

El papel del bloqueo de la absorción intestinal del colesterol en el tratamiento de la hipercolesterolemia

F. Diz-Lois

Departamento de Medicina Interna. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

Se revisan los mecanismos de absorción de colesterol biliar y de la dieta y se comentan las características de un nuevo inhibidor específico de la absorción del colesterol en el intestino: la ezetimiba. La variabilidad de la capacidad absorbente en distintos individuos hace que la eficacia de las estatinas se vea limitada. La ezetimiba se absorbe bien por vía oral, se glucuroniza en el hígado y entra en la circulación enterohepática, por ello su vida media es larga, alrededor de 22 horas. La dosis del fármaco es de 10 mg administrados una vez al día. Actuando sobre las dos fuentes del colesterol, la producción de colesterol hepatocitario y la absorción en el enterocito, se obtiene efecto hipolipemiante aditivo. La dosis más baja de estatina acompañada de 10 mg de ezetimiba equivale a dar la dosis más alta de estatina. En pacientes que toman estatinas y no están en objetivo de c-LDL, la coadministración de ezetimiba se incrementa de un 27% a un 75% el porcentaje de los que alcanzan el objetivo. Además de aumentar la eficacia también se evitan efectos secundarios, ya que la tolerancia de ezetimiba es similar a la de placebo. La reducción máxima promedio de la cifra de colesterol LDL plasmático con 10 mg de ezetimiba y 80 mg de simvastatina o atorvastatina supera el 60%.

PALABRAS CLAVE: ezetimiba, hipercolesterolemia, absorción intestinal de colesterol.

Diz-Lois F. El papel del bloqueo de la absorción intestinal en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Rev Clin Esp* 2004; 204(10):554-60.

The role of intestinal absorption blockade in hypercholesterolemia treatment

Mechanisms of biliary and diet cholesterol absorption are reviewed, and the characteristics of a new specific intestinal cholesterol absorption inhibitor (ezetimibe) are discussed. Ezetimibe is absorbed well by oral route, shows glucuronization in the liver and enters in enterohepatic circulation; thus, its half-life is long, around 22 hours. Dose is 10 mg administered once a day. Ezetimibe works through both cholesterol sources: the production of cholesterol by hepatocytes and the absorption of cholesterol by enterocytes, giving rise in this way to an additive hypolipemic effect. The administration of lower dose of statin besides 10 mg of ezetimibe amounts to the administration of highest dose of statin. In patients who take statins whose LDL cholesterol levels are higher than normal, adding ezetimibe increase from 27% to 75% the percentage of those who reach the therapeutic objective. In addition to increasing the effectiveness, side effects are also avoided since the tolerability to ezetimibe is similar to placebo. The average maximum reduction of the plasma level of cholesterol with 10 mg of ezetimibe and 80 mg of simvastatin or atorvastatin is higher 60%.

KEY WORDS: ezetimibe, hypercholesterolemia, intestinal cholesterol absorption.

Introducción

Las estatinas constituyeron un gran avance en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Gracias a su eficacia se pudo ir disminuyendo el objetivo de colesterol LDL al observar el beneficio obtenido en ensayos clínicos. El *Heart Protection Study* (HPS) demostró claramente que el colesterol LDL ideal es el más bajo posible en ausencia de hepatopatía o enfermedades consumptivas. El beneficio en la prevención de eventos vasculares se obtiene a cualquier nivel de coleste-

rol LDL, incluso en el grupo inferior a 100 mg/dl, al menos en prevención secundaria y en diabéticos tipo 2 con o sin vasculopatía¹.

Pronto se observó que la respuesta a las estatinas era variable en distintos individuos. Por ejemplo, con simvastatina 40 mg/día el descenso de colesterol total oscila entre 20% y 40%, aproximadamente, en distintos pacientes y el colesterol LDL entre 23% y 49%^{1,2}. Ello es debido a que el colesterol plasmático depende principalmente de dos factores: la biosíntesis, sobre todo en el hígado, y su absorción intestinal. Al disminuir la síntesis aumenta la absorción y viceversa³.

A pesar de la eficacia de las estatinas, el objetivo recomendado por los distintos paneles de expertos, sobre todo en pacientes con enfermedad cardiovascular y en pacientes diabéticos (colesterol LDL $\leq$ 100 mg/dl),

Correspondencia: E. Diz-Lois.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Juan Canalejo.
La Coruña.

Correo electrónico: diz-lois@canalejo.org

Aceptado para su publicación

se consigue en un porcentaje modesto de pacientes, entre 10%-20%^{4,6}. Las causas de este fracaso, hecho que es fundamental para parar la progresión de la aterosclerosis, son:

- 1) La variabilidad biológica de la respuesta a las estatinas.
- 2) La falta de cumplimentación del tratamiento.
- 3) La dosis inicial que se prescribe con frecuencia es con la que continuará el paciente, independientemente de revisiones ulteriores⁷.

Es probable que con dietas más estrictas de colesterol se consiga mejorar los resultados. Teóricamente con la dieta tipo II del NCEP (200 mg de colesterol) se puede reducir el colesterol un promedio del 15%⁸ y con 80 mg de atorvastatina con cumplimiento cercano al 100% en pacientes con colesterol basal de 230 el número de pacientes que alcanzan el objetivo puede alcanzar el 90%⁹. La realidad es que con cifras de colesterol total mayores y cumplimentación más realista el porcentaje de los pacientes con enfermedad vascular con colesterol LDL < 100 mg/dl no suele pasar del 30%⁶, aunque esto se podría mejorar ajustando la dosis.

Control del colesterol plasmático

La concentración plasmática de colesterol depende de su síntesis extrahepática y sobre todo hepática y de la absorción intestinal. El factor que regula la síntesis hepática de colesterol es su concentración dentro del hepatocito. Esto se debe al binomio retroalimentador colesterol/hidroximetil glutaril CoA reductasa. Al disminuir el colesterol intracelular aumenta la transcripción del ARN de la enzima y la síntesis de colesterol.

El otro mecanismo que influye en la concentración de colesterol plasmático es la absorción intestinal, que puede oscilar de una persona a otra entre un 22% y un 72%¹⁰. Esto último podría explicar la variabilidad de la eficacia de las estatinas.

Un parámetro que indica la proporción de colesterol plasmático derivado de síntesis hepática es el cociente latosterol/colesterol, mientras que como marcador de absorción intestinal resulta de utilidad el cociente entre esteroides vegetales (campesterol, sitosterol) y colesterol. El colestanol y esteroides vegetales no se sintetizan en el organismo y su concentración en plasma es directamente proporcional a la capacidad absorbente del intestino³.

En el estudio 4S el cociente colestanol/colesterol en plasma se relacionó directamente con eventos cardiovasculares a los 5 años. Cuanto mayor es el cociente menor eficacia del tratamiento con simvastatina, probablemente por el hecho de que este cociente es mayor cuanto mayor sea la absorción de esteroides de la dieta y, por tanto, de colesterol^{11,12} (tabla 1).

La absorción del colesterol es un proceso complejo, ya que es insoluble en agua y requiere varios pasos: emulsificación y formación de micelas con los ácidos biliares, transferencia de las micelas al ribete en cepillo del enterocito, transporte al retículo endoplásmico, esterificación mediante la enzima acil-CoA-colesterol-acil-transferasa (ACAT), incorporación a los quilomi-

TABLA 1
Relación del cociente colestanol/colesterol en plasma y riesgo cardiovascular a los 5 años. Estudio 4S

Cociente	Riesgo
< 107	0,623 (0,395-0,982)
107-126,1	0,657 (0,426-0,998)
127-148	0,753 (0,502-1,130)
> 148	1,166 (0,791-1,720)

Tomada de Miettinen A, et al¹¹.

crones, secreción a la linfa que circunda el enterocito en su base y expulsión de esteroides de origen vegetal a la luz intestinal por el complejo transportador ATP binding cassette (ABCG5-ABCG8)¹³.

Los inhibidores de la absorción de colesterol de la dieta o biliar, utilizados hasta la actualidad, han tenido efectos modestos. Unos actúan de forma competitiva, como los esteroides estanoles vegetales, que interfieren con la formación de micelas. Las resinas, que actúan como secuestradores de ácidos biliares, tienen un efecto apreciable si se administran en dosis elevadas (al menos 12-16 g/día), pero tienen el inconveniente de los efectos colaterales que disminuyen significativamente la cumplimentación y la falta de selectividad, interfiriendo con la absorción de vitaminas liposolubles y algunos medicamentos¹⁴.

La absorción de colesterol en el intestino es un proceso saturable, selectivo y variable inter e intraespecies en el que interviene el transportador ABC-1 (ATP Binding Casette¹), regulado por receptores hormonales heterodímeros en el núcleo, que controlan también el metabolismo del colesterol celular, síntesis de ácidos biliares y su homeostasis¹⁵. Su manipulación, sin embargo, produjo resultados poco consistentes¹⁵. Recientemente se ha descubierto una proteína de la membrana del enterocito, *Niemann-Pick C1 Like 1 Protein* (NPC1L1)¹⁶, que es imprescindible para la absorción del colesterol. El ratón deficitario de esta proteína presenta una reducción sustancial de la absorción de colesterol que no se afecta al añadir sales biliares. La ezetimiba, que se localiza en los villi de los enterocitos, es el representante contrastado y más conocido de un grupo de medicamentos que inhiben específicamente la absorción intestinal del colesterol de la dieta y biliar¹⁷. La ezetimiba no produce efecto alguno en estos ratones lo cual sugiere que la proteína NPC1L1 es, al menos, parte de un sistema transportador sensible a la ezetimiba, necesario para la absorción de colesterol¹⁶.

Farmacocinética de la ezetimiba

La ezetimiba se absorbe bien independientemente de los alimentos y se conjuga con el ácido glucurónico en intestino e hígado, entrando en la circulación enterohepática. Por ello su vida media es larga, aproximadamente 22 horas. La eliminación es preferentemente hepática (78%) y menos renal (11%). No es necesario modificar la dosis en pacientes con afecciones renales

y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh > 7), donde su vida media llega a ser de varios días¹⁸. La circulación enterohepática hace que tenga varios picos de concentración en plasma¹⁸⁻²⁰.

Usando moléculas marcadas se demuestra que la ezetimiba disminuye selectivamente la absorción de colesterol a través de la pared intestinal. No interfiere con la absorción de vitaminas liposolubles, no afecta a la hidrólisis de los ésteres de colesterol o la absorción de ácidos grasos, no interactúa con la lipasa pancreática, no secuestra ácidos biliares pero sí reduce la absorción de esteroides vegetales²¹.

La inhibición media de la absorción intestinal de colesterol, con 10 mg de ezetimiba, es del 54%. Aunque la excreción de colesterol aumenta de forma importante, la síntesis hepatocitaria también se incrementa, compensando en parte esta disminución de la absorción. Con ello el colesterol total disminuye un 15%, el colesterol LDL un 18%-20% y los triglicéridos un 5%-7%. El colesterol HDL se eleva ligeramente un 2%-3%. La reducción de colesterol LDL es similar a la de ApoB, lo que sugiere que hay una disminución del número de partículas LDL sin que se produzca una reducción de su tamaño²².

La acción hipolipemiente alcanza su máximo aproximadamente a las dos semanas y se mantiene a lo largo de los meses²². No se afecta por la ingesta de grasa o concentración del colesterol en plasma²³ (tabla 2). La reducción de la absorción es similar para el colesterol de la dieta (64%) y el colesterol biliar (55%). En términos absolutos, sin embargo, dado que el colesterol biliar es tres veces superior al de la dieta, el incremento de la excreción de colesterol biliar resulta cuantitativamente superior²⁴ (tabla 3).

En estudios de eficacia a corto o medio plazo el perfil lipídico mejora claramente con 10 mg/día de ezetimiba administrado por la mañana o por la noche²¹. La dosis que se ha considerado más efectiva es la de 10 mg. No se consigue mayor ventaja con aumentarla, ya que con esta dosis se alcanzan concentraciones valle > 15 ng/ml, suficiente para conseguir un *plateau* en la respuesta²⁵. Se ha comprobado en experimen-

TABLA 2
Eficacia de la ezetimiba comparada con placebo en monoterapia

	Ezetimiba	Placebo	
N.º	622	205	
Colesterol LDL	-17,7% el	+0,8%	p < 0,01
Colesterol LDL calculado	-18,24%	+1,36%	p < 0,01
Apo B	-15,38	-1,01	p < 0,01
HDL	+1,01	-1,26	p < 0,01
HDL2	+5,03	-1,14	p < 0,01
HDL3	+2,84	+3,94	ns
ApoA1	+2,26	+1,20	ns
TG	-1,7%	+2,4%	p < 0,09
Colesterol total	-12,4	+0,57	p < 0,01
Lpa	-7,5%	+1,76	p < 0,01
c-LDL ≥ 15%	60%	8%	p < 0,01

Adaptada de Knopp RH, et al²².

TABLA 3
Efecto de la ezetimiba sobre la excreción de las distintas fracciones de colesterol y síntesis hepática

Colesterol ingerido	30,7 + 78,5	313 + 87,1	0,776
Fracción de colesterol absorbido	49,8 + 13,8	22,7 + 25,8	<0,001
Excreción de esteroides neutros	999 + 751	1.718 + 930	<0,001
Excreción de esteroides ácidos	264 + 209	308 + 182	0,068
Síntesis de colesterol	931 + 1.027	1.763 + 1.098	<0,001

Adaptada de Sudhop T, et al¹⁰.

tación animal que la concentración de colesterol en los quilomicrones y sus remanentes disminuye con el tratamiento con ezetimiba²⁶.

La eficacia antiaterogénica de ezetimiba ha sido demostrada de forma experimental en animales alimentados con dietas ricas en colesterol y genéticamente manipulados, en concreto en ratones Apo E *knock out*²⁷.

La ezetimiba también inhibe la absorción de esteroides vegetales como el sitosterol o campesterol. Es el único medicamento eficaz para reducir entre un 20%-25% los altos niveles plasmáticos de sitosterol en pacientes con betasitosterolemia²⁸.

El efecto antiaterogénico de la ezetimiba se debe a la disminución del colesterol LDL plasmático, pero probablemente también a la disminución de la concentración de colesterol en quilomicrones y remanentes y quizá también podría influir la disminución de esteroides vegetales en el plasma¹².

Asociación con estatinas

Debido a la dificultad de reducir la concentración de colesterol plasmático a valores objetivo, sobre todo en pacientes con cifras de colesterol más elevadas, se empezaron a realizar tratamientos combinados de estatinas con fibratos, ácido nicotínico y resinas. Sin embargo, con la mayoría de estas asociaciones, excepto con la resinas, se observó un incremento muy significativo de los efectos secundarios^{8,29,30}.

La acción conjunta de reducir la absorción intestinal y disminuir la síntesis hepática de colesterol permite bajar el nivel de colesterol total hasta un 50% y el colesterol LDL > 60%³¹.

La coadministración de ezetimiba con estatinas produce el fenómeno de «hambre de colesterol» de los hepatocitos al disminuir el colesterol intracelular. Esta combinación aumenta muy significativamente los receptores LDL en el hepatocito. Lo hace a través de la disminución importante de la concentración de colesterol intracelular. El sensor endosómico del colesterol, SCAP (SREBP *cleavage activating protein*) se activa al detectar bajo nivel de colesterol y se une al SREBP2 (*sterol regulatory element binding protein 2*) en el retículo endoplásmico. El complejo es activado por proteólisis en el aparato de Golgi y emigra al núcleo, donde pone en marcha la transcripción del receptor LDL. Como consecuencia, los re-

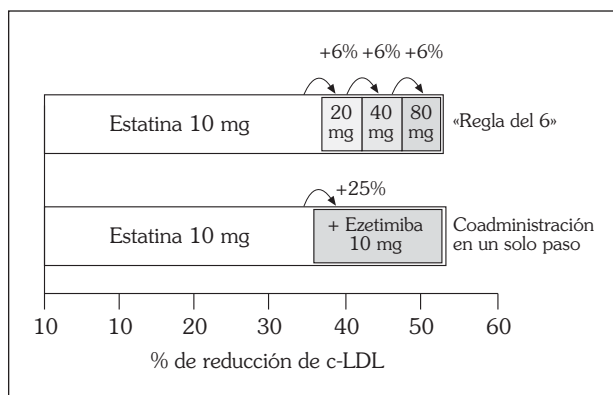


Fig. 1. Ezetimiba coadministrada con estatinas. La coadministración de ezetimiba y estatina es similar a duplicar la dosis de la estatina tres veces. Adaptada de Stein E³⁶.

ceptores LDL en la membrana aumentan y con ello la captación de las partículas LDL e IDL de la sangre³². Al mismo tiempo se activan las enzimas HMG-CoA sintasa y reductasa tratando de incrementar la síntesis de colesterol, aunque esto último sería bloqueado por la estatina. Actuando, pues, sinérgicamente sobre la absorción y la síntesis, el colesterol disminuye muy significativamente su concentración en el plasma.

La ventaja de la ezetimiba es ser más potente y tener menos efectos secundarios y ser por ello más eficaz que las dosis equivalentes de resinas. Por ejemplo, añadiendo 8 ó 16 g de colestiramina a 10 ó 20 mg de fluvastatina sólo logra disminuir la concentración de colesterol LDL un 10% y 14%, respectivamente³³. La experiencia clínica de eficacia de ezetimiba se basa en estudios aleatorizados en fase II-III doble ciego, controlados con placebo, bien como monoterapia²², pero sobre todo en combinación³⁴, bien en estudios factoriales coadministrada con distintas dosis de estatinas o bien estudios en los que se añade a tratamientos con estatinas ya establecidos a pacientes donde no se alcanza el objetivo de la NCEP ATP III (< 100 mg de colesterol LDL en pacientes con enfermedad vascular o diabetes). En todos ellos se comprobó que no existe interacción farmacocinética entre las estatinas y la ezetimiba ni incremento de los efectos secundarios. El área bajo la cur-

va de simvastatina no se altera al añadir ezetimiba; tampoco su absorción intestinal³⁵.

Cuando se usa una estatina sola, a medida que se duplica la dosis, la reducción de colesterol LDL no lo hace en la misma proporción, sino que solamente disminuye un 6% con cada duplicación^{36,37} (fig. 1). El añadir 10 mg de ezetimiba a cualquier estatina equivale a duplicar la dosis de ésta tres veces, ya que se consiguen reducciones añadidas de colesterol LDL de alrededor del 25% como se ha demostrado con simvastatina, atorvastatina, pravastatina y el resto de las estatinas. Este incremento de actividad es superior al que se obtiene entre la dosis más baja y la más alta de cada estatina³⁷⁻⁴⁰ (fig. 2). Una de las ventajas de no tener que aumentar la dosis de estatinas hasta el máximo añadiendo ezetimiba es que los efectos secundarios de aquéllas se minimizan⁴¹. La eficacia y seguridad se han confirmado a medio y largo plazo con la asociación de ezetimiba con atorvastatina⁴² y sinvastatina⁴³. También en pacientes trasplantados⁴⁴ (fig. 2). En prevención secundaria y en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conseguir el objetivo de colesterol LDL, como hemos visto, es difícil. En la práctica clínica se logra en un 20%-27%^{4,5}. Varios estudios prospectivos doble ciego han demostrado que si se añade ezetimiba al tratamiento con estatinas esta cifra mejora considerablemente y hasta el 75% de los pacientes logran el objetivo. Esto es muy importante, sobre todo en los pacientes con más riesgo como son los enfermos diabéticos y con enfermedad vascular, ya sea vascular periférica o coronaria⁴⁵ (fig. 3). En cuanto a los triglicéridos, cuando se añade ezetimiba a una estatina se reducen por término medio un 7%-10% comparado con la estatina sola. El colesterol HDL se incrementa en un 3%-4%³⁶.

Utilización en poblaciones especiales

El problema de la hipercolesterolemia familiar homocigota es que estos pacientes no sintetizan receptores LDL, o éstos son inactivos. Por ello en estos casos las estatinas sólo tienen una eficacia muy limitada (reducción de colesterol LDL de 7% con la dosis máxima de simvastatina o atorvastatina). Añadiendo ezetimiba a la estatina el colesterol LDL se reduce un 20%-21% adi-

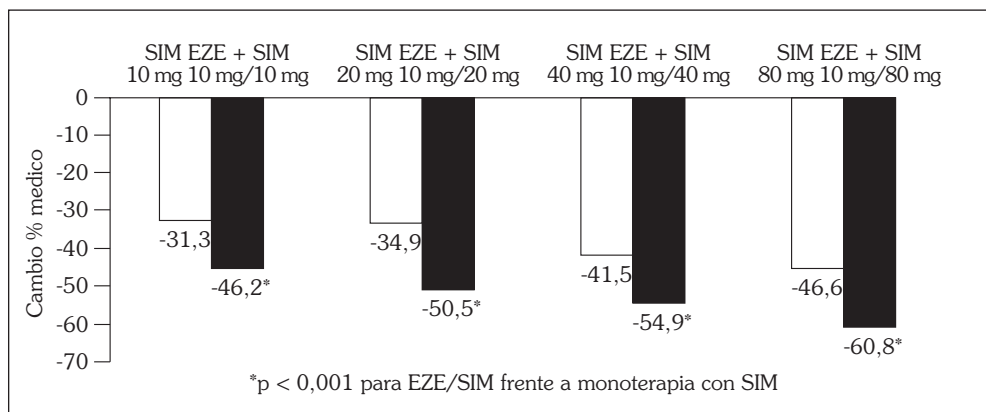


Fig. 2. Ezetimiba coadministrada con simvastatina. Tomada de Davidson M, et al³⁷.

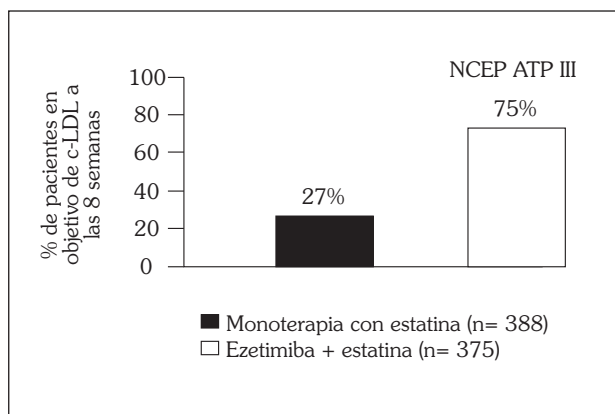


Fig. 3. Ezetimiba coadministrada al tratamiento en curso con estatinas: consecución del objetivo de c-LDL. $p < 0,001$ frente a monoterapia con estatina; NCEP ATP: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. Tomada de Cagne C, et al⁴⁵.

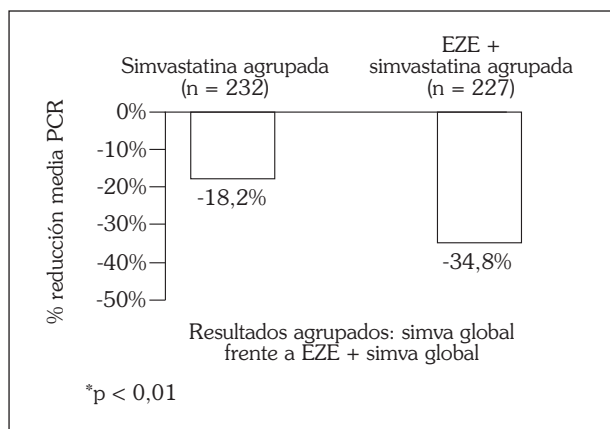


Fig. 4. Efecto adicional de ezetimiba sobre las cifras de PCR. Reducción porcentual mediana de PCR. Tomada de Sager P, et al⁵⁵.

cional, lo que facilita significativamente el tratamiento⁴⁶. La eficacia y seguridad de la ezetimiba ha sido comprobada en adolescentes (entre 10 y 18 años), así como en ancianos mayores de 75 años^{47,48}. Su farmacocinética no cambia excepto en personas ancianas en los que la vida media y nivel plasmático es mayor, pero sin consecuencias significativas. También es eficaz en ambos sexos y bien tolerada en diabéticos o pacientes con insuficiencia cardíaca⁴⁹.

Los pacientes con síndrome metabólico y diabetes tipo 2 parece que tienden a absorber menos colesterol en el intestino⁵⁰, pero también en estos casos la ezetimiba se ha mostrado eficaz asociada a estatinas⁵¹. La asociación a fibratos es interesante cuando coexiste hipertrigliceridemia. La asociación con fibratos aumenta algo la concentración plasmática de ezetimibe aproximadamente un 50% con fenofibrato y cerca del 100% con genfibrocilo⁵², aunque esto no parece ser clínicamente relevante. La asociación de ezetimiba al tratamiento con fenofibrato en pacientes con hiperlipoproteínemia mixta consigue una reducción añadida del colesterol LDL de un 15%-20%^{29,53}. Próximamente se publicarán los resultados de un estudio con la asociación de ezetimiba 10 mg y fenofibrato 150 mg en pacientes con hiperlipoproteínemia mixta, la mitad de los cuales, aproximadamente, son diabéticos. La tolerancia de esta asociación en principio es buena, aunque aún no se recomienda hasta disponer de más información al respecto.

La ezetimiba añadida a las estatinas también disminuye la proteína C reactiva ultrasensible en la misma proporción que lo hace del colesterol LDL²⁰ (fig. 4) Ello hace pensar que el efecto antiinflamatorio de las estatinas y de la ezetimiba se debe fundamentalmente a su capacidad de disminuir el colesterol LDL^{54,55}. Hay varios estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego de eficacia clínica de la combinación de ezetimiba y estatinas, cuyos resultados saldrán a la luz en los próximos años:

1) Estudio prospectivo de pacientes con estenosis aórtica SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic*

Stenosis). Tratamiento durante 4 años de 1.400 pacientes con estenosis aórtica con simvastatina 40 mg y ezetimiba 10 mg controlado con placebo. Los objetivos principales son los eventos cardiovasculares y la velocidad de progresión de la estenosis⁵⁶.

2) Estudio prospectivo de pacientes con insuficiencia renal y diálisis SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*). Se aleatorizarán más de 6.000 pacientes con insuficiencia renal crónica y 3.000 pacientes en hemodiálisis para comprobar la eficacia de la combinación ezetimiba y simvastatina en la aparición de eventos vasculares y mortalidad⁵⁷.

3) Estudio de regresión de aterosclerosis carotídea mediante ultrasonografía ENHANCE (*Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression*). Trata de comprobar la hipótesis de que el tratamiento agresivo con ezetimiba asociada a simvastatina debe resultar en mayor reducción de cociente del grosor íntima/media comparada con tratamiento con estatina sola⁵⁸.

Seguridad

La disminución de la absorción selectiva de colesterol actuando sobre el transportador del enterocito es un método menos agresivo y más fisiológico de disminuir el colesterol de los quilomicrones y del plasma, ya que no interfiere como las estatinas o fibratos en el metabolismo intracelular del mismo, lo que puede explicar su gran tolerancia demostrada con la experiencia hasta el momento. En todos los estudios controlados con ezetimiba se ha comprobado su seguridad. Los efectos secundarios clínicos son similares a los del placebo, tanto en los estudios aleatorizados como en farmacovigilancia postcomercialización. Esto ocurre cuando se usa en monoterapia como cuando se asocia a estatinas. También en cuanto a efectos adversos de laboratorio no hay diferencia con el placebo en lo que se refiere a elevación de transaminasas o creatinofosfocinasa⁵⁹⁻⁶¹ (tabla 4).

Debido a que su metabolismo es independiente de los citocromos, no interactúa con la mayoría de los me-

TABLA 4
Efectos adversos de laboratorio
de 5.127 pacientes tratados con ezetimiba
sola o con estatina

	Placebo	Ezetimiba
ALTx3	0,1%	0,3%
ASTx3	0,1%	0,2%
ALT o AST	0,3	0,5%
FA	0	0
CPKx10	0,3%	0,5%
Suspensión por EA	3,8%	4%

Modificada de Knopp RH⁵⁹, Ballantyne C⁶⁰.

dicamentos utilizados en pacientes con problemas vasculares, diabetes, cardiopatías o hiperlipoproteinemias. Únicamente la absorción de ezetimiba disminuye si se toma asociada a resinas; en este caso los niveles plasmáticos se reducen hasta un 50%, por esto deben de tomarse por separado en caso de asociarse, aunque esta asociación no parece que ofrezca ventajas. La esteroidogénesis tampoco se altera. Los niveles en sangre de hormonas, como cortisol, hormonas sexuales, etc., no sufren cambios significativos²²; tampoco las vitaminas liposolubles⁶².

Conclusiones

La ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol en el intestino. En monoterapia disminuye el colesterol LDL alrededor de un 20%.

La asociación de 10 mg de ezetimiba con cualquier estatina y a cualquier dosis aporta una reducción adicional del colesterol LDL de un 25%, equivalente a duplicar tres veces la dosis de estatina.

Añadiendo ezetimiba al tratamiento habitual de los pacientes con estatinas mejora el porcentaje de los pacientes que alcanzan el objetivo de la NCEP desde un 27% hasta el 75%.

La tolerabilidad y los efectos secundarios de la ezetimiba son similares al placebo.

La ezetimiba es un tratamiento contrastado en prevención en pacientes con diabetes, enfermedad coronaria o vascular periférica e hipercolesterolemias primarias cuando la respuesta a una estatina es subóptima.

BIBLIOGRAFÍA

- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-control study. Heart protection Study Collaborative group. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heartdisease; the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Miettinen TA, Gylling H. Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum an lipoproteins during a large dose of statin treatment. *Eur J Clin Invest* 2003;33:976-82.
- Grupo de Investigación del estudio ELIPSE. El estudio de lípidos en prevención secundaria de cardiopatía isquémica. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en la provincia de Ciudad Real. Eficacia de la terapia hipolipidemiante en Atención Primaria. *Med Clin (Barc)* 2003; 23(115):321-5.
- Estudio Barbanza 2000. Grupo Barbanza para el estudio de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Clin Es* 2003;203:570-6.
- Vázquez A, Pérez Jiménez F, Pínto X, Nocea G, Caloto MT, Alemão E, et al. Resultados de la terapia hipolipemiente en condiciones de práctica cli-

- nica habitual en España. Grupo REALITY. Congreso Sociedad Española de Cardiología. SEC. Sevilla.
- McKenney JM. Optimizing LDL-C lowering with statins. *Am J Ther* 2004;11:54-9.
- Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341: 498-511.
- Nissen SE, Tuzcu M, Schoenhagen P, Brown G, Ganz P, Vogel RV, et al. Effect of intensive hipolipemiant tratment in comparison to moderate therapy on the progresión of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004, 291: 1071-80.
- Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Sukrut S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943-8.
- Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, Sarna S. Baseline serum cholesterol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian Simvastatin Survival Study. *BMJ* 1998;316:1127-30.
- Sudhop T, Gottwald BM, von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease. *Metabolism* 2002;51:1519-21.
- Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipemia, current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1901-38.
- The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I reduction in the incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251: 351-64.
- Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro J-MA, Medina J, Li L, Lustig K, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000;289:1524-9.
- Altmann SW, Davis HR, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 like protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201-4.
- Nutescu EA, Shapiro NL. Ezetimibe: a selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy* 2003;23:1463-74.
- Simard C, Turgeon J. The pharmacokinetics of ezetimibe. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10(Suppl A):13A-20A.
- Patrik JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, Maxwell SE, Zhu Y, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metabolism and Disposition* 2002;30:430-7.
- Ezzet F, Krishna G, Wexler DB, Statkevich P, Kosoglou T, Batra VK. A population pharmacokinetic model that describes multiple peaks due to enterohepatic circulation of Ezetimibe. *Clin Ther* 2001;23:871-85.
- Van Heek M, Davis H. Pharmacology of ezetimibe. *European Heart Journal supplements*, 2002;4:J17-J20.
- Knopp RH, Gitter H, Trui HT, Bays H, Marion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *European Heart Journal* 2003;24:729-41.
- Dujovne C, Held J, Lipka L, LeBeaut A, Suresh S and Veltri E, for the ezetimibe study group. Does cholesterol and/or fat intake affect plasma lipid efficacy of ezetimibe? *J Am Coll Cardiol* 2002;39(Suppl A):227A.
- Turley SD, Dietschy JM. The intestinal absorption of biliary and dietary cholesterol as a drug target for lowering the plasma cholesterol level. *Prev Cardiol* 2003;6:29-33.
- Ezzet F, Wexler D, Statkevich P, Kosoglou T, Patrick J, Lipka L, et al. The plasma concentration and LCL-C relationship in patients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol* 2001;4:943-9.
- Catapano AL. Ezetimibe: a selective inhibitor of cholesterol absorption. *Eur Heart J Supplements* 2001;3(Suppl. E):E6-10.
- Davis HR, Compton DS, Hoos L, Tetzloff G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in Apo E knockout mice. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biol* 2001;21: 2032-8.
- Salen G, von Bergmann K, Lütjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB, et al. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation* 2004;109:966-71.
- Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998;912-7.
- Federman DG, Hussain F, Walters AB. Fatal rhabdomyolysis caused by lipid-lowering therapy. *South Med J* 2001;94:1023-6.
- Ballantyne C. Evolving concepts and a new approach for management of hyperlipidemia. *European Heart Journal* 2002;4(Suppl J):J1-13.
- Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell* 1997;89:331-40.
- Sprecher DL, Abrams J, Allen JW, Keane WF, Chrysant SG, Ginsberg H, et al. Low dose combined therapy with fluvastatin and cholesteramine in hyperlipidemic patients. *Ann Int Med* 1994;120:537-43.
- Stone N. Combination therapy: its rational and the role of ezetimibe. *European Heart Journal (Supplement J)*, 2002;4(Suppl J):J21-4.
- Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, Statkevich P, Yang B, Zhu Y, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54:309-18.
- Stein E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J. Supplements* 2001;3 (Suppl. E):E11-6.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34.

38. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective randomized, double blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
39. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717-28.
40. Melani L, Lipka L, LeBeaut A, Suresh R, Sun S, Veltri E, et al for the Ezetimibe Study Group. Review of the consistency of effect of ezetimibe coadministered with statins in patients with primary hypercholesterolemia with or without hypertriglyceridemia. *Diabetes* 2002;51(Suppl2):A131.
41. Ballantyne CM. Role of selective cholesterol absorption inhibition in the management of dyslipemia. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:52-9.
42. Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R, et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004;58(7):653-8.
43. Masana L, et al. Long term safety and efficacy of ezetimibe added to ongoing simvastatin treatment. Presentado en el XIII Intl Symp Internacional de Aterosclerosis. Kyoto, Japón 28 sept.-2 oct. de 2003 (3P-0806).
44. Buchanan CL, Smith LD, Corbett J, Somerville T, Holman J, Shihab FS. A retrospective analysis of ezetimibe treatment in renal transplant recipients. 5th annual Meeting American Society Transplantation Surgery in Boston, May 2004. *Amer Soc Transplant* 2004(Suppl 8):abst 1192.
45. Gagné C, Mata P, Bays H, Weiss S, Gumbiner B, Melino M, et al. Ezetimibe added to on-going statin therapy for treatment of primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(9 Suppl B):429B.
46. Gagne C, Gaudet D and Brucker E for the Ezetimibe study group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469-75.
47. Kosoglou T, Kakkar T, Statkevich, P, Anderson L, Pai S, Boutros T, et al. Multiple-dose safety and pharmacokinetics of ezetimibe in adolescent children. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:P52.
48. Melani L, Lipka L, Sager P, Strony J, Yang B, Suresh R, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins in elderly patients with hypercholesterolemia. *J Am Geriatr Soc* 51(Suppl 4):S85.
49. Lipka L, Melani L, LeBeaut A, Sun S, Suresh R, Veltri E. Consistency of LDL-C lowering effect across subgroups of ezetimibe co-administered with statins. *Eur Heart J* 2002;23(Suppl 4):19.
50. Simonen P, Gylling H, Howard AN, Miettinen TA. Introducing a new component of the metabolic syndrome: low cholesterol absorption. *Am J Clin Nutr* 2000;72:82-8.
51. Masana L, Tonkon M, Simons L, Lee M, Maacubbin D, Gumbiner B. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with metabolic syndrome. *Diabetologia* 2003;46(Suppl 2):1775.
52. Kosoglou T, Statkevich P, Reyderman L, Pember LJC, Maxwell SE, Courtney R, et al. Effects of selected drugs on exposure to ezetimibe. *Eur Heart J* 2003;24(Abstr Suppl):462.
53. Kosoglou T, Fruchsrud JC, Guillaume M, Pember LJC, Sun S, Picard G, et al. Coadministration of ezetimibe and fenofibrate leads to favorable effects on Apo CIII and LDL subfractions. *Atherosclerosis*, 2001;2:89.
54. Sager PT, Melani L, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, et al, for the Ezetimibe Study Group. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003;92:1414-8.
55. Sager P, Melani L, Lipka L, Strony J, Suresh R, Veltri E. C-reactive protein is reduced during ezetimibe coadministration with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24(Suppl):690.
56. Rossebo A, Pedersen T, Mitchel Y, et al. Design of the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS study). Congreso IAS Kyoto, octubre 2003.
57. Baigent C, Landry M. Study of heart and renal protection (SHARP). *Kidney International* 2003;63(S84):S207-10.
58. Kastelein JP, Sager PT, de Groot E, Veltri EP for the ENHANCE investigators. The ENHANCE trial: ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression. Congreso IAS Kyoto (Octubre 2003).
59. Knopp RH, Dujovne CA, LeBeaut A, Lipka LJ, Suresh R, Veltri EP. Evaluation of the efficacy, safety and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003;57:363-8.
60. Ballantyne C. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *European Heart J supplements* 2002;4:J5-15.
61. Harris M, Davis W, Brown V. Ezetimibe. *Drugs of Today*. 2003; 39(4):229-47.
62. Knopp RH, Bays H, Manio CV, et al for the ezetimibe study group. Effect of ezetimibe on serum concentrations of lipid soluble vitamins. *Atherosclerosis* 2001;2:90.π