

Archivos de Cardiología de México

Volumen 74
Volume

Suplemento 2
Supplement

Abril-Junio 2004
April-June

Artículo:

Consecuencias de la reabsorción enteral de lípidos. ¿Se justifica el tratamiento combinado estatina-ezetimiba de primera línea?

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Consecuencias de la reabsorción enteral de lípidos ¿Se justifica el tratamiento combinado estatina-ezetimiba de primera línea?

Luis Córdova Alveláis*

Resumen

La hiperlipidemia es la principal causa de atherosclerosis y ésta la principal etiología de la cardiopatía isquémica. Las estatinas son el recurso más utilizado para la reducción de las concentraciones sanguíneas de lípidos, en especial de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Actualmente se ha incorporado otro recurso farmacológico formado por un grupo de fármacos, entre los que figuran la ezetimiba, que inhiben de manera preferencial la absorción intestinal de colesterol. Por esta razón, la administración conjunta de estatinas y ezetimiba adquiere un carácter lógico en la prevención de la cardiopatía isquémica.

Palabras clave: Hipolipemiantes. Estatinas. Ezetimiba.
Key words: Antilipidemics. Statins. Ezetimibe.

Introducción

La cardiopatía isquémica coronaria es la principal causa de mortalidad en la mayoría de los países desarrollados así como en países en vías de desarrollo.

En los Estados Unidos se calcula existen 10 millones de personas con cardiopatía isquémica asintomática, lo cual se traduce en 1.5 millones de infartos al miocardio y un millón de fallecimientos¹ cada año.

La carga económica de la cardiopatía isquémica coronaria en los países desarrollados representa casi el 8% del gasto total en salud. Solamente en Estados Unidos se gastan 112 mil millones de dólares al año. En Gran Bretaña, del total de las erogaciones para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, se destina menos del 1% a la prevención de la enfermedad.²

Summary

CONSEQUENCES OF LIPIDS ENTERAL REABSORPTION
¿IS COMBINED TREATMENT JUSTIFIED?

Hyperlipidemia is the main cause for atherosclerosis being the latter the main reason for developing ischemic cardiopathy. Statins are the most prescribed drugs for reducing serum lipids, in particular low-density lipoproteins (LDL). Nowadays, an additional pharmacological resource has been introduced. Drugs such as ezetimibe, which preferably inhibits cholesterol absorption, into the gut, are being simultaneously administered with statins for preventing ischemic cardiopathy.

La aterosclerosis de las arterias coronarias es por mucho la principal etiología de la cardiopatía isquémica y la hiperlipidemia es primordial en el desarrollo de aterosclerosis.³

Lípidos sanguíneos

Los lípidos son moléculas hidrófobas, es por eso que una vez que han sido absorbidas deben ser transportadas unidas a proteínas, esta unión constituye una lipoproteína que es una macromolécula que contiene proteínas conocidas como apolipoproteínas o apoproteínas. Los constituyentes lípidos de la sangre incluyen colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos.

Las cuatro familias principales de lipoproteínas son:

* Profesor de Cardiología. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila.

Correspondencia: Dr. Luis Córdova Alvelais. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Coahuila. Av. Universidad 768. Insurgentes 25270, Saltillo Coahuila.

- Quilomicrones
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés)
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés)
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés)

Quilomicrones

Son las lipoproteínas de mayor tamaño, formadas en la pared de las células intestinales a partir de los ácidos grasos de los triglicéridos y el colesterol de la dieta, su función es transportar triglicéridos del intestino hacia los tejidos, los triglicéridos son extraídos por acción de una enzima, la lipoproteinlipasa.⁴

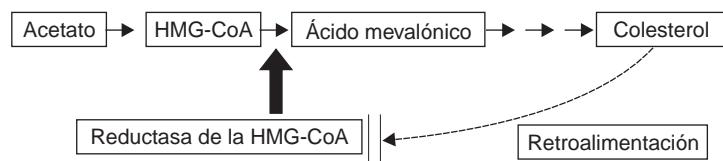


Fig. 1.

Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

Son sintetizadas en el hígado⁴ al igual que los quilomicrones, su principal función es distribuir a los triglicéridos del intestino al tejido adiposo y el músculo esquelético, donde son almacenados para proporcionar energía. Son extraídos de la sangre mediante lipasas de lipoproteínas. Cuando las VLDL van perdiendo triglicéridos y apoproteínas se convierten en LDL. Prácticamente todas las partículas de LDL del plasma se derivan de las VLDL.

Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Son partículas ricas en colesterol,⁴ el 70% del colesterol plasmático se encuentra en esta forma. Participan en el transporte del colesterol elaborado en el hígado hacia los tejidos. En los tejidos existen receptores de LDL sobre la superficie celular, de esa manera las LDL penetran a la célula y se descomponen en colesterol libre y aminoácidos. El colesterol libre generado se esterifica por medio de la enzima acetiltransferasa de colesterol acil-coenzima A y es almacenado. Los hepatocitos captan las tres cuartas partes de las LDL.⁴

La hipercolesterolemia familiar, padecimiento con los niveles más elevados de LDL plasmáti-

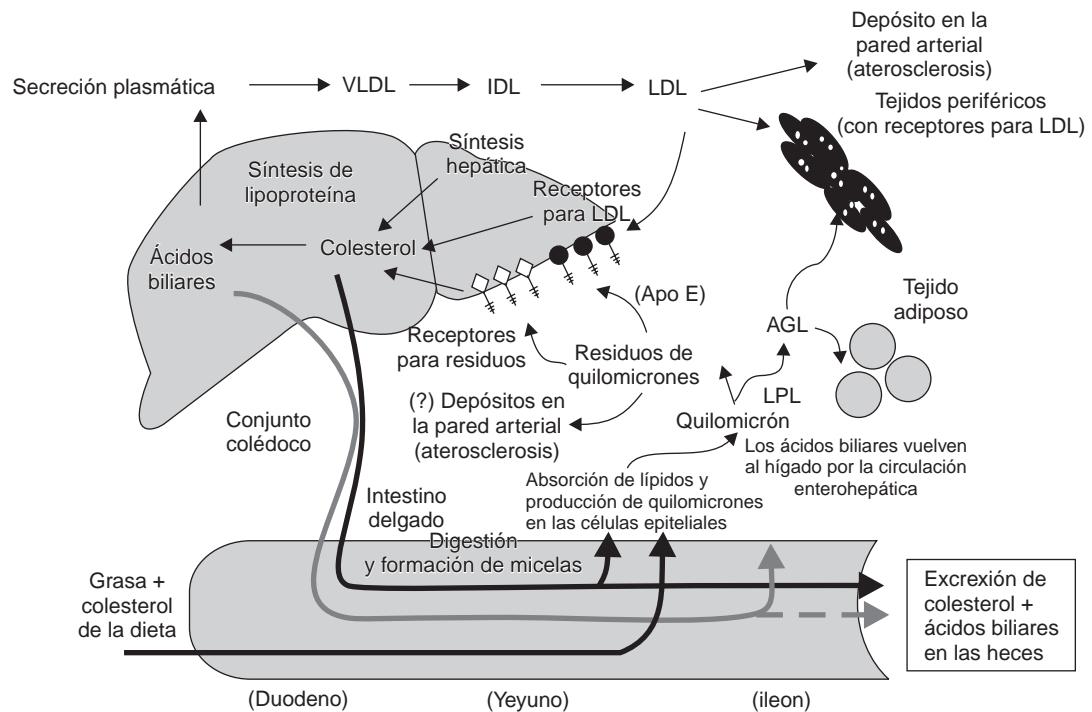


Fig. 2.

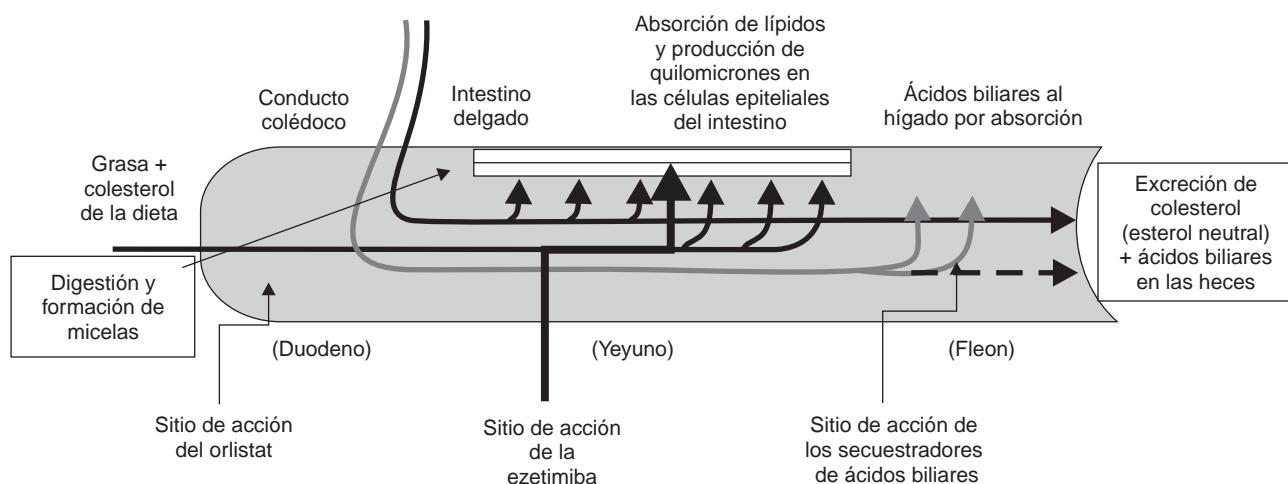


Fig. 3.

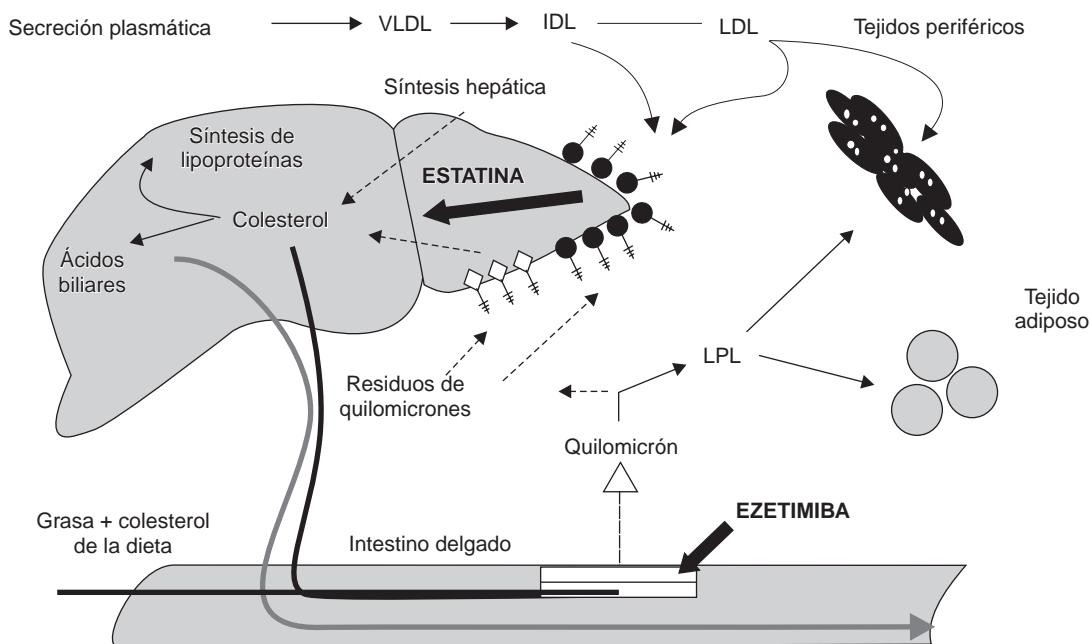


Fig. 4.

cas se produce por defectos o falta de receptores celulares para LDL.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Son partículas pequeñas originadas de tres fuentes principales: 1) neoformación hepática, 2) el intestino que sintetiza directamente Apo A que contienen partículas de HDL y 3) material de superficie (principalmente Apo AI y fosfolípidos) derivados de los quilomicrones y las VLDL durante el proceso lipolítico.

La función de las HDL es transportar el exceso de colesterol desde los tejidos (incluyendo la pared arterial) al hígado, para ser desecharido.

Biosíntesis del colesterol

El colesterol se ingiere con la dieta y es sintetizado por células del organismo, entre el 10 a 20% de la síntesis total de colesterol ocurre en el hígado. Tres moléculas de acetato forman la 3-hidroxi 3 metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) que después es convertida en ácido mevalónico por acción de la

enzima reductasa de HMG-CoA. A través de varios pasos el ácido mevalónico se convierte en colesterol (*Fig. 1*). El paso crucial que regula la biosíntesis de colesterol involucra la reductasa de HMG-CoA, las estatinas inhiben esta enzima, siendo esa su forma de disminuir colesterol.

El colesterol se excreta como colesterol libre en la bilis, o bien se convierte en ácidos biliares y es secretado al intestino. La mitad del colesterol que llega al intestino es reabsorbido y vuelve a circular. Casi la totalidad de los ácidos biliares libres son reabsorbidos del intestino y transportados de regreso al hígado. La recirculación del colesterol y los ácidos biliares del intestino se conoce como circulación enterohepática (*Fig. 2*). El colesterol y los ácidos biliares reabsorbidos regulan la síntesis de novo de colesterol y ácidos biliares en el hígado. Las concentraciones de colesterol en la sangre son controladas a través de receptores para LDL, que median la captación de lipoproteínas ricas en colesterol.⁴

La ezetimiba es un fármaco que inhibe selectivamente la absorción de colesterol en intestino, modificando la circulación enterohepática (*Fig. 3*). En la *Figura 4* se muestran los sitios de acción de las estatinas y de la ezetimiba.

¿Qué papel desempeñan las diversas lipoproteínas en el riesgo de aterosclerosis?

El estudio cardiológico de Framingham-Framingham Heart Study-.⁵ El estudio de intervención sobre factores de riesgo múltiples -Multiple Risk Factor Intervention Trial, conocido como MRFIT-⁶ y el estudio de las clínicas para la investigación de los lípidos -Lipid Research Clinics-⁷ han demostrado la clara relación entre niveles elevados de colesterol y cardiopatía isquémica coronaria, todos ellos demostraron además la relación existente entre niveles elevados de LDL y cardiopatía isquémica coronaria. Un incremento de 10% en los niveles de LDL incrementa en 20% el riesgo de cardiopatía coronaria.⁸ La hipertrigliceridemia es un factor independiente de riesgo de eventos coronarios mayores, particularmente en las mujeres y en los individuos con diabetes tipo 2.¹⁰

En la actualidad se acepta que los pacientes con enfermedad coronaria, diabetes o riesgo elevado

de enfermedad coronaria < del 20% a 10 años, con concentraciones de C-LDL > de 130 mg/dL deben recibir tratamiento farmacológico con el objetivo de reducir el C-LDL por debajo de 100 mg/dL.¹¹

Por su eficacia, tolerabilidad y seguridad las estatinas son los fármacos para prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica coronaria en pacientes con niveles elevados de LDL.¹¹ Estudios recientes revelan que sólo el 25% de los pacientes que reciben tratamiento hipolipemiante alcanzan los niveles establecidos por el NCEP < 100 mg/dL de C-LDL, esto se atribuye a dosis iniciales poco efectivas y a la renuencia de los médicos para ajustar la dosis o emplear tratamientos combinados.¹²

La estrategia de duplicar la dosis de estatinas reduce 6% la concentración de C-LDL, así por ejemplo, al duplicar la dosis tres veces lo cual equivale a aumentar la dosis de 10 mg a 80 mg, sólo tendrá una reducción adicional de C-LDL de 18%, es decir la eficacia de las estatinas no aumenta proporcionalmente con la dosis y sí aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.¹⁰

En la actualidad se ha incorporado a la terapéutica de la hipercolesterolemia una nueva clase de fármacos, inhibidores selectivos de la absorción de colesterol, la combinación de una estatina y Ezetimiba que es un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol reduce el nivel del C-LDL en 51%, sin efectos colaterales significativos.¹³ La Ezetimiba ha sido estudiada conjuntamente con atorvastatina y simvastatina, demostrando su efectividad para reducir los niveles de C-LDL.¹⁴

Conclusión

En vista de que los niveles elevados de D-LDL son el factor de riesgo aterosclerótico más importante en la hiperlipidemia y que en preventión primaria y secundaria es fundamental disminuirlos, dados los resultados notables para lograr reducir el C-LDL con la combinación de ezetimiba y estatinas sin efectos secundarios considerables. Además el costo del fármaco es mucho menor que el costo cuando se emplean dosis elevadas de estatinas, por todo eso se justifica el tratamiento combinado como primera opción.

Referencias

1. ASSMAN G, CULLEN P, JOSSA F, LEWIS B, MANCINI M: *Coronary heart disease: reducing the risk: the scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide review. International Task force for the Prevention of Coronary Heart Disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 1819-1824.
2. British Heart Foundation Statistics Database. Coronary heart disease statistics. Compiled by: British Heart Foundation Health Promotion Research Group. Disponible en: <http://www.dphpc.ox.ac.uk/bhfhprg/stats/2000/2002/deyfactsindex.html>
3. MAHLEY RW, BERSOT TP: *Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia*. En: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman The Pharmacologic Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, NY: Mc Graw-Hill; 2001: 971-1002.
4. MAHLEY RW, WEISGRABER KH, FARESE RV JR: *Disorders of lipid metabolism*. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg, HM, Larsen PR. Eds Williams Textbook of Endocrinology. 9th eds. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1998: 1099-1153.
5. WILSON PW, D AGOSTINO RB, LEVY D, BELANGER AM, SILBERSCHATZ H, KANMMEL WP: *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation 1998; 97: 1837-1847.
6. STAMLER J, DAVIGLUS ML, GARSIDE DB, DYER AR, GREENLAND P, NEATON JD: *Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long term coronary, cardiovascular, and all cause mortality and to longevity*. JAMA 2000; 284: 311-318.
7. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I: reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351-364.
8. WOOD D, DE BACKER G, FAERGOMAN O, GRAHAM I, MANCIA G, PYÖRÄLÄ K: *For the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention*. Eur Heart J 1998; 19: 1434-1503.
9. ASSMANN G, SCHULTE H, CULLEN P: *New and classical risk factors -The Münter Heart Study (PROCAM)*. Eur J Med Res 1997; 2: 237-242.
10. KASTELEIN J, VAN DAM MJ: *A new role for combination therapy in lipid management*. Bri J Cardiol 2001; 8: 639-653.
11. CROUCH MA: *Effective use of statins to prevent coronary heart disease*. Am Fam Physician 2001; 63: 309-320.
12. SUETA CA, CHOWDHURY M, BOCUZZI SJ, ET AL: *Analysis of the degree of undertreatment of hyperlipidemia and congestive heart failure secondary to coronary artery disease*. Am J Cardiol 1999; 83: 1303-1307.
13. BAYS H: *Ezetimibe*. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11: 1587-1604.
14. KNOPP RH, GITTER H, TRUITT T, ET AL: *for the Ezetimibe Study Group. Effects of Ezetimibe, a New Cholesterol Absorption Inhibitor, on Plasma Lipids in Patients With Primary Hypercholesterolemia*. Eur Heart J 2003; 24: 729-741.