

EZETIMIBA

Una nueva opción para la hipercolesterolemia

Francisco Campoamor, Guillem Frontera.

Unidad de Farmacología Clínica GAP Mallorca y Hospital Son Dureta.

ACCIÓN E INDICACIONES

Ezetimiba (Ezetrol®, Adacai®) es un nuevo hipolipemiante con un mecanismo de acción novedoso: inhibe la absorción del colesterol –tanto dietético como biliar– en el borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado. El efecto de la ezetimiba es específico para el colesterol y esteroides vegetales.

Sus **indicaciones autorizadas en España** son:

- Hipercolesterolemia primaria** (asociada con dieta y estatinas, o sólo con dieta si la estatina está contraindicada o no se tolera).
- Hipercolesterolemia familiar homocigota** (asociada a dieta y estatinas).
- Sitosterolemia homocigota** (asociada a la dieta).

Su **posología** es de 10mg diarios, en una sola toma.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

La eficacia de la ezetimiba, tanto en monoterapia como usada junto a estatinas, ha sido evaluada en diversos ensayos clínicos. En conjunto, **de estos ensayos podemos reseñar que son todos muy recientes** (la mayoría se han publicado en los últimos dos años), **con criterios de inclusión similares** (hipercolesterolemia primaria con LDL entre 145 y 250 mg/dL y triglicéridos no superiores a 350 mg/dL), **de duración muy limitada (unos 3 meses)**, y **centrados en variables intermedias (LDL, HDL, PCR, etc) y no en la incidencia de acontecimientos clínicos (muertes vasculares, IAM, ictus)**. También cabe reseñar la **consistencia de sus resultados**.

El uso conjunto de ezetimiba con estatinas potencia el efecto de estas sobre LDL, HDL, triglicéridos, Lp(a) y PCR, lo que puede resultar útil en pacientes que no logren una respuesta suficiente con estatinas. **En sujetos que requieren dosis elevadas de estatinas pero no las toleren, la asociación de ezetimibe permite reducir la dosis de estatina. En sujetos que no puedan recibir estatinas, la monoterapia con ezetimiba permite lograr una reducción moderada (18-20%) del LDL.**

La asociación de ezetimiba con estatinas también se ha evaluado en la hipercolesterolemia familiar homocigota. En estos paciente, la ezetimiba ha conseguido mejorar considerablemente la muy limitada respuesta obtenida con dosis muy altas (80 mg) de atorvastatina o simvastatina en monoterapia.

SEGURIDAD

Debido a su rápida excreción hacia la circulación enterohepática, los efectos sistémicos de la ezetimiba parecen limitados. **Por el momento, sus principales efectos adversos son digestivos: diarrea (4% en los ensayos clínicos), dolor abdominal, disgeusia (causa desconocida).**

Se ha descrito algún caso de elevación de la CPK en sujetos tratados con ezetimiba y una estatina. No obstante parece poco probable que exista una relación de causalidad entre el uso de ezetimiba y la incidencia de miopatía. También se han visto instancias de elevación de las enzimas hepáticas al asociar ambos tipos de fármacos. Estas alteraciones fueron asintomáticas, sin colestasis y reversibles al retirar el tratamiento. **Hacen falta más datos de seguridad a largo plazo para definir la seguridad de la asociación de ezetimiba con una estatina.**

Ezetimiba no interactúa con fármacos metabolizados por el citocromo P450. Su excreción biliar podría incrementar el riesgo de colestasis si se asocia con fibratos. La ciclosporina eleva los niveles de ezetimiba.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

El coste de la ezetimiba es superior al de las estatinas disponibles, particularmente desde la entrada en vigor del precio de referencia para simvastatina y lovastatina. Por tanto, su uso asociado a estatinas incrementará considerablemente el gasto en medicamentos hipolipemiantes. **No existen estudios farmacoeconómicos relativos al impacto que pueda tener la ezetimiba en la terapéutica de la hipercolesterolemia** por lo que es demasiado pronto para saber si el aumento esperado en el coste de la prescripción se verá compensado por un mejor control de las complicaciones de estos pacientes.

CONCLUSIONES Y LUGAR EN TERAPÉUTICA

La incorporación de la ezetimiba a la terapéutica resulta interesante, por aportar un **novedoso mecanismo de acción** y por haber demostrado ser eficaz para modificar distintos parámetros del perfil lipídico, sin haberse detectado por ahora su relación con ningún evento adverso de relieve.

La asociación de ezetimibe ha demostrado potenciar el efecto de cualquier dosis de estatina sobre el perfil lipídico, por lo que **es una alternativa en pacientes que no hayan respondido al tratamiento previo con dieta y dosis adecuadas de estatinas o que presenten toxicidad inaceptable con dosis elevadas de estatinas.** El efecto aditivo de ambos tipos de fármacos resulta particularmente interesante en sujetos con hipercolesterolemia familiar homocigota, en los que coinciden un elevado riesgo cardiovascular con una respuesta muy pobre al tratamiento habitual.

En monoterapia, ezetimiba permite reducir moderadamente el LDL en sujetos en los que las estatinas se encuentren contraindicadas. Sin embargo, **no debería sustituir al uso de dosis bajas de estatinas ante elevaciones discretas de LDL, dada la por ahora mucho mayor evidencia de eficacia disponible con las estatinas mejor evaluadas.**

Esta valoración globalmente positiva de la ezetimiba debe atemperarse por la naturaleza todavía relativamente preliminar de las evidencias disponibles. Los ensayos clínicos publicados son a muy corto plazo (3 meses) y se centran en variables intermedias (alteración del perfil lipídico y otros parámetros de laboratorio). **Ezetimiba no ha demostrado por ahora reducir la incidencia de acontecimientos arterioscleróticos (IAM, ictus, muertes vasculares), al contrario que las estatinas mejor evaluadas (simvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina).**

Se debe recordar que la efectividad de un fármaco puede ser la resultante de distintos efectos farmacodinámicos, por lo que es preferible utilizar fármacos que hayan demostrado prevenir morbimortalidad sobre aquellos que sólo han demostrado alterar los parámetros analíticos. Así, por ejemplo, **reducciones de similar magnitud en las cifras de LDL logradas con fibratos y con estatinas sólo se han asociado a una reducción del riesgo vascular en el segundo caso, pero no se ha conseguido demostrar con los fibratos.** En este sentido, se ha otorgado mucha importancia a la acción de las estatinas sobre el proceso inflamatorio endotelial y la estabilización de la placa de ateroma

Con ezetimiba, hoy por hoy, sólo disponemos de datos de su efecto sobre los lípidos plasmáticos a corto plazo. Por ello, **debe seguir considerándose a las estatinas como el tratamiento de elección de la hipercolesterolemia primaria, recurriendo a otras opciones –entre las que se encuentra la ezetimiba– sólo cuando existan motivos (contraindicación, toxicidad, refractariedad) que justifiquen negarle al paciente el beneficio esperable del uso de dosis plenas de estatinas.**