

Inhibidores de la absorción del colesterol

E. BOIX Y A.M. PICÓ

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITORS

Hypercholesterolemia is a cardiovascular risk factor. Effective and long-term reduction of total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations lowers mortality from coronary heart disease. Until now the most effective cholesterol-lowering drugs have been hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins). However many patients do not achieve standard treatment goals as defined by clinical guidelines with statins in monotherapy and require combination therapy with other lipid lowering drugs. The present review discusses the pharmacologic agents that act through inhibition of cholesterol absorption and their role in the clinical management of hypercholesterolemia.

Key words: Cholesterol. Intestinal absorption. Ezetimibe.

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo cardiovascular. La reducción eficaz y a largo plazo de las concentraciones de colesterol total y ligado a lipoproteínas de baja densidad previene la mortalidad por enfermedad coronaria. Hasta la fecha los fármacos más eficaces para reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol eran los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (estatinas). Sin embargo, en muchos pacientes la monoterapia con estos fármacos no consigue la reducción del colesterol hasta las cifras establecidas por las guías de actuación clínica, por lo que se hace necesario el tratamiento combinado con otros hipolipemiantes. En el presente artículo se revisan los fármacos que actúan fundamentalmente a través de una inhibición de la absorción del colesterol y su utilidad en la práctica clínica.

Palabras clave: Colesterol. Absorción intestinal. Ezetimiba.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existe una amplia evidencia científica que demuestra que la hipercolesterolemia constituye un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁻⁵. En este sentido, se ha demostrado que la reducción eficaz y a largo plazo de las concentraciones séricas de colesterol total y ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) mediante el empleo de estatinas reduce los episodios coronarios y la mortalidad por enfermedad coronaria, tanto en ensayos de prevención primaria como secundaria⁶⁻¹⁰.

Sobre la base de estas evidencias se ha considerado que el objetivo primario para la reducción del riesgo cardiovascular es la reducción de las concentraciones plasmáticas de cLDL y se ha establecido una serie de recomendaciones terapéuticas que indican el objetivo de cLDL a alcanzar en función del riesgo global de cada individuo (National Cholesterol Education Program, [NCEP] Adult Treatment Panel III [ATP III] Guidelines)¹¹.

Estos objetivos de control pueden alcanzarse en muchos de los casos mediante una inhibición de la síntesis de colesterol con estatinas, puesto que estos fármacos consiguen reducciones de cLDL de hasta un 50%, generalmente con buena tolerancia.

Sin embargo, un porcentaje no desdeñable de pacientes no consigue alcanzar estos objetivos de control pese al empleo de dosis

Correspondencia: Dra. E. Boix Carreño.
Partida de Alzabares Alto. Polígono 1. 146-147-A. 03290 Elche. Alicante. España.
Correo electrónico: ev.boixc@coma.es

Manuscrito recibido el 29-7-2004; aceptado para su publicación el 14-3-2005.

máximas de estatinas^{12,13}, especialmente en el grupo de pacientes con mayor riesgo cardiovascular y en aquéllos con concentraciones iniciales de cLDL más elevadas, puesto que en ellos las reducciones de colesterol a alcanzar son más importantes. El grupo de pacientes con mayor riesgo cardiovascular está constituido por los que ya tienen enfermedad coronaria establecida y sus equivalentes (diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal). Estos pacientes son los que tienen objetivos de cLDL más difíciles de alcanzar, pero probablemente son los que más se benefician de alcanzarlos, en cuanto a la reducción de riesgo absoluto. Por otro lado, el aumento de las dosis de estatinas conlleva un aumento en la frecuencia de aparición de efectos adversos desproporcionado con tan sólo un incremento moderado en la potencia hipocolesterolemizante del fármaco (cada vez que se duplica la dosis de una estatina se obtiene una reducción adicional del cLDL de sólo un 6%)¹⁴. Esto es probablemente debido a que la inhibición de la síntesis de colesterol mediante el empleo de estatinas conlleva el aumento en la absorción intestinal del colesterol¹⁵, efecto que limita su eficacia.

Por otro lado, recientemente se han publicado 5 ensayos clínicos que ponen de manifiesto qué objetivos aún más estrictos de control del cLDL que los recogidos en las guías ATP III, suponen reducciones adicionales del riesgo cardiovascular en pacientes de alto riesgo¹⁶⁻¹⁹, lo que ha motivado una revisión de éstas²⁰. Aunque en esta revisión no se han modificado los objetivos de cLDL, los resultados de los estudios anteriores y otros actualmente en marcha hacen pensar que estos objetivos serán modificados en un futuro estableciendo puntos de corte aún más bajos y, por tanto, más difíciles de alcanzar.

Por ello, pese a la eficacia de las estatinas, estos fármacos presentan ciertas limitaciones que impiden conseguir los objetivos de control en un porcentaje de pacientes de alto riesgo cardiovascular. En consecuencia, es necesario considerar otros mecanismos de reducción del colesterol que puedan utilizarse de forma complementaria a la inhibición de su síntesis, como lo sería la inhibición de su absorción intestinal. A continuación, se revisa el metabolismo del colesterol y los fármacos que inhiben la absorción intestinal del colesterol.

METABOLISMO DEL COLESTEROL

La homeostasis del colesterol en el organismo se mantiene gracias al equilibrio existente entre su absorción intestinal (vía exógena) y su síntesis hepática (vía endógena).

Absorción intestinal del colesterol

El colesterol es una molécula insoluble, por lo que su absorción intestinal es un proceso complejo, consistente en múltiples pasos y regulado por numerosos

genes. Se trata de un proceso relativamente ineficiente, puesto que en promedio sólo se absorbe el 40% del colesterol intestinal, aunque existe una gran variabilidad interindividual, que oscila entre el 20 y el 80%²¹. Aunque toda la superficie intestinal tiene capacidad para absorber colesterol, las principales áreas de absorción son el duodeno y el yeyuno proximal.

El colesterol intestinal procede de 3 fuentes: la dieta, la bilis y la descamación del epitelio intestinal. La ingesta media diaria de colesterol en la dieta occidental es de aproximadamente de 300 a 500 mg, la bilis aporta unos 800 a 1.000 mg al día y la descamación del epitelio intestinal supone unos 300 mg más²².

En la absorción del colesterol se pueden distinguir 2 fases. La primera tiene lugar en el lumen intestinal, donde la lipasa pancreática produce la hidrólisis del enlace éster del colesterol. El colesterol libre es una molécula poco soluble, por lo que depende para su absorción de las propiedades de solubilización de las sales biliares. Las sales biliares son moléculas anfipáticas que cuando se encuentran presentes por encima de cierta concentración forman micelas que son capaces de disolver los lípidos. Estas micelas transportan el colesterol a través de la fase acuosa de la mucosa intestinal hasta el borde en cepillo de los enterocitos. En una segunda fase el colesterol atraviesa la membrana plasmática del enterocito y alcanza su citoplasma²³.

El mecanismo molecular exacto por el que se produce este transporte no es bien conocido. Hasta ahora se aceptaba que tras alcanzar la superficie celular las moléculas individuales de colesterol contenidas en las micelas se incorporaban a la membrana celular, desde donde entraban al citoplasma de las células por difusión pasiva. Sin embargo, varias evidencias recientes sugieren la existencia de un transportador proteínico: a) la absorción del colesterol es sensible al efecto de ciertas proteasas^{24,25}; b) la absorción intestinal de colesterol puede ser específicamente inhibida por ciertos fármacos como la ezetimiba, y c) otros esteroides estructuralmente muy semejantes al colesterol, como el β -sitosterol y el campesterol, se absorben de forma menos eficiente que el colesterol^{26,27}. Actualmente se sabe que 2 transportadores de membrana, ABCG5 y ABCG8, actúan conjuntamente como un heterodímero bombeando esteroides fuera de los enterocitos (es decir, devolviendo los esteroides absorbidos al lumen intestinal)²⁸. Mutaciones en los genes de estas proteínas resultan en una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la hiperabsorción de sitosterol y otros esteroides vegetales conocida como sitosterolemia^{29,30}. Estos pacientes también presentan hipercolesterolemia, por lo que parece que la absorción de colesterol es más eficiente que en individuos sanos²². Estudios recientes sugieren que estos transportadores producen una devolución casi completa de los esteroides vegetales desde el enterocito al lumen intestinal y una devolución parcial del colesterol³¹⁻³⁶, por lo que podrían desempeñar un papel clave modulando la cantidad de colesterol que llega al sistema linfático.

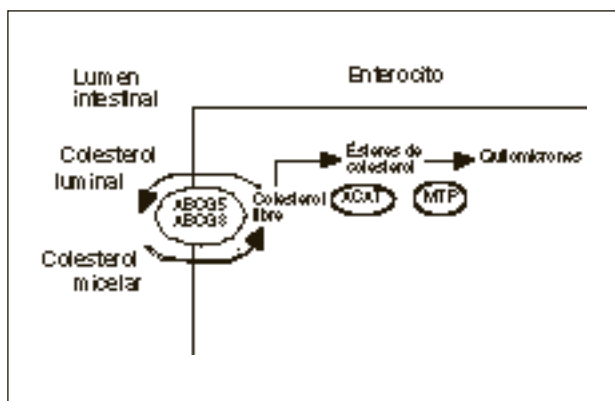


Fig. 1. El colesterol luminal, una vez solubilizado por las sales biliares, es absorbido por el enterocito. Este colesterol libre puede ser de nuevo bombeado al lumen intestinal por las proteínas ABCG5/8 o ser reesterificado por la acil-coenzima A transferasa. Los ésteres de colesterol resultantes son incorporados a quilomicrones nacientes por la microsomal triglyceride transfer protein.

Por ahora se desconoce si existen otras proteínas implicadas en el proceso de absorción del colesterol.

El colesterol captado por los enterocitos y no devuelto al lumen por la vía ABCG5/8 es reesterificado por la enzima acil CoA-colesterol aciltransferasa-2 (ACAT-2)³⁷. El paso final es la incorporación del colesterol reesterificado por la ACAT, junto con una pequeña proporción de colesterol libre a los quilomicrones nacientes, en asociación con los triglicéridos y la apoproteína (Apo) B-48 y su secreción a la linfa y posteriormente a la sangre. El ensamblaje de los quilomicrones es un proceso complejo en el que es indispensable la acción de la proteína *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP)³⁸ (fig. 1).

Los quilomicrones circulantes son deplecionados de triglicéridos por la lipoproteinlipasa (LPL) endotelial y dan lugar a unas partículas ricas en colesterol y denominadas remanentes de quilomicrones. Estos remanentes son extraídos posteriormente de la circulación mediante su fijación a unos receptores de LDL de la superficie hepática denominados LRP.

Síntesis hepática de colesterol

El colesterol es sintetizado principalmente en el hígado a través de una amplia serie de reacciones. La tasa de síntesis de colesterol es regulada por la hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), cuya actividad es controlada por el flujo de colesterol intestinal hacia el hígado. El colesterol recién sintetizado es liberado a la circulación en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que pueden ser extraídas de la circulación por los receptores de LDL hepáticos. Otra posibilidad es que el componente de triglicéridos de las VLDL sea hidrolizado por la LPL, dando lugar a unas partículas remanentes de VLDL, a las que se denomina lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). A continuación las IDL son

captadas por los receptores LRP del hígado, o bien son convertidas en LDL por la lipasa hepática. La mayoría de las LDL plasmáticas son captadas por los receptores de LDL hepáticos y el resto se suministra a los tejidos periféricos, incluidas las suprarrenales y las gónadas. Las LDL circulantes que sufren peroxidación lipídica siguen una vía de metabolismo alternativo al ser captadas por los receptores *scavenger* presentes en los macrófagos de las paredes arteriales y dando lugar a la formación de células espumosas y posteriormente a las placas de ateroma.

Homeostasis del colesterol

El hígado desempeña un papel central en la homeostasis del colesterol y en el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas de cLDL. El equilibrio del colesterol es regulado por mecanismos de retroalimentación entre las vías endógena y exógena del metabolismo del colesterol. Una reducción de la entrada de colesterol intestinal por inhibición de su absorción aumenta la actividad de la HMG-CoA reductasa e intensifica la síntesis de colesterol. En cambio, una captación intestinal elevada de colesterol inhibe la HMG-CoA reductasa, reduce la síntesis hepática de colesterol y produce una regulación a la baja de los receptores de LDL, por medio de la reducción de la captación de LDL y el aumento sus concentraciones plasmáticas. Por el contrario, cuando existe una depleción de colesterol, los receptores de LDL son regulados al alza y dan lugar a un aumento de la eliminación de partículas de LDL de la sangre así como a una disminución de las concentraciones plasmáticas de cLDL.

Este equilibrio determina que para obtener una eficacia máxima en la reducción del colesterol sea necesario un doble mecanismo de acción, por un lado inhibiendo la síntesis de colesterol mediante bloqueo de la HMG-CoA reductasa y, por otro, bloqueando la absorción del colesterol intestinal.

FÁRMACOS QUE INHIBEN LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL INTESTINAL

Dada la escasa cantidad de colesterol intestinal proveniente de la dieta en comparación con el aportado por la secreción biliar, es frecuente que la reducción diaria en la cantidad y tipo de grasas consumidos en la dieta sea ineficaz por sí sola para normalizar las concentraciones plasmáticas de lípidos.

Resinas de intercambio iónico

El efecto hipocolesterolemia de las resinas se debe a su capacidad de unirse de forma irreversible con los ácidos biliares del intestino, de tal forma que promueven su eliminación fecal y condicionan un incremento de la conversión del colesterol hepático en ácidos biliares. El secuestro intraluminal de los ácidos biliares por las resinas reduce la solubilización micelar

de la grasa dietética y produce una reducción en la absorción del colesterol intestinal.

Las resinas de intercambio iónico reducen las concentraciones de cLDL en un 15 a un 30% y producen incrementos leves de las de cHDL (del 3 al 5%). Por el contrario, pueden producir elevaciones leves de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos¹¹.

En el estudio Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT), 3.806 pacientes asintomáticos con hipercolesterolemia primaria fueron aleatorizados a recibir colestiramina o placebo. Tras un seguimiento medio de 7,4 años, el tratamiento con colestiramina se asoció con una reducción del riesgo de infarto de miocardio no fatal o muerte por enfermedad coronaria del 19% en comparación con el placebo³⁹⁻⁴¹.

Puesto que la absorción intestinal de las resinas es escasa, es poco frecuente que produzcan efectos adversos sistémicos graves, aunque se han descrito elevaciones de las transaminasas a su administración. Sin embargo, su empleo se asocia a una tasa elevada de efectos adversos gastrointestinales, que son dependientes de la dosis y que limitan el empleo de estos fármacos en un porcentaje no despreciable de pacientes.

Las resinas pueden disminuir la absorción intestinal de otros fármacos administrados concomitantemente, incluidas las vitaminas liposolubles, por lo que se recomienda que los otros posibles tratamientos se administren una hora antes o 4 h después de las resinas.

Fitosteroles

Los esteroides vegetales, o fitosteroides, incluyen una amplia variedad de moléculas estructuralmente muy semejantes al colesterol. Hasta la fecha se han identificado más de 40 diferentes. Los más habitualmente encontrados en la dieta son el sitosterol y el campesterol. En su forma saturada los esteroides vegetales reciben el nombre de estanoles, de los cuales el más representativo es el sitostanol.

La dieta occidental aporta diariamente unos 200 o 300 mg al día de fitosteroides que se encuentran en productos de origen vegetal, principalmente en aceites, pero también en frutos secos y legumbres⁴². Los contenidos son variables pero oscilan entre 8 g/kg en el aceite de girasol y 0,5 g/kg en el de palma, con concentraciones intermedias en otros aceites de consumo habitual⁴³.

A pesar de la semejanza química con el colesterol, la absorción intestinal de estas sustancias es mucho menos eficiente que la del colesterol^{44,45}, de forma que las concentraciones plasmáticas de fitosteroides son unas 100 veces inferiores a las de colesterol⁴⁶.

En 1953, Pollack⁴⁷ publicó por primera vez que la administración de una mezcla de esteroides vegetales, con un 75% de sitosterol, reducía las concentraciones plasmáticas de colesterol en un 25% gracias a una disminución de su absorción intestinal. Sin embargo, no

ha sido hasta la década de los noventa cuando se ha empezado a pensar seriamente en el empleo de estas moléculas como alimentos funcionales. Durante los últimos años se han publicado numerosos estudios que evalúan el efecto hipocolesterolemizante de la ingesta de alimentos enriquecidos con esteroides vegetales⁴⁸⁻⁶², de los cuales se pueden extraer las siguientes conclusiones: a) estos ensayos clínicos han demostrado la capacidad de los fitosteroides de reducir las concentraciones plasmáticas del cLDL, sin modificar significativamente las concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) o triglicéridos; b) los porcentajes de reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol son semejantes en los individuos con concentraciones normales de colesterol y en los que tienen hipercolesterolemia; c) con un consumo diario de entre 1,5 y 3 g de fitosteroides se consiguen reducciones de entre un 8 y un 15% en las concentraciones de cLDL; d) el consumo de aceites vegetales con alto contenido en esteroides vegetales produce una reducción significativa en la absorción de colesterol y puede explicar en parte por qué algunos aceites reducen las concentraciones de colesterol más que otros, y e) el consumo de fitosteroides potencia el efecto de las estatinas y de los fibratos y puede utilizarse como tratamiento adyuvante.

Además, estudios recientes en animales han demostrado que la administración de fitosteroides esterificados con ácidos grasos omega 3, no sólo produce reducciones en las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos, sino que también aporta beneficios cardiovasculares al actuar sobre la función endotelial^{63,64}. Estudios semejantes podrían llevarse a cabo próximamente en humanos.

En la actualidad, se acepta que el mecanismo de acción de los fitosteroides consiste en que en condiciones apropiadas estas sustancias son incorporadas de forma eficiente en las micelas en el lumen intestinal desplazando al colesterol y dando lugar a su precipitación con otros fitosteroides no solubilizados⁶⁵.

Con respecto a su seguridad, no se han descrito prácticamente efectos secundarios ni en animales ni en humanos. El único efecto indeseable es que interfieren con la absorción de carotenoides, por lo que con su consumo se produce una disminución de la concentración plasmática de carotenoides^{54,55,66,67}. Este efecto puede ser compensado incrementando la ingesta de carotenoides en la dieta⁵⁸. La única contraindicación formal al empleo de estas sustancias es en pacientes con sitosterolemia.

Inhibidores de la acil-coenzima A: colesterol acil transferasa

La ACAT es una enzima de membrana localizada en el retículo endoplásmico rugoso de diferentes tejidos, como macrófagos, hígado, pared vascular, intestino y corteza adrenal. En el intestino su función es catalizar la reesterificación del colesterol y los ácidos grasos de

cadena larga para permitir su incorporación en los quilomicrones⁶⁸. En el hígado es una de las enzimas implicadas en la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad. Pero, además, en la pared vascular esta enzima es responsable del almacenamiento de ésteres de colesterol en los macrófagos, efecto que podría tener un papel importante en el desarrollo de la placa aterosclerótica. Por tanto, la inhibición de la ACAT podría no sólo reducir la absorción intestinal de colesterol sino también inhibir el acúmulo de ésteres de colesterol en las placas ateroscleróticas⁶⁹.

El avasimibe es el primer inhibidor de la ACAT con biodisponibilidad tras su ingesta oral. Actualmente está siendo evaluado en ensayos clínicos de fase III. Su eficacia y tolerabilidad en humanos fue estudiada en 130 pacientes con hipercolesterolemia y concentraciones bajas de cHDL en un ensayo doble ciego aleatorizado y controlado con placebo de 8 semanas de duración⁷⁰. El avasimibe redujo la concentración de triglicéridos plasmáticos entre un 16 y un 23% y el colesterol ligado a VLDL entre un 20 y un 30%, mientras que no se objetivaron cambios significativos en las concentraciones de colesterol total, cLDL, cHDL o Apo B. Los efectos adversos comunicados más frecuentemente por los pacientes fueron cefalea (4,8%), síntomas gastrointestinales (3,8%) y síntomas osteoarticulares (2,9%).

Recientemente se ha publicado un estudio aleatorizado y doble ciego que ha incluido 28 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota y que ha comparado la eficacia del avasimibe 750 mg, frente a atorvastatina 80 mg y la combinación de ambos fármacos⁷¹. El avasimibe en monoterapia no produjo cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de colesterol total, mientras que la administración combinada de avasimibe y atorvastatina produjo reducciones de las mismas significativamente mayores que la administración de atorvastatina en monoterapia, pero cuantitativamente poco importantes (el 22 frente al -18%).

A la vista de estos estudios, aunque los resultados de los estudios de fase III todavía no se han publicado, parece que el efecto hipocolesterolemizante de este fármaco, tanto en monoterapia como en combinación, es muy escaso en comparación con otros fármacos actualmente disponibles. Sin embargo, no se puede descartar un posible efecto beneficioso antiaterosclerótico sobre la pared vascular que habrá de ser convenientemente estudiado. Actualmente se está desarrollando un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evalúa el efecto del avasimibe sobre la progresión de las lesiones coronarias⁷². Habrá que esperar los resultados del mismo para obtener conclusiones clínicamente válidas a este respecto.

Inhibidores de la *microsomal triglyceride transfer*

La proteína MTP cataliza el transporte de triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfatidilcolina entre

membranas y es esencial en el ensamblaje de VLDL y quilomicrones en el hígado y el intestino, respectivamente⁶⁹. Los defectos genéticos en esta proteína dan lugar a la abetalipoproteinemia, una rara enfermedad que cursa con ausencia de lipoproteínas con apo B y malabsorción de vitaminas liposolubles, dando lugar a una grave degeneración espinocerebelosa y retiniana⁷³. La inhibición de esta enzima reduce la secreción intestinal de quilomicrones y la secreción hepática de VLDL, y produce descensos en la concentración plasmática de LDL, VLDL, colesterol y triglicéridos, pero incrementa el riesgo de acumulación de ácidos grasos en el hígado y el intestino.

Varios inhibidores de la MTP han sido evaluados en diferentes líneas celulares *in vitro* y en animales. El BMS-201038 ha demostrado al ser evaluado en el conejo VHHL una reducción de las concentraciones de colesterol del orden del 84 al 92%, y de las de triglicéridos del 60 al 90%⁷⁴. En la actualidad, existen muy pocos datos disponibles sobre su utilidad en humanos. Otro inhibidor de la MTP, el implitapide, fue evaluado en 188 pacientes con hipercolesterolemia primaria en un estudio aleatorizado y controlado con placebo, con dosis entre 20 y 160 mg al día, y demostró reducciones de cLDL entre el 8 y el 55%⁷⁵. Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales y el aumento de transaminasas en plasma, especialmente con las dosis más elevadas. Aunque este grupo de fármacos parece tener un efecto hipocolesterolemizante potente serán necesarios más estudios en humanos que verifiquen su efectividad y seguridad.

Ezetimiba

Farmacología y mecanismo de acción

La ezetimiba es un fármaco de introducción reciente en el mercado que inhibe la absorción intestinal de colesterol. Su mecanismo de acción no se conoce exactamente, pero se cree que produce la inhibición de una proteína transportadora de colesterol localizada en el borde en cepillo del enterocito, si bien hasta la fecha este transportador no ha podido ser identificado. La ezetimiba parece inhibir también la absorción de fitosteroles, al haberse demostrado una reducción en las concentraciones plasmáticas de sitosterol en los pacientes con sitosterolemia⁷⁶.

La biodisponibilidad de la ezetimiba es variable. Tras su administración oral es absorbida rápidamente con independencia de la administración simultánea de alimentos o no⁷⁷. El fármaco sufre una glucuronización rápida y extensa en la pared intestinal, y aparece en la circulación portal y en la bilis en pocos minutos⁷⁸. El fármaco aún no metabolizado es glucuronizado en el hígado, de tal forma que el glucurónido resultante constituye el 80 o 90% del circulante⁷⁹. Se ha demostrado que este metabolito glucuronizado es incluso más eficaz que la propia ezetimiba. La ezetimiba presenta una amplia circulación enterohepática, fenómeno que prolonga su vida media a 22 h y permite su

TABLA 1. Propiedades farmacocinéticas de la ezetimiba

Absorción intestinal independiente de ingesta simultánea de alimentos
Tiempo hasta alcanzar pico plasmático: 1-2 h
Vida media de eliminación: 30 h
Glucuronización en intestino e hígado
Eliminación: heces (78%), orina (11%)
En insuficiencia renal incremento de concentración plasmática del 50%
No presenta interacciones farmacológicas
No altera la absorción de vitaminas liposolubles

administración en una sola dosis diaria⁸⁰. Estudios con ezetimiba marcada radiactivamente han demostrado que la mayor parte del fármaco se localiza en el intestino, bien en el borde en cepillo de los enterocitos, bien en el lumen^{81,82}. La cantidad del fármaco en sangre o en otros órganos es muy escasa en comparación con el contenido intestinal en cualquier momento tras la administración del mismo. Con respecto a su excreción el 90% se produce a través de las heces y el 10% por la orina. No se han observado diferencias significativas en cuanto a la farmacocinética de la ezetimiba en función del sexo, edad o raza⁷⁷.

Debido a su metabolismo hepático la ezetimiba está contraindicada en la insuficiencia hepática grave⁸⁰, si bien no es ni un inhibidor ni un inductor del citocromo P450, por lo que tiene un escaso potencial para interactuar con fármacos que se metabolizan a través de esta enzima. Se ha demostrado que el fármaco no presenta interacciones farmacocinéticas con antiácidos⁸³, warfarina⁸⁴, anticonceptivos orales⁸⁵, fibratos^{83,86}, digoxina⁸⁷ o sulfonilureas (glipizida)⁸⁸. Asimismo, tampoco ha demostrado presentar interacciones farmacocinéticas con las estatinas⁸⁹⁻⁹². Por el contrario, las resinas de intercambio iónico como la colestiramina producen una reducción de las concentraciones plasmáticas de la ezetimiba del 55%, mientras que la insuficiencia renal produce un aumento de éstas⁹³, si bien dicho aumento no parece ser clínicamente relevante. Por último, se ha demostrado que la ezetimiba no tiene efecto en la absorción de vitaminas liposolubles⁹⁴ (tabla 1).

Eficacia en monoterapia

La eficacia clínica de la ezetimiba para reducir las concentraciones de colesterol en humanos quedó demostrada por primera vez en un estudio publicado por Sudhop et al⁹⁵. En este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se evaluó el efecto de 10 mg al día de ezetimiba sobre la absorción intestinal de colesterol en 18 pacientes con hipercolesterolemia leve o moderada. Tras 2 semanas de tratamiento la absorción fraccional de colesterol se redujo en un 54% en el grupo tratado con ezetimiba frente al grupo tratado con placebo. La absorción fraccional media de colesterol fue del 22,7% para el grupo tratado con ezetimiba y del 49,8% para el grupo tratado con placebo ($p < 0,001$). En este estudio el tratamiento con ezetimiba

también redujo las concentraciones plasmáticas de sitosterol y campesterol en un 41 y 48%, respectivamente, en comparación con el placebo ($p < 0,001$). Estos hallazgos sugieren que la ezetimiba inhibe la absorción tanto del colesterol como de los fitosteroles, dato que puede tener importantes implicaciones en el tratamiento de los pacientes con sitosterolemia.

Otro estudio, en esta ocasión con diseño dosis respuesta fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó 243 pacientes con hipercolesterolemia primaria⁷⁸. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con placebo o ezetimiba a dosis de 0,25, 1, 5 o 10 mg/día durante 12 semanas. Las concentraciones de cLDL se redujeron entre un 9,9 y un 18,7% con ezetimiba en el rango de dosis evaluado, mientras que con el placebo se incrementaron un 4,3% ($p < 0,05$). Otro estudio fase II que incluyó a 189 pacientes comparó la eficacia de administrar la ezetimiba por la mañana o por la noche, no encontrándose diferencias en cuanto a eficacia según el momento de su administración. El análisis combinado de ambos estudios demostró también que la ezetimiba produjo un incremento de las concentraciones de cHDL del 3,5% en comparación con el placebo ($p < 0,05$). De los resultados de estos estudios se concluyó que la dosis de 10 mg/día era la que mayor beneficio clínico producía en cuanto a reducción de concentraciones de cLDL sin afectar a la tolerabilidad y sin incrementar el riesgo de efectos secundarios.

Dos ensayos clínicos en fase III han evaluado la eficacia y seguridad de la ezetimiba en dosis de 10 mg/día. El primero de ellos fue un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que incluyó un total de 892 pacientes con hipercolesterolemia primaria⁹⁶. Los pacientes fueron aleatorizados con una relación 3:1 a recibir ezetimiba 10 mg/día o placebo durante 12 semanas. La ezetimiba redujo las concentraciones de cLDL en un 17% mientras que en el grupo tratado con placebo se produjo un incremento del 0,4% ($p < 0,01$). Además se objetivó un incremento de las concentraciones plasmáticas de cHDL de un 1,3% en el grupo tratado con ezetimiba frente a un descenso del 1,6% en el grupo tratado con placebo ($p < 0,01$). También se produjeron cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, que se redujeron un 5,7% con ezetimiba e incrementaron en un 5,7% con el placebo ($p < 0,01$). El 91% de los pacientes completaron el estudio, siendo la tasa de abandonos semejante en el grupo tratado con ezetimiba y en el grupo tratado con placebo.

Otro estudio de diseño similar incluyó un total de 827 pacientes con hipercolesterolemia primaria⁹⁷. En éste los pacientes tratados con ezetimiba presentaron una reducción de las concentraciones de cLDL del 17% ($p < 0,01$), un incremento de las concentraciones de cHDL del 2,3% ($p < 0,01$) y una reducción de las concentraciones de triglicéridos del 4%; las diferencias no alcanzaron la significación estadística en el caso de los triglicéridos.

TABLA 2. Porcentaje medio de variación de los parámetros lipoproteínicos con ezetimiba a dosis de 10 mg/día

	Porcentaje medio de cambio
cLDL	-16,9 a -18,7
cHDL	+1 a +5,1
Triglicéridos	-1,7 a -11,4

Por tanto, la ezetimiba en monoterapia ha demostrado ser un fármaco efectivo para reducir las concentraciones de cLDL, y se ha obtenido una reducción media de un 18% con el empleo de una dosis diaria de 10 mg/día. El descenso máximo se obtiene en una o 2 semanas y se mantiene durante todo el período de tratamiento^{78,96,97}. El fármaco parece ser igualmente eficaz independientemente del momento del día de su administración e independientemente de la ingesta concomitante o no de alimentos, rasgos éstos que facilitan sin duda alguna la adhesión al tratamiento por parte de los pacientes. Se desconoce si existen diferencias raciales en la respuesta al fármaco, puesto que la mayor parte de pacientes incluidos en los estudios han sido de origen caucásico.

Además, la ezetimiba parece tener cierto efecto sobre el cHDL y ha incrementado ligeramente sus concentraciones plasmáticas. En los estudios realizados se observa también una tendencia hacia un descenso de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos con la ezetimiba, si bien no siempre los descensos han alcanzado la significación estadística (tabla 2). En cualquier caso debe tenerse en cuenta que estos estudios no fueron diseñados para evaluar reducciones en la concentración de triglicéridos sino en las de cLDL. Así, por ejemplo, no se han incluido en los mismos pacientes con concentraciones de triglicéridos superiores a 350 mg/dl, de modo que las concentraciones medias han sido de 170 mg/dl. Son, por tanto, necesarios más estudios que evalúen el efecto de la ezetimiba en pacientes con hipertrigliceridemia y sus posibles efectos sobre otros parámetros lipídicos.

Seguridad en monoterapia

El análisis de los ensayos clínicos fase II y III no ha encontrado diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos adversos entre los pacientes tratados con ezetimiba y los tratados con placebo.

Durante los ensayos menos del 1% de los pacientes presentaron incrementos de las transaminasas iguales o superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad, y no se evidenciaron diferencias entre los tratados con ezetimiba y los tratados con placebo. Igualmente menos del 1% de los pacientes han presentado incrementos de las concentraciones de creatinina (CK) mayores o iguales a 10 veces el límite superior de la normalidad y tampoco en este caso hubo diferencias entre el grupo de pacientes tratado con ezetimiba y el tratado con placebo. En todos los casos las alteracio-

nes analíticas fueron asintomáticas y revirtieron con la continuación del tratamiento o tras su suspensión.

Eficacia en combinación con estatinas

En pacientes con hipercolesterolemia primaria que ya estaban siendo tratados con estatinas pero que no alcanzaban su objetivo de control de cLDL de acuerdo con las guías NCEP ATP II se realizó un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo⁹⁸. El objetivo primario fue la reducción porcentual de c-LDL y el secundario cuantificar el porcentaje de pacientes que alcanzaban el objetivo de cLDL. El estudio incluyó un total de 769 pacientes en tratamiento previo con atorvastatina (n = 308), simvastatina (n = 240) y otras estatinas (n = 221). Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a ezetimiba 10 mg/día (n = 379) o placebo (n = 390) durante 8 semanas. La dosis de la estatina se mantuvo constante durante el estudio. La ezetimiba produjo una reducción neta del cLDL del 21,4% frente al placebo (p < 0,001). El 75,5% de los pacientes tratados con ezetimiba alcanzaron los criterios de control del cLDL frente al 27,3% de los pacientes tratados con placebo (p < 0,001). Con respecto a otros parámetros lipídicos, el cHDL aumentó un 1,7% y las concentraciones de triglicéridos se redujeron un 11,1% en los pacientes tratados con ezetimiba frente a los tratados con placebo; las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Cuatro ensayos clínicos fase III de diseño semejante, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo evaluaron la eficacia y la seguridad de la ezetimiba a dosis de 10 mg/día en combinación con simvastatina (n = 668)⁹⁹, atorvastatina (n = 628)¹⁰⁰, pravastatina (n = 538)¹⁰¹ o lovastatina (548)¹⁰² en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tabla 3). En todos ellos, los pacientes fueron aleatorizados a recibir uno de 8 o 10 tratamientos durante 12 semanas: ezetimiba 10 mg/día más placebo; estatinas (a dosis de 10, 20, 40 u 80 mg/día en el caso de la simvastatina o atorvastatina o a dosis de 10, 20 o 40 mg/día para pravastatina o lovastatina) más placebo; ezetimiba 10 mg/día más la estatina a cada una de las dosis anteriores. El objetivo primario fue el porcentaje de cambio del cLDL comparando el tratamiento con estatina en monoterapia con el tratamiento con estatina más ezetimiba.

La combinación de ezetimiba más una estatina produjo una reducción adicional del c-LDL en comparación con la estatina en monoterapia independientemente del tipo de estatina administrado. Dicha reducción osciló entre el 12 y el 14% (p < 0,01). El porcentaje de cambio de las concentraciones de cLDL con el tratamiento combinado de ezetimiba más estatina osciló entre -44 y -57% con simvastatina, -50 y -60% con atorvastatina, -34 y -41% con pravastatina y -33 y -45% con lovastatina. Las reducciones de cLDL obtenidas con 10 mg de ezetimiba más 10 mg de simvastatina o atorvastatina fueron semejantes a las obtenidas con 80 mg de estas estatinas en monote-

TABLA 3. Porcentaje de cambio de las variables lipídicas con el tratamiento combinado ezetimiba + estatina

Variable	Placebo	Ezetimiba	Estatinas	Ezetimiba + estatinas	p
Simvastatina ⁹⁹ (n)	70	61	263	274	
cLDL	-1,3	-18,1	-36,1	-49,9	< 0,01
cHDL	+0,9	+5,1	+6,9	+9,3	0,03
TG	+2,4	-8,3	-16,6	-24,1	< 0,01
Atorvastatina ¹⁰⁰ (n)	60	65	248	255	
cHDL	+5,9	-18,4	-42,4	-54,5	< 0,01
cLDL	+3,7	+4,2	+4,3	+7,3	< 0,01
TG	+4,4	-3,4	-21,5	-29,5	< 0,01
Pravastatina ¹⁰¹ (n)	65	64	205	204	
cLDL	+1,3	-18,7	-24,3	-37,7	< 0,01
cHDL	+1,9	+4	+6,7	+8,1	0,22
TG	+2	-2,1	-7,6	-17,6	< 0,01
Lovastatina ¹⁰² (n)	64	72	220	192	
cLDL	-0,03	-18,6	-24,7	-39	< 0,01
cHDL	-0,3	+3,5	+4	+8	< 0,01
TG	+4,2	-2,8	-11,2	-21,7	< 0,01

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

rapia.

En comparación con la estatina en monoterapia, la combinación de ezetimiba más estatina produjo también reducciones adicionales en las concentraciones de triglicéridos que fueron del 7,5, el 8, el 10 y el 10,5% para la simvastatina, la atorvastatina, la pravastatina y la lovastatina, respectivamente ($p < 0,01$). A excepción de la pravastatina, la combinación de ezetimiba con una estatina también produjo incrementos significativos en las concentraciones plasmáticas de cHDL en comparación con la estatina en monoterapia.

Un análisis combinado de estos 4 estudios ha evaluado la consistencia de los beneficios de ezetimiba sobre el perfil lipídico en distintos subgrupos de pacientes, encontrando que la combinación ezetimiba más estatina tiene efectos beneficiosos sobre el cLDL, colesterol total, triglicéridos y cHDL independientemente de la edad y el sexo y también en pacientes con diabetes mellitus o cardiopatía isquémica establecida¹⁰³.

Seguridad de la ezetimiba en combinación con estatinas

Los estudios que han comparado ezetimiba con estatinas o la combinación de ambos fármacos no han evidenciado diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos adversos entre los grupos de tratamiento. Los síntomas gastrointestinales han sido los más frecuentes, con una incidencia semejante en los pacientes tratados con placebo y en los tratados con ezetimiba más una estatina. No se ha objetivado ningún caso de rabdomiólisis en los ensayos clínicos hasta ahora realizados.

En el estudio publicado por Gagne et al⁹⁸ que ha incluido a 769 pacientes, 5 presentaron un incremento en la concentración de transaminasas, 4 pertenecían al grupo de 379 pacientes tratados con ezetimiba más estatina y 1 al grupo de 390 pacientes tratados con estatina más placebo. Este estudio sugiere que el trata-

miento combinado de ezetimiba y estatinas podría asociarse a una mayor incidencia de aumento de transaminasas que el tratamiento con estatinas en monoterapia. Sin embargo, estos datos deben ser confirmados en otros estudios con un mayor número de pacientes. En todos los casos, los pacientes permanecieron asintomáticos y las alteraciones bioquímicas se normalizaron tras suspender el tratamiento.

Ezetimiba en combinación con otros hipolipemiantes

Existen pocos estudios que hayan analizado la eficacia de la combinación de ezetimiba con otros agentes hipolipemiantes para modificar el perfil lipídico. Kosoglou et al¹⁰⁴ publicaron un ensayo clínico en el que se incluyeron 32 pacientes con hipercolesterolemia primaria que fueron aleatorizados a recibir: 10 mg de ezetimiba, 10 mg de ezetimiba más 200 mg de fenofibrato, 200 mg de fenofibrato o placebo. La duración del tratamiento fue sólo de 14 días. La coadministración de ezetimiba más fenofibrato produjo una reducción estadísticamente significativa de las concentraciones de cLDL (36,3%) en comparación con el placebo (10,1%), el fenofibrato en monoterapia (22,3%) y la ezetimiba en monoterapia (13,5%). El grupo de pacientes que recibió ezetimiba más fenofibrato presentó también la mayor reducción de triglicéridos plasmáticos (32,4%). Esta combinación fue bien tolerada y no se objetivaron diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los distintos grupos. Estos resultados habrán de ser confirmados en estudios con un mayor número de pacientes.

Estudios farmacocinéticos han demostrado que la administración simultánea de colestiramina con ezetimiba disminuye las concentraciones plasmáticas de la última⁸⁰. No existen datos clínicos sobre la eficacia de la combinación de ambos fármacos. La administración de los mismos en distintos momentos del día podría resolver el problema de la interacción

farmacocinética.

Utilidad en la práctica clínica

El perfil farmacocinético de la ezetimiba permite una buena adhesión de los pacientes al tratamiento, puesto que se administra en una dosis única diaria en cualquier momento del día y su biodisponibilidad no se ve alterada por la ingesta simultánea o no de alimentos. No precisa ajuste de tratamiento en pacientes de edad avanzada. Es un fármaco muy bien tolerado, con efectos secundarios escasos y que no precisa monitorización bioquímica cuando se administra en monoterapia.

En la práctica clínica la ezetimiba en monoterapia puede ser útil en pacientes con hipercolesterolemia que precisan reducciones modestas de las concentraciones de cLDL o bien en pacientes que no toleran otros agentes hipolipemiantes.

Sin embargo, probablemente el mayor beneficio de la ezetimiba lo constituya la posibilidad de utilizarlo en combinación con estatinas en pacientes que no toleran dosis altas de las mismas o bien que precisan reducciones adicionales de cLDL, a pesar de recibir ya dosis máximas. La ezetimiba en combinación con dosis bajas de estatinas permite descensos importantes del cLDL, de forma que la adición de 10 mg de ezetimiba a dosis bajas de estatinas es equivalente a doblar o triplicar la dosis de la estatina. La utilización de dosis bajas de estatinas minimiza el riesgo de aparición de efectos secundarios asociados a las mismas. Esta combinación puede, por tanto, aportar beneficios importantes en la práctica clínica al permitir que muchos pacientes de alto riesgo cardiovascular que no consiguen concentraciones de cLDL suficientemente bajas con las estatinas en monoterapia alcancen sus objetivos de control. Además, como se ha comentado en la introducción, la tendencia actual a establecer objetivos de cLDL cada vez más reducidos condicionará que un número de pacientes cada vez mayor precise tratamientos combinados. En este sentido los pacientes que más se pueden beneficiar son probablemente los pacientes de mayor riesgo cardiovascular, es decir, aquellos con enfermedad coronaria establecida y sus equivalentes, ya que éstos tienen los objetivos más estrictos de cLDL.

El efecto escaso y variable de la ezetimiba sobre los triglicéridos plasmáticos descarta un papel relevante de este fármaco en monoterapia en el tratamiento de la hipertrigliceridemia o la hiperlipemia mixta. Sin embargo, la combinación de ezetimiba más fibratos podría ser de utilidad en el tratamiento de la hiperlipemia mixta como lo demuestra el estudio publicado por Kosoglou et al¹⁰⁴. En este subgrupo de pacientes puede ser difícil alcanzar los objetivos de cLDL y triglicéridos plasmáticos simultáneamente. Los fibratos son los fármacos más eficaces para reducir las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, pero pueden producir incrementos de las de cLDL. Las estatinas,

especialmente a dosis altas, además de reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol pueden tener cierto efecto sobre las de triglicéridos, sin embargo a menudo son insuficientes para normalizar las concentraciones de estos últimos. La combinación de estatinas y fibratos, aunque eficaz, incrementa marcadamente el riesgo de miositis, por lo que en caso de utilizarla se recomienda emplear dosis bajas de estatinas. La combinación de ezetimiba con fibratos o con fibratos más estatinas podría constituir un tratamiento eficaz y seguro para los pacientes con hiperlipemia mixta de difícil control. Aunque el estudio de Kosoglou et al¹⁰⁴ es esperanzador en este sentido, es difícil extraer conclusiones del mismo dado el escaso número de pacientes incluido y la breve duración del tratamiento. Son, por tanto, necesarios más estudios que evalúen la eficacia y seguridad de estas y otras posibles combinaciones en el tratamiento de las diferentes formas clínicas de hiperlipemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 1986;256:2823-8.
2. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994;308:367-72.
3. Law MR, Wald NJ. An ecological study of serum cholesterol and ischaemic heart disease between 1950 and 1990. *Eur J Clin Nutr*. 1994;48:305-25.
4. Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000;284:311-8.
5. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423.
6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
7. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma levels on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 1998;97:1440-5.
8. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whytney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279: 1615-22.
10. Sacks FM, Moyé LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, et al. Relationship between plasma LDL concentrations

- during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events Trial. *Circulation*. 1998;97.
11. 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) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
12. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med*. 2000;160:459-67.
13. Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, Kramer JH. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med*. 2001;111:185-91.
14. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin *versus* simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998;81:582-7.
15. Thompson GR, O'Neill F, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J*. 2002;23:200-6.
16. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
17. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998-3007.
19. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
20. Grundy SM, Cleeman JI, Noel Bairey Merz C, Bryan Brewer H, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;13:227-39.
21. Bosner SM, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE Jr. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res*. 1999;40:302-8.
22. David QH, Wang MD. New concepts of mechanisms of intestinal cholesterol absorption. *Ann Hepatol*. 2003;2:113-21.
23. Ros E. Inhibición de la absorción intestinal del colesterol: nueva diana terapéutica en la reducción de la colesterolemia. *Clin Invest Arterioscl*. 2003;15:261-75.
24. Thurnhofer H, Hauser H. Uptake of cholesterol by small intestinal brush border membrane is protein-mediated. *Biochemistry*. 1990;29:2142-8.
25. Compassi S, Werder M, Boffelli D, Weber FE, Hauser H, Schulthess G. Cholesteryl ester absorption by small intestinal brush border membrane is protein-mediated. *Biochemistry*. 1995;34:16473-82.
26. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res*. 2002;41:457-500.
27. Piironen V, Lindsay DG, Miettinen TA, Toivo J, Lampi AM. Plant sterols: biosynthesis, biological function and their importance to human nutrition. *J Sci Food Agric*. 2000;80:939-66.
28. Schmitz G, Langmann T, Helmerl S. Role of ABCG1 and other ABCG family members in lipid metabolism. *J Lipid Res*. 2001;42:1513-20.
29. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*. 2000;290:1771-5.
30. Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, Shulenin S, Hidaka K, et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet*. 2001;27:79-83.
31. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, Von Bergmann K, Lutjohann D, Cohen JC, et al. Disruption of Abcg5 and Abcg8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:16237-42.
32. Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, Berge KE, Horton JD, Cohen JC, et al. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest*. 2002;110:671-80.
33. Yu L, York J, Von Bergmann K, Lutjohann D, Cohen JC, Hobbs HH. Stimulation of cholesterol excretion by the liver X receptor agonist requires ATP-binding cassette transporters G5 and G8. *J Biol Chem*. 2003;278:15565-70.
34. Graf GA, Li WP, Gerard RD, Gelissen I, White A, Cohen JC, et al. Coexpression of ATP-binding cassette proteins ABCG5 y ABCG8 permits their transport to the apical surface. *J Clin Invest*. 2002;110:659-69.
35. Duan L-P, Wang D-H. Sterols influence intestinal cholesterol absorption through mediating expression of the ileal ATP-binding cassette transporters G5 and G8 (ABCG5/G8). *Gastroenterology*. 2002;122:A403.
36. Morales VM, Wang D-H. Expression of intestinal ATP-binding cassette transporters G5 and G8 (ABCG5/G8) plays a major role in determining variations in cholesterol absorption efficiency in inbred mice. *Gastroenterology*. 2002;122:A58.
37. Joyce C, Skinner K, Anderson RA, Rudel LL. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase 2. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10:89-95.
38. Gordon DA. Recent advances in elucidating the role of the microsomal triglyceride transfer protein in apolipoprotein B lipoprotein assembly. *Curr Opin Lipidol*. 1997;8:131-7.
39. Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251:351-64.
40. Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251.
41. Pravastatin Multicenter Study Group II. Comparative efficacy and safety of pravastatin and cholestyramine alone and combined in patients with hypercholesterolemia. *Arch Intern Med*. 1993;153:1321-9.
42. Piironen V, Toivo J, Lampi AM. Natural sources of dietary plant sterols. *J Food Comp Anal*. 2000;13:619-24.
43. Phillips KM, Ruggio DM, Toivo JI, Swank MA, Simpkins AH. Free and esterified sterol composition of edible oils and fats. *J Food Comp Anal*. 2002;15:123-42.
44. Heinemann T, Axtmann G, Von Bergmann K. Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. *Eur J Clin Invest*. 1993;23:827-31.
45. Ostlund RE Jr, McGill JB, Zeng CM, Covey DF, Stearns J, Stenson WF, et al. Gastrointestinal absorption and plasma ki-

- netics of soy Delta(5)-phytosterols and phytosterols in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E911-6.
46. Koivisto PV, Miettinen TA. Plasma and biliary cholesterol related to steroid metabolism in familial hypercholesterolemia patients with and without ileal exclusion. *Clin Chim Acta.* 1988;174:197-205.
 47. Pollak O. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation.* 1953;7:702-6.
 48. Gylling H, Miettinen TA. LDL cholesterol lowering by bile acid malabsorption during inhibited synthesis and absorption of cholesterol in hypercholesterolemic coronary subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2002;12:19-23.
 49. Temme EHM, Van Hoydonck PGA, Schouten EG, Kesteloot H. Effects of a plant sterol-enriched spread on serum lipids and lipoproteins in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Acta Cardiol.* 2002;57:111-5.
 50. De Graaf J, De Sauvage Nolting PR, Van Dam M, Belsey EM, Kastelein JJ, Haydn Pritchard P, et al. Consumption of tall-oil derived phytosterols in a chocolate matrix significantly decreases plasma total and low-density lipoprotein-cholesterol levels. *Br J Nutr.* 2002;88:479-88.
 51. Vanstone CA, Raeini-Sarjaz M, Parsons WE, Jones PJ. Unesterified plant sterols and stanols lower LDL-cholesterol concentrations equivalently in hypercholesterolemic persons. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1272-8.
 52. Matvienko OA, Lewis DS, Swanson M, Arndt B, Rainwater DL, Stewart J, et al. A single daily dose of soybean phytosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:57-64.
 53. Mussner MJ, Parhofer KG, Von Bergmann K, Schwandt P, Broedl U, Otto C. Effects of phytosterol ester-enriched margarine on plasma lipoproteins in mild to moderate hypercholesterolemia are related to basal cholesterol and fat intake. *Metabolism.* 2002;51:189-94.
 54. Judd JT, Baer DJ, Chen SC, Clevidence BA, Muesing RA, Kramer M, et al. Plant sterol esters lower plasma lipids and most carotenoids in mildly hypercholesterolemic adults. *Lipids.* 2002;37:33-42.
 55. Mensink RP, Ebbing S, Lindhout M, Plat J, Van Heugten MM. Effects of plant stanol esters supplied in low-fat yoghurt on serum lipids and lipoproteins, non-cholesterol sterols and fat soluble antioxidant concentrations. *Atherosclerosis.* 2002;160:205-13.
 56. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanos FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:338-44.
 57. Raeini-Sarjaz M, Ntanos FY, Vanstone CA, Jones PJH. No changes in serum fat-soluble vitamin and carotenoid concentrations with the intake of plant sterol/stanol esters in the context of a controlled diet. *Metabolism.* 2002;51:652-6.
 58. Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney J. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:79-86.
 59. Tikkanen MJ, Hogstrom P, Tuomilehto J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Sundvall J, Karppanen H. Effect of a diet based on low-fat foods enriched with nonesterified plant sterols and mineral nutrients on serum cholesterol. *Am J Cardiol.* 2001;88:1157-62.
 60. Volpe R, Niittynen L, Korpela R, Sirtori C, Bucci A, Fraone N, et al. Effects of yoghurt enriched with plant sterols on serum lipids in patients with moderate hypercholesterolaemia. *Br J Nutr.* 2001;86:233-9.
 61. Neil HAW, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis.* 2001;156:329-37.
 62. Nestel P, Cehun M, Pomeroy S, Abbey M, Weldon G. Cholesterol-lowering effects of plant sterol esters and non-esterified stanols in margarine, butter and low-fat foods. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55:1084-90.
 63. Russell JC, Ewart HS, Kelly SE, Kralovec J, Wright JLC, Dolphin PJ. Improvement of vascular dysfunction and blood lipids of insulin resistant rats by a marine oil-based phytosterol compound. *Lipids.* 2002;37:147-52.
 64. Ewart HS, Cole LK, Kralovec J, Layton H, Curtis JM, Wright JLC, et al. Fish oil containing phytosterol esters alters blood lipid profiles and left ventricle generation of thromboxane A2 in adult guinea pigs. *J Nutr.* 2002;132:1149-52.
 65. Quílez J, García-Lorda P, Salas-Salvado J. Potential uses and benefits of phytosterols in diet: present situation and future directions. *Clin Nutr.* 2003;22:343-51.
 66. Hendriks HFJ, Weststrate JA, Van Vliet T, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:319-27.
 67. Weststrate JA, Meijer GW. Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total and LDL-cholesterol concentration in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:334-43.
 68. Suckling KE, Stange EF. Role of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase in cellular cholesterol metabolism. *J Lipid Res.* 1985;26:647-71.
 69. Sudhop T, Von Bergmann K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia. *Drugs.* 2002;62:2333-47.
 70. Insull W Jr, Koren M, Davignon J, Sprecher D, Schrott H, Keilson LM, et al. Efficacy and short-term safety of a new ACAT inhibitor, avasimibe, on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins, in patients with combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 2001;157:137-44.
 71. Raal FJ, Marais AD, Klepack E, Lovalvo J, McLain R, Heinonen T. Avasimibe, an ACAT inhibitor, enhances the lipid lowering effect of atorvastatin in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2003;171:273-9.
 72. Tardif JC, Gregoire J, Lesperance J, Lambert J, L'Allier PL, Rodes J, et al. Design features of the Avasimibe and Progression of coronary Lesions assessed by intravascular UltraSound (A-PLUS) clinical trial. *Am Heart J.* 2002;144:589-96.
 73. Gregg RE, Wetterau JR. The molecular basis of abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol.* 1994;5:81-6.
 74. Wetterau JR, Gregg RE, Harity TW, Arbeny C, Cap M, Connolly F, et al. An MTP inhibitor that normalizes atherogenic lipoprotein levels in WHHL rabbits. *Science.* 1998;282:751-4.
 75. Farnier M, Stein E, Megnien S. Efficacy and safety of implitapide, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with primary hypercholesterolemia. XIV International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism; New York; 2001.
 76. Von Bergmann K, Salen G, Lutjohann D, Musliner T, Musser B. Ezetimibe effectively reduces serum plant sterols in patients with sitosterolemia. *Atherosclerosis Suppl.* 2002;3:232.
 77. Ezzet F, Krishna G, Wexler DB, Statkevich P, Kosoglou T, Batra VK. A population pharmacokinetic model that describes multiple peaks due to enterohepatic recirculation of ezetimibe. *Clin Ther.* 2001;23:871-85.
 78. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther.* 2001;23:1209-30.
 79. Zacs A, Dodds DR. Enzymatic glucuronidation of a novel cholesterol absorption inhibitor SCH 58235. *Appl Biochem Biotechnol.* 1998;73:205-214.

80. Harris M, Davis W, Brown WV. Ezetimiba. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39:229-47.
81. Norata GD, Catapano AL. Lipid lowering activity of drugs affecting cholesterol absorption. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14:42-51.
82. Van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Alton KB, Sybertz EJ, et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol*. 2000;129:1748-54.
83. Simard C, Turgeon J. The pharmacokinetics of ezetimiba. *Can J Clin Pharmacol*. 2003;10 Suppl A:13A-20A.
84. Bauer KS, Kosoglou T, Statkevich P, Calzetta A, Maxwell SE, Patrick JE, et al. Ezetimiba does not affect the pharmacokinetics or pharmacodynamics of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:P5.
85. Keung AC, Kosoglou T, Statkevich P, Anderson L, Boutros T, Cutler DL, et al. Ezetimiba does not affect the pharmacokinetics of oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:P55.
86. Kosoglou T, Statkevich P, Reyderman L, Pember LJC, Maxwell SE, Courtney R, et al. Effects of selected drugs on exposure to ezetimiba [abstract]. *Eur Heart J*. 2003;24 Suppl:462.
87. Kosoglou T, Statkevich P, Bauer KS. Ezetimibe does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of digoxin. *AAPS Pharm Sci*. 2001;3.
88. Statkevich P, Reyderman L, Kosoglou T, Woloj M, Maxwell SE, Cutler DL, et al. Ezetimiba does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glipizide. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:P67.
89. Reyderman L, Kosoglou T, Statkevich P, Anderson L, Boutros T, Batra V, et al. No pharmacokinetic drug interaction between ezetimiba and lovastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:P66.
90. Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, Statkevich P, Yang B, Zhu Y, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimiba and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:309-19.
91. Kosoglou T, Seiberling M, Statkevich P, Cutler DL, Yang B, Anderson L, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimiba and atorvastatin. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37 Suppl A 2:229A.
92. Zhu Y, Statkevich P, Kosoglou T, Maxwell SE, Anderson L, Patrick JE, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between ezetimiba and atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:P68.
93. Reyderman L, Kosoglou T, Statkevich P, Pember L, Maxwell S, Batra V. Pharmacokinetics of ezetimiba in subjects with normal renal function or severe chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71:P27.
94. Knopp RH, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut AP, et al. Effect of ezetimiba on serum concentrations of lipid-soluble vitamins. *Atherosclerosis*. 2001;2:90.
95. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimiba in humans. *Circulation*. 2002;106:1943-8.
96. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimiba, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1092-7.
97. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimiba, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2003;24:729-41.
98. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Efficacy and safety of ezetimiba added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1084-91.
99. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimiba coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2125-34.
100. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimiba coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107:2409-15.
101. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimiba coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2003;24:717-28.
102. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimiba coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2003;91:418-24.
103. Lipka L, Melani L, LeBeaut A, Sun S, Suresh R, Veltri EESG. Consistency of LDL-C lowering effect across subgroups of ezetimiba co-administered with statins. *Eur Heart J*. 2002;23:19.
104. Kosoglou T, Guillaume M, Sun S. Pharmacodynamic interaction between fenofibrate and the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe. *Atherosclerosis*. 2001;2.