

## Beneficios de la terapia combinada en la hiperlipemia

Luis Rodríguez Padial, Juan Alcalá López y Elena Refoyo Salicio

Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

A pesar de la importancia pronóstica de alcanzar los objetivos terapéuticos en los valores de colesterol, la mayoría de los pacientes hipercolesterolémicos no los alcanzan. Esto es debido en parte a la progresiva pérdida de eficacia de las estatinas en dosis elevadas. La ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol que ha demostrado su eficacia y buena tolerancia clínica en varios estudios en los que se ha utilizado en asociación con diversas estatinas. Con ello, permite alcanzar los objetivos terapéuticos deseables en un mayor número de pacientes.

**Palabras clave:** *Hipercolesterolemia. Fármacos. Ezetimiba.*

### Benefits of Combination Therapy for Hyperlipemia

Although it is very important for prognosis that therapy results in the attainment of target cholesterol levels, most patients with hypercholesterolemia do not achieve them. This is partly because statins progressively become less effective as the dose increases. Ezetimibe is a selective cholesterol absorption inhibitor that has been shown to be effective and well-tolerated in several clinical trials in which it was used in combination with various statins. Co-administration of ezetimibe with a statin enables therapeutic targets to be met in a greater proportion of patients.

**Key words:** *Hypercholesterolemia. Drugs. Ezetimibe.*

## INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios han demostrado la eficacia de las estatinas en la reducción del colesterol y en la disminución de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria<sup>1,2</sup>. Por ello, las estatinas son los fármacos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia<sup>3</sup>. Además, recientemente, numerosos estudios realizados con estatinas en dosis elevadas han demostrado que en pacientes con elevado riesgo cardiovascular deben reducirse los valores terapéuticos objetivo del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) muy por debajo del objetivo actual de 100 mg/dl, dado que hay una disminución significativa adicional de la morbilidad cardiovascular y se ha observado regresión de la aterosclerosis cuando el cLDL se aproxima a 70 mg/dl<sup>4</sup>.

Aunque muchos pacientes pueden alcanzar estos objetivos terapéuticos tan estrictos con el tratamiento con estatinas en dosis elevadas, lo cierto es que hay un número significativo de ellos que no los consiguen<sup>5-7</sup>. En estos casos es útil la asociación de las estatinas con

otros fármacos hipolipemiantes que tengan un mecanismo de acción complementario y potencien su efecto sobre el cLDL. Las resinas, la niacina y los fibratos han sido los fármacos que clásicamente se han asociado con las estatinas para incrementar su eficacia sobre los valores del colesterol. No obstante, suelen presentar efectos secundarios con frecuencia, lo que dificulta que se alcancen las dosis necesarias para la obtención de los objetivos terapéuticos en pacientes de alto riesgo<sup>8</sup>. Por ello, la reciente introducción de un nuevo fármaco que actúa inhibiendo la absorción del colesterol de forma selectiva, como la ezetimiba<sup>9</sup>, ha reforzado nuestras posibilidades terapéuticas en los pacientes con hipercolesterolemia<sup>10</sup>.

A continuación revisaremos la experiencia clínica disponible sobre el uso de ezetimiba en asociación con las estatinas.

## BASES DEL TRATAMIENTO COMBINADO

El uso asociado de ezetimiba y estatinas se basa en el distinto y complementario mecanismo de acción de ambos fármacos. Mientras que las estatinas inhiben la enzima hidroximetilglutaril-CoA reductasa que limita la velocidad de síntesis del colesterol, la ezetimiba inhibe de forma selectiva la absorción intestinal del colesterol. Cuando se bloquea la síntesis de colesterol

Correspondencia: Dr. L. Rodríguez Padial.  
Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud.  
Avda. Barber, 30. 45005 Toledo. España.  
Correo electrónico: lrodriguez@sescam.org

TABLA 1. Posibles indicaciones de la ezetimiba

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota o heterocigota
Pacientes de alto riesgo cardiovascular que no alcancen objetivos terapéuticos con el tratamiento de estatinas en monoterapia
Pacientes con intolerancia a estatinas o que no toleren dosis altas de éstas (por elevación de transaminasas o creatinina en dosis altas en las que éstas se normalicen en dosis bajas)

mediante estatinas, el organismo tiende a compensar este déficit de colesterol incrementando su absorción, por lo que la asociación de ezetimiba a un tratamiento previo con estatinas tiende a evitar esta compensación y produce una reducción adicional y sinérgica del colesterol<sup>11</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la ezetimiba no produce una modificación significativa de la farmacocinética ni de la farmacodinámica de las distintas estatinas<sup>12-14</sup>, lo que justifica el uso de ambos fármacos en combinación para conseguir una mayor reducción del colesterol.

## INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO COMBINADO

El tratamiento combinado de estatinas con ezetimiba está indicado en todas aquellas situaciones clínicas en las que las estatinas, como fármaco de elección, no sean capaces de conseguir los objetivos terapéuticos necesarios en cada caso, bien sea por tener el paciente concentraciones basales de colesterol muy elevadas, por presentar disminución de la respuesta a las estatinas al incrementar la dosis de éstas, o, en menor medida, por la aparición de efectos secundarios con las estatinas al incrementar la dosis (tabla 1)<sup>15</sup>.

Numerosos estudios indican que los pacientes con riesgo cardiovascular elevado no están adecuadamente controlados; en algunos casos esto es debido a que no reciben la dosis adecuada de estatinas y en otros a que, a pesar de ello, no se alcanzan los objetivos terapéuticos indicados en cada caso<sup>5-7</sup>. Las distintas estatinas tienen capacidad variable para conseguir los valores de colesterol deseados, pero con cualquiera de ellas es difícil alcanzar los objetivos terapéuticos necesarios en los pacientes de alto riesgo<sup>16</sup>. En el estudio EuroAspire II, que incluye datos de 15 países europeos, se observó que sólo el 43% de los enfermos recibe tratamiento con estatinas tras un ingreso por un problema relacionado con enfermedad coronaria; además, de los que reciben tratamiento, sólo el 51% alcanza el modesto objetivo de un colesterol total < 200 mg/dl<sup>5</sup>. En España se ha observado una mejoría progresiva en el número de pacientes con enfermedad coronaria tratados con estatinas, aunque aún no se alcanzan objetivos te-

rapéuticos en la mayoría de ellos<sup>17</sup>. La ezetimiba es un fármaco útil para asociar con las estatinas con la intención de alcanzar los objetivos terapéuticos deseados en un elevado número de pacientes<sup>18</sup>. Esto es especialmente relevante si tenemos en cuenta que los objetivos terapéuticos en los pacientes de alto riesgo se han reducido últimamente a concentraciones < 70 mg/dl<sup>4,19</sup> lo que, obviamente, dificulta su consecución.

La hipercolesterolemia familiar homocigótica o heterocigótica se manifiesta como una elevación importante del colesterol total y cLDL, y conlleva un elevado riesgo cardiovascular; por ello, estos pacientes deben ser tratados con estatinas de forma agresiva aunque su riesgo global no sea elevado según las tablas de riesgo cardiovascular, dado que éstas no contemplan a este tipo de pacientes<sup>20</sup>. En consecuencia, la ezetimiba debe asociarse con las estatinas en altas dosis para alcanzar el objetivo terapéutico necesario en cada caso.

Se sabe que las estatinas reducen el cLDL en un 30-63%, aunque la respuesta depende del tipo de estatina y de la dosis utilizada<sup>21,22</sup>, y en menor medida de la variabilidad genética de los individuos<sup>23</sup>. Hay numerosas estatinas que están comercializadas en un rango muy diverso de dosis. No obstante, la mayor eficacia en la reducción del colesterol se consigue en las dosis menores, sin que incrementos sucesivos de las dosis se acompañen de reducciones proporcionalmente crecientes del colesterol total ni del cLDL<sup>7</sup>. Se ha comprobado que doblar la dosis de cualquier estatina produce una reducción adicional del colesterol de un 6%, lo que se ha denominado «la regla del 6»<sup>24</sup>. Así, el incremento de una dosis inicial de atorvastatina de 10 mg a una dosis de 80 mg sólo producirá una reducción adicional del colesterol del 18% (incremento de 10 a 20, de 20 a 40 y de 40 a 80 mg, con un 6% de reducción del colesterol con cada incremento de la dosis). Obviamente, este fenómeno reduce la eficacia del incremento de la dosis de estatinas en la consecución de los objetivos terapéuticos necesarios en cada caso, y muy especialmente en los pacientes de alto riesgo. La asociación de ezetimiba a una dosis baja de estatinas produce una reducción similar a multiplicar por tres o cuatro veces (6% x 3) la dosis baja de estatinas, con lo que se alcanzarían los mismos valores de colesterol que con las dosis altas de estatinas<sup>24</sup>.

Aunque las estatinas son mucho mejor toleradas 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 rabdomiólisis, que suele ocurrir en menos del 0,1% de los casos. Estos efectos secundarios, aunque raros, son dependientes de la dosis<sup>25</sup>, lo que puede dificultar en algunos casos alcanzar la dosis de estatinas que se ha mostrado eficaz en los estudios y que podría haber permitido alcanzar los objetivos terapéuticos necesarios.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3019827>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3019827>

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