

Eficacia clínica de la ezetimiba y objetivos terapéuticos de colesterol unido a LDL

J.M. Pascual^a, E. Rodilla^a y C. Sánchez^b

^aUnidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Agencia Valenciana de Salud. Valencia. España.

^bUnidad de Endocrinología. Hospital de Sagunto. Agencia Valenciana de Salud. Valencia. España.

Añadir ezetimiba a los pacientes tratados con estatinas permite conseguir una reducción adicional del 26% del colesterol total, del 36% del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y del 24% de los triglicéridos (TG). Este descenso permite que el 40% de los pacientes que no lograban alcanzar sus objetivos terapéuticos de cLDL acordes con su riesgo coronario los consigan tras la administración de ezetimiba. El tratamiento combinado de ezetimiba y estatinas mejora las posibilidades de control de las hiperlipemias.

Palabras clave:

Ezetimiba. Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Objetivos terapéuticos.

CLINICAL EFFICACY OF EZETIMIBE AND LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL GOALS

The addition of ezetimibe in patients treated with statins produces an additional 25% reduction in total cholesterol, a 36% reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and a 24% reduction in triglycerides. This decrease enables 40% of the patients who do not achieve their LDL-C goals according to their coronary risk to achieve them after ezetimibe therapy. Combined treatment with ezetimibe and statins improves the control of hyperlipidemias.

Key words:

Ezetimibe. LDL-cholesterol. Therapeutic goals.

Correspondencia: Dr. J.M. Pascual.
Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular.
Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto.
Avda. Ramón y Cajal s/n. 46520 Puerto de Sagunto. Valencia.
Correo electrónico: pascual_jma@gva.es

Recibido el 26 de mayo de 2005 y aceptado el 27 de enero de 2006.

Introducción

La ezetimiba es el primer representante de un nuevo grupo de fármacos que inhiben selectivamente la absorción del colesterol^{1,2} (tanto el de origen dietético como el de origen biliar) en el tracto gastrointestinal. No interfieren con la absorción de triglicéridos (TG), ni de otras vitaminas liposolubles, ni hormonas. Cuando se usa en monoterapia, causa una disminución moderada (20%) de los valores plasmáticos de colesterol total (CT) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), con un leve descenso en los triglicéridos (TG) y mínimo incremento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)³. Desde hace unos meses se ha autorizado su uso en nuestro país, y su principal indicación en el uso clínico es el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria e hipercolesterolemia familiar heterocigota en combinación con una estatina. Dado que el mismo receptor intestinal que regula la absorción del colesterol lo hace asimismo del sitosterol (y otros esterolos de origen vegetal), la ezetimiba es el único tratamiento de la rara sitostolemia familiar homocigota, entidad muy poco frecuente que cursa con arteriosclerosis precoz con complicaciones clínicas en edad temprana y un cuadro clínico parecido al de la hipercolesterolemia familiar homocigota⁴. El objetivo del presente estudio es valorar la eficacia de la ezetimiba en la práctica clínica en la reducción del cLDL, y si constituye un instrumento terapéutico eficaz para conseguir los objetivos necesarios del cLDL.

Pacientes y método

Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes atendidos en la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular de nuestro centro durante el período del 1 de junio al 31 de diciembre del 2004.

Pacientes

Se incluyó a todos los pacientes atendidos en la unidad que reunían los siguientes requisitos: *a)* edad > 18 años, *b)* haber recibido durante los 6 meses antes de la visita inicial del estu-

dio un tratamiento estable con medidas higiencodietéticas y el mismo tratamiento farmacológico con estatinas, c) no alcanzar, al inicio del estudio, los valores de cLDL considerados como objetivos terapéuticos acordes con su riesgo coronario (RC), según el NCEP-ATP III⁵: < 100 mg/dl para el grupo de alto riesgo (pacientes con enfermedad coronaria establecida o equivalentes de riesgo de coronariopatía, pacientes con diabetes mellitus y los que tienen un RC a los 10 años > 20%); < 130 mg/dl, para el grupo de riesgo intermedio (pacientes con dos o más factores de riesgo y/o RC calculado del 10 al 20%); y < 160 mg/dl, para el grupo de riesgo bajo (pacientes con 0-1 factor de riesgo y/o RC < 10%), y d) haber recibido, además de la misma dosis de estatinas, 10 mg de ezetimiba durante un mínimo de dos meses antes de la evaluación final. El estudio fue revisado y aprobado por el comité de Investigación del Hospital.

Determinaciones analíticas

Se realizó una determinación analítica que permitió valorar, entre otras, las cifras de CT, cHDL y TG. Los valores de colesterol y TG en suero se analizaron mediante tests-color enzimáticos, y el cHDL con un ensayo enzimático homogéneo en el que la separación se produce con enzimas modificadas por polietilenglicol y en presencia de sulfato de magnesio y sulfato de dextrano en el mismo momento del análisis, en un autoanalizador fotométrico multicanal, selectivo (Modular PP 020 GS de Roche Diagnostics, Alemania). El cLDL se calculó con la fórmula de Friedewald.

Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el programa Epidat versión 3.0. Para una potencia del 90% con un intervalo de confianza (IC) del 95%, asumiendo una desviación estándar (DE) de 50 y una diferencia de las medias de 20, el tamaño de la muestra fue de 40 casos. Los resultados se expresan como media (DE) en variables continuas y como porcentaje las discretas. Para analizar la variación de las distintas variables tras el tratamiento se utilizó la prueba t de Student para datos apareados, si la distribución era normal, y la de Wilcoxon en caso contrario. La homogeneidad de las varianzas se comprobó mediante la prueba de Levene. Se estableció un nivel de significación de $p < 0,05$. Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS 10.^a edición, para Windows.

Resultados

Durante el período de estudio en la unidad se evaluó a 978 pacientes; de éstos, 56 recibieron tratamiento con ezetimiba. Entre ellos se seleccionó a 48 que reunían los criterios de inclusión. Sus características principales se muestran en la tabla 1. En el grupo de alto riesgo, formado por 34 pacientes, 20 (todos diabéticos con cardiopatía isquémica asociada) podían considerarse de muy alto riesgo de acuerdo con los nuevos objetivos terapéuticos de la actualización del ATP III⁶. Al finalizar el estudio se evidenció un descenso significativo de los valores de cLDL, CT y TG, sin variaciones en el cHDL (tabla 2). El descenso porcentual del cLDL fue del 36% ($p < 0,001$). Se observó una marcada variación individual en el descenso del cLDL, como se muestran en la figura 1. Al finalizar el estudio, el

Tabla 1. Características generales de los pacientes del estudio

Pacientes (n)	48
Sexo (V/M)	25 (52%)/ 23 (48%)
Edad (años)	53,4 (14)
IMC (kg/m ²)	28,8 (5,2)
PAS (mmHg)	132,3 (11,3)
PAD (mmHg)	78,4 (10,7)
Toma de antiagregantes	23 (48%)
Diabéticos	26 (54%)
Fumador	7 (15%)
Riesgo coronario (Framingham)	
Alto riesgo (<i>muy alto riesgo</i>)	34 (20)
Riesgo intermedio	9
Bajo riesgo	5
N.º de fármacos totales	
(No hipolipemiantes)	2,8 (1,3)
Tiempo seguimiento (meses)	3 (0,9)

V: varón; M: mujer; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE).

Tabla 2. Variación de lípidos plasmáticos tras la ezetimiba

	Basales	Tras ezetimiba	Variación (%)	p
Colesterol total (mg/dl)	250 (46)	183 (48)	-26	0,001
TG (mg/dl)	231 (50)	150 (48)	-24	0,01*
cHDL (mg/dl)	61 (17)	60 (18)	1	0,4
cLDL (mg/dl)	141 (30)	82 (20)	-36	< 0,001

TG: triglicéridos; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

*Prueba de Wilcoxon.

40% de los pacientes alcanzó los objetivos terapéuticos; las proporciones según el RC se muestran en la figura 2. Cuatro pacientes presentaron efectos secundarios que obligaron a suprimir el fármaco: 2 estreñimiento, 1 molestias digestivas inespecíficas y 1 cefalea (los datos de estos pacientes se incluyen en el estudio). Ningún paciente tuvo un incremento significativo ($> 300\%$ de incremento en los valores basales) de las enzimas hepáticas ni musculares en los controles realizados.

Discusión

La adición de añadir ezetimiba a los pacientes tratados con estatinas causó una reducción del 36% del cLDL, con descenso en el CT y los TG. La mayoría de la información clínica de que disponemos sobre la eficacia de la ezetimiba se obtuvo en ensayos clínicos controlados, necesarios para su comercialización⁷⁻¹⁰. Sin embargo, tras su autorización para uso clínico, los fármacos se utilizan en una amplia

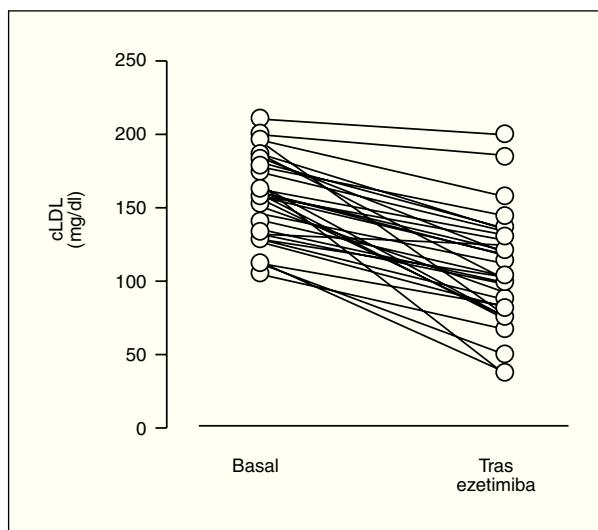


Figura 1. Valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) basales y tras el tratamiento con ezetimiba de todos los pacientes estudiados (n = 48).

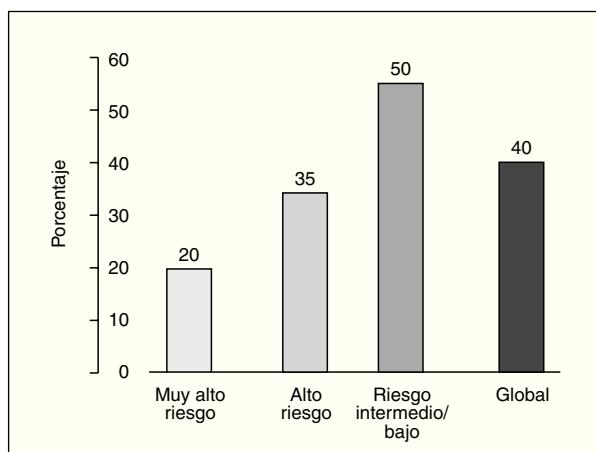


Figura 2. Porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) al final del estudio. (Objetivos: alto riesgo < 100 mg/dl; riesgo intermedio < 130 mg/dl, y riesgo bajo < 160 mg/dl [agrupados]. Se consideró a los pacientes de muy alto riesgo < 70 mg/dl un subgrupo de los de alto riesgo.)

variedad de pacientes, no siempre bien representados en esos ensayos. Los resultados obtenidos en el presente estudio en una policlínica de medicina interna de riesgo vascular confirman los datos obtenidos en ensayos clínicos, con una buena tolerancia del fármaco. Con la combinación de ezetimiba y estatinas, el 44% de los pacientes alcanzó los objetivos terapéuticos del cLDL acorde con su RC. Se debe destacar que en los pacientes considerados de muy alto riesgo⁶ sólo lo alcanzó el 20%, por lo que

en este grupo, la necesidad de usar una terapia hipolipemiante combinada con dosis máximas de estatinas, junto a ezetimiba y/u otros fármacos, parece evidente. Este estudio tiene, sin embargo, ciertas limitaciones: es un estudio retrospectivo y no todos los pacientes estaban recibiendo la dosis máxima de estatinas autorizadas; sin embargo, sólo fueron tratados con ezetimiba una mínima parte (6%) de los pacientes atendidos en ese período en la unidad, lo que implica una gran selección de éstos y que todos ellos recibían estatinas pero sin alcanzar los objetivos terapéuticos aconsejables, por lo que en este grupo los resultados fueron clínicamente favorables. Aunque la reducción del cLDL (-36%) es aparentemente superior a la prevista en la literatura médica¹¹, hubo una gran variabilidad individual. Además, ciertos datos previos sugieren que los pacientes con una mala respuesta terapéutica a las estatinas tienen una hiperabsorción del colesterol intestinal¹² y buena respuesta a la ezetimiba¹³, por lo que la selección realizada en la elección de los casos puede explicar este hallazgo.

Dado que en nuestro medio muchos pacientes, especialmente los de alto riesgo y con síndrome metabólico, no alcanzan los objetivos previstos^{14,15}, el uso de la ezetimiba combinada con estatinas permite una nueva estrategia de tratamiento que tiene un gran interés clínico.

La indicación de un tratamiento combinado de estatinas más ezetimiba es una opción terapéutica eficaz en la práctica clínica, especialmente en pacientes de alto riesgo, que permite conseguir unos valores de cLDL más acorde con las nuevas guías terapéuticas.

Bibliografía

1. Lipka LJ. Ezetimibe: a first-in-class, novel cholesterol absorption inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev*. 2003;21:293-312.
2. Altmann SM, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*. 2004;303:1201-4.
3. Patel SB. Ezetimibe: a novel cholesterol-lowering agent that highlights novel physiologic pathways. *Curr Cardiol Rep*. 2004;6:439-42.
4. Salen G, Von Bergmann K, Lutjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB, et al. Multicenter Sitosterolemia Study Group. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation*. 2004;109:966-71.
5. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
6. Grundy SM, Cleeman JL, Merz CNB, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnighake DB, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
7. 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;58:653-8.

8. 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;93:1487-94.
9. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. 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;79:620-9.
10. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, et al, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2,382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract.* 2004;58:746-55.
11. Jurado J, Seip R, Thompson PD. Effectiveness of ezetimibe in clinical practice. *Am J Cardiol.* 2004;93:641-3.
12. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, Sarna S, for the Finnish 4S Investigators. Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian Simvastatin Survival Study. *BMJ.* 1998;316:1127-30
13. Ziajka PE, Reis M, Kreul S, King H. Initial low-density lipoprotein response to statin therapy predicts subsequent low-density lipoprotein response to the addition of ezetimibe. *Am J Cardiol.* 2004; 93:779-80.
14. Gómez-Belda A, Rodilla E, Albert A, García L, González C, Pascual JM. Uso clínico de las estatinas y objetivos terapéuticos en relación con el riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2003;121:527-31.
15. Rodilla E, García L, Merino C, Costa JA, González C, Pascual JM. Importancia del síndrome metabólico en el control de la presión arterial y de la dislipemia. *Med Clin (Barc).* 2004;123:601-5.