

EZETIMIBA/SIMVASTATINA

García Palomo M., Rubio Salvador A. R. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo

La combinación Ezetimiba/Simvastatina es un hipolipemiante que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y esteroles vegetales relacionados e inhibe la síntesis endógena del colesterol. La comercialización de la combinación de ezetimiba más simvastatina no debería desplazar la prescripción de las estatinas de eficacia contrastada.

INDICACIONES

Ezetimiba/simvastatina está indicado como tratamiento complementario a la dieta para pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota, no familiar) y en pacientes con hiperlipidemia mixta en pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola o en pacientes ya tratados con una estatina y ezetimiba. También está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota¹.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Hipercolesterolemia primaria, hiperlipidemia mixta: la dosis habitual es 10/20 mg/día ó 10/40 mg/día administrados en dosis única nocturna, con o sin comidas¹.

Hipercolesterolemia familiar homocigota: 10/40 mg/día ó 10/80 mg/día (esta última presentación no comercializada) administrados en dosis única nocturna, con o sin alimentos¹.

Las dosis se pueden ajustar cada 4 semanas teniendo en cuenta los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) del paciente, el riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta al tratamiento reductor de colesterol que esté recibiendo en ese momento¹.

No se recomienda su uso en población pediátrica. No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos o con insuficiencia renal moderada o hepática leve¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Ezetimiba y simvastatina son hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios. Ezetimiba inhibe la absorción intestinal del colesterol y el transporte del mismo al hígado, mediante bloqueo del transportador de esteroles responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles. Simvastatina reduce la síntesis del colesterol en el hígado mediante la inhibición de la hidroximetilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) reductasa que participa en la biosíntesis del colesterol, reduciendo las concentraciones Colesterol-LDL, aumentando moderadamente el Colesterol-HDL y reduciendo los triglicéridos plasmáticos¹.

La asociación ezetimiba/simvastatina es bioequivalente a la administración conjunta de ezetimiba y simvastatina. Ambos fármacos presentan elevada unión a proteínas plasmáticas. Tienen que transformarse a su forma activa mediante glucurononconjugación en el caso de ezetimiba e hidrólisis en el caso de simvastatina y se eliminan fundamentalmente en heces y en orina¹.

EFICACIA CLÍNICA

La mayor parte de los ensayos clínicos publicados de la asociación simvastatina/ezetimiba son controlados con placebo^{2,3}, o comparados con simvastatina^{2,3,4} o frente a otra estatina diferente^{5,6} en pacientes con hipercolesterolemia. La variable principal medida es la disminución de los niveles de colesterol-LDL. Hay publicados otros estudios de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con estenosis aórtica e insuficiencia renal crónica, que no aportan mucha evidencia sobre la eficacia clínica de la asociación^{7,8}.

Se dispone de dos ensayos clínicos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con hipercolesterolemia primaria (668 y 887 pacientes, respectivamente)^{2,3} que estudiaban el efecto sobre el colesterol-LDL de la administración de simvastatina (10, 20, 40, 80 mg), ezetimiba (10 mg), ezetimiba/simvastatina (10/10, 10/20, 10/40, 10/80 mg) o placebo durante 12 semanas. La asociación simvastatina/ezetimiba a dosis bajas demostró ser bien tolerada y permitió alcanzar reducciones de colesterol-LDL significativamente superiores a las conseguidas tras el tratamiento con simvastatina en monoterapia³, e igualmente eficaz en disminuir los niveles de colesterol-LDL (44% de reducción) que simvastatina sola a dosis altas².

El ensayo clínico ENHANCE fue un estudio aleatorizado, doble ciego, en 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que fueron randomizados a recibir ezetimiba/simvastatina 10/80 mg frente a simvastatina 80 mg más placebo durante 2 años. El objetivo primario era el cambio en el grosor de la intima-media de la arteria carótida medido por ecografía. La combinación logró reducir el colesterol-LDL en un 56%, frente al 39% del grupo de la simvastatina, pero no retrasó significativamente la progresión de la placa (cambio de grosor intima-media de 0,0058 mm versus 0,0111 mm; $p=0,29$)⁴.

En otro ensayo clínico sobre 788 pacientes con hipercolesterolemia se comparó la eficacia y seguridad de ezetimiba/simvastatina frente a atorvastatina en monoterapia a diferentes dosis (10, 20, 40 y 80 mg) durante 24 semanas. A las dosis máximas, la coadministración de ezetimiba/simvastatina (10/80 mg) fue bien tolerada y superior a atorvastatina 80 mg en el porcentaje de disminución de colesterol-LDL (-59,4% versus -52,5%, $p < 0,001$)⁵.

El estudio VYVA evaluó la eficacia de la combinación ezetimiba/simvastatina con distintas dosis de atorvastatina en conseguir los objetivos terapéuticos en 1.902 pacientes. La combinación produjo una mayor reducción del colesterol-LDL que la atorvastatina (un 47-59% frente a un 36-53%; $p < 0,001$) y consiguió que un mayor número de pacientes alcanzaran un colesterol-LDL < 100 mg/dl (el 85 frente al 70%; $p < 0,001$) o < 70 mg/dl (el 45 frente al 21%; $p < 0,001$). De los pacientes tratados que padecían enfermedad coronaria o tenían riesgo equivalente, el 64% alcanzó el objetivo de colesterol-LDL < 70 mg/dl con ezetimiba/simvastatina (10/80 mg) y sólo el 36% con atorvastatina (80 mg)⁶.

En el estudio SEAS se incluyeron 1.873 pacientes con estenosis aórtica (indicación no aprobada para estos fármacos), y fueron aleatorizados a recibir tratamiento con simvastatina/ezetimiba (40/10 mg) o placebo durante un período de seguimiento de 52,2 meses. El promedio de la reducción del colesterol-LDL fue significativamente superior en el grupo de simvastatina/ezetimiba frente a placebo, pero falló en reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y aórticos mayores que era el objetivo principal del estudio⁷.

En el estudio SHARP se incluyeron 9.438 pacientes con insuficiencia renal crónica con objeto de evaluar la repercusión clínica de la reducción de las cifras de colesterol-LDL en la aparición de eventos arterioescleróticos mayores (combinación de infarto de miocardio, muerte por causa coronaria, ictus isquémico o cualquier procedimiento de revascularización). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ezetimiba/simvastatina (10/20 mg), placebo, o simvastatina 20 mg/día. La variable principal evaluada se redujo un 17% en el grupo que tomaba la combinación (RR=0,83; IC95%, 0,74-0,94). El beneficio se obtuvo a expensas de una reducción en el ictus isquémico y la revascularización, con un beneficio no significativo para la muerte cardiaca y el infarto de miocardio no mortal (RR=0,92; IC95%, 0,76-1,11)⁸.

Aún están sin publicar los resultados del ensayo IMPROVE-IT que evalúa si la combinación ezetimiba/simvastatina comparada con simvastatina en monoterapia reduce la aparición de eventos cardiovasculares (muerte, eventos coronarios mayores e ictus) en 18.000 pacientes con síndrome coronario agudo reciente⁹.

SEGURIDAD

Los efectos adversos descritos frecuentemente con el uso combinado de simvastatina y ezetimiba son: cefalea, vértigo, fatiga, alteraciones gastrointestinales y mialgia, y no parecen verse incrementados por la asociación de ezetimiba a los ya producidos de por sí por la estatina en monoterapia¹⁰.

El ensayo SEAS tuvo como resultado un aumento en la incidencia de cáncer en el grupo tratado con ezetimiba/simvastatina (105 [11,1%] vs 70 [7,5%], $p=0,01$). Con el objetivo de estudiar el riesgo de cáncer asociado a la utilización de simvastatina y ezetimiba surgido tras la publicación del ensayo SEAS, se realizó una investigación en la que se analizaron los datos del estudio SEAS junto a los

datos preliminares de los ensayos SHARP e IMPROVE-IT. Los autores de la investigación concluyeron que el análisis conjunto de los datos de estos tres ensayos no aportaba evidencias sobre el aumento de incidencia de cáncer al asociar ezetimiba al tratamiento con estatinas, precisándose de seguimientos de mayor duración para poder valorar la relación beneficio/riesgo¹¹.

Interacciones¹

- Inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) como itraconazol, ketocanazol, inhibidores de la proteasa, eritromicina, claritromicina, telitromicina, zumo de pomelo, ...: inhiben el metabolismo hepático de simvastatina y aumentan el riesgo de miopatías y rhabdomiolisis. Si éstos son imprescindibles, debe suspenderse el tratamiento con ezetimiba/simvastatina.

- Amiodarona, verapamilo, diltiazem, amlodipino: son inhibidores metabólicos menos potentes. No están contraindicados pero la dosis de ezetimiba/simvastatina no debe superar los 10/20 mg/día.

- Ciclosporina, danazol: no es adecuado asociarlos a ezetimiba/simvastatina, ya que no se recomienda una dosis de simvastatina mayor de 10 mg.

- Fibratos: aumentan el riesgo de miopatías. En general se recomienda evitar la asociación.

- Ácido nicotínico: la asociación con estatina aumenta significativamente el riesgo de miopatía y rhabdomiolisis. En pacientes que toman más de 1 g/día de niacina, debe limitarse la dosis de ezetimiba/simvastatina a 10/20 mg, vigilar estrechamente la aparición de síntomas musculares durante el tratamiento y valorar periódicamente la creatinina.¹

- Resinas iónicas: pueden reducir la absorción de simvastatina. Se recomienda tomar ezetimiba/simvastatina 2 horas antes o 4 horas después de la resina.

- Alcohol: es preferible evitarlo durante el tratamiento porque aumenta el riesgo de miopatía y hepatopatía.

- Anticoagulantes orales: pueden aumentar el INR por interferir el metabolismo hepático y la unión a proteínas plasmáticas de simvastatina. Se recomienda monitorizar el INR o modificar la dosis.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En el tratamiento de las dislipemias, las estatinas se consideran los fármacos

de elección cuando las medidas no farmacológicas no son suficientes. Se deben utilizar siempre como primera opción, a la dosis más alta recomendada o tolerable o hasta alcanzar el objetivo terapéutico (Recomendación I, nivel de evidencia A). Cuando hay una intolerancia a estatinas, se deben considerar como segunda opción de tratamiento los secuestrantes de ácidos biliares o el ácido nicotínico (Recomendación IIa, nivel de evidencia B)^{11,12,13}. Las terapias de combinación (estatinas con secuestrantes de ácidos biliares, ácido nicotínico, inhibidores de la absorción) presentan menor nivel de evidencia y deberían ser prescritas sólo en caso de haber fallado la monoterapia con estatina a dosis altas o monoterapia con secuestrantes de ácidos biliares o ácido nicotínico¹³.

Ezetimiba, por tanto, no se considera de primera elección en caso de terapias combinadas con estatinas, ya que aunque ha demostrado reducir el colesterol-LDL frente a estatinas en monoterapia, no se dispone de ensayos clínicos con calidad metodológica suficiente para demostrar su eficacia en prevención de eventos cardiovasculares relacionados con la hiperlipemia (Recomendación IIb, nivel de evidencia C)^{12,13}.

CONCLUSIONES

1. La asociación a dosis fijas de ezetimiba/simvastatina ha sido autorizada como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia mixta cuando no se consigue controlar el colesterol LDL con estatina en monoterapia o pacientes previamente tratados con una estatina y ezetimiba.
2. Los resultados de los ensayos clínicos que evalúan la combinación frente a estatinas en monoterapia, demuestran disminuciones adicionales del colesterol-LDL pero no están diseñados para demostrar eficacia en términos de morbimortalidad cardiovascular asociada a la hipercolesterolemia.
3. Los efectos adversos de la combinación son similares a los observados con los principios activos por separado.
4. Las últimas guías publicadas de la Sociedad Europea de Cardiología y Aterosclerosis para el manejo de las dislipemias otorgan a las terapias de combinación un nivel de evidencia C frente a la monoterapia con estatinas (evidencia A) o con ácido nicotínico, o secuestrantes de ácidos biliares (evidencia B).
5. Por todo ello, la nueva asociación ezetimiba/simvastatina no supone un avance en la terapéutica actual de la dislipemia.

Presentaciones: Inegy®, Vytorin® 10/20 mg, 10/40 mg 28 comprimidos (54,53 €).

Grupo terapéutico: C10BA. Inhibidores de HMG-Coa reductasa con otros inhibidores de lípidos.

Condiciones de dispensación: Receta médica.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Ezetimiba/Simvastatina 10/20 mg 24 h.	711,75 €
Simvastatina 40 mg 24 h.	28,11 €
Lovastatina 40 mg 24 h.	54,75 €
Pravastatina 40 mg 24 h.	211,70 €
Atorvastatina 40 mg 24 h.	240,90 €
Fluvastatina 80 mg 24 h.	259,15 €
Rosuvastatina 20 mg 24 h.	507,35 €
Pitavastatina 4 mg 24 h.	558,45 €
Ezetimiba 10 mg 24 h.	671,60 €

Fuente: Nomenclador de Facturación noviembre 2013.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica INEGY®. Disponible en: www.aemps.es. Acceso: 29 de agosto de 2013.
2. Davidson MH et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(12): 2125-34.
3. Goldberg AC et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2004 May; 79(5): 620-9.
4. John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D., Fatima Akdim, M.D., Erik S.G. Stroes et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-1443.
5. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2004 Jun 15; 93 (12): 1487-94.
6. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J.* 2005; 149: 464-73.
7. Rossebø AB, Pedersen TR, Borman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-56.
8. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized

trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010 Nov; 160 (5): 785-794.

9. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2008; 156: 826-32.
10. Sharma M et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009; 151(9): 622-30.
11. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of Cancer Data from Three Ezetimibe Trials. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1357-66.
12. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1769-818.
13. Anguita M, Alegría E, Barrios V, Casanovas JA, Escobar C, León M, et al. Comentarios a las guías de práctica clínica sobre manejo de las dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis 2011. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64: 1090-5.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: TO-603-2012