

02/2005

Ezetimiba

Un nuevo hipocolesterolemiante

Clasificación del potencial terapéutico: Tipo D (sin clasificación, poca bibliografía y/o experiencia de uso)

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria como adyuvante de la dieta, en uso concomitante a una estatina cuando no se controla adecuadamente con la estatina, sola o en monoterapia si se considera inadecuado el uso de la estatina o no se tolera; tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica como adyuvante de la dieta en uso concomitante a una estatina; tratamiento de la sitosterolemia homocigótica (fitosterolemia) como tratamiento adyuvante de la dieta. No se ha demostrado la eficacia de la ezetimiba en la prevención de complicaciones de la aterosclerosis.

Posología y forma de administración¹

La dosis recomendada es 10 mg una vez al día. Puede administrarse a cualquier hora del día y con o sin alimentos. El paciente deberá seguir una dieta hipolipemiante adecuada.

Mecanismo de acción y farmacocinética¹

La ezetimiba actúa a nivel de las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción intestinal del colesterol por un mecanismo molecular aún no conocido. Se une en más del 99% a proteínas plasmáticas y presenta una vida media de 22 horas. Se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y en el hígado y se excreta por vía biliar.

Eficacia clínica

Los ensayos clínicos realizados para evaluar la eficacia de ezetimiba han sido realizados frente a placebo, tanto en monoterapia como combinados a estatinas. No se han evaluado la prevención de la morbilidad y/o mortalidad cardiovascular, tan sólo se ha estudiado la modificación de los perfiles lipídicos plasmáticos, principalmente colesterol LDL (C-LDL), colesterol HDL (C-HDL), colesterol total y triglicéridos.

La mayor parte de los datos son en ensayos realizados a 12 semanas y tan sólo en dos de ellos se obtuvieron datos a 24 semanas, por lo que no se conoce cuál es el efecto o el perfil de seguridad a medio-largo plazo².

Hipercolesterolemia primaria. Ensayos en terapia combinada junto a una estatina. Hay cuatro ensayos^{3,4,5,6} en los que se evaluó la modificación de las concentraciones plasmáticas de lípidos a lo largo de 12 semanas en pacientes con niveles basales de C-LDL entre 250 y 145 mg/dl. Se tra-

taron con estatinas a diferentes concentraciones más placebo o más ezetimiba. Se observaron unas reducciones adicionales del C-LDL entre un 12 y un 14% en el grupo tratado con estatinas más ezetimiba. También presentaron una disminución mayor de los triglicéridos, colesterol total y Apo B, junto a un incremento del C-HDL.

En otro ensayo se añadió durante 8 semanas placebo o ezetimiba a 769 pacientes en tratamiento con estatinas y que no habían alcanzado las cifras de C-LDL deseables. Se alcanzaron reducciones superiores estadísticamente significativas del C-LDL (-22,7% frente a -3,7%), triglicérido (-14% frente a -2,9%), colesterol total y Apo B, en el grupo tratado con ezetimiba⁷.

Recientemente se han publicado los dos ensayos de más duración (24 y 23 semanas) de ezetimiba. En el primero⁸ se comparó simvastatina a dosis iniciales de 10 mg ó 20 mg asociados a ezetimiba frente a atorvastatina a dosis iniciales de 10 mg. En ambos grupos se aumentaba la dosis de la estatina hasta 80 mg si no se conseguían alcanzar los objetivos de C-LDL. La asociación de simvastatina y ezetimiba consiguió mayores reducciones de C-LDL y aumentos de C-HDL, pero en los grupos tratados con ezetimiba se produjeron un mayor número de abandonos debidos a efectos adversos (5,7% frente a 3,8%). En el segundo⁹ se comparó simvastatina a dosis de 10 mg, 20 mg ó 40 mg más ezetimiba frente a simvastatina 20 mg. Las dosis de simvastatina se modificaban si no se alcanzaba el objetivo de C-LDL menor de 100 mg/dl. El porcentaje de pacientes que alcanzó el objetivo fue significativamente mayor en el grupo tratado con ezetimiba 78%, 83% y 86% que en el tratado sólo con simvastatina 59%. Se observó un mayor número de reacciones adversas probable o posiblemente relacionadas con la medicación en el grupo del ezetimiba (9,6%, 14% y 10% frente al 7,5%). No se han realizado ensayos frente a las resinas (colestiramina, filicol, colestipol).

Monoterapia: Hay dos ensayos clínicos^{10,11}, en los que se comparó ezetimiba 10 mg/día frente a placebo. En uno de ellos, la duración fue de 4 semanas y en el otro 12. Los 1.719 pacientes tenían niveles de C-LDL entre 130-250 mg/dl. Se observó una reducción del 18% del C-LDL en el grupo tratado con ezetimiba frente a un incremento del 1% en el grupo tratado con placebo. Los cuatro ensayos comentados anteriormente^{3,4,5,6} incluían una rama de pacientes que estaban en tratamiento sólo con ezetimiba y presentaron una reducción del L-LDL entorno al 18-19%.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica. Tan sólo hay un ensayo¹² de 12 semanas de duración con 50 pacientes mayores de 12 años en el que se comparó el tratamiento de atorvastatina o simvastatina a dosis de 80 mg/día o la asociación de estatina y ezetimiba 10 mg/día. Se observó una disminución del 20,7% en el C-HDL en el grupo de la estatina más ezetimiba.

Sitosterolemia. En un estudio¹³ con 37 pacientes y tan solo 8 semanas de duración, se observó que en el grupo tratado con ezetimiba las concentraciones de sitosterol disminuyeron un 21% frente al grupo placebo en el que aumentó un 4%.

Reacciones adversas

En los ensayos clínicos de duración máxima de 3 meses fue bien tolerado. Se han notificado como reacciones adversas más comunes (1-10%) al administrarla sola, alteraciones del sistema nervioso (cefalea) y gastrointestinales (dolor abdominal y diarreas). Cuando se coadministró junto a una estatina aparecieron también cansancio, náuseas y alteraciones musculoesqueléticas (mialgia). Tras la comercialización se han notificado casos de angioedema y erupción cutánea¹.

En los ensayos a seis meses se observó una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la medicación y un mayor número de abandonos debidos a la medicación en el grupo tratado con ezetimiba^{7,8}.

Recientemente se han notificado por medio de los sistemas de farmacovigilancia casos de elevaciones de las creatinofosfo-quinasa (CPK), mialgias, hepatitis, pancreatitis aguda, trombocitopenia y sospechas de interacciones con warfarina en conjunción o no con estatinas^{2,14}.

Contraindicaciones y precauciones^{1,2}

Está contraindicada en caso de hipersensibilidad a la ezetimiba o a alguno de sus excipientes. No se debe administrar a niños menores de 10 años, ni utilizar durante la lactancia, ni a pacientes con disfunción hepática moderada o grave. Su uso junto con una estatina está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. La administración de ezetimiba en embarazadas sólo se debe realizar si es claramente necesaria. No se disponen de datos clínicos de su uso en embarazadas. En pacientes con hepatopatía activa o elevaciones persistentes y de origen desconocido de las transaminasas séricas está contraindicada la administración de ezetimiba junto con una estatina. No se debe administrar en pacientes en tratamiento con fibratos (gemfibrocilo o fenofibrato). Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento en pacientes que reciben ciclosporina.

Conclusiones

La ezetimiba es un hipolipemiante con un mecanismo de acción diferente a los fármacos actualmente en el mercado, que en ensayos a corto plazo (menos de 6 meses) ha demostrado que mejora el perfil lipídico.

La ausencia de datos sobre morbilidad y mortalidad, junto al desconocimiento de su perfil de seguridad y eficacia a medio y largo plazo, hace que no se pueda considerar como un tratamiento de primera opción en la prevención tanto primaria como secundaria de los episodios cardiovasculares. El tratamiento de primera elección sigue siendo las estatinas a dosis adecuadas para alcanzar los objetivos terapéuticos¹⁵.

Especialidades comercializadas con ezetimiba

NOMBRE REGISTRADO	PRESENTACIÓN	PRECIO
Adacai®	10 mg 28 comp	53,61 €
Ezetrol®	10 mg 28 comp	53,61 €

Tratamiento combinado con estatinas

PRINCIPIO ACTIVO	DDD	COSTE T° DÍA DDD
Simvastatina 10 mg + Ezetimiba	10 mg + 10 mg	2,17 €
Simvastatina 80 mg	80 mg	1,68 €
Atorvastatina 10 mg + Ezetimiba	10 mg + 10 mg	2,96 €
Atorvastatina 80 mg	80 mg	2,10 €
Lovastatina 10 mg + Ezetimiba	10 mg + 10 mg	2,29 €
Lovastatina 40 mg	40 mg	0,76 €
Pravastatina 10 mg + Ezetimiba	10 mg + 10 mg	2,55 €
Pravastatina 40 mg	40 mg	1,63 €

(DDD) Dosis Diaria Definida

Puede ser una alternativa en pacientes intolerantes o en los que esté contraindicado el uso de estatinas y en pacientes tratados con dosis altas de estatinas que no alcanzan los niveles de C-LDL deseados. En todo caso siempre debe tenerse en cuenta la falta de datos que avalen su seguridad y eficacia a largo plazo, por lo que sería conveniente extremar la vigilancia de estos pacientes.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Ezetrol, Laboratorios Merck Sharp Dohme España, S.A.
2. Ezetimibe (Ezetrol) Prescrire. 2004; 251:405-9
3. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A. Ezetimibe study group. Ezetimibe co-administered with lovastatin in patients with primary hipercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125-34
4. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka LJ, LeBeaut A. Ezetimibe study group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in primary hipercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Health J* 2003; 24: 717-28
5. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut A. Ezetimibe study group. Effect of ezetimibe coadministered with simvastatin in 628 patients with primary hipercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-15
6. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipke LJ, Suresh R, Veltri EP. Ezetimibe study group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin in primary hipercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Health J* 2003; 24: 717-28
7. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melini M. Ezetimibe study group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hipercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 93: 1487-94
8. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brandy WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hipercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1487-94
9. Feldman T, Koren M, Insull W Jr, McKenney J, Schrott H, Lewin A et al. Treatment of high risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1481-6
10. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP; Suresh R. Ezetimibe study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe, in patients with primary hipercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1092-7
11. Knopp Rh, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ. Ezetimibe study group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hipercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 729-41
12. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E.. Ezetimibe study group. Efficacy and safety of coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hipercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105: 2469-75
13. Salen G, von Bergmann K, Lutjohann D, Kwitterovich P, Kane J, Patel SB. Multicenter Sitosterolemia study Group. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation* 2004; 109: 966-71
14. Health Products and Food Branch. Health Canada. En: http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpcd-dpt/ezetrol_pa_e.html. Acceso 7/04/2005
15. Ezetimibe a new cholesterol-lowering drug. *DTB* 2004; 42: 65-66