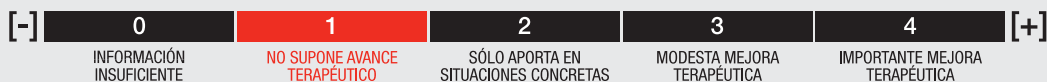


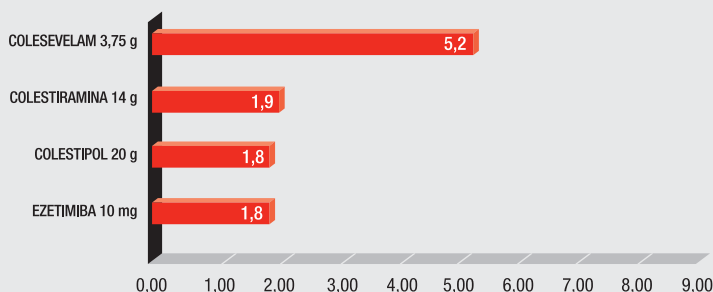
13/2011

Colesevelam▲ (Cholestagel®) en hipercolesterolemia primaria

Vuelven las resinas pero mucho más caras



Coste diario del tratamiento (€)



Otra resina más, pero sin comparación con las anteriores y sin resultados de morbimortalidad



Indicaciones terapéuticas¹

En combinación con una estatina, como tratamiento coadyuvante a la dieta para proporcionar una reducción adicional en las concentraciones de c-LDL en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria que no están controlados adecuadamente con una estatina sola.

En monoterapia como tratamiento coadyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total y del c-LDL elevados, en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria para los que el tratamiento con estatinas es inapropiado o no es bien tolerado.

Junto con ezetimiba, con o sin estatina, en pacientes adultos con hipercolesterolemia

primaria incluyendo a los pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Mecanismo de acción y farmacocinética^{1,2}

El colesevelam es un fármaco que se fija a los ácidos biliares en el intestino impidiendo su reabsorción. Esto produce un aumento de la conversión del colesterol en ácidos biliares, de la actividad de la HMG-CoA reductasa y del número de receptores hepáticos de LDL, dando lugar en último término a una reducción de las concentraciones de c-LDL en suero.

No se absorbe en el tubo digestivo, por lo que no es esperable que haya niveles plasmáticos detectables.

- El colesevelam es un hipolipemiante del grupo de las resinas de intercambio iónico.
- No existen ensayos con resultados de morbimortalidad y no ha sido comparado directamente con colestiramina ni con colestipol aunque, por comparaciones indirectas, no parece que presente ventajas en eficacia y seguridad.
- En monoterapia disminuye el c-LDL un 15-18% mientras que colestiramina y colestipol disminuyen el c-LDL una media de 15-30%. Como terapia añadida a otros hipolipemiantes tiene un efecto adicional de un 8-16% en la reducción del c-LDL.
- Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales como en todas las resinas.

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Posología y forma de administración¹

Terapia combinada con estatina, con o sin ezetimiba. Los fármacos se pueden administrar simultáneamente o por separado. *Dosis recomendada:* 4-6 comprimidos/día, en una o dos tomas, con las comidas. *Dosis máxima:* 6 comprimidos/día (3,75 g/d).

Monoterapia. *Dosis inicial recomendada:* 6 comprimidos/día, en una o dos tomas. *Dosis máxima:* 7 comprimidos/día (4,38 g/d).

Eficacia clínica

Se han publicado doce ensayos clínicos aleatorizados que comparan la eficacia de colesevelam frente a placebo en pacientes con hipercolesterolemia leve-moderada, bien en monoterapia^{3,4} o como terapia adicional a estatinas⁵⁻⁸, ezetimiba^{9,10}, estatina+ezetimiba¹¹ o fenofibrato¹². Todos ellos tienen limitaciones, la variable principal ha sido una variable subrogada (reducción de c-LDL) y todos los ensayos son de corta duración (4-6 semanas) excepto uno de 24 semanas⁴, no cumpliendo los criterios establecidos por la EMA (duración mínima de 12 semanas)¹³. No existen ensayos con resultados de morbimortalidad. En los estudios de terapia combinada, excepto uno¹¹, no está claro si la población incluida estaba inadecuadamente controlada con dosis máximas toleradas de estatinas o era intolerante a las mismas porque no era un criterio de inclusión.

Monoterapia. El colesevelam (3,8 a 4,5 g/día) disminuye el c-LDL un 15-18%, el objetivo de reducción del c-LDL a menos de 120 mg/dl no se alcanzó en la mayoría de los pacientes. Hubo un incremento en los TG en todos los grupos con un máximo de 17%.

Terapia combinada. Los ensayos son muy cortos y de pequeño tamaño, con 17-39 pacientes por grupo de tratamiento. La combinación colesevelam+estatina resultó más eficaz en reducir el c-LDL que cada uno de los componentes por separado a las mismas dosis, pero no más eficaz que la atorvastatina a dosis de 80 mg⁷. El efecto aditivo del colesevelam (2,3-3,8 g/día) sobre el de la estatina en la reducción del c-LDL fue de un 8-16%. La adición de colesevelam (3,8 g/día) a la ezetimiba dio lugar a una reducción adicional de c-LDL de un 11%. La adición de colesevelam a la combinación de estatina a dosis máxima tolerada más ezetimiba produjo una reducción adicional del c-LDL de un 11%.

No se han realizado ensayos que comparen la eficacia de colesevelam frente a las otras resinas disponibles (colestipol y colestiramina). Según afirma el informe de la EMA², el colesevelam a dosis de 3,8-4,5 g/día produce reducciones medias del c-LDL de poco más de un 15%, mientras que las dosis máximas aprobadas de colestiramina (24 g/día) y

colestipol (30 g/día), disminuyen el c-LDL una media de 15-30%.

Seguridad Efectos adversos

Los principales efectos adversos son gastrointestinales, ya que el colesevelam no se absorbe. En los ECA, los efectos adversos más frecuentes fueron: flatulencia (11%), estreñimiento (10%), dispepsia (6%), náusea y diarrea (3%)¹⁵. Solo el estreñimiento y la dispepsia se notificaron en mayor porcentaje respecto a placebo. También se describen como frecuentes (1-10%) el aumento de triglicéridos y la cefalea¹.

Precauciones y contraindicaciones¹

Está contraindicado en obstrucción intestinal o biliar.

Antes de iniciar un tratamiento con colesevelam, si se consideran causas secundarias de hipercolesterolemia deben ser diagnosticadas y tratadas adecuadamente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de colesevelam en pacientes con concentraciones de triglicéridos superiores a 300 mg/dl, disfagia, trastornos de la ingestión, trastornos graves de la motilidad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia hepática o cirugía mayor del tubo digestivo.

Puede provocar o empeorar procesos de estreñimiento. Se debe sopesar el riesgo de estreñimiento especialmente en pacientes con cardiopatía coronaria y angina de pecho.

Precaución al tratar a pacientes sensibles a la vitamina K o con carencia de vitaminas liposolubles, tales como los pacientes que sufren malabsorción. En estos casos, se recomienda controlar las concentraciones de vitamina A, D y E y valorar el estado de la vitamina K mediante la obtención de parámetros de coagulación y se deben administrar suplementos vitamínicos si es necesario.

Interacciones¹

El colesevelam podría afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos. Por tanto, cuando no se pueda excluir la interacción con otro medicamento administrado concomitantemente, para el que variaciones pequeñas en el nivel terapéutico serían importantes clínicamente, colesevelam se debe administrar al menos cuatro horas antes o cuatro horas después de dicho medicamento para reducir el riesgo de disminución de la absorción del medicamento concomitante.

Los secuestradores de ácidos biliares reducen la absorción de la vitamina K y, por tanto, aumentan el efecto de los anticoagulantes cumarínicos.

El colesevelam se debe administrar al menos cuatro horas después de la levotiroxina, los anticonceptivos orales y la ciclosporina. Se aconseja controlar estrechamente las concentraciones de ciclosporina en sangre.

Utilización en situaciones especiales¹

Embarazo y lactancia: no se dispone de datos clínicos sobre su uso en estas situaciones. **Ancianos:** no se precisa ajuste de dosis. **Menores 18 años:** no autorizado. **Insuficiencia hepática:** no se ha establecido su seguridad.

Lugar en la terapéutica

Las estatinas son los fármacos de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia porque han demostrado disminuir el riesgo de morbimortalidad cardiovascular en prevención secundaria y de morbilidad en prevención primaria. Otras opciones terapéuticas a considerar que han demostrado su eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular son la colestiramina o los fibratos. El colesevelam no se ha comparado con la colestiramina ni con los fibratos aunque, por comparaciones indirectas, no parece que presente ventajas respecto a ninguno de ellos en términos de reducción de c-LDL.

El colesevelam, hasta el momento, ha demostrado eficacia a través de una variable subrogada de predicción del riesgo cardiovascular (reducción de c-LDL); no obstante, es necesario disponer de resultados de morbimortalidad para decidir sobre la idoneidad de instaurar un tratamiento, especialmente cuando se trata de intervenciones preventivas, dirigidas a un amplio grupo de población.

En cuanto a la seguridad, el colesevelam parece presentar una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales que el resto de resinas, aunque existe la duda de que este mejor perfil de tolerabilidad no sea real si se utilizaran dosis equipotentes².

No se dispone de ensayos comparativos directos frente a ningún fármaco de su grupo; en cualquier caso, no parece que presente ventajas en eficacia y seguridad frente a ellos por lo que, en caso de necesitar una resina, sería más adecuado seleccionar la colestiramina, que ha mostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia.

Presentaciones

Cholestagel® (Genzyme S.L.) 625 mg 180 comp (156,95 €). Requiere visado de inspección.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre el colesevelam disponible en: <http://www.bit.navarra.es>

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, M^a Concepción Celaya, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal