décadas de los sesenta y setenta en el tratamiento de la hipercolesterolemia, en monoterapia o en combinación con colestiramina o clofibrato⁵³, pero los potenciales efectos tóxicos de las aún mínimas cantidades absorbidas, sobre todo en pacientes con mala función renal, y el advenimiento de fármacos hipocolesterolemiantes potentes y seguros, como las estatinas, hizo que, afortunadamente, dejara de usarse.

Orlistat. Este inhibidor de la lipasa pancreática, que causa una malabsorción de grasa útil en el tratamiento de la obesidad, reduce la absorción de colesterol, presumiblemente porque lo atrapa en una fase oleosa intraluminal que impide su acceso a las micelas⁵⁴. Este efecto probablemente contribuye a la reducción de la colesterolemia que se observa tras su administración, que suele ser superior a la predecible por la pérdida de peso causada.

Inhibidores de la ACAT. Si muchos fármacos comercializados se desarrollaron sin una comprensión clara de su mecanismo de acción, en la actualidad la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se centra precisamente en la acción deseada, que con frecuencia es un efecto estimulante o inhibitorio sobre una proteína reguladora en una secuencia metabólica bien conocida. En este sentido, el conocimiento de la ACAT como la enzima responsable de la reesterificación del colesterol absorbido en los enterocitos ha conducido al diseño de moléculas inhibitorias de su actividad, que parecían muy prometedoras por sus efectos en animales de experimentación, pero cuya administración en humanos ha sido decepcionante^{16,17}. La avasimiba, un inhibidor general de la ACAT (de la ACAT-2 hepática e intestinal y de la ACAT-1 presente en otras estirpes celulares, incluyendo los macrófagos), con efecto antiaterogénico en modelos animales al evitar la acumulación de ésteres de colesterol en los macrófagos de la pared arterial, está en desarrollo clínico, pero sus efectos lipídicos en pacientes con hiperlipemia combinada se limitan a una discreta reducción de la trigliceridemia⁵⁵. Otros inhibidores de la ACAT están en distintas fases de desarrollo¹⁷.

Inhibidores de la MTP. El conocimiento del papel obligatorio de la MTP en la formación de VLDL en el hígado y de quilomicrones en el intestino³¹ ha proporcionado, lógicamente, una nueva diana terapéutica. En este caso se trataría no sólo de reducir la secreción a la linfa de quilomicrones (triglicéridos y colesterol exógenos), sino también de disminuir la secreción hepática de las VLDL (triglicéridos y colesterol endógenos), con el potencial de influir profundamente en el metabolismo lipídico. La inhibición farmacológica de la MTP ha demostrado un marcado efecto hipolipemiante en un modelo animal de hipercolesterolemia familiar homocigota⁵⁶. El efecto hipolipemiante de la inhibición de la MTP también es muy potente en humanos, pero existen problemas de seguridad debido a la acumulación citosólica de la grasa no exportada¹⁷.

Otros fármacos. Se han descrito efectos inhibidores de la absorción del colesterol para diversos agentes farmacológicos (tabla 2)^{16,17}, entre los que

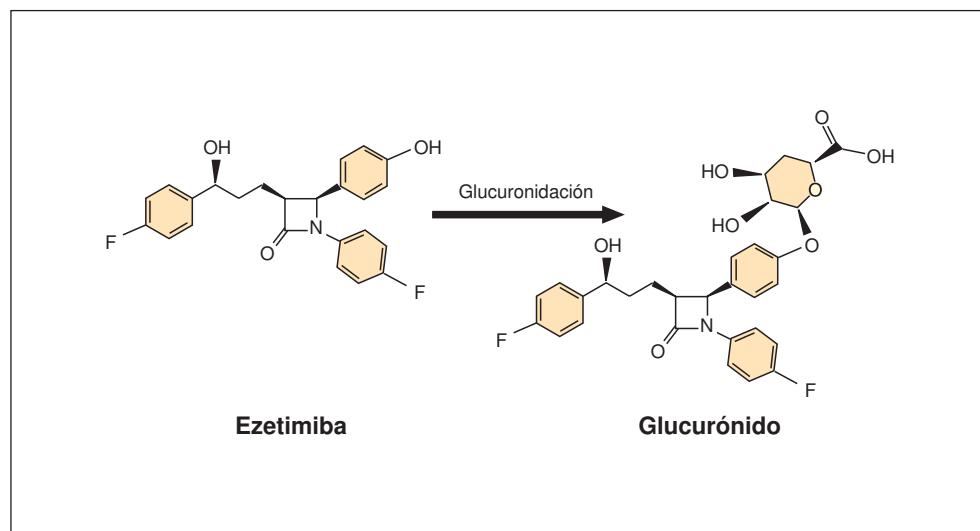


Figura 3. Estructura química de las moléculas de ezetimiba y su metabolito glucurónido.

se encuentran los fibratos y las estatinas, posiblemente por reducción de la actividad ACAT secundaria a depleción de colesterol intracelular en los enterocitos. El ácido ursodesoxicólico, utilizado en la disolución de cálculos biliares y en ciertas hepatopatías crónicas, es un ácido biliar muy hidrofílico que forma micelas con poca capacidad solubilizante del colesterol intestinal. Otros agentes que actúan localmente en el intestino y tienen la capacidad de inhibir la absorción del colesterol incluyen un inhibidor de la carboxil éster lipasa, en fase de desarrollo preclínico, y las saponinas, que son esteroles glucosilados de origen vegetal. Es interesante destacar que ciertas saponinas sintéticas en desarrollo clínico son activas a dosis pequeñas (miligramos), lo que sugiere que inhiben el presunto transportador del colesterol. Otros compuestos que son potentes inhibidores de la absorción del colesterol en pequeñas dosis son las 2-azetidinonas⁵⁷; una de estas moléculas, destacable por su eficacia, seguridad y grado de desarrollo clínico es la ezetimiba.

Ezetimiba

Pertenece a una clase novedosa de agentes hipolipemiantes desde el punto de vista estructural y funcional: los inhibidores de la absorción del colesterol⁵⁸⁻⁶⁰. A diferencia de los fitoesteroles, que deben ingerirse en dosis altas (gramos), la ezetimiba es activa (y más eficaz) en dosis muy pequeñas (miligramos), probablemente porque inhibe una proteína transportadora, aún por identificar, en las microvellosidades intestinales. También difiere de otros agentes hipolipemiantes que actúan en el intestino, como las resinas de intercambio aniónico,

que estimulan el catabolismo del colesterol al fijar ácidos biliares (de nuevo, por interacción física, lo que requiere dosis de gramos) e impedir su reabsorción. Por tanto, la ezetimiba es el primer fármaco hipolipemiantre que actúa a escala intestinal en dosis pequeñas (del mismo rango de las estatinas), lo que facilita mucho la adherencia al tratamiento.

Farmacología

La molécula de ezetimiba (fig. 3) se descubrió gracias a la identificación de los metabolitos biliares activos de su predecesor, el SCH 48461^{61,62}. Durante la investigación preclínica en varios modelos animales, se comprobó que era un potente inhibidor dependiente de la dosis de la absorción de colesterol, con un rápido comienzo de acción, y se demostró un notable efecto hipコレsterolemiantre, que fue particularmente potente en primates⁶³. Los estudios con colesterol radiomarcado han demostrado que la ezetimiba inhibe el transporte de colesterol a través de la pared intestinal, probablemente por interferencia con un transportador activo, como ya se ha señalado. En todo caso, este efecto no está mediatisado por el sistema ABCG5/8 de reexcreción al lumen del colesterol absorbido⁶⁴. La inhibición es selectiva para el colesterol y fitoesteroles, de modo que la ezetimiba no afecta la absorción de ácidos grasos, ácidos biliares, vitaminas liposolubles u otras moléculas esteroideas, como los estrógenos y la progesterona. Tampoco tiene influencia alguna sobre la actividad de las enzimas pancreáticas o la solubilización micelar del colesterol, a diferencia del orlistat y de las resinas de intercambio aniónico, respectivamente⁶⁵.

El metabolismo de la ezetimiba es relativamente simple⁶³: se absorbe rápidamente en el intestino y se metaboliza también con rapidez por glucuronidación, tanto a nivel intestinal como hepática. El glucurónido es excretado en la bilis y devuelto al intestino, su lugar de acción. Curiosamente, el glucurónido tiene mayor avidez por la mucosa intestinal que la molécula madre, por lo que es más activo que ésta en la inhibición de la absorción del colesterol. El metabolito completa varias veces el círculo enterohepático, por lo que una sola dosis diaria de ezetimiba mantiene su actividad durante las 24 h (su vida media es de alrededor de 22 h). La ausencia de metabolización por la vía del citocromo P450 hace que no existan interacciones farmacocinéticas con las estatinas u otros compuestos que se eliminan por esta vía, y diversos estudios de fase I han demostrado que la ezetimiba no posee interacciones farmacológicas cuando se administra en combinación con cualquiera de las estatinas, incluyendo la rosuvastatina, o con fenofibrato, cimetidina, antiácidos, midazolam, tolbutamida, anticonceptivos orales, digoxina, cafeína o acenocumarol^{59,60}. La biodisponibilidad y actividad del fármaco no se afectan por el momento de la toma durante el día o por las comidas, pero sí por la ingesta de resinas de intercambio aniónico, lo que debe tenerse en cuenta si se contempla la coadministración de ezetimiba y resinas en pacientes con intolerancia a las estatinas.

La ezetimiba no precisa ajuste de dosis en niños de más de 10 años o en pacientes ancianos o con insuficiencia renal, ya que su catabolismo es predominantemente hepático e intestinal⁶³. Lógicamente, sí está contraindicada en la insuficiencia hepática moderada o grave.

La inhibición de la absorción de colesterol por la ezetimiba en modelos animales⁶⁵ se ha confirmado recientemente en un importante estudio en pacientes hipercolesterolemicos⁶⁶. La administración de 10 mg/día de ezetimiba durante 2 semanas redujo en un 54% la absorción de colesterol, se asoció con un aumento compensatorio de la síntesis de colesterol y disminuyó un 20% el cLDL; también redujo un 40-50% las concentraciones plasmáticas de fitoesteroles, lo que indica una inhibición de su absorción paralela a la del colesterol⁶⁶. Esto último es de una importancia obvia en la sitosterolemia, y hay evidencias preliminares de que la ezetimiba reduce de forma eficaz los fitoesteroles circulantes en esta rara enfermedad, que hasta ahora no tenía tratamiento específico⁶⁷.

Eficacia y seguridad

En la actualidad de dispone de los resultados de varios estudios clínicos en fase III que demuestran la eficacia hipolipemiante y la ausencia de efectos adversos del tratamiento con ezetimiba. Es importante distinguir entre los estudios con ezetimiba en monoterapia y los de tratamiento combinado con estatinas.

Ezetimiba en monoterapia. En dos estudios clínicos paralelos en fase III, controlados con placebo, en los que se administró ezetimiba como único tratamiento durante 12 semanas a pacientes hipercolesterolemicos (unos 1.700 entre los dos estudios), se demostró su eficacia y seguridad en la reducción lipídica, con descensos medios del colesterol total, cLDL y Apo B del 12, el 18 y el 15%, respectivamente, así como un discreto descenso de los triglicéridos y un aumento del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)^{68,69}. En estos estudios la seguridad y la incidencia de efectos adversos de la ezetimiba fueron similares a las del placebo. La tasa de aumento de transaminasas de hasta tres veces los límites superiores de la normalidad fue inferior al 1%, mientras que los aumentos de creatincinasa de hasta 10 veces fueron nulos en un estudio e inferiores al 0,5% en el otro. La evaluación de las concentraciones séricas de vitaminas liposolubles y de la respuesta corticosuprarrenal a la estimulación con hormona adrenocorticotropa (ACTH) sintética no demostró ningún cambio tras el tratamiento⁶⁹. El análisis *post hoc* de subgrupos según sexo, edad y menopausia, en mujeres, no reveló diferencias en la respuesta lipídica.

Aunque todavía no se dispone de estudios clínicos formales con ezetimiba en pacientes diabéticos o con síndrome metabólico y su efecto antiaterosclerótico en humanos, aún está en fase de investigación. Hay dos estudios experimentales con ezetimiba en monoterapia que sugieren que sus efectos podrían ir más allá de la mera reducción del cLDL^{70,71}. En un estudio el fármaco normalizó tanto las cifras de colesterol total y cLDL como las de triglicéridos y VLDL en hámsteres obesos e hiperinsulinémicos con hiperlipemia combinada (un modelo animal del síndrome metabólico en humanos)⁷⁰. Además, su administración durante 6 meses a ratones deficientes de apo E (un modelo animal de aterosclerosis e hipercolesterolemia por acumulación de remanentes de quilomicrones) tuvo un importante efecto antiaterogénico⁷¹.

Ezetimiba en coadministración con estatinas. Como se ha comentado, la monoterapia hipocolesterolíante con estatinas tiene diversas limitaciones, mientras que los fármacos disponibles para

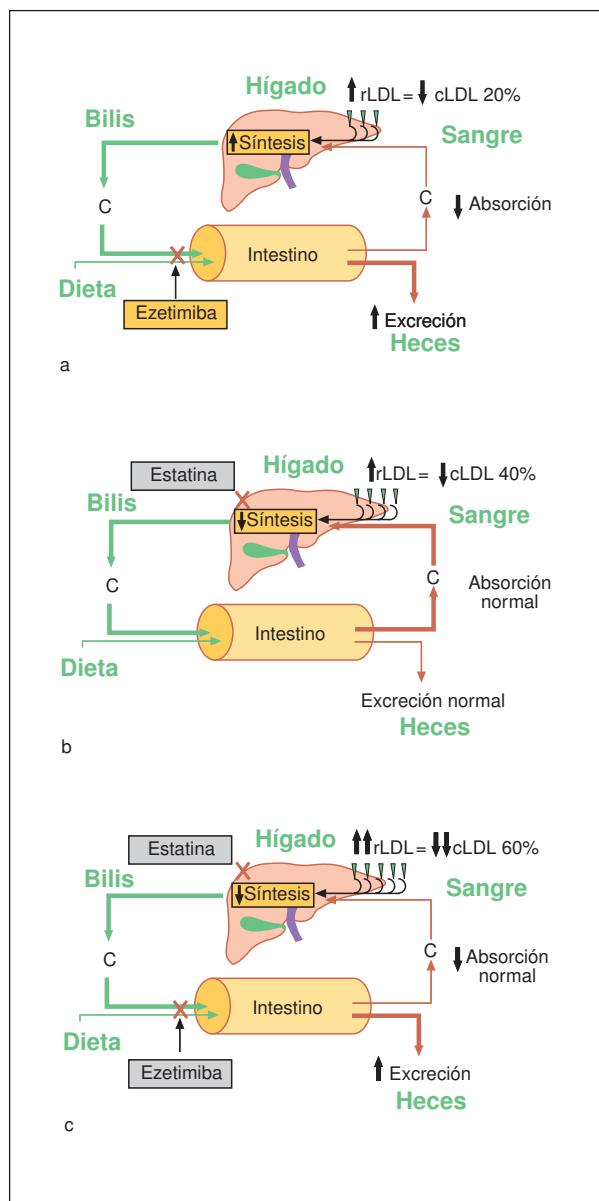
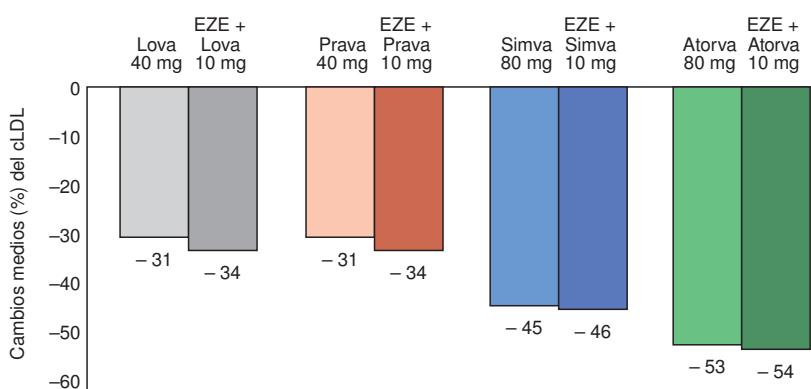


Figura 4. Esquema del metabolismo del colesterol (C) durante la inhibición de la absorción por ezetimiba, la inhibición de la síntesis por estatinas y la combinación de ambos efectos; a) cuando se inhibe la absorción llega menos colesterol exógeno al hígado, baja su concentración intracelular y aumenta la expresión de receptores de lipoproteínas de baja densidad (rLDL). Sin embargo, el efecto de reducción del colesterol ligado a LDL (cLDL) se atempera por un aumento compensatorio de la síntesis hepática; b) la inhibición de la síntesis reduce profundamente el contenido intrahepático de colesterol, dando lugar a una mayor expresión de rLDL y a la consiguiente reducción del cLDL; c) con la administración concomitante de estatinas y ezetimiba se bloquea el aumento compensatorio de la síntesis hepática que tiene lugar al reducirse la absorción del colesterol exógeno. Esto reduce adicionalmente el colesterol intrahepático, lo que conduce a una mayor expresión de rLDL y maximiza el descenso del cLDL.

administrar conjuntamente (resinas, fibratos y ácido nicotínico) aumentan el potencial de interacciones farmacológicas y efectos adversos, lo que se traduce en el frecuente infratratamiento de muchos pacientes de alto riesgo cardiovascular. La ezetimiba parece la solución ideal a este problema, puesto que su mecanismo de acción es complementario al de las estatinas: si la ezetimiba reduce la llegada de colesterol al hígado determinando un aumento compensatorio de la síntesis, las estatinas inhiben profundamente la síntesis, contrarrestando sobradamente el efecto contrarregulador hepático. Por tanto, la administración conjunta de ambos fármacos ha de tener efectos aditivos en la reducción del cLDL (fig. 4). Esta hipótesis se ha comprobado claramente en varios estudios de coadministración de ezetimiba y estatinas, cuya eficacia se demostró inicialmente en perros⁷².

Los resultados de 4 estudios en fase III en que se compararon los efectos del tratamiento con una estatina administrada a dosis crecientes hasta la máxima recomendada (lovastatina y pravastatina: 10, 20 o 40 mg; simvastatina y atorvastatina: 10, 20, 40 y 80 mg) y los de la administración conjunta de ezetimiba, 10 mg/día (añadida a cada una de las dosis de cada estatina) durante 12 semanas han precisado claramente que la eficacia de la coadministración de ezetimiba con cualquier dosis de estatina es superior a la de la estatina aislada⁷³⁻⁷⁶. En estos cuatro estudios se incluyó a un total de 2.382 pacientes con hipercolesterolemia primaria (cLDL entre 145 y 250 mg/dl), y en todos ellos la mayor eficacia de la coadministración se observó con todas las dosis de estatina. Además, la administración concomitante de 10 mg de ezetimiba al día con la dosis más baja de cada estatina fue tan eficaz o más en la reducción del cLDL que la monoterapia con estatinas a la dosis más alta (fig. 5). El promedio de reducción adicional del cLDL logrado por la coadministración de ezetimiba y estatinas fue del 21% (del 18 al 24% dependiendo de la estatina); del mismo modo, la coadministración fue más eficaz que la monoterapia con estatina en la reducción de triglicéridos (descenso promedio adicional entre el 7 y el 11%) y en el incremento del cHDL (aumento adicional del 1 al 5%). Se observó un efecto beneficioso similar en otro estudio en el que 769 pacientes hipercolesterolemicos de alto riesgo tratados con distintas estatinas, pero que no cumplían las recomendaciones de las cifras diana del cLDL en monoterapia, fueron aleatorizados a estatina más placebo o estatina más 10 mg de ezetimiba durante 12 semanas⁷⁷. De modo notable, los pacientes que recibieron estatinas más ezetimiba

Figura 5. Porcentaje de reducción media del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en cuatro estudios de fase III comparando distintas dosis de estatinas en monoterapia o en tratamiento combinado con ezetimiba (EZE), 10 mg al día, en pacientes hipercolesterolemicos⁷³⁻⁷⁶. La administración concomitante de ezetimiba con la dosis más baja de lovastatina (lova), pravastatina (prava), simvastatina (simva) y atorvastatina (atorva) es tanto o más eficaz en la reducción del cLDL que la monoterapia con estatinas a las dosis más altas autorizadas.



alcanzaron las cifras diana de cLDL en un 72%, mientras que sólo lo consiguió el 19% de los asignados a estatina más placebo. Por otra parte, en este estudio se valoró el efecto del tratamiento sobre la proteína C reactiva, observándose un descenso adicional del 10% en los pacientes que recibieron ambos fármacos⁷⁷. En todos los estudios⁷³⁻⁷⁷, la eficacia de la coadministración de ezetimiba y estatinas fue independiente de la edad, el sexo, las cifras basales de colesterol o el grado de riesgo. En el estudio de Gagné et al⁷⁷ se efectuó un análisis *post hoc* de los resultados del tratamiento en pacientes diabéticos, y se observó que la ezetimiba tenía en ellos una eficacia igual o superior a la encontrada en los pacientes no diabéticos. Además, en todos los estudios el perfil de seguridad clínico y bioquímico de la coadministración de ezetimiba y estatinas fue similar al de la monoterapia con estatinas, con elevaciones mínimas de las transaminasas y ningún caso de rabdomiolisis.

Unos pacientes que se beneficiarían particularmente de una sinergia terapéutica para el cLDL son aquellos con hipercolesterolemia familiar heterocigota y, sobre todo, homocigota⁷⁸. En los homocigotos el riesgo cardiovascular es extremo, ya que las cifras de cLDL se mantienen muy elevadas a pesar de dosis máximas de estatinas o tratamientos combinados tradicionales, cuya eficacia deja bastante que desear por la incapacidad de estos pacientes de expresar receptores funcionales para las LDL. La aféresis de LDL es el tratamiento de elec-

ción, pero es molesto, costoso y no está ampliamente disponible; otra opción terapéutica, el trasplante ortotópico de hígado, tiene a la vez un riesgo y unas limitaciones de aplicabilidad obvias. Un estudio reciente en 50 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota ha demostrado que la coadministración de ezetimiba y dosis altas de simvastatina o atorvastatina durante 12 semanas también reduce adicionalmente el cLDL en un 21%⁷⁹. Por otra parte, la eficacia de la ezetimiba fue similar en pacientes tratados o no tratados con aféresis periódica de LDL. En consecuencia, parece que la fisiopatología de esta enfermedad no influye en los efectos que sobre el metabolismo del colesterol tiene la inhibición de su absorción intestinal, que proporciona, por tanto, una necesitada herramienta terapéutica.

Justificación de la coadministración

Los estudios clínicos de coadministración de ezetimiba y estatinas^{73-77,79} han demostrado su eficacia y seguridad a corto plazo (12 semanas), pero no hay ningún motivo para pensar que los efectos sean diferentes en tratamientos prolongados. La complementariedad en la reducción del cLDL de la inhibición concomitante de la absorción y la síntesis del colesterol (fig. 4), junto a la ausencia de interacciones farmacodinámicas y la excelente tolerancia de la asociación de las dosis fijas de ezetimiba con cualquier dosis de estatinas, determinan que éste sea un tratamiento combinado cer-

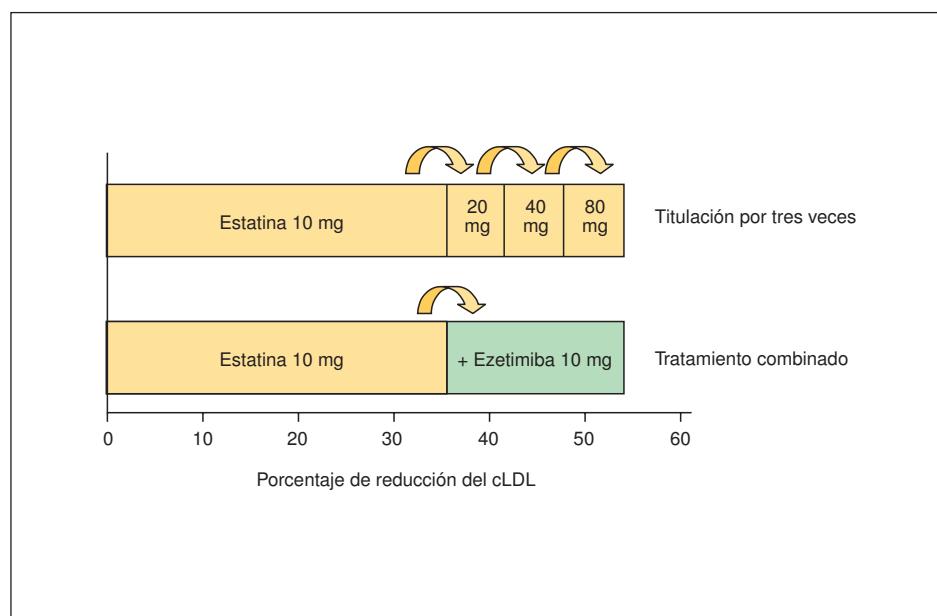


Figura 6. Potenciación de la reducción del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por el tratamiento combinado ezetimiba-estatina. La administración conjunta de ezetimiba con la dosis más baja de cualquier estatina equivale a titular tres veces las dosis de estatinas hasta la dosis máxima.

cano al ideal para conseguir los objetivos de cLDL en muchos pacientes con hipercolesterolemia grave y/o de alto riesgo cardiovascular, cuyo tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas sea insuficiente. Asimismo, la sinergia hipocolesterolemiante, que hace que la ezetimiba asociada con la dosis más pequeña de una estatina tenga una eficacia equivalente o superior a la de la monoterapia con la dosis máxima de la misma estatina (fig. 5), justifica un enfoque novedoso en la práctica clínica, pues consigue reducciones importantes del cLDL sin efectos adversos y evitando titulaciones a dosis altas de estatinas (fig. 6)^{59,60,80-82}.

Los efectos lipídicos de la administración conjunta de ezetimiba y otros agentes hipolipemiantes es un campo fértil de investigación futura^{59,81}. Será interesante averiguar si la ingesta simultánea de fitoesteroles, que inhiben la absorción del colesterol por un mecanismo distinto, tiene efectos complementarios, aunque lo más probable es que sean competitivos. También será importante conocer la eventual sinergia de la ezetimiba con otros agentes que actúan en el intestino, pero promoviendo el catabolismo del colesterol a ácidos biliares, como las resinas, pues podría ser una combinación muy útil en pacientes con hipercolesterolemia grave que no toleran las estatinas. Lo mismo puede decirse de la coadministración de ezetimiba con ácido nicotínico. Ya hay experiencias preliminares prometedoras del uso concomitante de ezetimiba y fenofibrato⁸³. En estudios futuros deberá evaluarse el efecto de la asociación

de ezetimiba con agonistas de los PPAR γ , como la pioglitazona y la rosiglitazona, ya que esta última tiende a elevar las cifras de cLDL.

El paso siguiente es realizar estudios clínicos de una cierta duración con tratamiento combinado de ezetimiba y estatinas, con eventos isquémicos o progresión-regresión de la aterosclerosis como variables principales, que servirán tanto para confirmar o refutar la hipótesis del “cuánto más bajo mejor” como para conocer la relación coste-beneficio y seguridad a largo plazo del fármaco. Recientemente se han iniciado tres estudios de este tipo: SHARP (Study of Heart and Renal Protection), con simvastatina más ezetimiba o placebo en pacientes con insuficiencia renal crónica, y objetivos de eventos isquémicos y evolución de la función renal⁸⁴; ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression), con 80 mg de simvastatina más ezetimiba o placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigota, y objetivo de cambios del grosor del complejo íntima-media de las carótidas (Schering-Plough, información en archivo), y SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis), con simvastatina más ezetimiba o placebo en pacientes con estenosis aórtica y objetivo de eventos isquémicos (Schering-Plough, información en archivo).

Conclusiones

La inhibición de la absorción intestinal del colesterol es una diana terapéutica alternativa a las estatinas en la reducción de la colesterolemia. Los

complejos procesos fisicoquímicos que facilitan la solubilización y el transporte de un lípido hidrofóbico como el colesterol en el medio acuoso del contenido intestinal están bien caracterizados, pero aún se desconoce el mecanismo intrínseco de transporte desde el lumen intestinal al interior de los enterocitos. El conocimiento de los pasos limitantes en la absorción del colesterol ha permitido el refinamiento de moléculas conocidas desde hace años (los fitoesteroles) y el desarrollo de nuevos agentes (inhibidores de la MTP, de la ACAT y del todavía no identificado "transportador" del colesterol). Al interferir con su absorción, estos compuestos limitan la cantidad de colesterol que llega al hígado y, al reducir su contenido intracelular, estimulan la expresión de receptores LDL y, por tanto, el aclaramiento de las LDL de la sangre, lo que se traduce en el efecto buscado de reducción de las cifras de cLDL.

Los fitoesteroles y estanoles interfieren la solubilización micelar del colesterol, reduciendo así su biodisponibilidad. Se trata de una modalidad terapéutica no sistémica para inhibir la absorción intestinal del colesterol que es conocida desde hace varias décadas. En la actualidad, estas moléculas de origen vegetal se incorporan a alimentos funcionales, cuyo consumo en cantidades apropiadas (unos 2 g al día) induce una reducción moderada del cLDL ($\approx 10\text{-}15\%$), complementaria de la inducida por las estatinas y útil en personas con hipercolesterolemia leve o moderada. Se han desarrollado fármacos inhibidores de mecanismos moleculares de la absorción del colesterol, como la ACAT y la MTP, pero su efectividad en modelos experimentales no se ha confirmado en humanos y, en el caso de la inhibición de la MTP, existen problemas de seguridad. En cambio, la ezetimiba, que actúa inhibiendo el transporte activo del colesterol desde el lumen a la mucosa, se ha desarrollado clínicamente como el primer inhibidor selectivo de la absorción del colesterol. Cuando se limita la cantidad de colesterol que se absorbe y llega al hígado por la circulación sistémica, los hepatocitos compensan en parte la depleción de colesterol intracelular aumentando la síntesis, lo que es un factor limitante de la eficacia hipocolesterolemiante de los fármacos que actúan en el intestino. Sin embargo, esto conlleva que el tratamiento combinado con estatinas tenga efectos sinérgicos en la reducción de la colesterolemia. La coadministración de ezetimiba y estatinas es una nueva modalidad de tratamiento hipocolesterolemiante altamente eficaz y segura, que permite alcanzar los objetivos de cLDL en una proporción mucho mayor de pacientes de

alto riesgo (coronarios, diabéticos, con hipercolesterolemia familiar o con dos o más factores de riesgo) que la conseguida hasta ahora en monoterapia con estatinas.

Bibliografía

- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199-270.
- Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12:125-52.
- International Lipid Information Bureau. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood lipids and coronary heart disease. 2.^a ed. New York: ILIB, 2000.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Ros E. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Mecanismo de acción, eficacia e indicaciones. *Clin Invest Arterioscler* 2002; 14(Suppl 4):3-14.
- 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 cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160:459-67.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from the EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554-72.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Huntinghake D, for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.
- Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, Kramer JH. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med* 2001;111: 185-91.
- Heart Protection Study Collaborative Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Davidson MH. Statin trials in progress: unanswered questions. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:9-13.
- Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Mer CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHBLI Clinical Advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72.
- Farmer JA. Learning from the cerivastatin experience. *Lancet* 2001;358:1383-5.
- Thompson GR, O'Neill F, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J* 2002;23:200-6.
- Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of the liver in the maintenance of cholesterol and low-density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res* 1993;34: 1637-59.
- Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2000;151:357-79.
- Sudhop T, Von Bergmann K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. *Drugs* 2002;62:2333-47.
- Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:233-40.

19. Bosner SM, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE Jr. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res* 1999;40:302-8.
20. Carey MC, Small DM. The characteristics of mixed micellar solutions with particular reference to bile. *Am J Med* 1970;49:590-8.
21. Ostlund RE Jr. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 2002;22:533-49.
22. Salen G, Ahrens EH Jr, Grundy SM. Metabolism of β -sitosterol in man. *J Clin Invest* 1970;49:952-67.
23. Miettinen TA, Tilvis RS, Kesaniemi YA. Serum plant sterol and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *Am J Epidemiol* 1990;131:20-31.
24. Connor WE, Lin DS. Absorption and transport of shellfish sterols in human subjects. *Gastroenterology* 1981;81:276-84.
25. Schmitz G, Langmann T, Helmerl S. Role of ABCG1 and other ABCG family members in lipid metabolism. *J Lipid Res* 2001;42: 1513-20.
26. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000;290:1771-5.
27. Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, Shulenin S, Hidaka H, et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption.. *Nat Genet* 2001;27:79-83.
28. Joyce C, Skinner K, Anderson RA, Rudel LL. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase 2. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:89-95.
29. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001;294:1866-70.
30. Field FJ, Kam NTP, Mathur SN. Regulation of cholesterol metabolism in the intestine. *Gastroenterology* 1990;99:539-51.
31. Gordon DA. Recent advances in elucidating the role of the microsomal triglyceride transfer protein in apolipoprotein B lipoprotein assembly. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:131-7.
32. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma M-E, Eisenberg C, Munck A, Hernier M, et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 1992;258:999-1001.
33. McNamara DJ, Kolb R, Parker TS, Batwin H, Samuel P, Brown CD, et al. Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man: response to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity. *J Clin Invest* 1987;79:1729-39.
34. Jones PJH, Pappu AS, Hatcher L, Li Z-C, Illingworth DR, Connor WE. Dietary cholesterol feeding suppresses human cholesterol synthesis measured by deuterium incorporation and urinary mevalonic acid levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1222-8.
35. Hopkins P. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1060-70.
36. Ros E. El colesterol de la dieta y su escasa influencia sobre la colesterolemia y el riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler* 2000;12(Suppl 2):20-6.
37. Ye SQ, Kwiterowich PO Jr. Influence of genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. *Am J Clin Nutr* 2000;72(Suppl):S1275-84.
38. Berge KE, Von Bergmann K, Lutjohann D, Guerra R, Grundy SM, Hobbs HH, et al. Heritability of plasma noncholesterol sterols and relationship to DNA sequence polymorphism in ABCG5 and ABCG8. *J Lipid Res* 2002;43:486-94.
39. Von Bergmann K, Lutjohann D, Lindenthal B, Steinmetz A. Efficiency of intestinal cholesterol absorption in humans is not related to apoE phenotype. *J Lipid Res* 2003;44:193-7.
40. Ostlund RE Jr, Racette SB, Okeke A, Stenson WF. Phytosterols that are naturally present in commercial corn oil significantly reduce cholesterol absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1000-4.
41. Eckhardt ERM, Wang DQH, Donovan JM, Carey MC. Dietary sphingomyelin suppresses cholesterol absorption by decreasing thermodynamic activity of cholesterol monomers. *Gastroenterology* 2002;122:948-56.
42. Gylling H, Miettinen TA. Inheritance of cholesterol metabolism of probands with high or low cholesterol absorption. *J Lipid Res* 2002;43:1472-6.
43. Vahouny GV, Tombes R, Cassidy MM, Kritchevsky D, Gallo LL. Dietary fibers. V. Binding of bile salts, phospholipids and cholesterol from mixed micelles by bile acid sequestrants and dietary fibers. *Lipids* 1980;15:1012-8.
44. Flourie B, Vidon N, Florent CH, Bernier JJ. Effect of pectin on jejunal glucose absorption and unstirred layer thickness in normal man. *Gut* 1984;25:936-41.
45. Beil FU, Grundy SM. Studies on plasma lipoproteins during absorption of exogenous lecithin in man. *J Lipid Res* 1980;21:525-36.
46. Knuiman JT, Beynen AC, Katan MB. Lecithin intake and serum cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1989;49:266-8.
47. Armstrong MJ, Carey MC. Thermodynamic and molecular determinants of sterol solubilities in bile acid micelles. *J Lipid Res* 1987;28:1144-55.
48. Nissinen M, Gylling H, Vuoristo M, Miettinen TA. Micellar distribution of cholesterol and phytosterols after duodenal plant stanol ester infusion. *Am J Physiol* 2002;282:G1009-15.
49. Plat J, Mensink RP. Increased intestinal ABCA1 expression contributes to the decrease in cholesterol absorption after plant stanol consumption. *FASEB J* 2002;16:1248-53.
50. Ros E. Introducción a los alimentos funcionales. *Med Clin (Barc)* 2001;116:617-9.
51. Plaza I. Los fitosteroles, el colesterol y la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Clin Invest Arterioscler* 2001;13: 209-18.
52. Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ, for the American Heart Association Nutrition Committee. Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 2001;103:1177-9.
53. Samuel P. Treatment of hypercholesterolemia with neomycin - A time for reappraisal. *N Engl J Med* 1979;301:595-7.
54. Mittendorfer B, Ostlund RE Jr, Patterson BW, Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res* 2001;9:599-604.
55. Insull W Jr, Koren M, Davignon J, Sprecher D, Schrott H, Keilson LM, et al. Efficacy and short-term safety of a new ACAT inhibitor, avasimibe, on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in patients with combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2001;157: 137-44.
56. Wetterau JR, Gregg RE, Harrity TW, Arbeeny C, Cap M, Connolly F, et al. An MTP inhibitor that normalizes atherogenic lipoprotein levels in WHL rabbits. *Science* 1998;282:751-4.
57. Burnett DA, Caplen MA, Davis HR Jr, Burrier RE, Clader JW. 2-Azetidinones as inhibitors of cholesterol absorption. *J Med Chem* 1994;37:1733-6.
58. Catapano AL. Ezetimibe: a selective inhibitor of cholesterol absorption. *Eur Heart J* 2001;3(Suppl E):E6-10.
59. Ballantyne C. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *Eur Heart J Suppl* 2002;4(Suppl J):J5-15.
60. Davidson MH. Ezetimibe: a novel option for lowering cholesterol. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003;1:11-21.
61. Salisbury BG, Davis HR Jr, Burrier RE, Burnett DA, Boykow G, Caplen MA, et al. Hypocholesterolemic activity of a novel inhibitor of cholesterol absorption, SCH 48461. *Atherosclerosis* 1995;115: 45-63.
62. Van Heek M, France CF, Compton DS, McLeod RL, Yumibe NP, Alton KB, et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH 58235, and its glucuronide, SCH 60663. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:157-63.
63. Van Heek M, Davis H. Pharmacology of ezetimibe. *Eur Heart J Suppl* 2002;4(Suppl J):J17-20.
64. Repa JJ, Dietschy JM, Turley SD. Inhibition of cholesterol absorption by SCH 58053 in the mouse is not mediated via changes in the expression of mRNA for ABCA1, ABCG5 or ABCG8 in the enterocyte. *J Lipid Res* 2002;43:1864-74.
65. Van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Davis HR. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol* 2001;134:409-17.
66. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943-8.
67. Salen G, Von Bergmann K, Kwiterowitch P, Musser B, O'Grady L, Stein P, Musliner T. Ezetimibe is an effective treatment for homozygous sitosterolemia [abstract]. *Circulation* 2002;106(Suppl II): II-185.
68. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092-7.

69. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24:729-41.
70. Van Heek M, Austin TM, Farley C, Cook JA, Tetzloff GG, Davis HR. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, normalizes combined dyslipidemia in obese hyperinsulinemic hamsters. *Diabetes* 2001;50:1330-5.
71. Davis HR, Compton DS, Hoos L, Tetzloff GG. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in apoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2032-8.
72. Davis HR, Pula KK, Alton KB, Burrier RE, Watkins RW. The synergistic hypocholesterolemic activity of the potent cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in combination with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in dogs. *Metabolism* 2001;50:1234-41.
73. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418-24.
74. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717-28.
75. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34.
76. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo N, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
77. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
78. Hopkins PN. Familial hypercholesterolemia - Improving treatment and meeting guidelines. *Int J Cardiol* 2003;89:13-23.
79. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469-75.
80. Stone N. Combination therapy: its rationale and the role of ezetimibe. *Eur Heart J Suppl* 2002;4(Suppl J):J21-4.
81. Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspectives in cholesterol-lowering therapy: the role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation* 2003;107:3124-8.
82. Davidson MH. Combination lipid-lowering therapy in diabetes. *Curr Diab Rep* 2003;3:263-8.
83. Kosoglou T, Fruchart JC, Guillaume M, Pember LJC, Sun S, Picard G, et al. Coadministration of ezetimibe and fenofibrate leads to favorable effects on apo CIII and LDL subfractions [abstract]. *Atherosclerosis Suppl* 2001;2:89.
84. Baihent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Internat* 2003;63(Suppl 84):S207-10.