



# Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



## ORIGINAL

## Eficacia y seguridad de ezetimiba en unidades de riesgo vascular

J.L. Díaz Díaz<sup>a</sup>, M. Suárez Tembra<sup>b</sup>, J.A. Díaz Peromingo<sup>c</sup>, M. Pena Seijo<sup>d,\*</sup>,  
T. Martínez Ramonde<sup>e</sup> y A. Pose Reino<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, CHUAC, A Coruña, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital San Rafael, A Coruña, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Barbanza, A Coruña, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Interna, CHUS, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>e</sup> Servicio de Endocrinología, CHUAC, A Coruña, España

Recibido el 9 de noviembre de 2010; aceptado el 24 de enero de 2011

Disponible en Internet el 9 de abril de 2011

### PALABRAS CLAVE

Ezetimiba;  
Colesterol;  
Dislipemia;  
Práctica clínica

### Resumen

**Objetivos:** Desconocemos la eficacia hipolipemiente y la seguridad de ezetimiba en monoterapia o combinada con estatinas en atención especializada y condiciones de práctica clínica.

**Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico (unidades hospitalarias de medicina interna y endocrinología) de pacientes tratados con ezetimiba durante al menos 12 semanas. Los pacientes fueron incluidos en tres grupos: a) ezetimiba como único hipolipemiente; b) ezetimiba añadida a estatina, y c) ezetimiba combinada de inicio con estatina. La variable principal fue el porcentaje medio de reducción de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en el último análisis disponible respecto al documentado antes de comenzar el tratamiento con ezetimiba.

**Resultados:** Incluimos a 217 pacientes (media de edad, 59 años), 61% mujeres. Un 21% padecía diabetes mellitus tipo 2 y el 20% había sufrido un evento cardiovascular previo, por lo que el tratamiento hipolipemiente debía satisfacer objetivos de prevención secundaria. En el subgrupo de monoterapia (n=92; tratamiento medio, 41 semanas) el cLDL descendió un 28% (p<0,001). En el subgrupo de ezetimiba añadido a estatinas (n=94; tratamiento medio, 73 semanas) el cLDL disminuyó un 34% (p<0,001). En el subgrupo ezetimiba más estatina de inicio (n=31; tratamiento medio, 118 semanas) el cLDL descendió un 53% (p<0,001). En total, un 64% de los pacientes alcanzó el objetivo terapéutico propuesto por el Adult Treatment Panel III (ATPIII) para cLDL. En los pacientes con bajo riesgo (cLDL < 160 mg/dl), riesgo moderado (cLDL < 130 mg/dl) y riesgo alto-muy alto (cLDL < 100-70 mg/dl), los enfermos en objetivo terapéutico fueron el 81%, el 64% y el 44%, respectivamente.

**Conclusiones:** En condiciones de práctica clínica habitual, ezetimiba resulta eficaz y segura para reducir el cLDL, permitiendo alcanzar los objetivos terapéuticos propuestos por ATPIII en un elevado número de pacientes, especialmente si se combina con estatinas.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [martapenaseijo@gmail.com](mailto:martapenaseijo@gmail.com) (M. Pena Seijo).

**KEYWORDS**

Ezetimibe;  
Cholesterol;  
Dyslipidemia;  
Clinical practice

**Efficacy and safety of ezetimibe in vascular risk units****Abstract**

**Objectives:** This study was intended to assess the efficacy and safety of ezetimibe when taken alone or combined with statins in a specialized care setting and under standard clinical practice conditions.

**Patients and methods:** A multicenter, retrospective study in patients with dyslipidemia seen in a specialized outpatient clinic and treated with ezetimibe for at least 12 weeks. Patients were divided into three groups: monotherapy, add-on ezetimibe, and initial coadministration.

**Results:** A total of 217 patients (mean age 59 years; 37%  $\geq 65$  years) were enrolled. Of these, 61% were women, 21% had type 2 diabetes and 20% had had a previous cardiovascular event so that the lipid lower drug treatment should satisfy the objectives of secondary prevention. Mean change in the monotherapy group ( $n=92$ ; mean 41 weeks) included: decrease of LDLc of 28% ( $P<.001$ ). In the group where ezetimibe was added on to different ongoing statins ( $n=94$ , mean 73 weeks), mean changes was as follows: LDLc  $-34\%$ , significant change as compared to monotherapy ( $P<.001$ ). In the group with initial coadministration of ezetimibe with different statins ( $n=31$ ; mean 118 weeks), mean change included: LDLc  $-53\%$  ( $P<.001$ ). Overall, 64% of patients reached the therapeutic objective proposed for the Adult Treatment Panel III (ATPIII) for cLDL. In patients with low risk (LDLc  $< 160$  mg/dL), moderate risk (LDLc  $< 130$  mg/dL) and high-very high risk (LDLc  $< 100$ -70 mg/dL), the percentage of patients who reached the therapeutic objective was 81%, 64% and 44%, respectively.

**Conclusions:** Under standard clinical practice conditions, ezetimibe appears to be effective and safe for the control LDLc, thus making it possible to reach the therapeutic objectives proposed by the ATP-III in a high number of patients, especially when associated to statins.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

Ezetimiba es un inhibidor directo de la absorción de colesterol que actúa bloqueando el receptor intestinal Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1)<sup>1</sup>. Es un fármaco bien tolerado y seguro a corto plazo<sup>2</sup>. En un metaanálisis reciente<sup>3</sup>, ezetimiba en monoterapia consiguió reducciones medias del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de un 18,5%. Este porcentaje se incrementó en un 14% adicional cuando se administró combinado con una estatina. Los beneficios para colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos han sido inconstantes y estadísticamente no significativos<sup>4,5</sup>. Desde que fue autorizado en España (2004)<sup>6</sup>, su uso ha crecido progresivamente, y en 2007 es uno de los 35 principios activos más consumidos (el cuarto entre los hipolipemiantes)<sup>7</sup>. A la espera de la finalización del ensayo IMPROVE-IT<sup>8</sup>, que pretende examinar la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, la ezetimiba se ha visto envuelta en una gran polémica.

Los inesperados resultados del estudio ENHANCE<sup>9</sup> (la asociación de simvastatina con ezetimiba no redujo el índice íntima-media en pacientes con hipercolesterolemia familiar al cabo de 2 años, en comparación con simvastatina aislada) generaron inquietud en la comunidad científica y las autoridades sanitarias<sup>10-12</sup> y, por otro lado, una alerta de seguridad<sup>13</sup>: en el ensayo SEAS<sup>14</sup> hubo mayor incidencia de cáncer entre los tratados con ezetimiba, si bien un análisis independiente<sup>15</sup> sobre datos de los ensayos en SHARP<sup>16</sup> e IMPROVE-IT<sup>8</sup> y un estudio poscomercialización a 4 años<sup>17</sup> no mostraron tal relación, por lo que no ha habido modificaciones en las recomendaciones sobre el uso de ezetimiba.

A pesar de la disponibilidad actual de fármacos hipolipemiantes, seguimos lejos de conseguir un adecuado control de las cifras de cLDL; tan sólo un 47% de los enfermos se hallan en objetivos terapéuticos para el cLDL<sup>18</sup>, según criterios del ATPIII<sup>19,20</sup>. En pacientes con riesgo vascular alto-muy alto, el grado de control es aún menor, si bien la combinación de estatinas y ezetimiba parece más eficaz que duplicar la dosis de la estatina<sup>21</sup>.

Este estudio observacional pretende conocer la eficacia de ezetimiba (control lipídico y objetivos terapéuticos de cLDL) y su seguridad cuando se administra sola o asociada a estatinas, en atención especializada y condiciones de práctica clínica habitual.

**Pacientes y métodos****Población**

Pacientes remitidos a consultas especializadas de medicina interna y endocrinología de hospitales de segundo y tercer nivel por intolerancia a estatinas (mialgias persistentes o hipertransaminasemia al triple de los valores de referencia) o dificultad para alcanzar objetivos terapéuticos de cLDL.

Los pacientes fueron seleccionados consecutivamente para este estudio si cumplían todos los criterios de inclusión:

- Tratados con ezetimiba (10 mg/día) durante al menos 12 semanas.
- Se conocía la fecha de inicio del tratamiento.
- Los tratados con ezetimiba como único hipolipemiente debían ser intolerantes o haber mostrado toxicidad manifiesta con estatinas.

## ¿Qué sabemos?

La administración de ezetimiba en condiciones de ensayo clínico reduce el colesterol total y el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), pero desconocemos su eficacia y su seguridad en condiciones de práctica clínica habitual.

## ¿Qué aporta este estudio?

En pacientes con hipercolesterolemia, seguidos en consultas externas de hospitales, la administración de ezetimiba sola o combinada con estatinas durante más de 1 año redujo el colesterol total en un 29% y el cLDL en un 38%, sin efectos secundarios relevantes.

Los editores

- En los que recibían tratamiento combinado con estatinas, se conocía la fecha de inicio y había constancia de haberse mantenido sin cambio la dosis de estatina al menos 12 semanas.
- El paciente (o tutor) consintió la recogida de datos para el estudio.

Criterios de exclusión:

- Negativa a participar.
- Tratamiento con otros agentes hipolipemiantes distintos de las estatinas, suplementos de soja, omega-3 y/o fitosteroles.
- Cada paciente fue asignado a uno de los siguientes tres grupos para recogida de datos (subgrupos) según el tratamiento hipolipemiante instaurado: a) ezetimiba como único hipolipemiante; b) ezetimiba añadida a estatina en curso y cuya dosis no se había modificado durante el seguimiento, y c) ezetimiba combinado de inicio, es decir, ezetimiba y estatina iniciados conjuntamente, sin cambio en la dosis de estatina durante el seguimiento.

## Recogida de datos

Registro de información vía electrónica con código de seguridad para acceso y cifrado de datos. Al incluir el paciente se recogían datos generales (edad y sexo), factores de riesgo cardiovascular y episodios cardiovasculares previos, se realizaba una exploración física con evaluación del peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de cintura. Además se registraban los datos de la analítica planificada para esa consulta (análisis final), que incluía perfil lipídico (colesterol total, cHDL, cLDL y triglicéridos), transaminasas (ALT, AST y GGT) y en ocasiones, creatinina (CPK). A partir de la historia clínica se recogían los mismos datos analíticos referentes al inicio de tratamiento con ezetimiba (análisis basal) y los correspondientes a la última analítica realizada a cada paciente durante el seguimiento (análisis final).

Para la definición de síndrome metabólico, estratificación de riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos de

cLDL, se utilizaron los criterios del Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATPIII)<sup>19</sup>, con su actualización de 2004<sup>20</sup>. Definimos obesidad si el IMC era  $\geq 30$ . Consideramos hipertensos a los que recibían tratamiento con fármacos antihipertensivos o se detectaban cifras de presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg en tres exploraciones seriadas ambulatorias. Se consideró diabéticos a los que recibían tratamiento o presentaban cifras de glucemia plasmática  $\geq 126$  mg/dl en dos análisis consecutivos.

En los 7 pacientes que estaban diagnosticados de hipercolesterolemia familiar por criterios clínicos MED-PED, seguimos para estratificación de riesgo y objetivos de cLDL las indicaciones del panel internacional de expertos<sup>22</sup>.

La eficacia de ezetimiba se calculó según los datos obtenidos en los análisis finales, al concluir el periodo de observación, en ámbito ambulatorio y tras recomendar ayuno nocturno de 12 h.

## Acontecimientos adversos

En el estudio nos centramos en los acontecimientos adversos más frecuentes y relevantes (hepatotoxicidad y miotoxicidad). Todos ellos fueron recogidos de la historia clínica de los pacientes. De forma sistemática, en todos los controles analíticos se monitorizaron las transaminasas. Las cifras de CPK se solicitaron cuando el paciente refirió mialgias o pesadez muscular.

## Análisis estadístico

Utilizamos estadísticos descriptivos para variables continuas y recuentos de frecuencia para variables categóricas. Para conocer la diferencia entre las variables continuas, se utilizó la prueba de la t de Student para datos apareados y para la diferencia entre variables categóricas, la de la  $\chi^2$ . Para evaluar diferencias de variables según todos los protocolos, usamos un análisis de la varianza (ANOVA) o el test de la  $\chi^2$ . Para conocer datos relacionados con los cambios de GOT, GPT y CPK tras el inicio de ezetimiba, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo  $p < 0,05$ . Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete SPSS para Windows versión 17.0

## Resultados

Un total de 217 pacientes tratados con ezetimiba fueron seleccionados para el estudio desde ocho salas de consulta. De ellos, 92 pacientes fueron incluidos en el grupo de ezetimiba como único hipolipemiante, 94 pacientes en el grupo de ezetimiba añadida a estatina en curso y 31 pacientes en el grupo de ezetimiba combinada con estatina desde el inicio del tratamiento. Los pacientes incluidos fueron tratados con ezetimiba y se les dio seguimiento en consulta durante una media de 66 (12-251) semanas. Tenían una media de edad de 53 (19-90) años y hubo predominio de mujeres (61%). Un 28% reunía criterios de síndrome metabólico y un 20% padecía una enfermedad cardiovascular ya diagnosticada. Un 34% tenía un riesgo cardiovascular alto o muy alto. Los resultados totales y diferenciados por protocolo se recogen en la [tabla 1](#). En el grupo de ezetimiba como único hipolipemiante

**Tabla 1** Características de los pacientes diferenciadas por grupo de estudio

| Variables                              | Ezetimiba como único<br>hipolipemiente (n = 92) | Ezetimiba asociada a<br>estatina en curso (n = 94) | Ezetimiba combinada<br>de inicio (n = 31) | Total<br>(n = 217) | p       |
|--|---|--|---|--------------------|---------|
| Edad (años), media $\pm$ DE            | 58,8 $\pm$ 11,5                                 | 59,9 $\pm$ 12,8                                    | 58,7 $\pm$ 12,7                           | 59,3 $\pm$ 12,2    | NS      |
| Edad $\geq$ 65 años, %                 | 35  | 44   | 35  | 38                 | NS      |
| Mujeres, %                             | 64  | 58   | 61  | 61                 | NS      |
| Talla (cm), media                      | 161   | 162  | 162                                       | 162                | NS      |
| Peso (kg), media                       | 76  | 77   | 76  | 76                 | NS      |
| IMC, media                             | 29,3  | 29   | 29,1                                      | 29,1               | NS      |
| CC (cm), media                         | 84  | 92   | 89  | 89                 | NS      |
| Tabaquismo, %                          | 9,8   | 6,4  | 9,7                                       | 8,3                | NS      |
| HTA, %                                 | 39,1  | 52,1   | 41,9                                      | 45,2               | NS      |
| DM2, %                                 | 7,6   | 36,2   | 16,1                                      | 21,2               | < 0,001 |
| Obesidad, %                            | 38  | 38,3   | 38,7                                      | 38,2               | NS      |
| SM, %                                  | 20,7  | 36,2   | 25,8                                      | 28,1               | NS      |
| Episodio coronario, %                  | 6,5   | 19   | 13  | 13                 | < 0,001 |
| Ictus previo, %                        | 3,2   | 5,3  | 6   | 5                  | NS      |
| Arteriopatía periférica, %             | 1   | 4,2  | 0   | 2                  | NS      |
| Total de episodios, %                  | 11  | 29   | 19  | 20                 | 0,009   |
| Riesgo cardiovascular alto-muy alto, % | 16,3  | 55,3   | 19,4                                      | 33,7               | < 0,001 |
| Riesgo moderado, %                     | 32,6  | 13,8   | 51,6                                      | 27,2               | < 0,001 |
| Riesgo bajo, %                         | 51,1  | 30,9   | 29  | 39,2               | < 0,001 |
| Perfil lipídico basal (mg/dl)          |   |  |   |                    |         |
| Colesterol total                       | 269 $\pm$ 28                                    | 262 $\pm$ 64                                       | 322 $\pm$ 67                              | 274 $\pm$ 56       | < 0,001 |
| cHDL                                   | 56 $\pm$ 17                                     | 54 $\pm$ 16  | 56 $\pm$ 13                               | 55 $\pm$ 16        | NS      |
| cLDL                                   | 182 $\pm$ 28                                    | 177 $\pm$ 65                                       | 233 $\pm$ 62                              | 187 $\pm$ 55       | < 0,001 |
| Triglicéridos                          | 151 $\pm$ 80                                    | 142 $\pm$ 80                                       | 161 $\pm$ 83                              | 149 $\pm$ 80       | NS      |
| CT/cHDL                                | 5,18  | 5,25   | 5,95                                      | 5,32               | NS      |

CC: circunferencia de cintura; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertension arterial; IMC: índice de masa corporal; SM: síndrome metabólico.

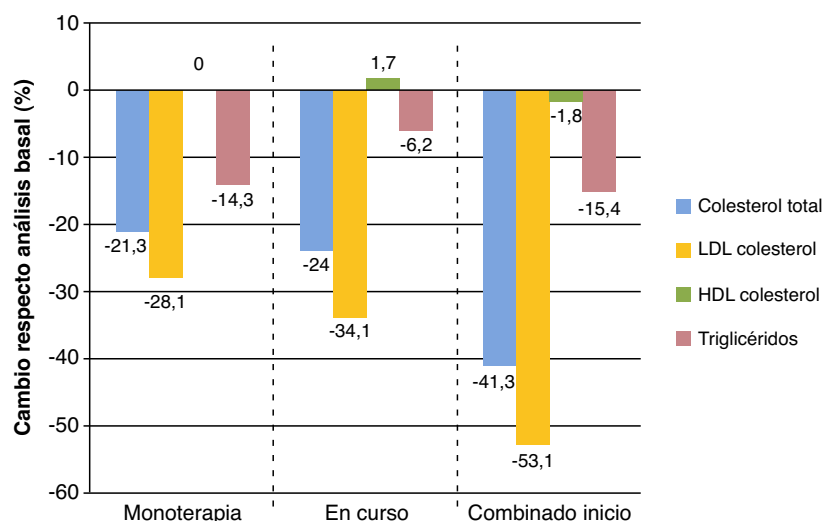


Figura 1 Eficacia de ezetimiba según protocolo.

observamos una mayor proporción de pacientes con bajo riesgo. En el grupo de ezetimiba añadida a estatina en curso apreciamos un mayor porcentaje de pacientes con un riesgo cardiovascular alto-muy alto y enfermedad cardiovascular previa. El grupo de ezetimiba combinada de inicio presentó una mayor duración del tratamiento hipolipemiante y unas cifras basales de cLDL más elevadas.

### Eficacia (fig. 1)

En el grupo de ezetimiba como único hipolipemiante, 92 pacientes fueron tratados con ezetimiba sola durante una media de 41,4 (12-184) semanas. Observamos una reducción media del colesterol total del 21% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 19%-24%;  $p < 0,001$ ) y del cLDL del 28% (IC del 95%, 25%-32%;  $p < 0,001$ ). También fue significativa la reducción media de triglicéridos (14%) y de CT/cHDL (23%), pero no las variaciones apreciadas del cHDL. No detectamos diferencias significativas en la eficacia de ezetimiba tras controlar por sexo, grupos de edad ( $< 65$  o  $\geq 65$  años), tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus, síndrome metabólico, riesgo cardiovascular (muy alto-alto frente a moderado-bajo) o episodios cardiovasculares previos.

En el grupo de ezetimiba añadido a estatina en curso, 94 pacientes fueron incluidos en este grupo: 50 con dosis bajas-medias diarias de estatinas (pravastatina 10-40 mg, lovastatina 10 mg, simvastatina 20 mg, fluvastatina 80 mg y atorvastatina 10 mg) y 44 pacientes con dosis altas (simvastatina 40 mg, atorvastatina 20-80 mg) durante una media de 73,6 (12-251) semanas. Se apreció una reducción media del colesterol total de un 24% (IC del 95%, 22%-27%;  $p < 0,001$ ), el cLDL de un 34% (IC del 95%, 30%-3%;  $p < 0,001$ ) y el CT/cHDL (24%;  $p < 0,001$ ). También fue significativa la reducción de triglicéridos (media, 6%), pero no el aumento de cHDL (mediana, 1,7%). Tampoco apreciamos diferencias significativas en la eficacia de ezetimiba tras controlar por los mismos factores anteriormente enunciados. La reducción del cLDL fue mayor en este grupo que la observada en pacientes del grupo de ezetimiba en monoterapia (el 34

frente al 28%;  $p < 0,01$ ), a pesar de que el cLDL basal era algo menor (177 frente a 182 mg/dl; diferencia no significativa).

En el grupo de ezetimiba combinada de inicio, 31 pacientes se incluyeron en este tercer grupo: 16 de ellos con dosis bajas-medias diarias de estatinas (pravastatina 10-40 mg, simvastatina 20 mg, fluvastatina 80 mg y atorvastatina 10 mg) y 15 pacientes con dosis altas (simvastatina 40 mg, atorvastatina 20-40 mg), durante una media de 118 (12-245) semanas. Observamos una reducción media del colesterol total del 41% (IC del 95%, 36%-50%;  $p < 0,001$ ), el cLDL del 53% (IC del 95%, 46%-65%;  $p < 0,001$ ) y el CT/cHDL (37%;  $p < 0,001$ ). Cuando se analizaron exclusivamente los datos de los 17 pacientes que recibieron atorvastatina (10 a 40 mg/día) en combinación, la reducción media del colesterol total fue del 65% y la del cLDL, del 78%. En general no fueron significativas las reducciones de triglicéridos (media, 15%) ni del cHDL (mediana, 1,8%). El descenso del cHDL se mantuvo aun excluyendo del análisis a los que recibían atorvastatina.

### Eficacia máxima

Aquí analizamos sólo los protocolos de monoterapia y combinado en curso. Si tenemos en cuenta la analítica correspondiente al cLDL más bajo (media, 45 semanas), hubo una ligera caída de eficacia hasta el análisis final (media, 57,7 semanas) de un 2,5% para el cLDL (IC del 95%, 1,5%-3,5%;  $p < 0,001$ ).

### Objetivos terapéuticos (tabla 2)

Un total de 139 pacientes (64%) se encontraban al final del seguimiento en objetivo terapéutico (ATPIII). Esa proporción fue mayor entre los enfermos con menor riesgo vascular: el 44% en los pacientes con riesgo vascular alto-muy alto frente al 73% en los de bajo riesgo ( $p < 0,01$ ). Igualmente ese porcentaje fue mayor en el grupo de combinación de inicio respecto al grupo en monoterapia (el 84 frente al 63%;  $p < 0,01$ ).



**Tabla 2** Pacientes en objetivo de cLDL según categoría de riesgo cardiovascular

| Categoría   | Monoterapia (n = 92) | Ezetimiba en curso (n = 94) | Ezetimiba de inicio (n = 31) | Total (n = 217) |
|---|----------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------|
| Alto-muy alto riesgo (cLDL < 100-70 mg/dl), n/N (%) | 4/15 (26,6)          | 25/52 (48)                  | 3/6 (50)                     | 32/73 (43,8)    |
| Moderado riesgo (cLDL < 130 mg/dl), n/N (%)         | 17/30 (56,6)         | 7/13 (53,8)                 | 14/16 (87,5)                 | 38/59 (64,4)    |
| Bajo riesgo (cLDL < 160 mg/dl), n/N (%)             | 37/47 (78,7)         | 23/29 (79,3)                | 9/9 (100)                    | 69/85 (81,1)    |
| Total en objetivo, n/N (%)                          | 58 (63)              | 55 (58,5)                   | 26 (83,9)                    | 139 (63,6)      |

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

## Eventos cardiovasculares

Durante el seguimiento 1 paciente sufrió un accidente cerebrovascular. Pertenecía al grupo de ezetimiba añadida a estatina en curso.

## Acontecimientos adversos y seguridad (tabla 3)

De los 217 pacientes, 7 (3,2%) presentaron acontecimientos adversos durante el periodo de seguimiento (media, 1,2 años); 3 de ellos, hipertransaminasemia leve (inferior al triple de valores máximos del intervalo de referencia) y otros 4, mialgias transitorias sin elevación de CPK. No hubo diferencias clínicamente relevantes ni estadísticamente significativas entre los valores de GOT, GPT o CPK antes y después del tratamiento en cualquier modalidad (monoterapia o combinado). En ese tiempo registramos una neoplasia pulmonar epidermoide en un varón de 66 años con historia de importante tabaquismo (consumo acumulado, más de 70 paquetes-año) que estaba siendo tratado con ezetimiba en monoterapia por intolerancia a estatinas.

## Discusión

El presente estudio retrospectivo y multicéntrico perseguía evaluar la eficacia y la seguridad de ezetimiba en el ámbito de la atención especializada y condiciones de práctica clínica habitual. Aunque los ensayos clínicos son la referencia para la experimentación con fármacos, trasladar sus resultados a la realidad clínica resulta a menudo problemático pues en este contexto los pacientes son habitualmente más heterogéneos, polimedicados, menos monitorizados y con manifestos problemas de adherencia<sup>23-25</sup>.

En este trabajo ezetimiba administrada en monoterapia consiguió una reducción media del colesterol total de un 21% y del cLDL de un 28%, significativamente superiores a las observadas en diversos ensayos clínicos y a los datos aportados por un reciente metaanálisis (el 13 y el 18%, respectivamente)<sup>3</sup>. Algo similar ocurrió en el grupo de ezetimiba combinada en curso, con reducciones medias del colesterol total de un 24% y del cLDL de un 34%, también superiores al 10 y el 14% objetivados en el citado metaanálisis. Estos datos, sin embargo, son concordantes con los mostrados por otros grupos que evaluaron la eficacia de ezetimiba en práctica clínica<sup>26-28</sup>. En este estudio aportamos información a más largo plazo, con efecto sostenido en el tiempo, llegando a los 2,2 años en el grupo que recibió ezetimiba combinada de inicio. Desconocemos si esta mayor eficacia, que parece frecuente en práctica clínica, responde a un sesgo no identificado o a una población más respondedora. Queremos destacar también el 6% de mayor eficacia en el control de cLDL cuando ezetimiba se combinó con una estatina en curso respecto a la monoterapia con ezetimiba, en línea con los resultados de varios ensayos clínicos<sup>29,30</sup>. Este hallazgo era previsible, dado el mecanismo de acción complementario de ambos fármacos. Al igual que en la literatura, nuestros resultados fueron consistentes entre distintos subgrupos (edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, diabéticos, nivel de riesgo o presencia de enfermedad cardiovascular).

Tabla 3 Acontecimientos adversos

|                                 | Monoterapia,<br>n/N (%) | Ezetimiba en<br>curso, n/N (%) | Ezetimiba de<br>inicio, n/N (%) | Total, n/N (%) |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------|
| GOT $\geq 3 \times$ VLN (N=217) | 0/92                    | 0/94                           | 0/31                            | 0/217          |
| GPT $< 3 \times$ VLN (N=217)    | 1/92 (1)                | 1/94 (1)                       | 1/31 (3,2)                      | 3/217 (1,3)    |
| Mialgias (N=217)                | 0                       | 1/94 (1)                       | 3/31 (9,6)                      | 4/217 (1,8)    |
| CPK $\geq 10 \times$ VLN (N=72) | 0/72                    | 0/72                           | 0/72                            | 0/72           |
| Total                           | 1/92 (1)                | 2/94 (2,1)                     | 4/31 (12,8)                     |                |

n: número de pacientes con acontecimiento adverso; N: número de pacientes con análisis del acontecimiento adverso; VLN: límite superior del intervalo de referencia.

Aunque hubo un descenso medio de triglicéridos, incluso significativo en dos de los tres grupos, la respuesta fue muy variable, con un 35% de pacientes en que no se modificaron sus cifras o incluso aumentaron. Más variables todavía, menos importantes y no significativos fueron los cambios de la concentración de cHDL (en un 51% no se modificaron o disminuyeron). Estos resultados no difieren en gran medida de lo señalado en algunos ensayos<sup>29,30</sup> o en estudios de práctica clínica habitual<sup>26-28</sup>, lo cual es relevante, ya que hasta un 34% de los enfermos con diabetes e hipertensión presentan concentraciones de cHDL descendidas<sup>31</sup>.

Objetivamos un grado aceptable de control para objetivo de cLDL (63% total), especialmente en pacientes de alto-muy alto riesgo (el 43% de ellos controlados). Estos resultados son concordantes con otros datos procedentes de estudios transversales<sup>18</sup> y de algunos ensayos<sup>30</sup>, si bien las poblaciones no son comparables y en muchos de ellos no constan objetivos de cLDL alcanzados según un determinado nivel de riesgo. Con todo ello, la tasa de episodios cardiovasculares en nuestra muestra fue baja (0,3/100 pacientes-año).

En nuestra serie, la incidencia de eventos adversos leves fue reducida (2,5/100 pacientes tratados-año) de forma similar a lo habitualmente descrito. No detectamos ningún evento adverso grave. Hay que reseñar que ninguno de nuestros pacientes en regímenes de terapia combinada (en curso o combinado de inicio) recibía simvastatina 80 mg/día o atorvastatina 80 mg/día, dosis con las que aumentan los eventos adversos. En el tiempo de seguimiento sólo detectamos a 1 paciente con neoplasia, lo que supone una tasa de 0,3/100 pacientes-año, inferior a la de los grupos control de los estudios SEAS, SHARP e IMPROVE-IT<sup>15</sup>.

Además de las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos, debemos señalar que no se incluyó a pacientes que recibieran ezetimiba durante menos de 12 semanas o que tuvieran algún cambio en la dosis de estatinas. El escaso tamaño de la muestra no permite conocer la existencia de eventos adversos poco frecuentes.

Como conclusiones, debemos reseñar que, en un grupo heterogéneo de pacientes seguidos en condiciones de práctica clínica habitual, el tratamiento con ezetimiba (monoterapia o combinada con estatinas) durante una media de 14 meses mostró una elevada eficacia para reducir las concentraciones de colesterol total y cLDL, con un perfil de seguridad excelente.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Fernando Diz-Lois y a la Dra. Rosa M. Argüeso Armesto su colaboración y apoyo.

## Bibliografía

- García-Calvo M, Lisnock J, Bull HG. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:8132-7.
- Knopp RH, Dujovne CA, Le Beaut A, Lipka LJ, Suresh R, Veltri EP. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract*. 2003;57:363-8.
- Ara R, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12:1-212.
- Melani L, Mills R, Hassman D. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2003;24:685-9.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2125-34.
- Ezetimiba Ficha técnica. Agencia Española del Medicamento 2004. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/informaMedicamentos/ppiosActivos2004>.
- Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2007. Disponible en: [http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol32\\_3NoticTemasInteres.pdf](http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol32_3NoticTemasInteres.pdf).
- Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al., IMPROVE-IT Investigators. 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.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.
- Early Communication about an Ongoing Data Review for Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Ezetimibe (marketed as Zetia), and Simvastatin (marketed as Zocor). Washington: FDA Public Health Advisory. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm070779>.
- Brown BG, Taylor AJ. Does ENHANCE Diminish Confidence in Lowering LDL or in Ezetimibe? *N Engl J Med*. 2008;358:1504-7.

12. Davison MH. Is ezetimibe/simvastatin no better than simvastatin alone? Lessons learned and clinical implications. *Clev Clin J Med*. 2008;75:479–91.
13. Follow-up to the January 25, 2008 Early Communication about an Ongoing Data Review for Ezetimibe/Simvastatin (marketed as Vytorin), Ezetimibe (marketed as Zetia), and Simvastatin (marketed as Zocor) Washington: FDA Public Health Advisory. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm079524>.
14. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–56.
15. 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.
16. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int*. 2003;63Suppl84:S207–10.
17. Ali-Alsheikh AA, Karas RH. Ezetimibe, and the combination of ezetimibe/simvastatin, and risk of cancer: a post-marketing analysis. *J Clin Lipidol*. 2009. DOI:10.1016.2009.02.005. Disponible en: <http://www.lipidjournal.com>.
18. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, Ferrières J, Foody J, Jukema JW, et al. Lipid Treatment Assessment Project 2. A multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation*. 2009;120:28–34.
19. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–97.
20. Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunnigake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227–39.
21. Costa JA, Rodilla E, Pérez-Lahiguera F, Miralles A, Gonzalez C, Pascual JM. Objetivos terapéuticos del colesterol LDL y cambios de la proteína C reactiva en pacientes de alto riesgo coronario. *Rev Clin Esp*. 2009;209:415–23.
22. Civeira F, International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;173:55–68.
23. Sung JCY, Nichol MB. Factors affecting patient compliance antihyperlipidemic medication in an HMO population. *Am J Man Care*. 1998;4:1421–30.
24. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288:462–7.
25. Avorn J, Monette J. Persistence of use of lipid-lowering medications: a across-national study. *JAMA*. 1998;279:1458–62.
26. González-Sarmiento E, Zurro-Hernández J, Fernández-Galante I. Effectiveness of ezetimibe in routine clinical practice. Effect on lipid profile and other laboratory parameters. *Endocrinol Nutr*. 2008;55:165–9.
27. Jurado J, Seip R, Thompson PD. Effectiveness of ezetimibe in clinical practice. *Am J Cardiol*. 2004;93:641–3.
28. Capps N. Total and low-density lipoprotein cholesterol responses to ezetimibe in clinical practice. *Int J Clin Pract*. 2006;60:867–9.
29. Ballantyne CM, Houry 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.
30. Stein E, Stender S, Mata P, Sager P, Ponsonnet D, Melani L, et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J*. 2004;148:447–55.
31. Conthe P, Gómez-Fernández P, De Alvaro F, Fernández-Pérez C, González-Esteban J, Cea-Calvo L. Colesterol HDL y enfermedad cardiovascular en una población con hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. Estudio RICHARD. *Rev Clin Esp*. 2009;209:227–33.