

Controversias en el manejo de la enfermedad cardiovascular

Eficacia bioquímica y beneficio clínico de la doble inhibición con ezetimiba y simvastatina

Luis Rodríguez Padial^{a,*} y Francisco Ridocci Soriano^b

^aServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^bServicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Palabras clave:

Ezetimiba
Simvastatina
Colesterol
Pronóstico

RESUMEN

A pesar de la importancia pronóstica de alcanzar objetivos terapéuticos en la concentración de colesterol, la mayoría de los pacientes hipercolesterolémicos no los alcanzan. Las estatinas son los fármacos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia, por su eficacia y sus beneficios en la morbimortalidad. No obstante, tienen una progresiva pérdida de eficacia a dosis elevadas, lo que dificulta obtener los objetivos en pacientes de alto riesgo. La ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol, y se ha demostrado su eficacia y su buena tolerabilidad clínica en varios estudios en los que se ha utilizado en combinación con diversas estatinas. Con ello, permite alcanzar los objetivos terapéuticos deseables en mayor número de pacientes. También hay datos de su eficacia en pacientes con insuficiencia renal. En este artículo se revisan la eficacia y el beneficio de la ezetimiba, así como las dudas que han surgido sobre sus posibles efectos en la morbimortalidad.

Biochemical Efficacy and Clinical Benefit of Dual Inhibition of Cholesterol Using Ezetimibe and Simvastatin

ABSTRACT

Despite the prognostic importance of achieving target cholesterol levels, the majority of patients with hypercholesterolemia do not achieve them. Statins remain the drugs of choice for the treatment of hypercholesterolemia due to their efficacy and their beneficial effects on morbidity and mortality. Nevertheless, there is a progressive loss of efficacy at high doses, which makes it difficult to achieve target levels in high-risk patients. Ezetimibe is a selective cholesterol absorption inhibitor that has been shown to be effective and well tolerated in clinical trials in which the drug was given in combination with various statins. Its use enabled therapeutic targets to be achieved in a large number of patients. In addition, there is also evidence that ezetimibe is effective in patients with renal failure. This article reviews the efficacy and clinical benefits of ezetimibe and considers questions raised about the drug's possible effects on morbidity and mortality.

Keywords:

Ezetimibe
Simvastatin
Cholesterol
Prognosis

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado en numerosos estudios sobre estatinas su eficacia en la disminución de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, tanto en prevención primaria como en la secundaria^{1,2}, por lo que se los considera fármacos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia³. Además, diversos estudios realizados con estatinas han demostrado que, en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, se debe reducir la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) muy por debajo de 100 mg/dl, ya que se produce una disminución adicional de la morbilidad cardio-

vascular y se ha observado regresión de la aterosclerosis⁴. De hecho, las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan un cLDL < 70 mg/dl en los pacientes con enfermedad cardiovascular previa o elevado riesgo de padecerla, así como unos criterios más estrictos en todos los pacientes^{5,6}.

Aunque muchos pacientes pueden alcanzar estos objetivos terapéuticos tan estrictos con el tratamiento con estatinas a dosis elevadas, hay un número significativo que no lo consiguen^{7,8}. En estos casos es útil combinar las estatinas con otros fármacos hipolipemiantes que tengan un mecanismo de acción complementario y potencien su efecto en el cLDL. Las resinas, la niacina y los fibratos han sido los

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo, SESCAM, Avda. Barber 30, 45004 Toledo, España.

Correo electrónico: lrodriguez@sescam.org (L. Rodríguez Padial).

Abreviaturas

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 ES: ezetimiba-simvastatina
 FDA: Food and Drug Administration
 HR: hazard ratio

fármacos clásicamente combinados con las estatinas, aunque estas combinaciones no están exentas de efectos secundarios que limitan su eficacia⁹. Por ello, la ezetimiba, un fármaco que actúa inhibiendo de manera selectiva la absorción del colesterol¹⁰, ha venido a reforzar nuestras posibilidades terapéuticas en los pacientes con hipercolesterolemia¹¹.

La combinación ezetimiba-simvastatina (ES) es de demostrada eficacia en la reducción del colesterol, aunque los estudios de morbilidad realizados hasta la fecha han dado con frecuencia resultados discordantes, lo que ha suscitado cierta controversia sobre su utilidad. En este artículo se revisa críticamente la experiencia clínica existente sobre el uso de la ezetimiba en combinación con estatinas.

BASES E INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO COMBINADO

El uso combinado de ezetimiba y estatinas se basa en el mecanismo de acción distinto y complementario de cada fármaco. Mientras que las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa, que limita la velocidad de síntesis del colesterol, la ezetimiba reduce selectivamente la absorción del colesterol en el intestino, lo que reduce el aumento vicariante de la absorción que tiende a producirse con las estatinas y limita su eficacia¹². La ezetimiba actúa tanto sobre el colesterol de la dieta como sobre el procedente de la circulación enterohepática, que es cuantitativamente más importante, por lo que la eficacia del fármaco no depende de la dieta que siga el paciente^{13,14}.

El tratamiento combinado de estatinas con ezetimiba está indicado en las situaciones clínicas en que las estatinas, como fármaco de elección, no sean capaces de conseguir los objetivos terapéuticos necesarios en cada caso, ya sea porque el paciente tenga concentraciones basales de colesterol muy elevadas, tenga disminuida la respuesta a las estatinas o sufra efectos secundarios¹⁵. Las recientes guías europeas⁵ le dan una indicación IIb C en casos de intolerancia a las estatinas (solas o combinadas con secuestradores de ácidos biliares o ácido nicotínico) o combinada con estatinas en caso de no alcanzarse el objetivo terapéutico deseado.

Numerosos estudios indican que los pacientes con riesgo cardiovascular elevado no están adecuadamente controlados, bien por no recibir la dosis adecuada de estatinas, bien por no alcanzar con las dosis máximas los objetivos terapéuticos indicados en cada caso⁷. En el registro EuroAspire, que incluye datos de países europeos, se observó que sólo una minoría de pacientes alcanza el objetivo¹⁶. En

España se ha observado una mejora progresiva en el número de pacientes con enfermedad coronaria tratados con estatinas, aunque aún no se alcanzan los objetivos terapéuticos en la mayoría de ellos¹⁷. La ezetimiba es un fármaco útil para combinarlo con las estatinas y alcanzar los objetivos terapéuticos deseados en un elevado número de pacientes¹⁸, especialmente con los estrictos objetivos planteados actualmente⁵, lo que, obviamente, dificulta su consecución.

La hipercolesterolemia familiar se manifiesta como una elevación importante del colesterol total y del cLDL y conlleva un elevado riesgo cardiovascular¹⁹, por lo que la ezetimiba puede combinarse con las estatinas a altas dosis para alcanzar el objetivo terapéutico necesario⁵.

Las estatinas reducen el cLDL en un 30-63%, aunque la respuesta depende de la estatina y la dosis utilizadas²⁰ y, en menor medida, de la variabilidad genética de los individuos²¹. La mayor eficacia en la reducción del colesterol se consigue en las dosis menores, de manera que la duplicación de la dosis consigue reducciones adicionales de un 6%²². Así, la combinación de ezetimiba con estatinas produce una reducción similar a duplicar 3 o 4 veces (6% × 3) la dosis de estatinas (tabla)²².

Aunque las estatinas se toleran mucho mejor que el resto de los fármacos hipolipemiantes clásicos, lo cierto es que tienen algunos efectos secundarios hepáticos (0,5-3%) y musculares, entre los que destaca la rabdomiolisis, que suele ocurrir en menos del 0,1% de los casos. Estos efectos secundarios, aunque raros, dependen de la dosis²³, lo que puede dificultar en algunos casos que se alcance la dosis de estatinas que se ha mostrado eficaz en los estudios y que podría haber permitido alcanzar los objetivos terapéuticos necesarios.

EFICACIA BIOQUÍMICA DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE ESTATINAS CON EZETIMIBA

Se ha comprobado que la combinación de ezetimiba con estatinas produce una reducción sinérgica del colesterol total a las pocas semanas de tratamiento. En su estudio, Davidson et al²⁴ incluyeron a 668 pacientes con hipercolesterolemia primaria, cuyos valores de cLDL estaban entre 145 y 250 mg/dl con concentraciones de triglicéridos < 350 mg/dl. Tras la instauración de una dieta, un periodo de aclaramiento y un tratamiento de 4 semanas con placebo, se distribuyó a los pacientes aleatoriamente a tratamiento con diversas dosis de simvastatina (10-80 mg), a tratamiento con ezetimiba (10 mg) o a la combinación de ambos. Tras un seguimiento de 12 semanas, se confirmó que la adición de ezetimiba a la simvastatina produjo una mayor reducción del cLDL (un 44-57% frente a un 27-44%; $p < 0,001$), un mayor aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (un 8-11%; el 2,4% de incremento adicional) y una mayor reducción de los triglicéridos (un 20-28%; el 8% de reducción adicional). Otros autores han comunicado datos similares²⁵.

El estudio VYVA (Vytorin Versus Atorvastatin Study) ha comparado la eficacia de la combinación ES en una sola pastilla con distintas dosis de atorvastatina en conseguir los objetivos terapéuticos en 1.902 pacientes. La combinación produjo una mayor reducción del cLDL que la atorvastatina (un 47-59% frente a un 36-53%; $p < 0,001$) y consiguió

Tabla

Reducción relativa cLDL con ezetimiba-simvastatina y estatinas en monoterapia

ES	Atorvastatina	Rosuvastatina	Pitavastatina	Pravastatina	Lovastatina	Fluvastatina	Simvastatina	↓ cLDL
10/10	20	5	4	80	80	—	40	41%
20/10	40	10					80	47%
40/10	80	20						55%
80/10		40						63%

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ES: ezetimiba-simvastatina.
 Fuente: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3019454>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3019454>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)