

Ezetimibe

Informe preliminar del Servicio de Farmacia

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Ezetrol® comp 10mg
Presentaciones: E/ 28-100 comp
Precio de adquisición: E/28=56.31€ E/100=131.37€
Laboratorio: MSD/Abelló
Grupo Terapéutico: C10AX: Otros reductores del colesterol y triglicéridos

2.- Solicitud:

Dr. Arizón del Prado. Jefe Sección Cardiología

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

- Hipercolesterolemia primaria (asociada con dieta y estatinas, o sólo con dieta si la estatina está contraindicada o no se tolera).
- Hipercolesterolemia familiar homocigota (asociada a dieta y estatinas).
- Sitosterolemia homocigota (asociada a la dieta).

Mecanismo de acción: Inhibe la absorción del colesterol –dietético y biliar– en el borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado. El efecto es específico para el colesterol y esteroides vegetales.

Posología: 10 mg diarios, en una sola toma.

Farmacocinética: La absorción no se altera por los alimentos. Se metaboliza en la pared intestinal y en hígado, glucuronizándose a un metabolito activo que se incorpora a la circulación enterohepática, siendo reabsorbido y reexcretado repetidas veces a la bilis, por lo que la presencia en suero de ezetimiba libre es limitada. La excreción final es principalmente fecal (78%). No hace falta ajustar la dosis en sujetos de edad avanzada ni con insuficiencia renal moderada, pero debe evitarse en presencia de disfunción hepática moderada a grave.

Criterios de ventaja: Aborda la inhibición de la absorción del colesterol por un mecanismo de acción diferente al de las estatinas, lo que potencialmente permitiría, asociándolos, conseguir el efecto buscado cuando la estatina sola no es ya capaz. Además supondría una alternativa a ésta en situaciones de no tolerancia o no estar indicada.

4.- Evaluación de la eficacia

No se han llevado a cabo ensayos clínicos que valoren el efecto de Ezetimiba sobre variables clínicas finales: mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, etc. Hasta el momento, los mejores ensayos clínicos disponibles valoran únicamente su efecto hipolipemiante en comparación con placebo, añadida al tratamiento convencional.

PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS

1) Hipercolesterolemia primaria

La eficacia de la ezetimiba, tanto en monoterapia como usada junto a estatinas, ha sido evaluada en diversos ensayos clínicos, recientes, con criterios de inclusión similares (hipercolesterolemia primaria con LDL entre 145 y 250 mg/dL y triglicéridos no superiores a 350 mg/dL), de duración muy limitada (unos 3 meses), y centrados en variables intermedias (LDL, HDL, PCR, etc) y no en la incidencia de acontecimientos clínicos (muertes vasculares, IAM, ictus).

ENSAYO 1: Knopp RH, Dujovne CA, Le Beaut A, et al. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003;57:363-8.

Diseño: Se trata de un estudio comparativo, prospectivo, doble ciego .

Población: 1.719 sujetos con hipercolesterolemia primaria con LDL entre 145 y 250 mg/dL y triglicéridos no superiores a 350 mg/dL

Tratamiento: Ezetimibe 10mg en monoterapia/placebo durante 12 semanas.

Variable principal: Reducción de niveles plasmáticos de c-LDL

Resultados: Tras 12 semanas, el grupo tratado con ezetimiba presentó un descenso del 17.7% de c-LDL y del 12,5% en el colesterol. En el grupo placebo ambos parámetros se elevaron un 0.8%. Ezetimiba también presentó efectos favorables sobre los niveles de HDL, triglicéridos y Lp-A, pero de escasa magnitud

Seguridad: No se apreció mayor incidencia de abandonos por reacciones adversas que en el grupo placebo.

Conclusión: La monoterapia con ezetimiba tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, pero la magnitud de los mismos es moderada e inferior a la observada con estatinas. Los resultados son clínicamente irrelevantes en el actual marco de tratamiento de la hipercolesterolemia. El ensayo consiste en la evaluación de la eficacia farmacológica de Ez.

- El diferente mecanismo de acción de la ezetimiba y de las estatinas plantea la posibilidad de que sus efectos sean aditivos, posibilidad que se ha evaluado en diferentes ensayos:

ENSAYO 2: Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34.

Diseño: Se trata de un estudio fase III comparativo, prospectivo, doble ciego, de 12 semanas

Población: 668 pacientes con hipercolesterolemia primaria con LDL entre 145 y 250 mg/dL y triglicéridos no superiores a 350 mg/dL

Tratamiento: 10 grupos: Ezetimibe 10mg en monoterapia; simvastatina 10,20,40 u 80mg/día, ezetimiba 10mg+ simvastatina 10-80mg, o placebo.

Variable principal: %Reducción de niveles plasmáticos de c-LDL para el global de las asociaciones de ezetimiba+todas las dosis de simvast versus los grupos de simvastatina monoterapia

Resultados:

Variable	Placebo (n=70)	Ezetimibe 10mg (n=61)	All Simvastatina (n=263)	Ezetimibe + Simvastatina (n=274)	Diferencia P*
LDL-c	-1.3	-18.1	-36.1	-49.9	-13.8 p<0.01
TG	+2.4	-8.3	-16.6	-24.1	-7.4 p<0.01
HDL-c	+0.9	+5.1	+6.9	+9.03	2.4 p=0.03

Todos los datos son % de cambio del resultado inicial al final

*Simva vs Simva+Ezetimiba

Seguridad: No se apreció incidencia de alteraciones en las enzimas hepáticas en el grupo de ezetimiba solo. El resto de reacciones adversas resultaron comparables. Seguridad a las 12 semanas adecuada. Más abandonos en el grupo de tratamiento combinado.

Conclusión: La población del ensayo se encuentra dispersa en subgrupos, lo que limita la potencia estadística para hacer comparaciones entre cada uno de ellos, motivo por el cual los resultados se dan de forma conjunta para todas las asociaciones (ezetimiba 10 mg más cualquier dosis de la estatina). La coadministración de ezetimiba y diferentes dosis de estatinas fueron eficaces en reducir los niveles de c-LDL. Supone una estrategia a considerar cuando sea necesario reducir aún más los niveles de colesterol en pacientes resistentes a dosis altas de estatinas en monoterapia. La seguridad resultó adecuada.

ENSAYO 3: Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;2409-15.

Diseño: Se trata de un estudio fase III comparativo, prospectivo, doble ciego, de 12 semanas

Población: 628 pacientes con hipercolesterolemia primaria con LDL entre 145 y 250 mg/dL y triglicéridos no superiores a 350 mg/dL

Tratamiento: 10 grupos: Ezetimibe 10mg en monoterapia; atorvastatina 10,20,40 u 80mg/día, ezetimiba 10mg+ atorvastatina 10-80mg, o placebo.

Variable principal: %Reducción de niveles plasmáticos de c-LDL para el global de las asociaciones de ezetimiba+todas las dosis de atorva versus los grupos de atorvastatina monoterapia

Resultados:

Variable	Placebo (n=60)	Ezetimibe 10mg (n=65)	All Atorvastatina (n=248)	Ezetimibe + Atorvastatina (n=255)	Diferencia P*
LDL-c	+5.9±1.92	-18.4±1.85	-42.4±0.95	-54.5±0.94	-12.1 p<0.01
TG	-6.4	-5.1	-24.5	-32.8	-8.3 p<0.01
HDL-c	+3.7±1.49	+4.2±1.43	+4.3±0.74	+7.3±0.73	3.0 p<0.01

Todos los datos son % de cambio del resultado inicial al final *Ator vs Ator+Ezetimiba

Seguridad: No se apreció incidencia de alteraciones en las enzimas hepáticas en el grupo de ezetimiba solo. El resto de reacciones adversas resultaron comparables. Seguridad a las 12 semanas adecuada.

Conclusión: La coadministración de ezetimiba y diferentes dosis de la estatina fueron eficaces en reducir los niveles de c-LDL. Supone una estrategia a considerar cuando sea necesario reducir aún más los niveles de colesterol en pacientes resistentes a dosis altas de estatinas en monoterapia. La seguridad resultó adecuada.

ENSAYO 4: Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2003;91:418-24.

Diseño: Se trata de un estudio fase III comparativo, prospectivo, doble ciego, de 12 semanas

Población: 548 pacientes con hipercolesterolemia primaria con LDL entre 145 y 250 mg/dL y triglicéridos no superiores a 350 mg/dL

Tratamiento: 8 grupos: Ezetimibe 10mg en monoterapia; lovastatina 10,20 o 40mg/día, ezetimiba 10mg+lovastatina 10-40mg, o placebo.

Variable principal: %Reducción de niveles plasmáticos de c-LDL para el global de las asociaciones de ezetimiba+todas las dosis de lovas versus los grupos de lovastatina monoterapia

Resultados:

Variable	Ezetimibe 10mg	All Lovastatin	Ezetimibe + Lovastatina	Diferencia P*
LDL-c	-19	-25	-40	-15 p<0.01
TG	-3	-11	-22	-11 p<0.01
HDL-c	+3	+4	+9	5 p<0.01

Todos los datos son % de cambio del resultado inicial al final *Lovas vs Lovas+Ezetimiba

Seguridad: No se apreció incidencia de alteraciones en las enzimas hepáticas en el grupo de ezetimiba solo. El resto de reacciones adversas resultaron comparables. Seguridad a las 12 semanas adecuada.

Conclusión: La coadministración de ezetimiba y diferentes dosis de estatinas fueron eficaces en reducir los niveles de c-LDL. Ezetimiba10mg+Lovastatina 10mg consiguió el mismo efecto sobre el colesterol que lovastatina monoterapia a 40mg. Supone una estrategia a considerar cuando sea necesario reducir aún más los niveles de colesterol en pacientes resistentes a dosis altas de estatinas en monoterapia o cuando sea preciso utilizar una dosis más baja de estatina. La seguridad resultó adecuada.

ENSAYO 5

Melani L, Mills R, Hassman D, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Eur Heart J 2003;24:685-9.

Diseño: Se trata de un estudio fase III comparativo, prospectivo, doble ciego, de 12 semanas

Población: 538 pacientes con hipercolesterolemia primaria con LDL entre 145 y 250 mg/dL y triglicéridos no superiores a 350 mg/dL

Tratamiento: 8 grupos: Ezetimibe 10mg en monoterapia; pravastatina 10,20 o 40mg/día, ezetimiba 10mg+pravastatina 10-40mg, o placebo.

Variable principal: %Reducción de niveles plasmáticos de c-LDL para el global de las asociaciones de ezetimiba+todas las dosis de pravas versus los grupos de pravastatina monoterapia

Resultados:

Variable	Ezetimibe 10mg	All Pravastatina	Ezetimibe + Pravastatina	Diferencia P*
----------	----------------	------------------	--------------------------	---------------

LDL-c	-20	-25	-39	-14 p<0.01
TG	-2	-8	-18	-10 p<0.01
HDL-c	+4	+7	+8	+1 ns

Todos los datos son % de cambio del resultado inicial al final

*Prava vs Prava+Ezetimiba

Seguridad: No se apreció incidencia de alteraciones en las enzimas hepáticas en el grupo de ezetimiba solo. El resto de reacciones adversas resultaron comparables. Seguridad a las 12 semanas adecuada.

Conclusión: La coadministración de ezetimiba y diferentes dosis de estatinas fueron eficaces en reducir los niveles de c-LDL. Supone una estrategia a considerar cuando sea necesario reducir aún más los niveles de colesterol en pacientes resistentes a dosis altas de estatinas en monoterapia o cuando sea preciso utilizar una dosis más baja de estatina. La seguridad resultó adecuada.

ENSAYO 6: Gagne C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002;90:1084-91.

Diseño: Se trata de un estudio fase III comparativo, prospectivo, randomizado, doble ciego.

Población: 769 pacientes con hipercolesterolemia primaria que tras 6 semanas en tratamiento con una estatina obtuvieron una respuesta insuficiente. Los pacientes, en un 68% tenían enfermedad coronaria y/o DM con LDL-c>100mg/dl. Esta selección de pacientes se ajusta más a la práctica clínica que los otros estudios. No especifican los motivos de que los pacientes estuviesen mal controlados (¿dosis insuficientes?)

Tratamiento: Se les añade Ezetimibe o placebo durante 8 semanas.

Variable principal: %Reducción de niveles plasmáticos de c-LDL

Resultados:

Variable	Ezetimibe 10mg (n=379)	Placebo (n=390)	Diferencia P*
LDL-c	-25.1	-3.7	-21.4 p<0.001
TG	-14	-2.9	-11.1 p<0.01
HDL-c	+2.7	+1	+1.7 p<0.05
% todos pac que consiguen valor diana	75.5	27.3	48.2 p<0.001
% pac que consiguen valor diana sin tenerlo a las 6 sem	71.5	18.9	52.6 p<0.001

Todos los datos son % de cambio del resultado inicial al final

Los resultados se mantuvieron en todos los subgrupos (según la estatina utilizada, sexo, edad, etc) Es el único que valora la consecución de los objetivos del tratamiento, y no sólo la medida grupal de colesterolemia. No obstante sigue sin medir disminución de morbi-mortalidad

Seguridad: No se apreció diferencias en los EA descritos para ambos grupos (21% en ezetimiba y 17% en placebo). El principal efecto adverso fue molestias gastrointestinales. En 5 casos (4 Ezet vs 1 placebo) hubo elevaciones importantes de ALT y AST. De los 4 de Ezet, 3 de ellos presentaban elevaciones antes del estudio, pero eran inferiores a 2 veces el lim alto, por lo que pudieron ser incluidos. Tras la discontinuación todos alcanzaron el límite del rango normal

Conclusión: Los pacientes con baja respuesta a las estatinas podrían beneficiarse particularmente de la asociación de ezetimiba.

2)Hipercolesterolemia familiar homocigota

Esta es una enfermedad muy poco frecuente, con una prevalencia de 1/1.000.000. De ella sólo tenemos 1 EC publicado:

ENSAYO 7: Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 2002;105:2469-75.

Diseño: Se trata de un estudio fase III comparativo, prospectivo, randomizado, doble ciego.

Población: 50 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota en tratamiento con dieta y atorva o simva a dosis de 40mg/día y niveles de LDL-c no controlados con o sin LDL-aféresis concomitante.

Tratamiento: Se randomizan a 3 grupos: elevar la dosis de estatina a 80mg, se les añade Ezetimibe 10 mg a la dosis previa, o ambas cosas Ezetimibe+estatina a dosis de 80mg.

Variable principal: %Reducción de niveles plasmáticos de c-LDL

Resultados:

Variable	Atorva o Simva 80mg/día	Ezetimibe 10mg +Estatina 40/80mg	Ezetimibe 10mg +Estatina 80mg	p
Disminución %LDL-c	-6.7	-20.7	-27.5	=0.007 =0.0001
Disminución % Colesterol total	-5.3	-18.7		
%Pac. Que bajan >15%LDL-c	18	58%	76%	=0.001 <0.001
Total EA	65%	73%		

Seguridad: No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los dos grupos de tratamiento. Hubo 1 caso de elevación de transaminasas en cada grupo. No se detectó ningún caso de miopatía ni rhabdomiolisis.

Conclusión: La asociación de ezetimiba mejoró la respuesta lograda con la estatina sola a 40mg. El efecto fue mayor si la ezetimiba se asociaba a la dosis de 80mg.

3)Sistoremia

ENSAYO 8: Salen G, Von Bergmann K, Lutjohann D, et al. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. Circulation 2004;109:966-71.

Diseño: Se trata de un estudio fase III comparativo, prospectivo, randomizado, doble ciego.

Población: 37 pacientes con sistoremia en tratamiento o no con estatinas o resinas

Tratamiento: Se randomizan a 2 grupos: Ezetimibe 10 mg o Placebo. 8 semanas

Variable principal: %Reducción de niveles plasmáticos de sitosterol

Resultados:

Variable	Ezetimibe 10mg	Placebo
% Disminución Sitosterol	-21	+4
% Disminución Campostero	-24	+3

El efecto fue independiente de si había o no terapia concomitante con resinas o estatinas

Seguridad: No se reportaron efectos adversos importantes. Los principales EA atribuibles a EZ fueron gastrointestinales (20%)

ESTUDIO 9: Sager PT, Melani L, Lipka L, et al. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. Am J Cardiol 2003;92:1414-8

Es un estudio que encuentra que ezetimiba puede potenciar el efecto de las estatinas sobre otro marcador de riesgo cardiovascular, la proteína C-reactiva: se logró una reducción del 18.2 y el 34.8% en dicha proteína, con simvastatina sola a diferentes dosis (10-80mg) o asociada con ezetimiba, respectivamente (artículo no disponible)

La proteína C reactiva es un parámetro indicador de proceso inflamatorio. Recientes publicaciones de Paul Ridker y Steven E. Nissen en el N Eng J Med estudian la importancia que podrían tener los niveles de PCR en los pacientes de los estudios PROVE-IT y REVERSAL, donde se evaluaba la terapia intensiva de estatinas vs terapia moderada, para el manejo del síndrome coronario agudo en prevención secundaria. El análisis de PCR indica que niveles inferiores a 2mg/L, independientemente de los valores de LDL-c, estaban relacionados con una menor tasa de eventos cardiovasculares. Los valores inferiores se obtenían con la terapia intensiva. La correlación entre los valores de colesterol LDL y los de la PCR era débil.

En cualquier caso el estudio de Sager es sólo a 12 semanas y no evalúa variables relevantes, al igual que ya hemos comentado con el resto de estudios.

5. Evaluación de la seguridad

La experiencia clínica con Ezetimiba es todavía escasa y no hay suficientes datos a largo plazo. Debido a su rápida excreción hacia la circulación enterohepática, los efectos sistémicos de la ezetimiba parecen limitados.

Los principales efectos adversos descritos en los ensayos clínicos son digestivos: diarrea (4%), dolor abdominal. La incidencia de diarrea y esteatorrea es mucho menor que la observada con inhibidores no selectivos de la absorción de lípidos como orlistat (25-30%), y no se ha visto malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K).

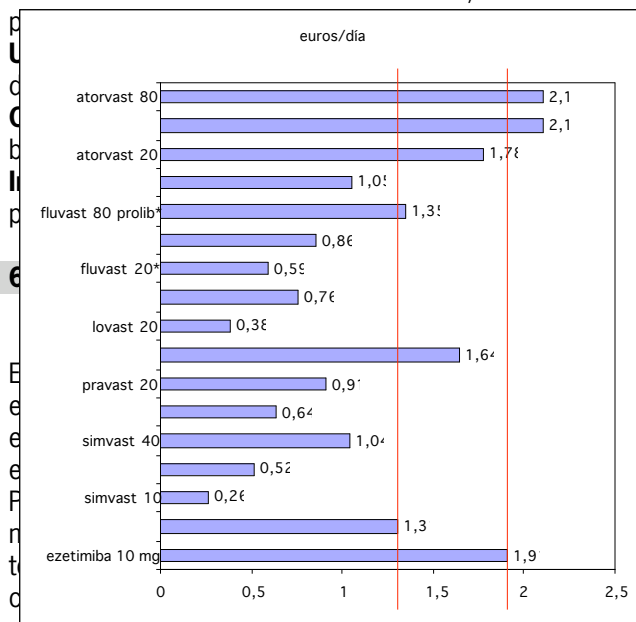
-Miopatía

Se han comunicado al menos dos casos de elevación de la CPK en sujetos tratados con ezetimiba y una estatina. En uno de ellos, un paciente con CPK normal tras más de un año con atorvastatina 80 mg/día presentó mialgias marcadas y una elevación de la CPK (x3) a las 3 semanas de añadir ezetimiba al tratamiento. El cuadro clínico y analítico cedió al retirar ambos fármacos. La reintroducción de la atorvastatina no se acompañó de su reaparición. En otro sujeto, se detectó una ligera elevación asintomática de CPK (x3) ocho semanas tras la incorporación de ezetimiba a un tratamiento preexistente con fluvastatina 80 mg/día; tras la retirada de la ezetimiba –manteniendo la estatina-, la analítica se normalizó.

Sin embargo, en los ensayos no se ha visto que la asociación de ezetimiba con estatinas origine un aumento significativo de la incidencia de síntomas musculares ni de elevaciones de enzimas. No hay datos para sospechar que la incidencia de miopatías sea mayor con ezetimiba que con otros hipolipemiantes (estatinas, fibratos), pero habrá que esperar a que la experiencia con ezetimiba sea mayor.

-Hepatopatía

También se han visto instancias de elevación de las enzimas hepáticas al asociar ezetimiba con estatinas. Estas alteraciones fueron asintomáticas, sin colestasis y reversibles al retirar el tratamiento. Su causalidad



de la dosis en ancianos ni en la insuficiencia renal. No hay evidencia de hepatopatía moderada o grave, obstrucción biliar ni en pacientes con enfermedades diarreicas. No está metabolizado por el citocromo P450. Su uso junto a fibratos puede aumentar los niveles de ezetimiba.

Entre las estatinas disponibles, particularmente desde la atorvastatina y lovastatina. Por tanto, su uso asociado a otros medicamentos hipolipemiantes, con una incidencia de efectos adversos similar a la de los mismos.

Sobre el beneficio clínico de ezetimiba en términos de control de los lípidos, se debe evaluar al impacto que pueda tener la ezetimiba en la respuesta al tratamiento, así como pronto para saber si el aumento esperado en el control de las complicaciones de estos pacientes.

7.- Conclusiones

Ezetimiba aporta un mecanismo de acción novedoso, pero en asociación a estatinas sólo ha demostrado potenciar el efecto de cualquier dosis de estatina sobre el perfil lipídico, por lo que es una alternativa en pacientes que no hayan respondido al tratamiento previo con dieta y dosis adecuadas de estatinas o que presenten toxicidad inaceptable con dosis elevadas de estatinas. El efecto aditivo de ambos tipos de fármacos es útil en sujetos con hipercolesterolemia familiar homocigota, en los que coincide un elevado riesgo cardiovascular con una respuesta muy pobre al tratamiento habitual. Ezetimiba puede aportar un avance relevante en el tratamiento de la sitosterolemia.

En monoterapia, ezetimiba permite reducir moderadamente el LDL en sujetos en los que las estatinas se encuentren contraindicadas. Sin embargo, no debería sustituir al uso de dosis bajas de estatinas ante elevaciones discretas de LDL, dada la mayor evidencia de eficacia disponible con las estatinas mejor evaluadas, así como la ausencia de efecto antiinflamatorio de ezetimibe.

Los ensayos clínicos publicados son a muy corto plazo (2-3 meses) y se centran en variables intermedias (alteración del perfil lipídico y otros parámetros de laboratorio). Ezetimiba no ha demostrado por ahora reducir

la incidencia de acontecimientos arterioscleróticos (IAM, ictus, muertes vasculares), al contrario que las estatinas mejor evaluadas (simvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina). Se debe recordar que la efectividad de un fármaco puede ser la resultante de distintos efectos farmacodinámicos, por lo que es preferible utilizar fármacos que hayan demostrado prevenir morbimortalidad, sobre aquellos que sólo han demostrado alterar los parámetros analíticos. Así, por ejemplo, reducciones de similar magnitud en las cifras de LDL logradas con fibratos y con estatinas sólo se han asociado a una reducción del riesgo vascular en el segundo caso, no habiéndose conseguido demostrar con los fibratos.

Por otro lado, se debe considerar el hecho de que las patologías en las que puede estar indicada la ezetimiba son de naturaleza crónica, y que carece de los efectos que sobre el proceso inflamatorio endotelial y la estabilización de la placa de ateroma justifican la necesidad de iniciar precozmente el tratamiento con estatinas.

Conclusión:

Ezetimiba puede resultar útil en el tratamiento de aquellos pacientes con hipercolesterolemia que no puedan recibir estatinas, o que no respondan adecuadamente a dosis plenas de las mismas, o cuando se desee reducir la dosis de la estatina por intolerancia. Sin embargo, carecemos de datos sobre la eficacia de la ezetimiba para mejorar el pronóstico de estos pacientes y además nuestro conocimiento de su seguridad a largo plazo es muy limitado. Por otra parte, existen dudas razonables sobre si la ezetimiba resulta necesaria en el medio hospitalario. Consideramos que la información actual sobre su eficacia y seguridad es incompleta (largo plazo) y que sus indicaciones son esencialmente de naturaleza crónica y extrahospitalaria, por lo que añadiría poco a la terapéutica hospitalaria.

Se propone no incluirla en Guía clasificándola como categoría C-1. Para atender las necesidades de aquella minoría de pacientes en los que ezetimiba sea la única alternativa (sitosterolemia, contraindicación de estatinas) y en la hipercolesterolemia familiar homocigota, se adquirirá la medicación puntualmente mediante receta, para su uso fuera de guía.

8.- Bibliografía

- Nutescu EA, Shapiro NL. Ezetimibe: a selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy* 2003;23:1463-74.
- Ezetimibe. Micromedex Drugdex Drug Evaluations, 2nd quarter 2004.
- Knopp RH, Dujovne CA, Le Beaut A, et al. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003;57:363-8.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34.
- Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;2409-15.
- Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418-24.
- Melani L, Mills R, Hassman D, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:685-9.
- Gagne C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
- Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469-75.
- Salen G, Von Bergmann K, Lutjohann D, et al. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation* 2004;109:966-71.
- Sager PT, Melani L, Lipka L, et al. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003;92:1414-8.
- Fux R, Mörike K, Gundel U-F, et al. Ezetimibe and statin-associated myopathy. *Ann Intern Med* 2004;140:671-2.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al. C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statins Therapy. *N Engl J Med* 2005; 352 (1) :20-28
- Nissen S.E., Tuzcu E.M, Schoenhagen P et al. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (1) :29-38
- Ehrenstein MR, Jury EC and Mauri C. Statins fos Atherosclerosis-As Good as It Gets? *N Engl J Med* 2005;352(1): 73-75