

### ESTATINAS Y EZETIMIBA. EVIDENCIAS DE SU EFICACIA Y SU PAPEL EN LA TERAPÉUTICA



#### INTRODUCCIÓN

Las estatinas son inhibidores competitivos selectivos de la HMG-CoA reductasa hepática que reducen la síntesis de colesterol por parte del hígado, y con ello descienden los niveles plasmáticos de cLDL, pero también han demostrado disminuir la aparición de eventos cardiovasculares (CV) y mortalidad cardiovascular en prevención primaria<sup>1,2,3</sup> y en prevención secundaria<sup>1,4,5,6,7,8</sup>.

La ezetimiba posee la capacidad de reducir los niveles plasmáticos de colesterol, al inhibir su absorción a nivel intestinal, produciendo un descenso del transporte entero-hepático del colesterol. Pero ezetimiba en monoterapia disminuye solo un 17,7% el cLDL<sup>9</sup> y no ha demostrado hasta la fecha beneficio en prevención primaria ni secundaria<sup>10</sup>.

El uso combinado de estatinas y ezetimiba muestra reducciones adicionales de los niveles del cLDL frente a estatinas en monoterapia. Sin embargo, no hay que perder de vista el objetivo del tratamiento farmacológico de las dislipemias, que ha de ser el de disminuir y prevenir eventos CV y morbimortalidad, y no solo la disminución de las cifras de cLDL.

En los últimos 15 años se ha producido la salida al mercado de varias asociaciones de distintas estatinas con ezetimiba, por lo que consideramos importante revisar si aportan algún beneficio extra en el tratamiento de las dislipemias en prevención primaria y secundaria.

#### PREVENCIÓN PRIMARIA

Tanto la reciente Guía Europea para el manejo de la dislipemia<sup>11</sup>, como la NICE<sup>12</sup> recomiendan evaluar el RCV como paso previo a la administración de fármacos hipolipemiantes. En caso de estar indicado tratamiento farmacológico, después de la discusión con el paciente de los beneficios alcanzables con los cambios de estilo de vida y optimizando el manejo de todos los otros factores de riesgo cardiovascular, las estatinas son los fármacos de elección, ya que han demostrado su eficacia en prevención primaria en determinados pacientes. En caso de no poder ser utilizadas o no alcanzar los objetivos en prevención primaria, no recomiendan el uso de otros fármacos, ante la ausencia de ensayos bien diseñados que demuestren una mayor relación beneficio/riesgo.

Los resultados de los ensayos clínicos en los que se evalúa el uso combinado de simvastatina y ezetimiba, aunque muestran que dicha asociación consigue una disminución adicional de los niveles del cLDL, no prueban con calidad metodológica suficiente que esto suponga una reducción de la morbimortalidad asociada a la hipercolesterolemia.

El estudio ENHANCE<sup>13</sup> muestra que en pacientes con hipercolesterolemia familiar, la terapia combinada comparada con simvastatina, no solo no retrasa significativamente la progresión de la placa (cambio de grosor de la íntima-media en carótida), sino que es posible que la aumente (0,0058mm vs 0,0111mm; p=0,29), a pesar de que el nivel de cLDL y de la proteína C reactiva disminuyera un 16,5% y un 25,7% más que en el grupo de simvastatina (p<0,01).

El ensayo clínico SEAS<sup>14</sup> (simvastatina y ezetimiba en estenosis aórtica) que compara la combinación ezetimiba/simvastatina vs placebo. La combinación redujo el cLDL una media de 76 mg/dl. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en la variable principal "eventos

CV mayores" (333 vs 355; HR 0,96; IC 95% 0,83 a 1,12) ni tampoco en la variable secundaria de eventos por enfermedad valvular aórtica (308 vs 326; HR 0,97 IC 95% 0,83 a 1,14).

En el estudio SHARP<sup>15</sup>, realizado en pacientes con enfermedad renal crónica moderada a severa (estadios 3a-5), la doble terapia frente a placebo produjo una reducción del 17% en los principales eventos ateroscleróticos (RR 0,83, IC 95% 0,74 -0,94; p = 0,0021). No hubo significación estadística para infarto de miocardio no mortal o muerte por enfermedad coronaria en pacientes asignados a simvastatina más ezetimiba. El diseño de este estudio no tuvo en consideración conocer la eficacia de la ezetimiba al no comparar la doble terapia con la monoterapia con simvastatina para reducir significativamente el riesgo de acontecimientos vasculares importantes en pacientes con enfermedad renal crónica.

#### PREVENCIÓN SECUNDARIA

Recientemente se ha publicado el estudio IMPROVE-IT<sup>16</sup>, cuyo objetivo era evaluar el efecto de la asociación simvastatina/ezetimiba en comparación con simvastatina sola a dosis medias (40 mg), en pacientes estables que habían sufrido un síndrome coronario agudo (SCA) y cuyos niveles de cLDL < 125 mg/dl sin tratamiento hipolipemiente previo o < 100mg/dl si lo tenían previamente. Los diseñadores del estudio IMPROVE-IT reconocen que sus resultados son modestos. La asociación de ezetimiba y estatina a dosis estándar disminuye la incidencia de episodios CV (fundamentalmente IAM no mortales), sin impacto sobre la mortalidad (NNT=50 en 7 años). Hay que señalar que la atorvastatina a dosis de 80 mg/día en el estudio PROVE-IT<sup>17</sup> demostró disminuir los eventos CV y la mortalidad cardiovascular (NNT=26 en 2 años).

#### ASOCIACIONES ESTATINAS EZETIMIBA

Los estudios comentados previamente hacen referencia a la combinación simvastatina/ ezetimiba, ya que es la única con ensayos cuyo objetivo fue determinar la eficacia en la disminución de eventos CV y mortalidad.

Los ensayos con la combinación atorvastatina/ezetimiba se limitan a comparar los descensos de cLDL frente a monoterapia con estatinas:

Los estudios TEMPO<sup>18</sup>, EZ-PATH<sup>19</sup> y ZELTED<sup>20</sup> comparan en pacientes con hipercolesterolemia y alto riesgo de enfermedad CV la utilización de terapia combinada ezetimiba/atorvastatina versus atorvastatina en monoterapia. Los resultados obtenidos son similares, concluyendo que la combinación de los dos fármacos reduce las cifras de cLDL en mayor proporción.

Por último el estudio PRECISE-IVUS<sup>21</sup> con diseño de no inferioridad, mostró que la combinación ezetimiba/atorvastatina fue más eficaz que atorvastatina en monoterapia en la reducción de la placa de ateroma coronaria, variable subrogada de la cual se desconoce su relación con la reducción del riesgo CV.

En conclusión, la combinación ezetimiba/atorvastatina en los estudios clínicos realizados hasta la fecha, ha demostrado reducción de los niveles de cLDL en población de alto riesgo CV. Sin embargo, no se ha evaluado el efecto de dicha combinación en morbimortalidad CV. Por tanto, no supondría un avance con respecto a las recomendaciones actuales de tratamiento de las dislipemias en prevención secundaria.

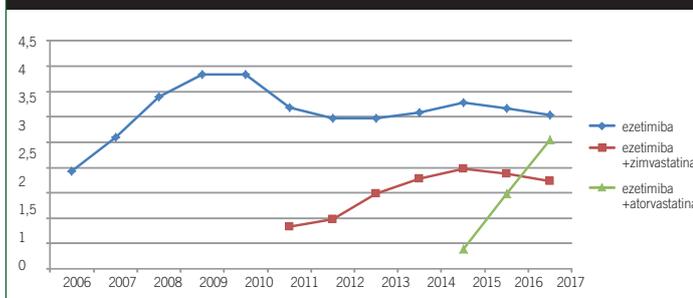
## SEGURIDAD

La ezetimiba se puede administrar en combinación con cualquier dosis de estatina. No se han comunicado efectos secundarios graves, siendo los más frecuentemente observados la elevación moderada de las enzimas hepáticas y el dolor muscular. Se recomienda la realización de pruebas de función hepática al inicio del tratamiento, así como monitorizar los niveles de transaminasas de forma periódica durante el primer año, retirando el fármaco si se produce una elevación enzimática 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por un nivel de la creatinina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el LSN, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente tanto de ezetimiba como de estatinas.

## RECOMENDACIONES DE USO

A pesar de la incertidumbre sobre el valor clínico de este fármaco, sin una evidencia que indique mejora de los resultados asociados a su uso, los datos de consumo en DHD en el Servicio Canario de Salud<sup>22</sup> no hacen más que aumentar en los últimos años (Figura 1).

**Figura 1.** Datos de consumo en DHD de ezetimiba y ezetimiba/estatinas en el SCS 2006-2017



Las últimas Guías Europeas para el manejo de las dislipemias<sup>11</sup> postulan que en primer lugar se determine el riesgo CV como punto de partida para el tratamiento del paciente. En función del riesgo obtenido, se realizará el abordaje terapéutico, que debe incluir tanto modificaciones en el estilo

de vida y el manejo óptimo de los otros factores de riesgo cardiovascular, como en los casos en los que esté indicado, tratamiento farmacológico, siendo las estatinas en monoterapia el fármaco de elección.

En **PREVENCIÓN PRIMARIA** cuando esté indicado el tratamiento farmacológico, se debería iniciar con estatinas, siendo la de elección en nuestra CCAA la simvastatina por su mejor relación coste/beneficio. Si no se lograra el objetivo marcado, se valorará aumentar la dosis o cambiar a una estatina de mayor intensidad (atorvastatina).

En **PREVENCIÓN SECUNDARIA** se deben pautar estatinas a dosis altas de inicio, y en caso de no lograr el objetivo de reducción planteado, puede considerarse asociar ezetimiba. También podría considerarse esta asociación en el caso de que la dosis máxima de estatinas no sea tolerada por el paciente, o en pacientes con intolerancia o contraindicaciones a dichos fármacos en la línea de las recomendaciones de la NICE<sup>23</sup>.

En las Tablas 1 y 2 se incluyen las estatinas (en negrita) de elección en nuestra CCAA y su coste

**Tabla 1.** % Reducción del cLDL según estatina y dosis

Dosis (mg)	10	20	40	80
<b>Simvastatina</b>	<b>27%(1)</b>	<b>32% (2)</b>	<b>37% (2)</b>	<b>42% (3,4)</b>
Atorvastatina	37% (2)	43% (3)	<b>49% (3)</b>	<b>55% (3)</b>

(1) 20-30% baja intensidad; (2) 31-40% media intensidad; (3) >40% alta intensidad; (4) Incremento del riesgo de miopatía

**Tabla 2.** % Coste en € estatinas según dosis en mg (envase de 28)

Dosis (mg)	10	20	40	80
<b>Simvastatina</b>	<b>0,95</b>	<b>1,58</b>	<b>4,34</b>	*
<b>Atorvastatina</b>		9,21	<b>18,42</b>	<b>36,84</b>
Simvastatina+Ezetimiba		54,53	54,53	
Atorvastatina+Ezetimiba		61,85	71,19	89,87
Ezetimiba	51,41**			

\*Riesgo de miopatía; \*\*Genérico pendientes de alta 29,66 €

## BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio HPS – Simvastatina. 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;360:109-13
2. Estudio WOSCOPS. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med* 1995;333:1301-7
3. Estudio HOPE-3. HOPE-3 Investigators. Lonn E, Bosch J, Pogue J, Avezum A, Chazova I, Dans A et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) *Can J Cardiol.* 2016;32:311-8
4. Estudio 4S. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 334: 1383-1389
5. Estudio LIPID. 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
6. Estudio PROSPER. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30.
7. Estudio CARE. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med* 1996;335:1001-9
8. Estudio TNT. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-35
9. Knopp et al. *Int J Clin Pract* 2003; 57:363-8
10. Ezetimiba. Ficha Noved Ter 2004
11. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias
12. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-pdf-243786637>
13. Estudio ENHANCE. Kastelein J, Akdim F, Stroes E, Zwindersn AH, Bots ML, Stalenhoef A, et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431-1443
14. Estudio SEAS. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1343-1356
15. Estudio SHARP. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson Ch, et al. The effects of Lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2181-92
16. Estudio IMPROVE-IT. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397
17. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350
18. Estudio TEMPO. Conard S. Et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Added on to Atorvastatin (20 mg) Versus Up-titration of Atorvastatin (to 40 mg) in Hypercholesterolemic Patients at Moderately High Risk for Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 2008;102:1489-1494
19. Estudio EZ-PATH. Lawrence A, Leiter et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Added on to Atorvastatin (40 mg) Compared With Up-titration of Atorvastatin (to 80 mg) in Hypercholesterolemic Patients at High Risk of Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 2008; 102:1495-1501
20. Estudio ZELTED. Franklin Zieve, et AL. Safety and Efficacy of Ezetimibe Added to Atorvastatin Versus Up Titration of Atorvastatin to 40 mg in Patients >65 Years of Age (from the ZETia in the ELDERly [ZETELD] Study). *Am J Cardiol* 2010;105:656-663
21. Estudio PRECISE-IVUS. Tsujita K et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention. The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(5):495-507
22. Base de datos FarmaCanarias
23. Guía NICE Lipid-modifying drugs. Key therapeutic topic. Published: 15 January 2015. Last updated: January 2017 [nice.org.uk/guidance/kt3](https://www.nice.org.uk/guidance/kt3)

**AUTORES:** María Altabás Betancor, Jose Alberto Aguiar Bautista, Mari Carmen Álamo Martell, Mercedes Plasencia Núñez, Erika Montes Gómez.

**Edita:** Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. **ISSN:** 1889-0989.  
**Depósito Legal:** GC 1103-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>.



**Comité Editorial:** **Presidente:** Alberto Talavera Déniz (Jefe de Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).  
**Vocales:** Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación), Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica), María Altabás Betancor (Médico de Familia), Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica), Elena López Muñoz (Farmacéutica), Ángela Martín Morales (Farmacéutica), M<sup>o</sup> Eulidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica), Tatiana Betancort García (Farmacéutica).  
**Coordinadora:** Erika Montes Gómez (Médico de Familia).