

Beneficios de la terapia combinada en la hiperlipemia

Luis Rodríguez Padial, Juan Alcalá López y Elena Refoyo Salicio

Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

A pesar de la importancia pronóstica de alcanzar los objetivos terapéuticos en los valores de colesterol, la mayoría de los pacientes hipercolesterolémicos no los alcanzan. Esto es debido en parte a la progresiva pérdida de eficacia de las estatinas en dosis elevadas. La ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol que ha demostrado su eficacia y buena tolerancia clínica en varios estudios en los que se ha utilizado en asociación con diversas estatinas. Con ello, permite alcanzar los objetivos terapéuticos deseables en un mayor número de pacientes.

Palabras clave: *Hipercolesterolemia. Fármacos. Ezetimiba.*

Benefits of Combination Therapy for Hyperlipemia

Although it is very important for prognosis that therapy results in the attainment of target cholesterol levels, most patients with hypercholesterolemia do not achieve them. This is partly because statins progressively become less effective as the dose increases. Ezetimibe is a selective cholesterol absorption inhibitor that has been shown to be effective and well-tolerated in several clinical trials in which it was used in combination with various statins. Co-administration of ezetimibe with a statin enables therapeutic targets to be met in a greater proportion of patients.

Key words: *Hypercholesterolemia. Drugs. Ezetimibe.*

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios han demostrado la eficacia de las estatinas en la reducción del colesterol y en la disminución de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria^{1,2}. Por ello, las estatinas son los fármacos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia³. Además, recientemente, numerosos estudios realizados con estatinas en dosis elevadas han demostrado que en pacientes con elevado riesgo cardiovascular deben reducirse los valores terapéuticos objetivo del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) muy por debajo del objetivo actual de 100 mg/dl, dado que hay una disminución significativa adicional de la morbilidad cardiovascular y se ha observado regresión de la aterosclerosis cuando el cLDL se aproxima a 70 mg/dl⁴.

Aunque muchos pacientes pueden alcanzar estos objetivos terapéuticos tan estrictos con el tratamiento con estatinas en dosis elevadas, lo cierto es que hay un número significativo de ellos que no los consiguen⁵⁻⁷. En estos casos es útil la asociación de las estatinas con

otros fármacos hipolipemiantes que tengan un mecanismo de acción complementario y potencien su efecto sobre el cLDL. Las resinas, la niacina y los fibratos han sido los fármacos que clásicamente se han asociado con las estatinas para incrementar su eficacia sobre los valores del colesterol. No obstante, suelen presentar efectos secundarios con frecuencia, lo que dificulta que se alcancen las dosis necesarias para la obtención de los objetivos terapéuticos en pacientes de alto riesgo⁸. Por ello, la reciente introducción de un nuevo fármaco que actúa inhibiendo la absorción del colesterol de forma selectiva, como la ezetimiba⁹, ha reforzado nuestras posibilidades terapéuticas en los pacientes con hipercolesterolemia¹⁰.

A continuación revisaremos la experiencia clínica disponible sobre el uso de ezetimiba en asociación con las estatinas.

BASES DEL TRATAMIENTO COMBINADO

El uso asociado de ezetimiba y estatinas se basa en el distinto y complementario mecanismo de acción de ambos fármacos. Mientras que las estatinas inhiben la enzima hidroximetilglutaril-CoA reductasa que limita la velocidad de síntesis del colesterol, la ezetimiba inhibe de forma selectiva la absorción intestinal del colesterol. Cuando se bloquea la síntesis de colesterol

Correspondencia: Dr. L. Rodríguez Padial.
Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud.
Avda. Barber, 30. 45005 Toledo. España.
Correo electrónico: lrodriguez@sescam.org

TABLA 1. Posibles indicaciones de la ezetimiba

Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota o heterocigota
Pacientes de alto riesgo cardiovascular que no alcancen objetivos terapéuticos con el tratamiento de estatinas en monoterapia
Pacientes con intolerancia a estatinas o que no toleren dosis altas de éstas (por elevación de transaminasas o creatinincinasa en dosis altas en las que éstas se normalicen en dosis bajas)

mediante estatinas, el organismo tiende a compensar este déficit de colesterol incrementando su absorción, por lo que la asociación de ezetimiba a un tratamiento previo con estatinas tiende a evitar esta compensación y produce una reducción adicional y sinérgica del colesterol¹¹.

Diversos estudios han demostrado que la ezetimiba no produce una modificación significativa de la farmacocinética ni de la farmacodinámica de las distintas estatinas¹²⁻¹⁴, lo que justifica el uso de ambos fármacos en combinación para conseguir una mayor reducción del colesterol.

INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO COMBINADO

El tratamiento combinado de estatinas con ezetimiba está indicado en todas aquellas situaciones clínicas en las que las estatinas, como fármaco de elección, no sean capaces de conseguir los objetivos terapéuticos necesarios en cada caso, bien sea por tener el paciente concentraciones basales de colesterol muy elevadas, por presentar disminución de la respuesta a las estatinas al incrementar la dosis de éstas, o, en menor medida, por la aparición de efectos secundarios con las estatinas al incrementar la dosis (tabla 1)¹⁵.

Numerosos estudios indican que los pacientes con riesgo cardiovascular elevado no están adecuadamente controlados; en algunos casos esto es debido a que no reciben la dosis adecuada de estatinas y en otros a que, a pesar de ello, no se alcanzan los objetivos terapéuticos indicados en cada caso⁵⁻⁷. Las distintas estatinas tienen capacidad variable para conseguir los valores de colesterol deseados, pero con cualquiera de ellas es difícil alcanzar los objetivos terapéuticos necesarios en los pacientes de alto riesgo¹⁶. En el estudio EuroAspire II, que incluye datos de 15 países europeos, se observó que sólo el 43% de los enfermos recibe tratamiento con estatinas tras un ingreso por un problema relacionado con enfermedad coronaria; además, de los que reciben tratamiento, sólo el 51% alcanza el modesto objetivo de un colesterol total < 200 mg/dl⁵. En España se ha observado una mejoría progresiva en el número de pacientes con enfermedad coronaria tratados con estatinas, aunque aún no se alcanzan objetivos te-

rapéuticos en la mayoría de ellos¹⁷. La ezetimiba es un fármaco útil para asociar con las estatinas con la intención de alcanzar los objetivos terapéuticos deseados en un elevado número de pacientes¹⁸. Esto es especialmente relevante si tenemos en cuenta que los objetivos terapéuticos en los pacientes de alto riesgo se han reducido últimamente a concentraciones < 70 mg/dl^{4,19} lo que, obviamente, dificulta su consecución.

La hipercolesterolemia familiar homocigótica o heterocigótica se manifiesta como una elevación importante del colesterol total y cLDL, y conlleva un elevado riesgo cardiovascular; por ello, estos pacientes deben ser tratados con estatinas de forma agresiva aunque su riesgo global no sea elevado según las tablas de riesgo cardiovascular, dado que éstas no contemplan a este tipo de pacientes²⁰. En consecuencia, la ezetimiba debe asociarse con las estatinas en altas dosis para alcanzar el objetivo terapéutico necesario en cada caso.

Se sabe que las estatinas reducen el cLDL en un 30-63%, aunque la respuesta depende del tipo de estatina y de la dosis utilizada^{21,22}, y en menor medida de la variabilidad genética de los individuos²³. Hay numerosas estatinas que están comercializadas en un rango muy diverso de dosis. No obstante, la mayor eficacia en la reducción del colesterol se consigue en las dosis menores, sin que incrementos sucesivos de las dosis se acompañen de reducciones proporcionalmente crecientes del colesterol total ni del cLDL⁷. Se ha comprobado que doblar la dosis de cualquier estatina produce una reducción adicional del colesterol de un 6%, lo que se ha denominado «la regla del 6»²⁴. Así, el incremento de una dosis inicial de atorvastatina de 10 mg a una dosis de 80 mg sólo producirá una reducción adicional del colesterol del 18% (incremento de 10 a 20, de 20 a 40 y de 40 a 80 mg, con un 6% de reducción del colesterol con cada incremento de la dosis). Obviamente, este fenómeno reduce la eficacia del incremento de la dosis de estatinas en la consecución de los objetivos terapéuticos necesarios en cada caso, y muy especialmente en los pacientes de alto riesgo. La asociación de ezetimiba a una dosis baja de estatinas produce una reducción similar a multiplicar por tres o cuatro veces (6% x 3) la dosis baja de estatinas, con lo que se alcanzarían los mismos valores de colesterol que con las dosis altas de estatinas²⁴.

Aunque las estatinas son mucho mejor toleradas que el resto de los fármacos hipolipemiantes clásicos, lo cierto es que tienen algunos efectos secundarios hepáticos (0,5-3%) y musculares, entre los que destaca la rabdomiólisis, que suele ocurrir en menos del 0,1% de los casos. Estos efectos secundarios, aunque raros, son dependientes de la dosis²⁵, lo que puede dificultar en algunos casos alcanzar la dosis de estatinas que se ha mostrado eficaz en los estudios y que podría haber permitido alcanzar los objetivos terapéuticos necesarios.

EXPERIENCIA CLÍNICA CON EL TRATAMIENTO COMBINADO

En estudios experimentales realizados en animales se ha comprobado que la asociación de ezetimiba con estatinas produce una reducción sinérgica del colesterol total a las pocas semanas de tratamiento²⁶. Además de este y otros datos experimentales, hay numerosos estudios realizados en pacientes tratados con estatinas en los que la ezetimiba ha sido eficaz para reducir el colesterol total y el cLDL de forma adicional. En algunos casos se ha utilizado el tratamiento con estatinas y ezetimiba asociadas desde el principio y en otros se ha iniciado un tratamiento con estatinas y, tras comprobar que no se han conseguido objetivos terapéuticos, se ha añadido ezetimiba.

COADMINISTRACIÓN DE EZETIMIBA Y ESTATINAS DESDE EL INICIO DEL TRATAMIENTO

Se han realizado diversos estudios dirigidos a evaluar la eficacia y la seguridad de la ezetimiba asociada con diversas estatinas desde el principio, con un seguimiento de 12 semanas (tabla 2). El diseño de estos estudios es muy similar y conlleva la aleatorización de los pacientes para recibir tratamiento con placebo, ezetimiba (10 mg) o diversas dosis de estatinas solas o asociadas con ezetimiba. Al final del seguimiento se ha estudiado la eficacia adicional de ezetimiba en la reducción del colesterol y en la modificación de los triglicéridos y del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

Davidson et al²⁷ incluyeron a 668 pacientes con hipercolesterolemia primaria, cuyos valores de cLDL estaban entre 145 y 250 mg/dl y cuyos valores de triglicéridos eran < 350 mg/dl. Tras la instauración de una dieta, un período de lavado y un tratamiento de 4 semanas con placebo, los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con diversas dosis de simvastatina (10, 20, 40 y 80 mg), a tratamiento con ezetimiba (10 mg) o a la combinación de ambos. Tras un seguimiento de 12 semanas se confirmó que la adición de ezetimiba a las diversas dosis de simvastatina produjo una mayor reducción del cLDL (el 44-57% en la asociación frente al 27-44% con la simvastatina aislada; $p < 0,001$), un mayor aumento del cHDL (el 8-11% en la asociación; un 2,4% de incremento adicional) y una mayor reducción de los triglicéridos (el 20-28% en la asociación; un 8% de reducción adicional) que la simvastatina aislada, con perfecta tolerancia.

Ballantyne et al²⁸ han estudiado a 628 pacientes con cLDL entre 145 y 250 mg/dl y triglicéridos ≤ 350 mg/dl, que fueron aleatorizados para recibir tratamiento durante 12 semanas con placebo, 10 mg de ezetimiba, atorvastatina (10, 20 o 40 mg) o 10 mg de ezetimiba añadidos a las distintas dosis de atorvastatina. Al

final del seguimiento, la coadministración de ezetimiba produjo una reducción adicional del 12% en el cLDL, del 8% en los triglicéridos y un incremento adicional del 3% en el cHDL al comparar con todas las dosis de atorvastatina agrupadas. La asociación de ezetimiba con atorvastatina produjo una reducción del cLDL del 50-60%, una reducción de los triglicéridos del 30-40% y un aumento de cHDL del 5-9%, dependiendo de la dosis de atorvastatina utilizada. La asociación de ezetimiba a la dosis más baja de atorvastatina (10 mg) produjo una reducción del colesterol (50%) similar a la hallada con la dosis alta de atorvastatina (80 mg) (51%). La asociación de ezetimiba con atorvastatina tuvo una buena tolerancia, con un perfil de efectos secundarios similar a la ezetimiba sola o al placebo.

Kerzner et al²⁹ incluyeron a 548 pacientes con cLDL ≥ 145 mg/dl, colesterol total ≥ 250 mg/dl y triglicéridos ≤ 350 mg/dl, que fueron aleatorizados para recibir tratamiento durante 12 semanas con placebo, 10 mg de ezetimiba, lovastatina (10, 20 o 40 mg) o 10 mg de ezetimiba añadidos a las distintas dosis de lovastatina. Al final del seguimiento, la coadministración de ezetimiba produjo una reducción adicional del 14% en el cLDL, del 10% en los triglicéridos y un incremento adicional del 5% en el cHDL al comparar con todos los datos de lovastatina agrupados. La asociación de ezetimiba a la dosis más baja de lovastatina (10 mg) produjo una reducción del colesterol similar a la hallada con la dosis alta de lovastatina (40 mg) en todos los rangos del colesterol. La asociación de ezetimiba con lovastatina tuvo una buena tolerancia, con un perfil de efectos secundarios similar a la ezetimiba sola o al placebo.

Melani et al³⁰ han estudiado la asociación de ezetimiba a tratamiento con pravastatina en un estudio en el que se incluyó a 538 pacientes con hipercolesterolemia primaria (cLDL entre 150 y 260 mg/dl y triglicéridos < 350 mg/dl) que fueron aleatorizados para un tratamiento de 12 semanas de ezetimiba (10 mg), diversas dosis de pravastatina (10, 20 y 40 mg) y la asociación de ambas. La combinación de ambos fármacos fue más eficaz que la pravastatina a cualquier dosis (el 34 frente al 20%; el 38 frente al 24%; el 41 frente al 29%; $p < 0,001$). La terapia combinada redujo también de forma más marcada los triglicéridos y aumentó el cHDL, y la ezetimiba fue bien tolerada, tanto en monoterapia como en combinación.

Goldberg et al³¹ han estudiado a 887 pacientes con hipercolesterolemia (cLDL entre 145 y 250 mg/dl y triglicéridos ≤ 350 mg/dl) que fueron incluidos en un estudio controlado por placebo. Los pacientes fueron aleatorizados a 10 grupos de tratamiento (placebo, ezetimiba 10 mg, simvastatina 10, 20, 40 y 80 mg, y ezetimiba asociada con las dosis indicadas de simvastatina). Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas, al final de las cuales pudo observarse que la asociación de ezetimiba con la estatina fue significativamente más potente ($p < 0,01$) que la estatina en la reducción

TABLA 2. Resumen de los estudios de administración de ezetimiba con estatina desde el inicio de la terapia

Estudio, año y referencia bibliográfica	Pacientes	Fármacos	Resultados
Davidson et al, 2002 ²⁷	668. Hipercolesterolemia primaria (cLDL 145-240 mg/dl; TG < 350 mg/dl)	Ezetimiba 10 mg más simvastatina 10, 20, 40, 80 mg/día frente a placebo más simvastatina 10, 20, 40, 80 mg/día	La asociación con ezetimiba fue superior a simvastatina en todas las dosis en la reducción del cLDL (44-57 frente al 27-44%; p < 0,001), un mayor aumento del cHDL (8-11%) y una mayor reducción de los triglicéridos (20-28% en la asociación)
Ballantyne et al, 2003 ²⁸	628. Hipercolesterolemia primaria (cLDL 145-240 mg/dl; TG < 350 mg/dl)	Ezetimiba 10 mg más atorvastatina 10, 20, 40, 80 mg/día frente a placebo más atorvastatina 10, 20, 40, 80 mg/día	La asociación con ezetimiba fue superior a atorvastatina en todas las dosis en la reducción del cLDL (el 53-61 frente al 37-54%; p < 0,001), un mayor aumento del cHDL y una mayor reducción de los triglicéridos
Melani et al, 2003 ³⁰	538. Hipercolesterolemia primaria (cLDL 145-240 mg/dl; TG < 350 mg/dl)	Ezetimiba 10 mg más pravastatina 10, 20, 40 mg/día frente a placebo más pravastatina 10, 20, 40 mg/día	La asociación con ezetimiba fue superior a lovastatina en todas las dosis en la reducción del cLDL (el 34-41 frente al 20-29%; p < 0,001), un mayor aumento del cHDL y una mayor reducción de los triglicéridos
Kerzner et al, 2003 ²⁹	548. Hipercolesterolemia primaria (cLDL 145-240 mg/dl; TG < 350 mg/dl)	Ezetimiba 10 mg más lovastatina 10, 20, 40 mg/día frente a placebo más lovastatina 10, 20, 40 mg/día	La asociación con ezetimiba fue superior a lovastatina en todas las dosis en la reducción del cLDL (el 34-46 frente al 20-31%; p < 0,001), un mayor aumento del cHDL y una mayor reducción de los triglicéridos
Feldman et al, 2004 ³⁹	710. Hipercolesterolemia primaria (cLDL ≥ 130 mg/dl con enfermedad coronaria o equivalente de enfermedad coronaria)	Ezetimiba 10 mg más simvastatina 10, 20, 40 mg/día frente a simvastatina 20 mg/día. En todos los grupos, la estatina se incrementaba si los pacientes no alcanzaban el objetivo (máximo 80 mg)	A las 5 semanas, el 75, 83 y 87% de los pacientes que reciben ezetimiba más simvastatina 10, 20 y 40 mg tenían un cLDL < 100 mg/dl frente al 46% con simvastatina en monoterapia (p < 0,01). El 68% de los pacientes con monoterapia de estatina requirieron incremento de la dosis frente al 33, 22 y 12% en pacientes con ezetimiba y simvastatina 10, 20 y 40 mg, respectivamente
Goldberg et al, 2004 ³¹	887. Hipercolesterolemia primaria (cLDL de 145-250 mg/dl y triglicéridos < 350 mg/dl)	Ezetimiba 10 mg más simvastatina 10, 20, 40, 80 mg/día frente a placebo más simvastatina 10, 20, 40, 80 mg/día frente a placebo	Ezetimiba más simvastatina fue significativamente más potente (p < 0,01) que la estatina en la reducción del colesterol en todos los pacientes agrupados y cada uno de los grupos de tratamiento. La asociación de ezetimiba a 10 mg de simvastatina fue igual de eficaz en la reducción del colesterol que el uso de 80 mg de simvastatina. La ezetimiba también produjo una reducción significativa de los triglicéridos del colesterol no-HDL y de la apolipoproteína B
Kosoglou et al, 2004 ¹²	40. Hipercolesterolemia primaria (cLDL ≥ 130 mg/dl)	Ezetimiba 10 mg más rosuvastatina 10 mg/día frente a rosuvastatina 10 mg/día más placebo o doble placebo	Todos los tratamientos activos produjeron reducción del colesterol a los 14 días. La asociación de ezetimiba y rosuvastatina produjo una reducción del colesterol superior que cualquiera de ellos de forma aislada (p < 0,01) y una reducción significativa (-16,4%) con respecto a rosuvastatina sola

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos. Modificada de Mikhailidis et al¹⁵.

del colesterol en todos los pacientes agrupados y en cada uno de los grupos de tratamiento de forma individual. De igual forma, la asociación de ezetimiba con 10 mg de simvastatina fue igual de eficaz en la reducción del colesterol que el uso de 80 mg de simvastatina. También alcanzaron con mayor frecuencia el objetivo terapéutico los pacientes tratados con ezetimiba que los que sólo recibieron tratamiento con simvastatina. La ezetimiba también produjo una reducción significativa de los triglicéridos, el colesterol no HDL y la apolipoproteína B. Ezetimiba también fue bien tolerada en este estudio, con un perfil de efectos secundarios similar a placebo. Recientemente se ha comunicado que el tratamiento a 1 año con ezetimiba asociada con simvastatina ha demostrado ser más eficaz que la simvastatina de forma aislada en la reducción del colesterol y es un fármaco bien tolerado³².

Ballantyne et al³³ han comparado la eficacia y la seguridad de la asociación de ezetimiba y simvastatina con distintas dosis de atorvastatina en monoterapia. Se incluyó a 788 pacientes que fueron aleatorizados a distintos grupos que incluían asociación de 10 mg/día de ezetimiba a simvastatina en dosis crecientes (de 10 a 80 mg/día), o a monoterapia con atorvastatina en dosis también crecientes (de 10 a 80 mg/día). Al final del estudio, la asociación de ezetimiba y 80 mg de simvastatina fue más eficaz que los 80 mg de atorvastatina en la reducción del cLDL (-59,4 frente a 52,5%; $p < 0,001$) y en el aumento del cHDL (+12,3 frente a +6,5%; $p < 0,001$). Todos los tratamientos empleados en este estudio fueron bien tolerados. En un estudio a largo plazo, 248 pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con atorvastatina más placebo o a atorvastatina más ezetimiba durante un año; al final del período de seguimiento se mantuvieron los beneficios obtenidos en el perfil lipídico a las 6 semanas de tratamiento y los objetivos terapéuticos fueron alcanzados con mayor frecuencia por los pacientes tratados con ezetimiba (el 91 frente al 78%; $p = 0,02$)³⁴.

Se ha comprobado que la asociación de ezetimiba a 20 mg/día de fluvastatina incrementa la reducción de cLDL y es bien tolerada. Además, la fluvastatina no modifica de forma significativa la farmacodinámica de la ezetimiba³⁵. De igual forma, también se han estudiado los efectos de asociar ezetimiba a rosuvastatina en 40 pacientes con hipercolesterolemia (cLDL ≥ 130 mg/dl) que fueron aleatorizados a placebo, ezetimiba más placebo, ezetimiba (10 mg) o ezetimiba (10 mg) más 10 mg de rosuvastatina durante 14 días. Al final del estudio ambos tratamientos activos produjeron una reducción significativa de los valores de cLDL, y la asociación de ezetimiba y rosuvastatina lo hizo de forma más marcada que cualquiera de ellas aisladas (el 61,4 frente al 41,9% para rosuvastatina; $p < 0,001$), con una reducción incremental media del colesterol con la asociación de ezetimiba del 16,4%. No se observaron efectos significativos de ninguno de los fár-

macos sobre los triglicéridos o el cHDL. Los autores no observaron interacciones farmacocinéticas significativas entre ambos fármacos¹³.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio VYVA, que ha comparado la eficacia de la asociación de ezetimiba/simvastatina en una sola pastilla (10/10, 10/20, 10/40 y 10/80 mg/día) con distintas dosis de atorvastatina (10, 20, 40 y 80 mg/día) para conseguir los objetivos terapéuticos necesarios en 1.902 pacientes que no alcanzaban objetivos del ATP III para el cLDL. Al comparar las dosis equivalentes de estatinas, la asociación de ezetimiba/simvastatina produjo una mayor reducción del cLDL que la atorvastatina (el 47-59% frente al 36-53%; $p < 0,001$), consiguiendo que un mayor número de pacientes alcanzaran los objetivos de cLDL < 100 mg/dl (el 85 frente al 70%; $p < 0,001$) o < 70 mg/dl (el 45 frente al 21%; $p < 0,001$). De los pacientes con enfermedad coronaria o riesgo equivalente tratados, el 64% alcanzó el objetivo de cLDL < 70 mg/dl con ezetimiba/simvastatina (10/80) y sólo el 36% con atorvastatina (80 mg). No se observaron diferencias en los valores de triglicéridos entre ambos grupos, mientras que ezetimiba/simvastatina produjo una mayor elevación del cHDL con las dosis más elevadas de estatinas (el 7,9 frente al 4,3%; $p < 0,01$). Ambos fármacos fueron bien tolerados, aunque hubo una mayor incidencia de elevación de las transaminasas en el grupo de atorvastatina³⁶. En el estudio IMPROVE-IT se están comparando ezetimiba/simvastatina en una sola pastilla con simvastatina sola en pacientes que han presentado recientemente un síndrome coronario agudo³⁷.

ADMINISTRACIÓN DE EZETIMIBA EN UN TRATAMIENTO EN CURSO CON ESTATINAS

En un estudio en el que se ha incluido a 879 pacientes con hipercolesterolemia primaria que no alcanzaron objetivos del ATP II tras el tratamiento con dieta y estatina en monoterapia durante 6 semanas o más, éstos fueron aleatorizados para la asociación de tratamiento con placebo ($n = 390$) o con ezetimiba ($n = 379$) durante un período de 8 semanas. Al finalizar éste, los pacientes tratados con ezetimiba presentaron una reducción del cLDL del 25,1% y de los triglicéridos del 14% y un aumento del cHDL del 2,7%, todos ellos significativamente mayores que los tratados con placebo (-3,7; -3,9 y +1,9%, respectivamente). El objetivo terapéutico del cLDL se obtuvo en el 71,5% de los pacientes tratados con ezetimiba además de estatinas y en el 18,9% de los tratados con estatinas y placebo. La tolerancia de ezetimiba más estatina fue buena, y se observó un número de efectos secundarios similar al del placebo¹⁸, un resultado parecido al observado cuando se emplea ezetimiba de forma aislada, sin asociar estatinas³⁸.

Feldman et al³⁹ han estudiado la respuesta de pacientes de alto riesgo cardiovascular a la coadministración de ezetimiba con estatina, con intención de comprobar si alcanzaban el objetivo de cLDL < 100 mg/dl con mayor facilidad que con la estatina sola. Se incluyó a pacientes de ambos sexos que cumplieran los criterios del ATP III de riesgo de enfermedad coronaria o equivalente de enfermedad coronaria y que tenían un cLDL \geq 130 mg/dl. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento durante 23 semanas con 20 mg/día de simvastatina (n = 253), 10 mg/día de ezetimiba más 10 mg/día de simvastatina (n = 251), 10 mg/día de ezetimiba más 20 mg/día de simvastatina (n = 109) y 10 mg/día de ezetimiba más 40 mg/día de simvastatina (n = 97). En todos los grupos, los pacientes que no alcanzaban el objetivo prefijado doblaban su dosis de simvastatina en las semanas 6, 12 y 18 de tratamiento, hasta una dosis máxima de 80 mg/día. La ezetimiba asociada con cualquier dosis de estatina fue más eficaz que ésta administrada de forma aislada en la obtención de los objetivos terapéuticos desde el inicio del tratamiento hasta su finalización (el 75-87% de pacientes tratados con ezetimiba y distintas dosis de simvastatina frente al 46% en pacientes tratados con 20 mg de simvastatina). La asociación de ambos fármacos fue bien tolerada por los pacientes.

Simons et al⁴⁰ han estudiado el efecto de añadir ezetimiba a un tratamiento previo con estatinas en pacientes con diabetes mellitus o síndrome metabólico que formaban parte de un grupo de 769 pacientes. De éstos, 192 eran diabéticos y 195 cumplían los criterios de síndrome metabólico del ATP III. En ambos grupos de pacientes, la adición de ezetimiba consiguió una mayor reducción del colesterol total y del cLDL que la estatina tomada de forma aislada; de igual forma, un mayor número de pacientes consiguió alcanzar objetivos terapéuticos cuando tomaban tratamiento con ezetimiba. Los resultados en los pacientes con diabetes mellitus o síndrome metabólico fueron similares a los obtenidos con el resto de los pacientes. La ezetimiba fue bien tolerada en estos enfermos, con un perfil de seguridad similar a placebo. Resultados similares se han hallado con ezetimiba en pacientes diabéticos tratados con glitazonas⁴¹. En pacientes con enfermedad coronaria también se ha demostrado que la ezetimiba añadida a un tratamiento previo con estatinas permite obtener objetivos terapéuticos en un mayor número de pacientes que las estatinas de forma aislada (el 80,4 frente al 17,4%) y es bien tolerada⁴².

Recientemente se han publicado los datos del estudio EASE (Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness)⁴³ que incluye a 3.030 pacientes que recibían tratamiento con una dosis estable de estatinas, a pesar de lo cual no alcanzaban objetivos terapéuticos del ATP III. Los pacientes continuaron con su tratamiento con estatinas y fueron aleatorizados a tratamiento con ezetimiba o con placebo. A las 6 semanas de tratamiento,

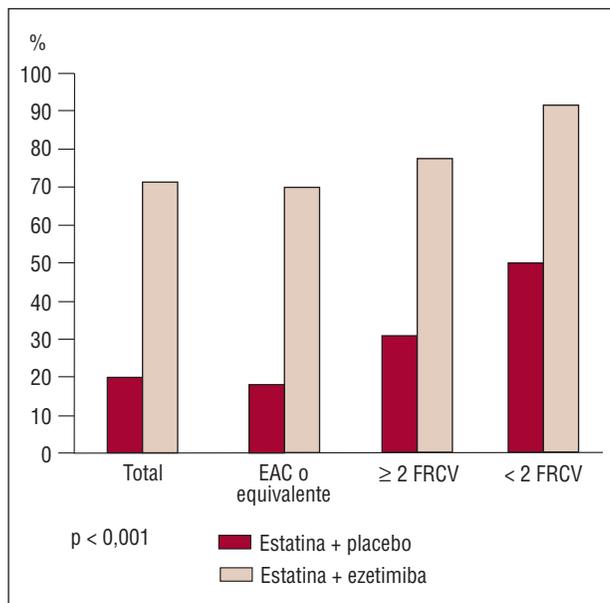


Fig. 1. Porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos del ATP III para el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en el estudio EASE⁴³. EAC: enfermedad arterial coronaria; FRCV: factor de riesgo cardiovascular.

la adición de ezetimiba a las estatinas produjo una reducción adicional del colesterol del 25%; de igual forma, el 71% de los pacientes tratados con ezetimiba alcanzó los objetivos terapéuticos, lo que sólo ocurrió en el 14% de los pacientes tratados con placebo (p < 0,001). Estos beneficios se obtuvieron con mayor claridad en los pacientes con enfermedad coronaria o elevado riesgo cardiovascular, en los que los objetivos terapéuticos son más exigentes, que en los que tenían sólo dos factores de riesgo; no obstante, también éstos se beneficiaron de forma significativa de la asociación de ezetimiba a la estatina para alcanzar el objetivo terapéutico con mayor frecuencia (fig. 1).

En un pequeño grupo de pacientes se ha estudiado que la ezetimiba es eficaz asociada no sólo con una estatina, sino también con otros fármacos hipolipemiantes⁴⁴. También se ha comprobado en un número reducido de pacientes que la asociación de ezetimiba a un tratamiento previo con resinas secuestradoras de ácidos biliares es eficaz y bien tolerada. Se ha incluido a 40 pacientes que estaban siendo tratados con resinas a los que se les han añadido 10 mg/día de ezetimiba. Tras un seguimiento medio de 107 días se ha comprobado una reducción adicional del cLDL del 19% y de los triglicéridos del 14%, y la combinación fue bien tolerada por los pacientes⁴⁵.

Por último, se ha observado que gemfibrozilo eleva los valores plasmáticos de ezetimiba, aunque se desconoce el significado real de esta interacción. Hay experiencia con el uso asociado de ezetimiba con fenofi-

brato, con buena tolerancia y buen resultado sobre el perfil lipídico en pacientes con hiperlipemia mixta⁴⁶.

EFFECTOS DISTINTOS DE LA REDUCCIÓN DEL COLESTEROL

En los diversos estudios realizados con la asociación de ezetimiba y estatinas se ha comprobado que la asociación de ezetimiba consigue una reducción de los triglicéridos del 7-11% y un incremento del cHDL del 2-5%^{27,29,30,33}. Estos efectos adicionales, aunque modestos, refuerzan la acción hipolipemiente de la ezetimiba al producirse lo que podríamos denominar «dirección correcta» para conseguir efectos beneficiosos y reductores de la aterosclerosis. También se ha observado que la asociación de ezetimiba a un tratamiento con estatinas modifica favorablemente los valores de apolipoproteína A-I, apolipoproteína B y apoproteína B/apoproteína A-I³³.

En pacientes con hiperlipemia mixta, la asociación de ezetimiba y fenofibrato ha demostrado reducir el cLDL, los triglicéridos, el colesterol no HDL y la apolipoproteína B en mayor medida que cualquiera de los fármacos de forma aislada ($p < 0,001$); al mismo tiempo se produce un incremento significativo del cHDL. También se ha observado que la asociación de ambos fármacos, al igual que el fenofibrato tomado de forma aislada, produce una transformación de las LDL, que pasan de ser pequeñas y densas, más aterogénicas, a otras con mayor tamaño y menor capacidad aterogénica⁴⁶.

Además, se ha comprobado que la asociación de ezetimiba y simvastatina reduce la proteína C reactiva de forma más marcada que la simvastatina en monoterapia (-34,8 frente al 18,2%; $p < 0,01$)⁴⁷. También se ha observado que la asociación de ezetimiba a atorvastatina reduce la proteína C reactiva un 10% más que la atorvastatina sola²⁸. Datos similares han sido observados por otros autores¹⁸. La asociación de ezetimiba/simvastatina ha demostrado reducir la proteína C reactiva en una cuantía similar que la atorvastatina³⁶. La reducción adicional de la proteína C reactiva puede potenciar los efectos antiinflamatorios de las estatinas.

VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A LA EZETIMIBA

En los estudios en los que se ha asociado ezetimiba a estatinas puede observarse que la desviación estándar de la reducción del colesterol es bastante amplia, lo que indica que hay una notable variación individual en la respuesta a ezetimiba. Este hecho también se ha observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar resistentes o intolerantes a las estatinas y tratados con ezetimiba⁴⁸. Esta variación individual puede observarse en los estudios de inhibición de la absorción del colesterol por la ezetimiba¹¹ y puede depender de

variaciones del gen *NPC1L1*, como se ha indicado recientemente⁴⁹. Se han descrito 8 haplotipos de este gen debidos a polimorfismos de un único nucleótido, y en un estudio reciente con 101 pacientes se ha observado que los que tienen dos copias del haplotipo 2 (37 pacientes) o una copia del haplotipo 2 con cualquier otro de ellos (51 pacientes) tuvieron una reducción del cLDL del 24%; por el contrario, los individuos que no tuvieron ninguna copia del haplotipo 2 (13 pacientes) mostraron una reducción del cLDL del 35%, superior a la media observada en los estudios. Esta reducción se observaba tanto si se administraba el fármaco de forma aislada como si se hacía asociado con estatinas. Lo cierto es que en la práctica pueden observarse disminuciones mayores del cLDL, que alcanzan el 55%, por lo que es posible que mayor información genética nos permita seleccionar a los pacientes con mayor respuesta a la ezetimiba. Desde el punto de vista clínico, se ha observado que los pacientes que presentan menor respuesta a las estatinas son los que muestran mayor reducción del colesterol cuando se añade ezetimiba a estos fármacos⁵⁰, por lo que éste podría ser un criterio clínico de selección de pacientes con mayor respuesta al fármaco.

SEGURIDAD EN EL USO DE LA EZETIMIBA

Los estudios realizados con el uso de ezetimiba de forma aislada han demostrado que es un fármaco bien tolerado, con un perfil de tolerancia similar a placebo⁵¹. De igual forma, los diversos estudios realizados han demostrado que ezetimiba asociada con las distintas estatinas tiene un perfil de tolerancia similar a placebo, sin que se hayan encontrado efectos secundarios significativos digestivos o musculares^{18,27,29,30}. Cuando se utiliza ezetimiba en asociación con una estatina deben seguirse las precauciones habituales para descartar una afectación hepática o muscular, como cuando se utiliza la estatina de forma aislada.

Las autoridades canadienses han publicado en 2005 en Internet una alerta sobre la posible asociación de ezetimiba, sola o asociada con simvastatina, con mialgia, rabdomiólisis, pancreatitis, trombocitopenia e interacción con warfarina. Aunque no se puede establecer una relación causal de estos problemas con el fármaco, se aconseja precaución y cuidado para detectarlos en caso de presentarse⁵². Se ha descrito un caso de hepatitis autoinmunitaria con la asociación de atorvastatina y ezetimiba⁵³. Otros autores han revisado también recientemente los efectos secundarios atribuidos a la ezetimiba⁵⁴.

Desde hace más de 1 año se ha comercializado un fármaco en algunos países que engloba en una única pastilla 10 mg de ezetimiba con 10, 20 o 40 mg de simvastatina, con lo que hay gran experiencia en el uso asociado de estos fármacos en un amplio espectro de pacientes. Con el uso de esta asociación de ambos

fármacos no se ha observado un perfil de efectos secundarios distinto de placebo. Las manifestaciones secundarias que se han comunicado con mayor frecuencia son las digestivas⁵⁵. Recientemente se han publicado los estudios VYVA³⁶ y EASY⁴³, con 2.000 y 3.000 pacientes, respectivamente, en los que se ha observado una buena tolerancia al fármaco.

CONCLUSIÓN

La asociación de ezetimiba con estatinas inhibe simultáneamente las dos vías del colesterol y actúa de forma sinérgica para reducir el colesterol total y el cLDL. Es una asociación útil en pacientes con valores de colesterol muy elevados, en los que con las dosis habituales de estatinas no alcanzan los objetivos terapéuticos necesarios en cada caso, o en los que no toleran las estatinas o presentan efectos secundarios al incrementar las dosis de éstas. Hay una amplia experiencia en el uso del fármaco, sin que se hayan observado efectos secundarios ni interacciones con la mayoría de los fármacos utilizados en la clínica. Además de la reducción del colesterol, la ezetimiba ha demostrado reducir los triglicéridos y la proteína C reactiva, a la vez que produce un pequeño incremento en el cHDL, todo lo cual contribuye a mejorar sensiblemente el perfil lipídico de los pacientes con hiperlipemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA*. 1997;278:313-21.
2. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1999;282:2340-6.
3. 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). *Circulation*. 2002;106:3143-421.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
5. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001;22:554-72.
6. Rodríguez Padial L, Maicas Bellido C, Alcalá López J, Velázquez Martín M, Gil Polo B. Escasa aplicación de las medidas de prevención en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad arterial coronaria en España. Estudio DIETRIC. *Rev Clin Esp*. 2005;205:14-8.
7. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*. 1999;341:498-511.
8. Wierzbicki AS, Mikhailidis DP, Wray R, Schacter M, Cramb R, Simpson WG, et al. Statin-fibrate combination: therapy for hyperlipidemia: a review. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:155-68.
9. Van Heek M, France CF, Compton DS, McLeod RL, Yumibe NP, Alton KB, et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;283:157-63.
10. Pascual Izuel JM, Rodilla Sala E, Sánchez Juan C. Eficacia clínica de la ezetimiba y uso combinado con estatinas. *Rev Clin Esp*. 2005;205:496-8.
11. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*. 2002;106:1943-8.
12. Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, Statkevich P, Yang B, Zhu Y, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:309-19.
13. Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, Suresh R, Zhu Y, Boutros T, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1185-95.
14. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonos AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:467-94.
15. Mikhailidis DP, Wierzbicki AS, Daskalopoulou SS, Al-Saady N, Griffiths H, Hamilton G. The use of ezetimibe in achieving low density lipoprotein lowering goals in clinical practice: position statement of a United Kingdom consensus panel. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:959-69.
16. Brown AS, Bakker-Arkema RG, Yellen L, Henley RW Jr, Guthrie R, Campbell CF, et al. Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program-recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:665-72.
17. Velasco JA, Cosín J, de Oya M, De Teresa E. Programa de intervención para mejorar la prevención secundaria del infarto de miocardio. Resultados del estudio PRESENTE (PREvención SEcuN-daria TEMprana). *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:146-54.
18. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1084-91.
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. Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation*. 1995;92:290-5.
21. 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.
22. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92:152-60.
23. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP Jr, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA*. 2004;291:2821-7.
24. Stein EA. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J*. 2001;32:E11-6.
25. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289:1681-90.
26. Davis HR Jr, Pula KK, Alton KB, Burrier RE, Watkins RW. The synergistic hypocholesterolemic activity of the potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in combination with 3-hydroxy-3-

- methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors in dogs. *Metabolism*. 2001;50:1234-41.
27. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2125-34.
 28. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107:2409-15.
 29. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2003;91:418-24.
 30. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al; 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;24:717-28.
 31. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:620-9.
 32. Masana L, Mata P, Gagne C, Sirah W, Cho M, Johnson-Levonas AO, et al; Ezetimibe Study Group. Long-term safety and tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study. *Clin Ther*. 2005;27:174-84.
 33. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004;93:1487-94.
 34. Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R, et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract*. 2004;58:653-8.
 35. Reyderman L, Kosoglou T, Cutler DL, Maxwell S, Statkevich P. The effect of fluvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ezetimibe. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1171-9.
 36. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J*. 2005;149:464-73.
 37. Giugliano RP, Braunwald E. The Year in NonST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:906-19.
 38. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1092-7.
 39. Feldman T, Koren M, Insull W Jr, McKenney J, Schrott H, Lewin A, et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol*. 2004;93:1481-6.
 40. Simons L, Tonkon M, Masana L, Maccubbin D, Shah A, Lee M, et al. Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1437-45.
 41. Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, Perevozskaya I, Plotkin D, Mitchel Y, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:88-97.
 42. Brohet C, Banai S, Alings AM, Massaad R, Davies MJ, Allen C. LDL-C goal attainment with the addition of ezetimibe to ongoing simvastatin treatment in coronary heart disease patients with hypercholesterolemia. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:571-8.
 43. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:587-95.
 44. Jurado J, Seip R, Thompson PD. Effectiveness of ezetimibe in clinical practice. *Am J Cardiol*. 2004;93:641-3.
 45. Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P, Stein JL, Jones PH, Ballantyne CM. Effectiveness and tolerability of ezetimibe add-on therapy to a bile acid resin-based regimen for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004;94:795-7.
 46. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Mitchel YB, et al; the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J*. 2005;25:897-905.
 47. Sager PT, Melani L, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, et al. Ezetimibe Study Group. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol*. 2003;92:1414-8.
 48. Wierzbicki AS, Doherty E, Lumb PJ, Chik G, Crook MA. Efficacy of ezetimibe in patients with statin-resistant and statin-intolerant familial hyperlipidaemias. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:333-8.
 49. Hegele RA, Guy J, Ban MR, Wang J. NPC1L1 haplotype associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. *Lipids Health Dis*. 2005;4:16.
 50. Ziajka PE, Reis M, Kreul S, King H. Initial low-density lipoprotein response to statin therapy predicts subsequent low-density lipoprotein response to the addition of ezetimibe. *Am J Cardiol*. 2004;93:779-80.
 51. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2003;24:729-41.
 52. Association of Ezetrol (ezetimibe) with myalgia, rhabdomyolysis, hepatitis, pancreatitis and thrombocytopenia. Public Advisory Health Canada and Merck Frosst/Schering Pharmaceuticals. Disponible en: www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/ezetrol_hpc_e.html
 53. Van Heyningen C. Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe. *Ann Clin Biochem*. 2005;42:402-4.
 54. Fundación Instituto Catalán de Farmacología. Ezetimiba: efectos adversos musculares y hepáticos. *Butlletí CROC* 2005;18(2):7. Disponible en: www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bf182.05.pdf
 55. Medicines Control Agency [homepage on internet]. Adverse drugs reactions online information tracking. Ezetimibe. Disponible en: www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=5