

DISLIPIDEMIAS PERSPECTIVAS FUTURAS DE TRATAMIENTO

Dr. FERNANDO FILIPPINI. Cátedra de Clínica Médica - Hospital del Centenario.

Desde hace muchos años se conoce el rol de los lípidos así como sus funciones biológicas. Asimismo, los numerosos trabajos de investigación efectuados en la última década, han confirmado la Hipótesis Lipídica y la importancia de las dislipidemias en la génesis de la aterosclerosis.

Si bien los lípidos, en especial el colesterol, no son la única causa del desarrollo y crecimiento de las placas, es indiscutible que constituyen el factor de riesgo de mayor peso y potencian a todos los demás.

Los numerosos trials que desde Framingham en adelante se han efectuado, han demostrado la vinculación epidemiológica de la aterosclerosis con los lípidos. No menos importantes fueron los estudios de intervención, que evidenciaron que tanto en prevención primaria como en secundaria (en especial en esta última) el descenso del colesterol es sinónimo de disminución de riesgo relativo y absoluto.

Sin duda las estatinas han sido las drogas que más aportaron para la obtención de estos logros y los notables descensos de los valores de LDL colesterol no habían podido alcanzarse antes de su uso. No obstante, son muchos los pacientes que aún hoy no llegan a las metas fijadas por el ATP III, según su nivel de riesgo individual. Las explicaciones son muchas y dependen tanto del Médico como del paciente el no alcanzarlas.

En los cinco últimos años, luego de estudios como MIRACL y otros, se ha concluido que niveles de LDL menores de 100 mg. son obligados de lograr en pacientes que han sufrido eventos cardiovasculares, o son diabéticos tipo II.

Esto obligó al uso de altas dosis de estatinas, que en ciertos casos generaron problemas severos, lo que determinó la necesidad de orientar la investigación y el desarrollo de otras drogas, que pudieran agregarse a las disponibles. Así se ha sintetizado una nueva estatina, denominada Rosuvastatina, que sería más potente que las cinco actualmente disponibles, pero en esencia, similar a ellas en sus efectos colaterales y posibilidades terapéuticas.

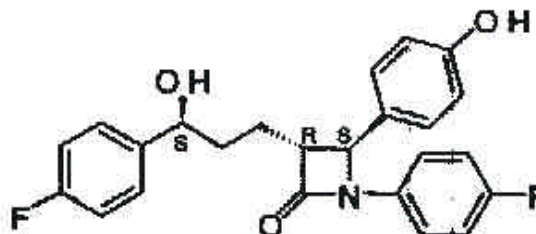
Se concibió entonces la idea de lograr un doble bloqueo de las fuentes de colesterol, es decir de la vía endógena, con una estatina, y de la exógena con otra droga, que actuando por otro mecanismo de acción, sea capaz de disminuir el ingreso lipídico al organismo. Si bien esto lo hacían las resinas, los efectos indeseables que producían, así como el aumento de triglicéridos que ocasionaban, limitaron su uso.

Se llegó entonces a la síntesis de una droga, ya disponible en el extranjero, capaz de bloquear la captación de colesterol a nivel de las vellosidades intestinales, a nivel del ribete en cepillo de las mismas.

Esta droga, denominada EZETIMIBE, inhibe la reabsorción intestinal de colesterol y fitoesteroles vinculados. Su nombre químico es 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3-(4-fluorofenil)-3(S)-hidropropil]-4(S)(4-hidrofénil)-2-azetidione.

Su fórmula empírica es $C_{24}H_{21}F_2 NO_3$, siendo su peso molecular de 409.4.

Actúa en menos de 90 minutos, siendo su mecanismo de acción distinto al de todas las drogas conocidas .



Farmacología Clínica.

Los distintos estudios clínicos han demostrado que niveles elevados de colesterol total (CT), colesterol de baja densidad (LDL-C) y Apo B, el principal constituyente proteico de LDL, promueven la aterosclerosis humana. Simultáneamente, el aumento de colesterol de alta densidad o HDL-C, protege contra la acción nociva de esta enfermedad. Sin embargo, existen otras fracciones lipídicas que no se dosan habitualmente en la práctica clínica, como las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C), las de densidad intermedia o IDL-C, y las partículas remanentes, que también participan e influyen en el proceso de aterogénesis. Se considera que los triglicéridos (TG) son hoy un factor de riesgo independiente, que tiene especial influencia en los pacientes que presentan un síndrome plurimetabólico.

Este potente inhibidor de la absorción del colesterol dietario y biliar es capaz, como monodroga, de disminuir los niveles de LDL, CT, Apo B, y TG, elevando al mismo tiempo HDL. Pero su verdadera eficacia se presenta al asociarlo a una estatina, con lo que se obtiene el doble bloqueo, tanto en la absorción como en la síntesis del colesterol. Resta establecer si esta asociación o el uso como monodroga es capaz de disminuir la morbimortalidad cardiovascular.

Mecanismo de acción

Esta droga actúa a nivel del intestino delgado, inhibiendo la absorción de colesterol, hasta en un 54%, cuando se lo compara con placebo, sin afectar los niveles de vitaminas liposolubles A, D y E, ni la producción de hormonas esteroideas suprarrenales.

El colesterol del organismo proviene de tres fuentes. El hígado puede sintetizarlo, tomarlo de la circulación por medio de receptores altamente específicos, o extraerlo desde el intestino, adonde llega por la ingesta o la bilis.

Ezetimibe tiene un mecanismo de acción totalmente distinto al de las estatinas, fibratos, secuestrantes de ácidos biliares o esteroides vegetales. Luego de ser administrado, se lo localiza en el ribete en cepillo de las células del intestino delgado. Allí inhibe la absorción de colesterol, llevando a una disminución del aporte de la fuente intestinal al hígado. Ello causa un descenso de los depósitos hepáticos, que determina la mayor expresión de receptores para retirar colesterol de la sangre. Como es simple de comprender, cuando se asocia esta droga a una estatina, se obtiene una potenciación del descenso lipídico. De los estudios presentados en congresos internacionales, surge claramente que una sola toma diaria de Ezetimibe junto a cualquiera de las estatinas, en especial a las de mayor potencia, permite triplicar el efecto de las mismas. Es decir, ezetimibe más simvastatina 10 mg, o atorvastatina 10 mg, logran un descenso de LDL de 40 a 50 %, nivel que requeriría muy altas dosis de inhibidores de la HMGCoA Reductasa.

Sin embargo, el efecto no se verifica sólo a nivel del colesterol, sino que advirtieron además descensos de alrededor del 30% en los triglicéridos y aumento de HDL de hasta un 9 %.

Luego de su administración oral, se absorbe y es transformado en ezetimibe glucurónico, por un mecanismo de conjugación. Las mayores concentraciones plasmáticas se obtienen en un período variable de tiempo, de 4 a 12 horas.

Los alimentos no influyen mayormente en su absorción, circulando luego unido a las proteínas plasmáticas en un porcentaje mayor del 90%.

En lo que respecta a su metabolismo, ezetimibe sufre conjugación con ácido glucurónico en intestino delgado e hígado, teniendo posterior excreción por bilis y orina. Merece destacarse que tanto la droga como su metabolito tienen una larga vida media, de alrededor de 22 horas, lo que sugiere la posibilidad de un reciclado en el circuito entero hepático. Esta observación surge del hecho de los múltiples picos de concentración que se han advertido al monitorear la vida plasmática de la droga.

En lo referente a aquellas personas que pueden ingerir ezetimibe, se encuentran en la literatura varios trabajos de investigación. Se ha notado que en pacientes geriátricos las concentraciones plasmáticas son dos veces mayores, sugiriendo una más lenta eliminación. También se estudió la utilidad del fármaco en niños, grupo etario que plantea dificultad para el tratamiento de las dislipidemias, ya que las drogas recomendadas para ellos son los secuestrantes de ácidos biliares, con reconocidos efectos indeseables. En los pacientes de edad infantil, de más de diez años, tanto la absorción como el metabolismo es similar al de adolescentes y adultos jóvenes, no existiendo por ahora datos en menores de diez años.

Debe tenerse en cuenta que esta droga se metaboliza en hígado, y que en pacientes insuficientes hepáticos se advierte un incremento de los niveles plasmáticos que varía de dos a seis veces. Por ello, no se recomienda el uso en este tipo de pacientes.

En aquellos individuos afectados por insuficiencia renal severa, el aumento de concentración es menor, siendo de aproximadamente 1,5 veces, comparado con testigos sanos.

Interacciones en el uso simultáneo con otras drogas

Se ha estudiado la acción de ezetimibe al ser utilizado en pacientes que reciben otras drogas, por patologías cardiovasculares o de otra etiología, y si bien la investigación es parcial, se sabe que este fármaco no inhibe ni induce las isoenzimas del sistema del citocromo P450. Asimismo, es improbable que influya en drogas que son metabolizadas por dichas enzimas. La administración simultánea con warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, cimetidina, antiácidos, algunos hipoglucemiantes y estatinas no modificó en nada los efectos y acciones específicas. Se observó, en cambio que tanto gemfibrozil como fenofibrate determinan un incremento de la biodisponibilidad y área bajo la curva de ezetimibe, sin que se afecte la acción de estos fibratos.

Inversamente, la colestiramina disminuye los niveles de ezetimibe en porcentaje variable, de aproximadamente un 55%.

Uso clínico

En los trabajos de investigación consultados, se aprecia una muy favorable modificación del perfil lipídico, que se alcanza alrededor de los dos meses, y se mantiene en tanto continúa el tratamiento.

Existe experiencia en el tratamiento de hombres y mujeres de distintas edades, pero en pacientes pediátricos el uso se ha limitado a casos de hipercolesterolemia familiar, homocigota o sitosterolemia. En estos casos, que representan patologías infrecuentes pero extremadamente severas, donde se emplean no solo todas las drogas hipolipemiantes disponibles sino también LDL aferesis y by pass ileal, se han obtenido descensos alentadores de las cifras lipídicas, de sitosterol y campesterol.

Al igual que otros hipolipemiantes, ezetimibe está contraindicado en la mujer embarazada o en lactancia, o en aquellas que no tienen un método anticonceptivo seguro.

Se recomienda efectuar un laboratorio de seguridad, que incluya las siguientes enzimas: TGO, TGP Y CPK. Si bien el uso de ezetimibe como monodroga no ha mostrado ascensos de estas enzimas, es aconsejable, hasta que se cuente con mayor experiencia, vigilancia periódica. Los aumentos tolerados son de hasta tres veces el valor basal de las enzimas hepáticas y hasta diez veces para CPK. Si se ha optado por el uso concomitante de una estatina, estas precauciones adquieren especial valor.

En lo que respecta al tratamiento de la hipertrigliceridemia, los fibratos continúan siendo la elección obligada. Si bien por su eficacia relativa, por el incremento de la excreción de colesterol en bilis que conduce a la coleditiasis, así como otros muchos efectos indeseables, se investigó la posibilidad de asociación con Ezetimibe, a fin de optimizar los resultados. Sin embargo, los trabajos realizados en animales no habilitan por el momento a utilizar la asociación.

En los trasplantados renales que reciben ciclosporina, debe efectuarse un cuidadosísimo monitoreo, ya que se han advertido niveles de Ezetimibe hasta doce veces superiores a lo normal.

No se han observado hasta el momento en experimentación animal, evidencias de carcinogénesis ni deterioro de la fertilidad.

Ezetimibe se ha combinado con todas las estatinas disponibles, pero la mayor eficacia se logró con Simvastatina y Atorvastatina. En ambos casos se observaron descensos del 26 y 31% respectivamente, de triglicéridos. Para LDL, el descenso fue del 44 y 55% , obteniendo ambas un ascenso del HDL del 9%. Debe destacarse que en ambos casos se han usado 10 mg de las estatinas y hay trabajos en curso con dosis aún mayores.

En la experiencia clínica, un 6% de los pacientes mostró cefalea, fatiga o mareos, 10% trastornos gastrointestinales de diversa índole y un 1% insomnio. En todos los casos, la diferencia no fue estadísticamente significativa, comparándolo con placebo.

Podría resumirse la eficacia de Ezetimibe más 10 mg de estatina, considerando que el descenso lipídico obtenido equivale aproximadamente al de 60 a 80 mg de una estatina como monodroga.

En resumen, de los numerosos fármacos en estudio, Ezetimibe es, por el momento, el único nuevo fármaco que ha ingresado al uso clínico, con un original mecanismo de bloqueo de la vía exógena, que sumado a la acción específica de una estatina, logra una innovación terapéutica notable, a la que debe sumarse un excelente perfil de seguridad y tolerancia.