

# Nota Farmacológica

## Viejos temas, nuevas drogas, ¿cuándo usar Ezetimibe?

### INTRODUCCIÓN

Más de 12 millones de personas tienen enfermedad coronaria en los EEUU, siendo la hipercolesterolemia es un factor de riesgo coronario (FRC) mayor para su desarrollo y requiriendo tratamiento hipolipemiente en ese país<sup>1</sup>, si se siguieran las guías del National Cholesterol Education Program<sup>2</sup> (NCEP) más de 36 millones de personas. Muchos estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo han demostrado la utilidad de diferentes drogas, especialmente las estatinas en la disminución de la morbilidad cardiovascular en prevención primaria<sup>3,4,5,6,7</sup> y la morbimortalidad en prevención secundaria<sup>8,9,10,11,12</sup>. Sin embargo, sólo 39% de los pacientes con enfermedad coronaria establecida están recibiendo terapia con estatinas, llegando un porcentaje aún menor a los niveles meta de LDL<sup>13</sup> y siendo el temor por los efectos adversos una posible razón de este fenómeno.

El ezetimibe (EZE) fue aprobado por la FDA en octubre de 2002 y es el primero en su clase como inhibidor de la absorción de colesterol<sup>1,14</sup>. ¿Podría esta droga facilitar el tratamiento?

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe en forma selectiva y potente el transporte de colesterol en el ribete en cepillo de las células del intestino delgado bloqueando la absorción intestinal de colesterol de la dieta y de la bilis. De esta manera, menos colesterol llega al hígado, disminuyen sus reservas hepáticas y se produce un aumento de la depuración de colesterol de la sangre hacia el hígado a través del aumento de la expresión de receptores de LDL en las células hepáticas<sup>14,15</sup>. Cuando, a su vez, la síntesis de colesterol está inhibida por la acción de las estatinas este efecto de reducción de colesterol en la sangre es magnificado por un doble mecanismo: inhibición de la absorción y de la síntesis. Lo mismo ocurre con la administración combinada de secuestradores de ácidos biliares y estatinas<sup>14,1</sup>. El EZE no afecta la absorción de vitaminas liposolubles, triglicéridos (TG), ácidos grasos ni ácidos biliares<sup>1,14</sup>.

### EFFECTOS

Como monoterapia<sup>16</sup> disminuye el colesterol LDL en un 17%, con poco efecto sobre los triglicéridos y el colesterol HDL. Agregado a la terapia con estatinas<sup>21</sup>, reduce el LDL un 25%, los TG un 14% y aumenta HDL un 3% adicional.

### FARMACOCINÉTICA

Tiene un rápido inicio de acción, se metaboliza ampliamente a un conjugado glucurónico que tiene actividad. La máxima concentración del EZE y su metabolito se presenta al cabo de una a dos horas y está sujeto a reciclaje enterohepático. La vida media de eliminación de 22 horas permite una administración diaria y como no se modifica su absorción con las comidas, administrarlo en cualquier momento del día. No induce ni inhibe el sistema de citocromo P450, lo cual quizás tenga beneficio en disminuir el potencial de interacciones y efectos adversos<sup>1,14</sup>.

Grupos especiales: no se ha estudiado en menores de diez años, no es necesario ajustar la dosis en ancianos, insuficiencia renal e insuficiencia hepática leve. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave y en quienes usan fibratos<sup>14</sup>.

### ESTUDIOS CLÍNICOS SELECCIONADOS

#### Como monoterapia

Uno de los estudios publicados<sup>16</sup>, compara EZE con placebo en 892 pacientes con hipercolesterolemia primaria con un diseño doble ciego y aleatorizado. Luego de cuatro a ocho semanas de dieta estricta y placebo, los pacientes con LDL de 130 a 250mg/dL y TG mayor a 350mg/dL fueron aleatorizados a recibir 10mg de EZE o placebo cada mañana durante 12 semanas. EZE redujo el LDL un 16,9% y el placebo lo aumentó un 0,4% ( $p < 0,01$ ). La diferencia fue independiente de la edad, sexo, FRC, raza o perfil lipídico inicial. El efecto se comenzó a notar a las dos semanas y persistió durante todo el estudio. Comparado con placebo, 10mg de EZE produjeron un beneficio clínicamente significativo en otros parámetros como colesterol total, TG, apolipoproteína B, colesterol HDL, HDL<sup>3</sup> y LDL cal-

culada. La droga fue bien tolerada y no mostró diferencias con el placebo en los parámetros de seguridad.

#### Como terapia combinada

Varios estudios clínicos publicados controlados con placebo compararon los efectos de las estatinas solas en todas sus dosis o en combinación con EZE: atorvastatina<sup>17</sup>, pravastatina<sup>18</sup>, lovastatina<sup>19</sup> y simvastatina<sup>20</sup>. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con valores basales de LDL de 140 a 250mg/dL y TG menores a 350. Luego de 12 semanas en la fase de tratamiento activo, en todos los estudios se demostró una reducción incremental significativa de LDL (12 a 14%); TG (7,5 a 10%) y un aumento de HDL (2,4 a 3%) con todas las dosis de simvastatina y atorvastatina: 10, 20, 40 y 80mg y de prava y lovastatina 10, 20 y 40mg. La coadministración de estatina con EZE produjo cambios en: LDL (-33 a 60%), HDL (+5 a 11%), TG (-19 a 40%) en todas las dosis según la estatina dada. Globalmente, la adición de EZE a 10mg de estatina produjo un resultado equivalente al uso de 80mg de estatina como monoterapia (44 a 51% de reducción de LDL). Las estatinas mostraron su potencia conocida, de mayor a menor atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina y fluvastatina<sup>1</sup>.

En otro estudio se analizó el efecto de EZE en pacientes que ya estaban recibiendo estatinas<sup>21</sup>. Se analizaron 769 pacientes con hipercolesterolemia primaria que no lograron alcanzar la meta de LDL según el NCEP luego de seis semanas de tratamiento con estatinas. Se los aleatorizó a recibir placebo ( $n=390$ ) o 10mg de EZE por día ( $N=379$ ) y se observó un cambio significativo en la LDL (-25,1% con EZE, -3,7% con placebo,  $p < 0,001$ ); y también en los TG (-14% con EZE y -2,9% con placebo,  $p < 0,001$ ) y HDL (+2,7% con eze y 1% con placebo,  $p < 0,5$ ). El 71,5% de los pacientes con EZE más estatinas vs el 18,9% de los pacientes con placebo más estatinas habían logrado alcanzar la meta de LDL según el NCEP al final del estudio (odds ratio <sup>23,7</sup>;  $p < 0,001$ ).

También se han estudiado los efectos beneficiosos de EZE en el tratamiento de raras afecciones como la hipercolesterolemia y la sitosterolemia homocigota<sup>22,14</sup>.

### EFFECTOS ADVERSOS

En más del 2% de los pacientes y en mayor medida que en quienes recibieron placebo: dolor torácico, mareos, dolor abdominal, artralgias, fatiga, cefalea y diarrea. En junio de 2003 el laboratorio cambió el prospecto del medicamento para poner advertencia sobre la posible aparición de reacciones adversas de tipo alérgico, incluyendo angioedema y una enfermedad de la piel caracterizada por parches de edema de manos, pies, labios y párpados, que puede acompañarse de disnea y rash, ser fatal en algunos casos<sup>23,1</sup>.

Se observó en estudios clínicos con pacientes que recibieron EZE en combinación con estatinas una elevación significativa (por tres) de las enzimas hepáticas en el 1,3% de los pacientes y en el 0,4% en quienes recibieron estatinas como monodroga hipolipemiente. Elevaciones de CPK de más de cinco veces el valor normal se vio en menos del 1% de los pacientes<sup>1</sup>.

### INDICACIONES

La Food and Drug Administration (FDA) lo aprobó para el tratamiento de la hipercolesterolemia heterocigota (familiar y no familiar) como monoterapia adyuvante de la dieta o combinado con estatinas y para las formas más severas (hipercolesterolemia homocigota, sitosterolemia) sólo en combinación con otros tratamientos (atorvastatina o eféresis de LDL o ambas) para disminuir el colesterol total, LDL y apo B.

### POSOLOGÍA

Una dosis diaria de 10mg en cualquier momento del día, con o sin comida.

### CONCLUSIONES

El EZE comparado con placebo disminuye el LDL un 17% y combinado con estatinas, entre un 13 y un 25% adicional al efecto de la estatina en estudios a corto plazo (hasta 12 semanas). Modifica fa-

vorablemente o no modifica otros parámetros lipídicos como TG y HDL. Es una droga con un aceptable perfil de efectos adversos hasta la actualidad.

### Comentarios

Para incorporar una nueva droga a nuestro "vademécum personal" las primeras preguntas que nos hacemos se refieren a efectos farmacológicos y la eficacia. Una droga que no ha demostrado ser eficaz para un determinado problema no pasa la primera barrera y desde allí, todo lo que sigue es uso irracional.

Si la droga es eficaz, entonces nos preguntamos si los estudios que lo demuestran lo hicieron comparándola contra placebo o contra otras drogas ya probadas para el problema dado. En este caso varias drogas diferentes (resinas de intercambio iónico<sup>4</sup>, fibratos<sup>3, 4, 5, 6, 7</sup> y estatinas<sup>6, 7, 8, 9, 12</sup>) han demostrado su eficacia en prevención primaria<sup>3, 4, 5, 6, 7</sup> y secundaria<sup>8, 9, 10, 11, 12</sup>, no sólo para reducir los niveles de colesterol total sino para disminuir los eventos cardiovasculares.

Como monoterapia, Ezetimibe no ha sido comparada con otras drogas hipocolesterolemiantes. Tomando en cuenta cuánto son capaces las otras drogas de disminuir el colesterol LDL<sup>2</sup>, EZE no tendría razón de ser como monoterapia en tratamiento inicial.

Luego, quedaría comparar seguridad y costo. Nos debemos preguntar qué parámetro va a hacer que yo recete esta droga y no la alternativa previa ya conocida. ¿Qué sucede con la seguridad a largo plazo? Conocidos ejemplos son los fibratos y el aumento de mortalidad en prevención primaria<sup>23, 24</sup>, así como la cerivastatina y su retiro del mercado por el aumento de la mortalidad por rhabdomiólisis. Todo lo cual nos demuestra que éste no es un problema menor. Hasta el momento, luego de la evaluación de 1700 pacientes en monoterapia y 2300 en tratamiento combinado, no parece haber preocupación por posibles efectos indeseables graves<sup>1</sup> pero éstos suelen aparecer luego de un tiempo de la "salida al mercado", cuando aumenta el número de personas expuestas. Respecto del segundo punto, todavía no disponemos en la actualidad de estudios de costoefectivi-

dad, pero el precio unitario es por el momento claramente mayor<sup>1</sup>. Como terapia adyuvante al tratamiento con estatinas: éste parece ser el mayor beneficio en pacientes que no pueden tolerar dosis altas de estatinas o que no toleran la asociación con colestiramina o que no llegan a la meta deseada, si bien ningún estudio ha mostrado su beneficio y/o seguridad a largo plazo. Por otro lado, viejos<sup>8, 9</sup> y más recientes estudios<sup>26</sup> demuestran la utilidad de las estatinas en la disminución de eventos más allá de los niveles de colesterol total previo, pero aún no está claro cuál es la dosis a la cual esto ocurre<sup>27</sup>. Por lo tanto la terapia combinada de elección sigue siendo estatinas más colestiramina o niacina, o fibratos con precaución.

### Entonces...

¿Cuándo estaría indicado el uso de EZE?

Desde una perspectiva de uso racional de medicamentos, los criterios serían:

- Pacientes que no alcanzan las metas de LDL con simvastatina o atorvastatina (las más costo efectivas en Argentina) 40/80mg en combinación con colestiramina (único secuestrador de ácidos biliares en Argentina) en dosis toleradas de hasta 20g/día o con niacina o fibratos. En nuestro país la niacina no está disponible en preparados comerciales pero se puede prescribir en forma de receta magistral. Con los fibratos se debe tener la precaución de la toxicidad muscular y los efectos adversos graves.
- Si la simvastatina o la atorvastatina no pueden ser usadas (debido, por ejemplo a interacción del metabolismo CYP 3A4) o el paciente presenta intolerancia se debe usar la máxima dosis tolerada (80mg) de pravastatina o fluvastatina, con menos interacciones; o bien menores dosis en combinación con colestiramina o niacina antes de considerar el tratamiento con ezetimibe.
- Ya que no existe evidencia de beneficios en morbimortalidad cardiovascular y global y seguridad a largo plazo con ezetimibe, la monoterapia con esta droga sólo estaría indicada en pacientes incapaces de tolerar las otras opciones (estatinas, colestiramina, niacina y fibratos).

**Dra. Marcela Botargues** [ Unidad de Medicina Familiar del Hospital Italiano de Buenos Aires ]

### Referencias

1. Ryan C, Neal, MD; Peter H. Jones, MD. Lipid lowering: Can ezetimibe help close the treatment gap? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* September 2003; 70 (9): 777-83
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486-97. El reporte completo está disponible en la Web: [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov)
3. Frick MH, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
4. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.
5. John R. Downs, MD. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
6. Shepherd J, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
7. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, Mclnnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. 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 Apr 5;361(9364):1149-58.
8. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic 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. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Care Trial Investigators. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
10. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: *Lancet* 1994;344:1383-9.
11. Rubins HB, Robins, Sjet al, for the Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
12. Schwartz GG, Olsson AG et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with aggressive Cholesterol Lowering (Miracle) study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *Jama* 2001; 285: 1711-8.
13. Sueta CA, Choudhury M, Bocuzzi SJ, et al. Analysis of the degree of undertreatment of hyperlipidemia and congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am j Cardiol* 1999; 83:1303-1307
14. National PBM drug Monograph. Zetia. Ezetimibe.
15. Harold E. Bays MDa, Paul B. Moore MDb. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clinical Therapeutics* August 2001; 23, issue 8, Pages 1209-1230
16. Dujovne CA, Ettlinger MP, Mc Neer JF at all. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patient with primary hypercholesterolemia. *Am j Cardio* 2002; 90(10): 1092-7
17. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, Sun S, LeBeaut AP, Sager PT, Veltri EP; Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003 May 20;107(19):2409-15. Epub 2003 Apr 28. PMID: 12719279 [PubMed - indexed for MEDLINE]
18. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2003 Apr;24(8):717-28.
19. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, Suresh R, Mukhopadhyay P, Veltri EP; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2003 Feb 15;91(4):418-24.
20. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, Sun S, Veltri EP. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Dec 18;40(12):2125-34.
21. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, Cho M, Musliner TA, Gumbiner B; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002 Nov 15;90(10):1084-91.
22. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002 May 28;105(21):2469-75.
23. [www.injuryboard.com](http://www.injuryboard.com)
24. Muldoon, Matthew F. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990; 301: 309-14.
25. Rembold CM. Number needed to treat analysis of the prevention of myocardial infarction and death by antidiabetic therapy. *J Fam Pract* 1996; 42: 577-86.
26. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 6;360:7-22.
27. Statin's benefit for secondary prevention confirmed. What is the optimal dosing strategy? *Therapeutics letter* issue 49, July- September 2003.