

Perspectivas terapéuticas del ezetimibe y los inhibidores selectivos de la absorción del colesterol

P. Valdivielso

Unidad de Lípidos. Hospital Clínico de Málaga. Málaga. España.

Los estudios con fármacos inhibidores de la hidroxi-metil-glutaril-CoA reductasa, o estatinas, han demostrado que el tratamiento hipolipemiante disminuye la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular. Desde la aparición de las primeras estatinas, hace unos 15 años, el tratamiento hipolipemiante ha experimentado pocas variaciones cualitativas; los nuevos fármacos aparecidos han sido nuevas estatinas, de mayor potencia que las desarrolladas inicialmente, pero siempre basadas en el mismo principio terapéutico.

La aparición del ezetimibe, un fármaco con capacidad de inhibir la absorción intestinal de colesterol, ha supuesto un avance significativo en el tratamiento hipolipemiante. Este fármaco, a diferencia de otros basados en el mismo principio terapéutico, como las resinas, ha demostrado ventajas apreciables en sus ensayos previos. El ezetimibe es mejor tolerado que las resinas y una dosis fija de éste, 10 mg, disminuye el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en un 15-20%. Utilizado en combinación con las estatinas disminuye el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, incluso en pacientes homocigotos de la hipercolesterolemia familiar, y su perfil de seguridad en estudios a corto plazo no

demuestra mayor número de alteraciones (miopatía, hepatopatía) que las causadas por los placebos empleados en dichos estudios.

Puede concluirse que el ezetimibe es un fármaco eficaz y seguro que, probablemente, será un complemento eficaz de las estatinas en el tratamiento hipolipemiante de los pacientes con hipercolesterolemias que no alcanzan sus objetivos terapéuticos con la monoterapia con estatinas. El verdadero papel del ezetimibe en la terapia hipolipemiante quedará definido, no obstante, cuando se conozcan los resultados de los estudios de seguridad y eficacia a largo plazo, de eficacia en grupos específicos de edad, como los niños, o cuando se use en combinación con otros fármacos hipolipemiantes, como los fibratos. Hasta que estos estudios estén completados, el ezetimibe aparece como un fármaco de gran utilidad en el tratamiento de las hipercolesterolemias.

Palabras clave:
Ezetimibe. cLDL. Absorción de colesterol.

THERAPEUTIC PERSPECTIVES OF EZETIMIBE AND SELECTIVE CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITORS

Clinical studies with statins have demonstrated that hypocholesterolemic therapy decreases cardiovascular morbidity and mortality. Since statins were introduced 15 years ago, hypocholesterolemic treatment had been based on these drugs, with no advance in new principle-based therapeutic approaches.

Correspondencia: Dr. P. Valdivielso Felices.
Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.
Campus Universitario de Teatinos, s/n. 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: valdivielso@uma.es

Manuscrito recibido el 27 de marzo de 2003 y aceptado el 8 de abril de 2003.

The recent development of ezetimibe, a drug inhibiting intestinal cholesterol absorption, represents an improvement in hypocholesterolemic therapy. Unlike other drugs acting on cholesterol absorption such as resins, ezetimibe showed better tolerance and, at a 10 mg/d dose, lowers cLDL by 15%-20%. When used in combination with statins, a decrease in cLDL was observed even in familial hypercholesterolemia-homozygous patients. In short-term safety studies, no more myopathies or liver toxicity were observed compared with placebo.

Accordingly, it can be concluded that ezetimibe is a useful, safe drug which could complement statin therapy. However, the true value of ezetimibe in the clinical setting would be established when studies on long-term efficacy and safety or in specific situations such as in children or in combination therapy (fibrates) are completed.

Key words:
Ezetimibe. cLDL. Cholesterol absorption.

En los últimos 15 años hemos asistido a avances espectaculares en el tratamiento de la hipercolesterolemia. La irrupción de las estatinas permitió reducir los valores de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de una forma eficaz, con escasos efectos adversos graves y, lo más importante, permitiendo que, de una forma generalizada, el curso natural de la enfermedad vascular se viera alterado, incluso en aquellos pacientes cuyos lípidos se consideraban "normales". En los últimos 10 años han aparecido numerosas evidencias que indican que los pacientes con enfermedad vascular arteriosclerosa y los individuos de alto riesgo vascular se benefician del tratamiento con inhibidores de la hidroxi-metil-glutaril (HMG)-CoA reductasa.

Pese a ello, el control de la hiperlipemia en España y en otros países europeos dista mucho de ser aceptable. Tanto en prevención secundaria como en primaria, el porcentaje de individuos que reciben tratamiento o alcanzan valores recomendables de cLDL es ciertamente bajo^{1,2}. Es posible que tras ello haya múltiples causas: desconocimiento de las recomendaciones actuales, escasa convicción en la eficiencia del procedimiento, baja adherencia al tratamiento por parte de los pacientes, dosis inapropiada, miedo a efectos adversos (miopatía) y preocupación por el coste de la medicación. La opción de asociar un segundo fármaco se ha reducido, en nuestro medio, a la adición de resinas, ya que la escasa adherencia de los pacientes a esta terapia es de sobra conocida.

Pero, además de lo anterior, contribuye también el hecho de que existe una variabilidad individual en la respuesta a las estatinas, del mismo modo que existe a la dieta. La base de esta mayor o menor sensibilidad a estatinas no es bien conocida, pero puede residir en la mayor o menor actividad basal de la HMG-CoA reductasa³; en aquellos sujetos con elevada actividad basal (*oversynthesizers*) la eficacia reductora de cLDL sería más elevada. Por el contrario, algunos sujetos con hipercolesterolemia presentan una actividad basal normal de la enzima HMG-CoA reductasa, y se ha descrito que estos individuos, en esencia, poseen una elevada capacidad para absorber colesterol (*hyperabsorbers*); así, diferenciar entre sujetos que sobresintetizan o hiperabsorben colesterol parece tener relevancia clínica. En un subgrupo de pacientes del estudio 4S, los sujetos hiperabsorbedores presentaron no sólo menor reducción de cLDL, sino también una menor reducción de episodios cardiovasculares⁴.

En este contexto se va a comercializar en España en los próximos meses un nuevo agente hipolipemiante, el ezetimibe. Este fármaco es el primero de una nueva familia de medicamentos que inhiben la absorción de colesterol y otros esterolos. Por tanto, no actúa inhibiendo la síntesis hepática de colesterol (estatinas) ni incrementando la excreción de sales biliares (resinas).

Este fármaco es rápidamente absorbido, conjugado con ácido glucurónico y excretado esencialmente por las heces. Tanto el ezetimibe como su conjugado sufren repetidos ciclos de circulación enterohepática, que reexponen de nuevo el fármaco a los enterocitos y disminuyen su concentración sistémica. El ezetimibe (y/o su derivado fenólico glucurononconjungado) actúa en el borde en cepillo del enterocito, impidiendo hasta en un 96% la absorción del colesterol intestinal en animales de experimentación, aunque se desconoce cómo actúa molecularmente. En humanos, en 18 individuos moderadamente hipercolesterolemicos, una dosis de 10 mg de ezetimibe/día durante 2 semanas redujo la absorción intestinal de colesterol en un 54%, con el consiguiente incremento en la excreción de esterolos fecales. Estos cambios indujeron un aumento en la síntesis hepática de colesterol del 72%, con una reducción final de cLDL plasmático del 20%. La absorción de otros esterolos, como el sitosterol, también se redujo de una forma notable (-41%)⁵. Esto último fundamenta la utilidad de este nuevo fármaco en los raros casos de β-sitosterolemia.

Tras el análisis dosis-respuesta (desde 0,25 mg hasta 30 mg/día de ezetimibe), se estableció como dosis más eficaz 10 mg. Una publicación en que se

agregaban datos de 2 ensayos en fase II, de 12 semanas de duración, efectuados sobre 432 pacientes con hipercolesterolemia moderada (cLDL 130-250 mg/dl) mostró que, a la dosis de 10 mg, el ezetimibe redujo el cLDL una media del 18,5%, mientras que un 67,8% de los pacientes consiguió una disminución > 15%⁶.

Un estudio más reciente ha comunicado resultados similares. En un estudio doble ciego, aleatorizado, se trató a 892 hipercolesterolemicos moderados con 10 mg de ezetimibe o placebo durante 12 semanas. En el grupo activo el cLDL se redujo una media del 17% y los triglicéridos un 6%, y el cHDL se elevó un 1%, a expensas de la subfracción HDL3. Los efectos adversos fueron similares a los ocasionados por el placebo, con elevaciones transitorias y asintomáticas de la creatincinasa o las transaminasas que, salvo en 2 casos de tratamiento con ezetimibe, no obligaron a interrumpir el tratamiento⁷.

Como se deduce de los trabajos anteriormente comentados, el incremento en la actividad de la HMG-CoA reductasa que sigue a la inhibición en la absorción intestinal, limita el potencial hipocolesterolante a un modesto 15-20%. Sin embargo, esta reducción es complementaria y aditiva al efecto hipocolesterolante de las estatinas. Hasta la fecha, existen unos pocos ensayos publicados que indican que la combinación de 10 mg de ezetimibe a una estatina incrementa de forma notable la disminución de cLDL cuando se compara con la estatina en monoterapia. Así, la combinación de 10 mg ezetimibe, junto a las dosis de 10, 20, 40 u 80 mg de simvastatina, fue más efectiva que la dosis homóloga de simvastatina en monoterapia. La reducción de cLDL alcanzada con la dosis inicial de 10 mg de ezetimibe más 10 mg de simvastatina fue similar a la dosis de 80 mg de simvastatina en monoterapia (-44%), con idéntico perfil de seguridad⁸. Resultados similares se han publicado con lovastatina⁹. Finalmente, el beneficio de añadir 10 mg de ezetimibe o placebo a la dosis habitual de estatina se evaluó en un grupo de 769 pacientes. Los resultados mostraron una reducción del cLDL del 25% en el grupo de tratamiento activo frente a sólo el 4% en el grupo placebo, lo que ocasionó que en el primer grupo un 71% de los pacientes alcanzaran el objetivo para cLDL de acuerdo con la guía NCEP-II frente a sólo el 19% del grupo control. Respecto del perfil de seguridad, no hubo diferencias entre ambos grupos¹⁰.

La reducción del cLDL que se obtiene en pacientes con hipercolesterolemia poligénica al añadir ezetimibe a la dosis previa de estatina se produce

igualmente, y con la misma magnitud, en sujetos con una actividad marcadamente reducida de receptores de LDL, como los homocigotos para hipercolesterolemia familiar. De hecho, la adición de 10 mg del nuevo fármaco a la dosis de 40 u 80 mg de simvastatina o atorvastatina, en 50 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota demostrada genéticamente, indujo una reducción añadida del cLDL del 20%, tanto si los pacientes se encontraban en tratamiento con LDL-aféresis (n = 25) como si no lo estaban (n = 25)¹¹.

Quedan todavía bastantes preguntas sin respuesta respecto de este nuevo fármaco. No se dispone de estudios a largo plazo sobre su eficacia ni su seguridad, aunque los resultados a corto plazo son excelentes. Tampoco se conoce su utilidad en la hiperlipemia combinada, el beneficio que cabe esperar de su uso en combinación con fibratos ni la eficacia en niños. Quedan, asimismo, por publicar ensayos en pacientes de alto riesgo o en heterocigotos de hipercolesterolemia familiar. Es muy probable, de acuerdo con la teoría lipídica de la arteriosclerosis, que una reducción más intensa del cLDL se traduzca en una menor incidencia de enfermedad vascular, sin que la hipotética reducción en la dosificación de estatinas deba tener repercusión clínica.

Si los resultados hasta ahora conocidos se consolidan con el tiempo, se puede concluir que estamos de enhorabuena. Es evidente que las estatinas son los fármacos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia y nada hace indicar que vayan a dejar de serlo. De igual manera, parece obvio que el empleo del ezetimibe en monoterapia sólo tendría cabida en los anecdoticos casos de intolerancia a las estatinas. Desde un punto de vista práctico, en un futuro próximo los clínicos tendremos que decidir si duplicar la dosis de la estatina o añadir un segundo fármaco en los individuos en que no se consiga la reducción deseable de cLDL. Duplicar la dosis de estatinas supone incrementar un 7% la reducción del cLDL¹², mientras que añadir ezetimibe puede reducirlo entre un 14 y un 20% más. Teniendo en cuenta la cifra de cLDL que se debe alcanzar, la combinación puede ser superior a la monoterapia. No se conoce si la combinación de ezetimibe y estatinas es más eficiente (prevención de episodios) que la monoterapia a altas dosis, y este conocimiento precisará de largos y costosos estudios. En términos generales, la decisión de combinar o no el ezetimibe con estatinas dependerá de múltiples factores, entre los cuales está el coste del tratamiento y la seguridad. Por analogía a otros procesos crónicos en España, como la hipertensión arterial, donde hasta un 40% de los pacien-

tes reciben tratamiento combinado¹³, es presumible que la opción de combinar sea seguida de forma espontánea por un amplio segmento de médicos de atención primaria.

Esperemos que los nuevos fármacos que se van a comercializar en España, entre ellos el ezetimibe, contribuyan a mejorar la proporción de pacientes hipercolesterolémicos controlados de forma adecuada.

Bibliografía

1. Velasco JA, Cosín J, López-Sendón JL, De Teresa E, De Oya M, Sellers G. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:801-9.
2. Gómez J, Martínez J, Babín F, Montoya T, Espejo J. A working-day evaluation of dyslipidaemia in a spanish population (JADE Study). *Clin Drug Invest* 2000;19:131-42.
3. O'Neill F, Patel D, Knight B, Neuwirth CK, Bourbon M, Soutar AK, et al. Determinants of variable response to statin treatment in patients with refractory familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:832-7.
4. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, Sarna S. Baseline serum cholestanol predicts recurrent coronary events in a subgroup of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *BMJ* 1998;316: 1127-30.
5. 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.
6. Bays H, Moore P, Drehobl M, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001;23:1209-30.
7. Dujovne C, Ettinger M, McNeer J, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, Ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092-7.
8. 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.
9. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut AP, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418-24.
10. Gagné C, Bays H, Weiss S, 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.
11. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, and 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.
12. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997;82:106-7.
13. Aranda P, Tamargo J, Aranda FJ, Luque M, López-García-Franco A. Use and adverse reactions of antihypertensive drugs in Spain. Part I of the RAAE Study. *Blood Press* 1997;(Suppl 1):11-6.