

«SIMVASTATINA» VERSUS «SIMVASTATINA+EZETIMIBE»



Un reciente estudio ha demostrado que [Ezetimibe](#) puede proteger del riesgo de ataques cardíacos e ictus en un grado comparable, incluso superior, a las *estatinas* (*hipocolesterolemiantes* inhibidores de la enzima «5-hidroximetil-glutaril~CoA-reductasa»).

Este hallazgo puede ser de gran utilidad para millones de personas con un patrón lípido alterado que se hallan en riesgo de sufrir ataques cardíacos. El trabajo también es útil para clarificar la función de las *LDL-*

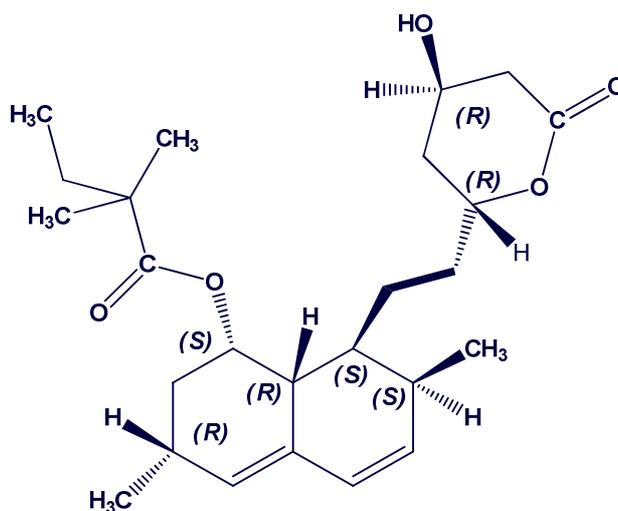
cholesterol, las lipoproteínas transportadoras de colesterol más patogénicas para el corazón. [LDL es el acrónimo de *Low Density Lipoprotein*]. Muchos expertos arguyen que las *estatinas* logran su efecto *cardioprotector* gracias a su actividad antiinflamatoria.

El trabajo aludido discierne que la protección de la función cardíaca se consigue realmente disminuyendo los niveles de *LDL-colesterol*.

El estudio ha sido realizado durante el último sexenio, y [se ha dado a conocer en el simposio anual de la American Heart Association](#). Ha involucrado 18.000 pacientes que habían sufrido ataques cardíacos o dolores torácicos de gravedad suficiente para precisar ingreso hospitalario.

Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos, tratados respectivamente con [Simvastatina](#), o, *Simvastatina+Ezetimibe* (en un comprimido único comercializado como *Vytorin*®). Los valores de *LDL-colesterol* logrados fueron de 69mg/dl (grupo tratado con *Simvastatina*) vs 54mg/dl (grupo tratado con *Vytorin*®). [El parámetro *mg/dl* también se expresa a veces como *mg%*].

LDL-COLESTEROL	(mg/dl)	Unidades internacionales
Óptimo	<130mg/dl	<3,36mmol/L
Riesgo moderado	130↔159 (mg/dl)	3,36↔4,11 (mmol/L)
Riesgo elevado	≥160mg/dl	≥4,12mmol/L



SIMVASTATINA (ZOCOR®)

(1R, 3R,7S,8S,8aR)-8-2-((2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetrahidro-2H-pirano-2-il)etil)-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidronaftaleno-1-il-2,2-dimetilbutanoato

Las *estatinas* logran su acción *hipocolesterolemizante* a través de la inhibición de la enzima *alostérica* «hidroxi-metil-glutaril~CoA-reductasa», que cataliza la primera etapa en la [síntesis de colesterol](#) (reducción química: «hidroximetil-glutaril~CoA» → «mevalonato»).

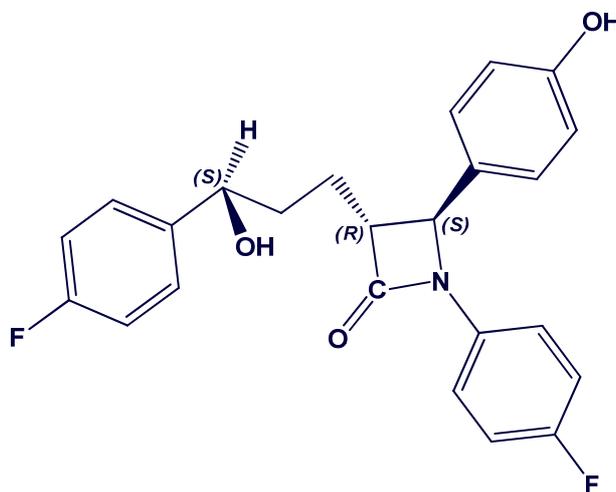
El colesterol se sintetiza fundamentalmente en el hígado. Los SREBP (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*) anclados en la membrana de los hepatocitos son hidrolizados por enzimas con actividad proteasa. Los fragmentos resultantes de la hidrólisis son transportados hasta el núcleo, actuando como *factores transcripcionales* que funcionan como *promotores* en la transcripción de los genes que codifican la síntesis del receptor de LDL.

Al disminuir la biodisponibilidad de colesterol en plasma, los receptores LDL (*Low Density Lipoproteins*) se fijan y acoplan a la membrana de los hepatocitos y otras células al objeto de captar el menguante colesterol plasmático.

El resultado de ambos mecanismos (\downarrow síntesis de colesterol y \uparrow captación del colesterol y las LDL en plasma) es el efecto *hipocolesterolemiante*.

Los efectos de las *estatinas* sobre la *trigliceridemia* y las HDL (*High Density Lipoprotein*) trascienden el objetivo de este artículo.

Simvastatina se obtuvo por modificación de la estructura química de la *Lovastatina* (*Mevacor*®), comercializada también por *Merck* en el año 1987. *Lovastatina* se había aislado en el año 1979 a partir del hongo *Monascus ruber*, recibiendo al principio el nombre de *monacolina-K*. *Merck* inició los ensayos clínicos con *Lovastatina* en el año 1980, interrumpiéndolos tras el hallazgo de que un análogo (*Lovastatina C3-desmetilada*, propiedad de *Sankyo*) parecía incrementar el riesgo de tumores en perros. Tras la demostración de que esta observación era errónea, *Merck* reanudó los estudios con *Lovastatina* en el año 1982, comercializándose, como se ha escrito antes, en el año 1987. [Lectura recomendada: *Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a Monascus species. J. Antibiot. 1979; 32, 852*].



EZETIMIBE (ZETIA®)

(3R, 4S)-1-(4-fluorofenil)-3((S)-(4-fluorofenil-3-hidroxiopropil)-4-hidroxiifenil)azetin-2-ona

Ezetimibe fue descubierto por investigadores de *Schering Plough* (actualmente *Merck-Serono*): *Stuart B. Rosenblum, Duane A. Burnett, John W. Clader, y Brian A. McKittrick*.

Ezetimibe inhibe la absorción del colesterol de la dieta. Tras su administración oral se acumula en las cerdas de la superficie luminal de las células que tapizan el intestino delgado. Desde esa localización inhibe la absorción de colesterol, tanto exógeno (proveniente de la dieta) como endógeno (procedente de la secreción biliar). La subsiguiente disminución de los depósitos hepáticos de colesterol da lugar a una mayor captación compensatoria del colesterol plasmático. El resultado final es un incremento del aclaramiento hepático de colesterol. [Lectura complementaria recomendada: *Clader J.W. The Discovery of Ezetimibe: A Review outside the Receptor. J. Med. Chem.* 2004; **47**:1-13].

Ezetimibe no interfiere la absorción de vitaminas liposolubles ni *triacilglicéridos*. En régimen de monoterapia *Ezetimibe* disminuye la concentración de *LDL-colesterol* alrededor del 20%.

Tanto *Simvastatina* como *Ezetimibe* son *hipocolesterolemiantes* muy resolutivos. Aun cuando se produjeron muy pocos accidentes cardiovasculares entre los participantes en el estudio (*Improv-it*), independientemente del brazo de estudio, se detectó una diferencia significativa: la incidencia de accidentes cardiovasculares (muertes de origen cardíaco, ataques cardíacos, ictus, cirugía de *bypass*, inserciones de *stent*, y hospitalizaciones por grave dolor torácico) fue algo menos (6,4% inferior) en el grupo tratado con *Vytorin*® en relación al que recibió *Simvastatina* sola. Esta diferencia se correspondió con la predicha en base a los valores alcanzados de *LDL-colesterol*.

En valores absolutos, el número de accidentes cardiovasculares en el grupo tratado con *Simvastatina* fue 2.742; y el brazo tratado con *Vytorin*® de 2.572. Dicho de otra manera, dos de cada 100 personas que sufrieron un problema cardiovascular grave cuando eran tratados con *Simvastatina* podrían haberlo evitado si se les hubiese administrado a la vez *Ezetimibe*.

Según los autores del estudio, no se observaron efectos adversos con *Ezetimibe*, tales como una mayor incidencia de cáncer, mialgias y cefaleas. En este aspecto *Ezetimibe* se comportó como un placebo.

El estudio fue financiado por *Merck*, fabricante de *Vytorin*®, interesado por lo tanto en que los resultados del ensayo fueran favorables a la hipótesis propuesta. Los investigadores acordaron con anterioridad que se publicarían las

conclusiones, aun cuando fuesen desfavorables a los intereses de *Merck* (estrictamente *Merck-Serono*).

Concurrentemente otros dos estudios, no vinculados entre sí, ni con el estudio comentado, otorgan validez a sus conclusiones del ensayo comentado.

En el primero de estos estudios, dirigido por [Brian A. Ference](#), del *Wayne State University School of Medicine*, se observó que las mutaciones genéticas que mimetizan el efecto farmacológico del *Ezetimibe*, junto con aquellas mutaciones que mimetizan el mecanismo de acción de las *estatinas*, consiguen efectos prácticamente idénticos sobre la disminución del riesgo cardiovascular.

En el [segundo estudio](#), dirigido por *Kathiresan*, se estudiaron mutaciones que desacoplan una copia del gen que codifica la síntesis de la molécula transportadora de colesterol en las células del epitelio de la mucosa intestinal. El efecto de estas mutaciones sobre la absorción de colesterol es muy similar al logrado por la administración de *Ezetimibe*, esto es, una disminución del 50% en la absorción de colesterol; y una disminución de 12mg/dl en la concentración de *LDL-colesterol*. Esta mutación disminuye el riesgo de sufrir patología cardiovascular en un 50%.

Este trabajo podría dar lugar a que se modificasen las guías y protocolos clínicos del tratamiento de la hipercolesterolemia; los vigentes actualmente solo reconocen «evidencia clínica» para las *estatinas*.

La nueva información derivada del trabajo comentado contrasta con lo que sucedió en el año 2006 cuando *Ezetimibe* pareció un fármaco inútil, apenas más eficaz que placebo. Esa conclusión emanó de un estudio llevado a cabo sobre 750 pacientes con elevados niveles de colesterol. En lugar de llevar a cabo una estimación del riesgo de ataques cardíacos, que exige estudios muy prolongados en el tiempo, y consustancialmente costosos, los investigadores subrogaron los hallazgos de morbilidad y mortalidad cardiovascular al desarrollo de placas de ateroma en la arteria carótida de los pacientes. El estudio se pudo así llevar a cabo en un breve intervalo temporal. Sin embargo, no está demostrado que el desarrollo de placas de ateroma en la arteria carótida sea un determinante del riesgo de ataque cardíaco. *Ezetimibe* se había autorizado por su capacidad para disminuir los niveles hemáticos de *LDL-colesterol*. Los resultados de este estudio del año 2006 mantuvieron al *Ezetimibe* como un *hipocolesteremiante*

“de perfil bajo”. Las *estatinas* se reafirmaron como medicamentos de elección para disminuir el colesterol (\downarrow *LDL-colesterol*). A pesar del resultado del estudio de 2006 con *Ezetimibe*, el fármaco llegó a copar el 17% del mercado farmacéutico de los «fármacos para disminuir el colesterol», con unas ventas de más de 30 billones de dólares. *Ezetimibe* estará disponible como genérico a partir del año 2016. Y he aquí la estrategia habitual de la industria farmacéutica: derivar las prescripciones de *Ezetimibe* hacia una preparación farmacéutica, *Vytorin*® (*Simvastatina*+*Ezetimibe*), que mantiene vigente sus derechos de patente.

El 3 de mayo de 2013, la *Food and Drug Administration* (F.D.A.) norteamericana autorizó *Liptruzet*®, otra asociación entre *Ezetimibe* y *Atorvastatina*. Una solicitud anterior presentada por *Merck* a la F.D.A. en 2012 fue desestimada por considerar insuficiente la información aportada por el laboratorio. Tras comercializarse *Liptruzet*® (*Ezetimibe*+*Atorvastatina*) muchos cardiólogos criticaron esta asociación por fútil. Fue entonces cuando *Merck* tomó la decisión de iniciar un extenso ensayo clínico (*Improv-it*) que involucraba a más de 18.000 pacientes con los que se contrastaría la administración de *Vytorin*® (*Ezetimibe*+*Simvastatina*) frente al tratamiento con *Simvastatina*. Los resultados de este estudio clínico estaban previstos para marzo de 2014, pero se han retrasado hasta ahora (noviembre 2014).

¡Quién sabe si las *estatinas* tienen sus días contados! La próxima familia de medicamentos *hipocolesterolemiantes*, los «[inhibidores de PCK9](#)» consiguen reducciones de las cifras de *LDL-colesterol* inalcanzables con la farmacoterapia hoy día disponible. Uno de estos nuevos medicamentos, todavía no autorizados, es el [anticuerpo monoclonal Alirocumab](#), desarrollado conjuntamente por [Sanofi Aventis](#) y [Regeneron Pharmaceuticals](#).

Zaragoza, 23 de noviembre de 2014

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza