

EZETIMIBA

Moreno Sánchez E, Fernández Agüero L, Montero Fernández MJ.
Farmacéuticas de la Gerencia de Atención Primaria de Toledo

La ezetimiba es un nuevo tipo de hipolipemiante, estructural y farmacológicamente diferente a los existentes hasta ahora en el mercado, con un mecanismo de acción complementario al de las estatinas, lo que permite su asociación con éstas y con otros fármacos y técnicas terapéuticas (como la aféresis de LDL).

INDICACIONES (1,2)

En hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar): como tratamiento adyuvante a la dieta, **administrado concomitantemente con una estatina** en pacientes que no están controlados adecuadamente con la estatina sola, o bien **en monoterapia** en pacientes en los que las estatinas no se toleran o se consideran inadecuadas.

En hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo): como tratamiento adyuvante a la dieta, administrado **concomitantemente con una estatina**.

En sitosterolemia homocigótica (fitosterolemia): **en monoterapia**, como tratamiento adyuvante a la dieta.

POSOLOGÍA (1,2)

La dosis recomendada es un comprimido de 10 mg al día (a cualquier hora del día, con o sin alimentos).

Antes de iniciar un tratamiento en asociación, se recomienda consultar la ficha técnica de la estatina.

No se precisa ajuste de dosis en ancianos, insuficiencia hepática leve, insuficiencia renal o en niños mayores de 10 años, aunque la experiencia clínica en niños y adolescentes entre 9 y 17 años es limitada.

MECANISMO DE ACCIÓN (1,2)

Aunque no está completamente dilucidado, se sabe que actúa a nivel intestinal inhibiendo selectivamente la absorción de colesterol (tanto del biliar como del procedente de la dieta) y de esteroides de origen vegetal.

Debido a dicha selectividad, no afecta a la absorción de otros componentes liposolubles (triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil-estradiol o vitaminas liposolubles A y D).

FARMACOCINÉTICA (1,2)

Tras su administración oral se absorbe rápidamente, alcanzándose la concentración plasmática máxima entre 4-12 horas en el caso del fármaco inalterado y al cabo de 1-2 horas en el caso de su metabolito activo (ezetimiba-glucurónido). Presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (superior al 90%) y se metaboliza ampliamente en intestino delgado (donde se transforma en el metabolito activo) y en hígado. La eliminación se produce a través de heces (78%) y orina (11%). Tanto la ezetimiba como su metabolito sufren una importante

recirculación enterohepática, de ahí que la semivida plasmática sea de aproximadamente 19-30 horas. La respuesta al tratamiento aparece normalmente al cabo de una semana, y la mayoría de los pacientes alcanzan los objetivos máximos de reducción del cLDL tras dos semanas.

EFICACIA CLÍNICA

Ezetimiba en monoterapia: se han realizado dos estudios frente a placebo, de 12 semanas de duración, en pacientes con hipercolesterolemia primaria leve o moderada (3,4). En ambos estudios, se observó una reducción significativa ($p < 0,01$) en los niveles de cLDL con ezetimiba (16,9% y 17,7%, respectivamente) así como en colesterol total y TG y un incremento también significativo en los niveles de cHDL (1,3% y 1%). La eficacia de ezetimiba no se vio afectada en ningún caso por la ingesta de grasas y colesterol de la dieta.

Ezetimiba en tratamiento combinado con estatinas: en un estudio (5) donde se evaluaba el beneficio de la adición de ezetimiba a tratamientos ya establecidos con estatinas a diferentes dosis, se observó que el descenso de los niveles de cLDL que se producía en los pacientes tratados con estatina+ezetimiba era superior al producido en los pacientes tratados con estatina+placebo (25,1% vs 3,7%; $p < 0,001$). El incremento en los valores de cHDL fue de 2,7% vs 1,0% ($p < 0,001$). Estos resultados fueron similares independientemente de la estatina utilizada. Se han llevado a cabo también otros cuatro estudios (6-9) en los que se ha comparado la eficacia del inicio de tratamiento con estatina+ezetimiba frente al inicio sólo con estatina, observándose una mayor reducción del cLDL con el tratamiento en combinación que con la estatina sola utilizada a la misma dosis (reducción media adicional del 13,8%, 12,1%, 13,4% y 14,3% para el tratamiento en combinación de ezetimiba con simvastatina, atorvastatina, pravastatina y lovastatina, respectivamente; $p < 0,01$); además, se observó, en general, que la asociación de ezetimiba con la dosis terapéutica más baja de estatina produce los mismos resultados que las dosis más elevadas de éstas. Otro estudio (10), compara la asociación de ezetimiba+simvastatina frente a atorvastatina en monoterapia. En él, el uso de la asociación frente a la misma o menor dosis de la estatina sola lograba en todos los casos un porcentaje mayor de descenso de cLDL. Sin embargo, no compara la asociación frente a una dosis mayor de estatina sola (sólo frente a igual o menor dosis).

EFECTOS ADVERSOS (1,2)

Es un medicamento generalmente bien tolerado. Los efectos adversos que se producen son leves y transitorios, apareciendo entre el 1 y el 10% de los pacientes.

Los más frecuentes son cefalea (9%), dolor abdominal (3%) y diarrea (3,7%), aunque en todos los casos se han observado incidencias similares de estos efectos con placebo.

En estudios postcomercialización, aunque muy raramente, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y erupción cutánea.

La incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de las transaminasas séricas (por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad) o de CPK (por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad) con ezetimiba en monoterapia es similar a placebo (<1%), no habiéndose observado una relación causal clara.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (1,2)

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Extremar las precauciones en pacientes en tratamiento con ciclosporina, que aumenta los niveles de ezetimiba por un mecanismo desconocido.
- Embarazo (categoría C) y lactancia (se desconoce si se excreta en leche materna).
- La administración conjunta con estatinas está contraindicada en pacientes con hepatopatía activa y/o elevaciones persistentes y de origen desconocido de las transaminasas séricas. Se recomienda realizar pruebas de la función hepática al iniciar el tratamiento conjunto.
- No se recomienda el uso en niños menores de 10 años, ya que no hay suficientes datos clínicos disponibles.
- Tampoco se recomienda su uso en insuficiencia hepática moderada o grave.

INTERACCIONES (1,2)

Al no ser metabolizado por las enzimas del sistema del citocromo P450, presenta un bajo potencial de interacciones con otros medicamentos.

Si se administra con secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol), deberá tomarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración de éstos. La administración simultánea reduce el valor medio de la concentración plasmática de ezetimiba aproximadamente en un 55%, por lo que es posible que el incremento en la reducción de cLDL que se debería producir al asociar ezetimiba y colestiramina no ocurra como consecuencia de esta interacción. Por otra parte, la administración concomitante con fibratos (fenofibrato, gemfibrozilo) aumenta la concentración total de ezetimiba entre 1,5 y 1,7 veces. Además, puede esperarse un incremento de la excreción de colesterol a la bilis, con aparición de coleditiasis.

CONCLUSIONES

1. La eficacia de ezetimiba para reducir los niveles de cLDL es menor que la de las estatinas, de ahí que pueda ser una alternativa a éstas sólo en pacientes que no las toleren.
2. Cuando la monoterapia con estatinas no alcanza los objetivos terapéuticos, se puede considerar su asociación con otros fármacos, como puede ser ezetimiba. Esta combinación permite reducir la dosis de estatina (por el efecto aditivo en la disminución de los niveles de cLDL), reduciéndose así la incidencia de efectos adversos.
3. La duración máxima de los ensayos realizados hasta ahora es de 24 semanas, por lo que las recomendaciones de utilización deben ser corroboradas mediante datos de eficacia, seguridad y ausencia de interacciones significativas en estudios de mayor duración.

Principio activo	Nombre comercial	DDD (mg)	CTD (€)
Ezetimiba	Adacai®, Ezetrol®	10	1,91
Atorvastatina	Cardyl®, Prevencor®, Zarator®	10	0,68
Atorvastatina + Ezetimiba		10 + 10	2,59
Simvastatina	Arudel®, Belmalip®, Colemin®, Glutasey®, Histop®, Lipociden®, Pantok®, Simvastatina EFG®, Teylor®, Zocor®	15	0,36
Simvastatina + Ezetimiba		15 + 10	2,27
Lovastatina	Aterkey®, Colesvir®, Liposcler®, Lovastatina EFG®, Mevacor®, Mevasterol®, Nergadan®, Taucor®	30	0,56
Lovastatina + Ezetimiba		30 + 10	2,47
Pravastatina	Bristacol®, Lipemol®, Liplat®, Prareduct®, Pravalipem®, Pravastatina EFG®, Pritadol®	20	1,08
Pravastatina + Ezetimiba		20 + 10	2,99

Fuente: Nomenclator DIGITALIS. Octubre de 2004.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ficha técnica de Ezetimibe: Ezetrol® (MSD), Adacai® (Abello). Enero 2004.
2. Micromedex Healthcare Series: Drugdex drug evaluations: Ezetimibe (Última revisión: diciembre 2003).
3. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2002; 90(10): 1092-7.
4. Knopp RH, Gitter H, Truitt T et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. Eur Heart J 2003; 24(8):729-41.
5. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002; 90(10): 1084-91
6. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2002; 40 (12): 2125-34.
7. Ballantyne CM, Hourri J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. Circulation 2003; 107; 2409-15.
8. Melani L, Mills R, Hassman D, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Eur Heart J 2003; 24: 717-28.
9. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2003; 91(4): 418-24
10. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2004; 93: 1487-94.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Macía Martínez MA, Martínez Cruz S, Montero Fernández M.º J, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador A R, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital la Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

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

C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: M-31461-2004

NIPO: 352-00-029-6