

Inhibición selectiva de la absorción de colesterol: una nueva perspectiva en el tratamiento de la hipercolesterolemia

Joan Lima^a, Vicent Fonollosa^a y Pilar Chacón^b

Unidad de Lípidos. ^aServicio de Medicina Interna. ^bServicio de Bioquímica. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La ezetimiba es el primer fármaco de una nueva clase de agentes hipolipemiantes, las 2-azetidionas, que actúan selectivamente inhibiendo la absorción intestinal de colesterol. Este mecanismo es complementario al de los inhibidores de la síntesis de colesterol. Tanto en monoterapia como coadministrada con estatinas, contribuye de forma eficaz a la reducción de la concentración plasmática de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. En monoterapia, la ezetimiba ha demostrado una buena tolerancia con un porcentaje de reacciones adversas similar a placebo, mientras que coadministrada con estatinas no se observó un aumento de la incidencia de miopatía, rabdomiolisis ni elevación de las enzimas hepáticas.

Palabras clave: Ezetimiba. Inhibidores de la absorción del colesterol. Tratamiento de la hipercolesterolemia.

Selective cholesterol absorption inhibition as a new prospect in treatment of hypercholesterolemia

Ezetimibe is the first of a new class of lipid-lowering drugs, the 2-azetidionones, which selectively inhibits the absorption of intestinal cholesterol. Ezetimibe's mechanism of action complements that of cholesterol synthesis inhibitors. Ezetimibe as monotherapy or in combination with statins significantly decreases plasma cLDL levels. As monotherapy, ezetimibe is well tolerated with a side-effect profile similar to placebo, whereas in combination with statins no differences in the incidence of myopathy, rhabdomyolysis or elevated liver enzymes are reported.

Key words: Ezetimibe. Cholesterol absorption inhibitors. Treatment of hypercholesterolemia.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de defunción en los países industrializados, y en España causan cerca del 40% de todas las muertes¹. La incidencia de cardiopatía isquémica en España es de las más bajas de los países occidentales, aunque representa alrededor del 10% de la mortalidad total. La hipercolesterolemia es el factor de riesgo más importante de enfermedad coronaria. Numerosos estudios de intervención farmacológica, especialmente en la última década, han demostrado que los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, también conocidos de forma genérica como estatinas, disminuyen de forma significativa la mortalidad total y la morbimortalidad cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria²⁻⁹. Sin embargo, a pesar del notable beneficio obtenido con estos fármacos, un porcentaje destacable de pacientes incluidos en estos estudios sigue presentando durante el período de seguimiento nuevos episodios coronarios. Las estatinas son el tratamiento hipocolesterolemizante más eficaz disponible en la actualidad,

ya que con dosis máximas pueden obtenerse reducciones del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) superiores al 50%. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, estos resultados pueden no ser tan espectaculares, tal como se ha demostrado recientemente, donde sólo un 19% de los pacientes alcanzó la reducción porcentual esperada¹⁰. Incluso en estudios aleatorizados con estatinas se ha observado una gran variabilidad interindividual en la reducción del colesterol plasmático: desde pacientes que aumentan el cLDL hasta los que presentan un descenso del 30-40%⁵. Además, otros estudios han puesto de manifiesto la dificultad que hay respecto del tratamiento hipolipemiente para lograr el objetivo establecido de colesterolemia, según el grado de riesgo. Así, en el Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP), que utiliza los objetivos del ATP II, sólo un 18% de los pacientes con enfermedad coronaria alcanzó una cifra de cLDL inferior a 100 mg/dl¹¹. En los otros grupos, pacientes con dos o más factores de riesgo (objetivo cLDL inferior a 130 mg/dl) y con menos de dos factores (objetivo cLDL menor de 160 mg/dl) los porcentajes fueron del 37 y el 68%, respectivamente. Es evidente que si se hubieran aplicado los nuevos criterios del ATP III, aún más exigentes, con toda seguridad los porcentajes globales de éxito habrían sido aún menores. En otro estudio realizado en nuestro país donde se valoró el efecto de las estatinas en pacientes con diferentes grados de riesgo cardiovascular según los criterios del ATP III, sólo el 31% de los pacientes de alto riesgo conseguía los objetivos terapéuticos¹².

La amplia variabilidad de la respuesta a las estatinas tiene, con toda seguridad, un origen multifactorial. Por una parte, puede atribuirse a factores extrínsecos, entre los que destaca el bajo grado de cumplimiento del tratamiento, pero también a la administración y/o dosificación incorrecta y a la interacción con otros fármacos, o bien a factores intrínsecos probablemente genéticos. En otras ocasiones, como en las hipercolesterolemias familiares, alcanzar un objetivo aceptable puede ser una tarea extremadamente difícil, a pesar de utilizar estatinas a dosis máximas. En cualquier caso, cuando no se alcanzan los objetivos establecidos y se han descartado las causas extrínsecas, la única alternativa actual es la coadministración de estatinas con otros fármacos, como las resinas de intercambio aniónico, los fibratos y el ácido nicotínico, muchas veces mal tolerada y con mayor probabilidad de efectos secundarios¹³. Por tanto, es necesaria la disponibilidad de nuevos fármacos que, o bien en monoterapia o bien en coadministración, permitan aumentar la eficacia terapéutica hipolipemiente actual. En la última década se han obtenido importantes progresos en el conocimiento de la homeostasis del colesterol, especialmente de los mecanismos de absorción y eliminación. Como resultado de ello se han desarrollado nuevas modalidades terapéuticas que actúan modificando de forma selectiva la absorción de esteroides en el intestino delgado. La mayoría de estos fármacos están aún en fase experimental, excepto la ezetimiba,

Correspondencia: Dr. J. Lima.
Unidad de Lípidos. Hospital General Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: joanlima@hgvhebron.es

que constituye el primer inhibidor selectivo de la absorción de colesterol y que ya ha sido recientemente comercializado en nuestro país.

Fisiología de la absorción del colesterol

Desde la excelente revisión publicada en esta revista en 1999 por Ros¹⁴, se han producido importantes avances, especialmente en el conocimiento de las bases moleculares que intervienen en el mecanismo de absorción del colesterol, aunque aún hay muchos puntos por aclarar. A continuación se revisan los aspectos más importantes, con especial hincapié en las últimas aportaciones sobre este tema.

En una persona adulta de un país occidental, cada día llegan a la luz intestinal alrededor de 1.200-1.700 mg de colesterol, de los que entre 300 y 500 mg tienen un origen dietético, otros 800-1.200 mg proceden de la bilis y una cantidad aún no bien establecida de la descamación epitelial de las células intestinales¹⁵. El duodeno y el yeyuno proximal son los segmentos donde la absorción de colesterol es más eficaz. A diferencia de los triglicéridos, cuya absorción es prácticamente completa, se considera que la absorción de colesterol es menos eficaz, ya que sólo alcanza el 50% del total presente en la luz intestinal, con una amplia variabilidad que oscila entre el 20 y el 80%^{16,17}.

El proceso de absorción de colesterol puede dividirse en tres fases: intraluminal, mucosa e intracelular.

Fase intraluminal

En esta primera fase, por la acción de las enzimas pancreáticas, se produce la hidrólisis de triglicéridos y del colesterol esterificado, este último presente en una pequeña proporción. El colesterol libre es altamente insoluble, de forma que requiere un proceso de solubilización micelar, en el cual se forman agregados de sales biliares y fosfolípidos cuyo núcleo contiene colesterol, ácidos grasos y monoglicéridos. La formación de micelas es fundamental para la difusión del colesterol a través de la delgada capa acuosa que cubre la superficie de los enterocitos. Una vez atravesada, los agregados se disocian, de forma que el colesterol y otros componentes lipídicos serán captados por el enterocito. La interrupción del mecanismo de solubilización micelar se ha utilizado como objetivo terapéutico para disminuir la colesterolemia. Este efecto se consigue mediante la administración de suplementos dietéticos en forma de esteroides vegetales (fitosteroides) o marinos¹⁸, lecitina de soja¹⁹ y fibra vegetal²⁰. Además, algunos fármacos, como las resinas de intercambio aniónico²⁰, el ácido ursodesoxicólico²¹ y el orlistat²², basan su acción hipocolesterolemizante, en parte, a través de este mecanismo.

Fase mucosa

La fase mucosa comprende la transferencia del colesterol a través del ribete en cepillo hacia el interior del enterocito. Este proceso fue inicialmente atribuido a un mecanismo de difusión pasiva en favor de un gradiente de concentración²³. En la actualidad se sabe que es un mecanismo altamente selectivo y que, con toda probabilidad, constituye el paso limitante en el control de la absorción del colesterol²⁴. Así, la eficacia en la absorción de colesterol es variable entre las diferentes especies. Además, los fitosteroides (campesterol, estigmasterol y β -sitosterol), con estructura similar al colesterol, tienen claramente una menor tasa de absorción.

Las proteínas específicas responsables del transporte transmembrana del colesterol no han sido aún identificadas, aunque en los últimos años se ha producido importantes avances. En este sentido, el descubrimiento de los transpor-

tadores ABCG5 y ABCG8²⁵ ha contribuido notablemente al conocimiento de los mecanismos que participan en la absorción intestinal de los esteroides. La expresión de estos transportadores parece ser exclusiva de la membrana de los enterocitos y de los hepatocitos. En el enterocito estos transportadores actúan conjuntamente devolviendo los esteroides vegetales a la luz intestinal, con lo que impiden su absorción, mientras que en el hepatocito participan de forma crucial en el mecanismo de excreción biliar del colesterol^{26,27}. Sucesivamente se demostró que las mutaciones en los dos genes que codifican estos transportadores son la base molecular de la sitosterolemia, una enfermedad autosómica recesiva muy rara en la que se produce un importante incremento de la absorción intestinal de fitosteroides y que clínicamente cursa con xantomas tendinosos de predominio en el tendón de Aquiles, anemia hemolítica, artralgias o artritis y aterosclerosis prematura²⁸⁻³⁰. Otros datos recientes apuntan a que la regulación de la absorción de esteroides vegetales no es exclusiva de los transportadores ABCG5 y 8, sino que depende también de otros genes³¹.

Sin embargo, uno de los aspectos aún por dilucidar es hasta qué punto la absorción de esteroides y colesterol comparten idénticos mecanismos, o si la vía del colesterol es totalmente independiente de la de los esteroides vegetales y del sistema ABCG5/8. La hipótesis de un mecanismo compartido la avalan los datos obtenidos de un estudio con un modelo de ratón transgénico, en el que la sobreexpresión de estas proteínas se acompañó de un aumento de la excreción biliar de colesterol y de un descenso del 50% en la tasa de absorción de colesterol y de esteroides vegetales²⁷. Además, en otro estudio en que los ratones fueron alimentados con una dieta rica en colesterol se observó un aumento en la expresión del ARN mensajero de los transportadores ABCG5 y ABCG8 en el hígado e intestino delgado, lo que indica que estas proteínas pueden participar de forma directa en el mecanismo de regulación de la absorción y excreción de colesterol³². Otro argumento favorable al respecto es que el tratamiento con ezetimiba reduce aproximadamente un 50% tanto la tasa de absorción de colesterol como la de esteroides vegetales³³. En cambio, un importante argumento en contra de la hipótesis de mecanismos similares deriva de la observación en la sitosterolemia, donde a pesar del importante incremento en la fracción de absorción de fitosteroides se produce sólo un modesto aumento en la absorción de colesterol³⁴. De cualquier forma, se ha establecido que la captación del colesterol y, probablemente también la de esteroides vegetales, en el ribete en cepillo, depende de otras proteínas aún no identificadas, mientras que el sistema ABCG5/8 se activa según la concentración de esteroides en el interior del enterocito³⁵. En este sentido, recientemente se han identificado dos proteínas localizadas en la zona del ribete en cepillo, y ausentes en otros tejidos como el hepático, una de las cuales puede estar relacionada con la captación del colesterol mientras que la otra interacciona con los inhibidores de la absorción del colesterol³⁶. Desde el punto de vista terapéutico, la importancia de esta fase en la regulación de la absorción del colesterol la convierte en una etapa idónea para incidir de forma farmacológica sobre ella, precisamente donde la ezetimiba tiene su mecanismo de acción.

Fase intracelular

El colesterol libre que alcanza el interior del enterocito, así como una pequeña proporción de esteroides que no han sido devueltos a la luz intestinal, difunden al retículo endoplasmático, iniciándose una serie de cambios químicos que se-

rán fundamentales para la secreción del colesterol y otras grasas al sistema linfático. En primer lugar, se produce la esterificación del colesterol por la enzima acetil CoA: colesterol acetiltransferasa-2 (ACAT-2), también presente en el hígado, los macrófagos y la pared vascular. En el siguiente paso, el colesterol esterificado es incorporado, junto con los triglicéridos y la apolipoproteína B48, a los quilomicrones nacientes. En este proceso de acoplamiento interviene la proteína microsómica transportadora de triglicéridos (*microsomal triglyceride transfer protein*, MTP), que constituye un elemento fundamental en el ensamblaje de los quilomicrones en el intestino y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado³⁷. Los quilomicrones son secretados a la linfa, que mediante el conducto torácico alcanzan el torrente sanguíneo.

Después de numerosas investigaciones se han descubierto varios fármacos que modifican la acción de la ACAT-2 y de la MTP. En el caso de los inhibidores de la ACAT-2, su acción tendría especial interés, ya que no sólo disminuyen la absorción intestinal de colesterol sino que podrían intervenir en otros territorios, como la pared vascular, modificando el curso de la aterosclerosis³⁸. La avasimiba es el primer inhibidor de la ACAT-2 disponible por vía oral, pero su eficacia hipolipemiente en humanos es poco relevante, incluso en combinación con estatinas^{39,40}. En cuanto a los fármacos inhibidores de la MTP, la experiencia es todavía escasa, aunque éstos parecen asociarse con una incidencia más elevada de efectos secundarios⁴¹.

Regulación de la homeostasis del colesterol

Un adulto de un país occidental, incorpora en su organismo diariamente unos 1.100 mg de colesterol, de los cuales 300 mg proceden de la dieta y los 800 mg restantes de la síntesis *de novo*, especialmente en tejidos periféricos, como glándulas endocrinas, el tubo digestivo, la piel y músculo, o bien en el hígado. Esta misma cantidad de colesterol procedente de la dieta y la bilis es excretada diariamente por las heces, de modo que no se produce una acumulación neta de colesterol en el organismo, excepto por la pequeña cantidad depositada en las placas de aterosclerosis de las arterias. Este balance se mantiene por la interacción de múltiples vías metabólicas que inciden en la regulación de la síntesis endógena de colesterol en el hígado y los tejidos periféricos, la excreción biliar y la absorción intestinal. No obstante, el hígado es el órgano fundamental, ya que es responsable en última instancia de la concentración plasmática del cLDL⁴². Los factores que influyen sobre la absorción de colesterol son múltiples. Entre los más importantes destacan la edad, la cantidad y la composición de los ácidos biliares, y los factores dietéticos y genéticos. El colesterol dietético, al representar sólo un 25% del colesterol que llega a la luz intestinal, tiene poca influencia sobre la concentración plasmática de cLDL⁴³. Tal como se ha comentado anteriormente, hay una gran variabilidad interindividual en la absorción intestinal de los esteroides, que en el caso de los esteroides vegetales puede depender hasta en un 80% de factores hereditarios⁴⁴. Sin embargo, el grado de repercusión de los factores genéticos en el control de absorción de colesterol, aunque parece clara, es aún poco conocido. De los diferentes polimorfismos y/o mutaciones inicialmente identificados –Apo-E, Apo-A-IV, Apo-B-48, ACAT, MTP, carboxil ester lipasa y receptor *escavenger* clase B tipo 1 (SR-B1)–, en ningún caso se ha podido establecer un claro papel regulador, hecho que afecta especialmente a los fenotipos de la Apo-E, uno de los factores más estudiados⁴⁵. Es evidente que el descubrimiento de los transportadores ABCG5/8 y su papel

en la devolución del colesterol a la luz intestinal abre un nuevo campo de estudio de los mecanismos genéticos reguladores de la absorción de colesterol.

En cualquier caso, el colesterol absorbido es transportado en el plasma por los quilomicrones que, por la acción de la lipoproteín lipasa, se convertirán en remanentes de quilomicrones y serán captados por las células hepáticas. La cantidad de colesterol que alcanza el hígado ejerce un efecto regulador clave sobre los hepatocitos, ya que si es elevada produce una disminución de la síntesis de colesterol y un aumento en la excreción biliar de colesterol, con lo cual, mediante estos mecanismos de compensación, la colesterolemia sufrirá pocas variaciones. Por tanto, los pacientes con una mayor eficacia absorptiva tienen una menor síntesis de colesterol que se refleja en una menor actividad de la enzima HMG-CoA reductasa⁴⁶. Estos pacientes muestran una buena respuesta dietética a una comida baja en colesterol, pero menor respuesta a las estatinas, atribuida en parte a que hay menor sustrato enzimático para inhibir. Además, el tratamiento con estatinas podría acompañarse de un aumento de la absorción de colesterol⁴⁷. Más importante es aún el hecho de que los pacientes con mayor tasa de absorción de colesterol y menor respuesta a las estatinas tendrían también un menor beneficio en cuanto a reducción de episodios coronarios^{48,49}. En definitiva, esta interrelación entre absorción intestinal y síntesis hepática de colesterol ha constituido la base para la investigación de nuevas modalidades terapéuticas que actúan específicamente modificando la absorción de colesterol.

Ezetimiba

La ezetimiba es el primero de una nueva clase de fármacos, las 2-azetidionas, que son inhibidores selectivos de la absorción intestinal de colesterol. Como tal, no interfiere con la absorción intestinal de los ácidos biliares, de las vitaminas liposolubles, de los triglicéridos y de los ácidos grasos, lo que representa una diferencia fundamental con otras modalidades terapéuticas (p. ej., las resinas de intercambio aniónico)⁵⁰.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, la ezetimiba es rápidamente absorbida y metabolizada en el intestino y el hígado mediante un proceso de glucuronidación, que da lugar a un metabolito aún más activo que el producto original, obteniéndose un pico plasmático máximo de ambos aproximadamente a las 2 h⁵¹. Posteriormente, los dos productos son excretados por la bilis, pero la observación de nuevos picos plasmáticos indica la presencia de una recirculación enterohepática⁵². Este efecto es especialmente importante ya que, por una parte, amplifica la actividad del fármaco, pero por otra facilita la eficacia de una única toma al día. Tanto la ezetimiba como su metabolito activo se unen en una proporción superior al 90% a las proteínas plasmáticas y tienen una vida media de 22 h. La ezetimiba se elimina principalmente por las heces (78%) y en una pequeña proporción en forma de glucurónidos por la orina (11%). En caso de insuficiencia renal grave, no se han observado modificaciones importantes de las propiedades farmacocinéticas cuando se utiliza una dosis única de 10 mg⁵³. En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no se aconseja su administración. En ancianos se han obtenido picos de concentración ligeramente superiores, así como un discreto aumento de la vida media, pero no se recomienda modificar la dosis⁵⁴. No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas entre adolescentes y adultos. Tampoco se han encontrado

interacciones con los sustratos habituales del citocromo P450, hecho especialmente relevante durante la coadministración con estatinas.

Mecanismo de acción

Mediante estudios con ezetimiba marcada con isótopos radiactivos, se ha podido comprobar que el fármaco se localiza en las microvellosidades intestinales⁵⁵. Aunque se han propuesto numerosas proteínas como posible diana de la ezetimiba, los mecanismos moleculares de acción del fármaco aún no han sido dilucidados (fig. 1). El descubrimiento de los transportadores ABCG5/8 rápidamente hizo pensar en una posible interacción de la ezetimiba con estas proteínas. Sin embargo, el tratamiento con ezetimiba en ratones no induce un aumento en la expresión de los genes que codifican estas proteínas, sino un efecto contrario⁵⁶. Por otra parte, en la sitosterolemia con mutaciones de los genes que codifican estas proteínas, cabría esperar que la ezetimiba no modificara la concentración plasmática de los esteroides vegetales. Sin embargo, se ha observado que la ezetimiba es muy efectiva en estos pacientes⁵⁷. Por todo ello, se cree que el mecanismo de acción de la ezetimiba es independiente de estas proteínas transportadoras. Otros estudios han identificado una proteína de 145 kDa localizada en el ribete en cepillo, donde se fijaría un análogo de la ezetimiba^{36,58}. Más recientemente, en un estudio experimental con ratones se ha identificado una nueva proteína transportadora (*Niemann-Pick C1 like 1 protein*), también presente en el ser humano, que podría desempeñar un papel clave en la regulación de la absorción intestinal de colesterol, y que sería la proteína donde se fijaría la ezetimiba inhibiendo de esta forma la absorción de colesterol⁵⁹.

En estudios con varios modelos animales se han obtenido reducciones de la absorción del colesterol superiores al 90%⁵⁰. En un estudio realizado en varones con hipercolesterolemia leve-moderada (cLDL entre 130 y 180 mg/dl), con un aporte dietético diario de colesterol entre 200 y 500 mg, la administración de una dosis de ezetimiba de 10 mg al día propició una reducción de la absorción de colesterol del 54%³³. Esto se acompañó de un descenso del colesterol total y del cLDL del 15 y el 20%, respectivamente. Además, se observó una reducción de esteroides vegetales, como el campesterol y el sitosterol, del 48 y el 41%, respectivamente. Otro dato interesante de este estudio fue que la inhibición de la absorción de colesterol se acompañó de un notable incremento en la tasa de síntesis de colesterol. Por otra parte, a partir de estudios realizados en ratones y conejos también se ha sugerido que la ezetimiba podría inhibir el proceso aterogénico, aunque queda por demostrar si estos resultados se pueden obtener en humanos⁶⁰.

Estudios clínicos con ezetimiba

La eficacia y la seguridad de la ezetimiba se han valorado en varios estudios clínicos en fase III, tanto en monoterapia como coadministrada con estatinas, y en diversos trastornos del metabolismo lipídico de difícil tratamiento, como la hipercolesterolemia familiar heterocigota y homocigota, y la sitosterolemia.

Estudios en monoterapia

Se han publicado dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en monoterapia con ezetimiba, en pacientes con hipercolesterolemia primaria^{61,62}. En total se incluyó a 1.719 pacientes, 1.288 aleatorizados a tratamiento con ezetimiba y 431 a placebo. Al final,

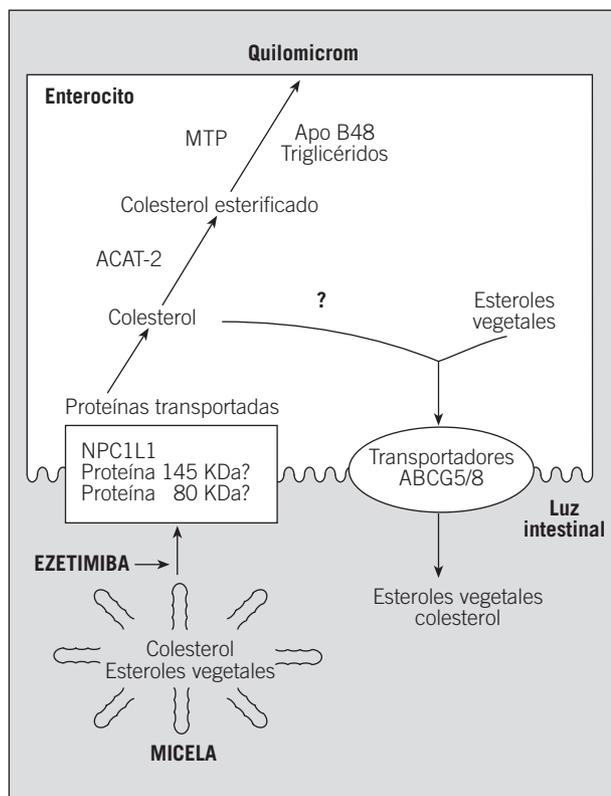


Fig. 1. Mecanismo de acción de la ezetimiba.

La formación de micelas es fundamental para la absorción del colesterol procedente de la dieta y de la bilis, así como de otros esteroides vegetales (EV). El mecanismo de transporte del colesterol y de EV a través del ribete en cepillo hacia el interior del enterocito podría estar mediado por proteínas transportadoras aún no bien identificadas entre las que se han propuesto la proteína Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) y otras proteínas de 145 y 80 kDa. La ezetimiba podría inhibir la absorción de colesterol mediante el bloqueo de estos transportadores, especialmente la NPC1L1.

1.582 completaron los dos estudios, con un 8% de abandonos en el grupo con ezetimiba y un 7% en el grupo placebo. El tratamiento con ezetimiba se acompañó de una reducción del cLDL del 18,2% comparado con un aumento del 0,9% con placebo ($p < 0,01$). El 61% de los pacientes con ezetimiba mostró una reducción del cLDL superior al 15%, mientras que en el 24% fue superior al 25%. El efecto hipocolesterolemiante se observó precozmente, y fue ya evidente en la segunda semana de tratamiento. Además, el tratamiento con ezetimiba disminuyó significativamente los triglicéridos, la lipoproteína (Lp) (a) y la Apo-B, con un aumento significativo del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (fig. 2).

Estudios con ezetimiba coadministrada con estatinas

Se han realizado varios estudios de ezetimiba combinada con estatinas con diferentes diseños. En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes con hipercolesterolemia primaria, tratados con una dosis estable de estatina y que no cumplían los objetivos terapéuticos según las recomendaciones del ATP II, fueron aleatorizados a recibir tratamiento con 10 mg de ezetimiba o placebo, además de la estatina⁶³. Cuando se añadió ezetimiba a las estatinas se obtuvo un descenso adicional del cLDL del 25,1% frente al 3,7% en el grupo placebo ($p < 0,001$), con una respuesta casi máxima a las 2 semanas. La respuesta

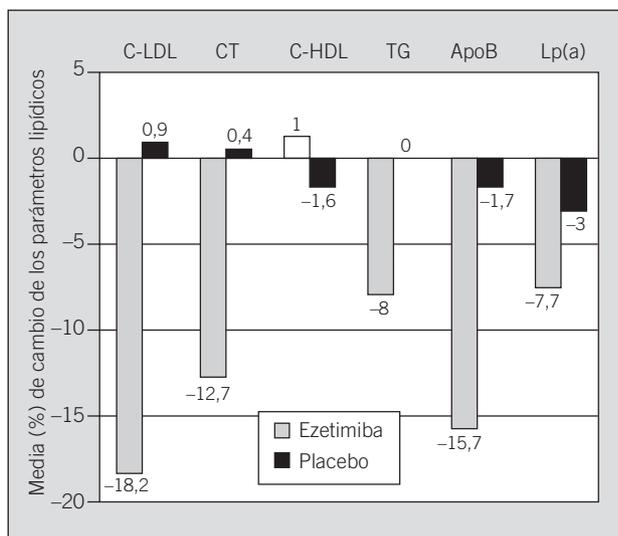


Fig. 2. Efecto de la ezetimiba a dosis de 10 mg sobre los principales parámetros lipídicos.

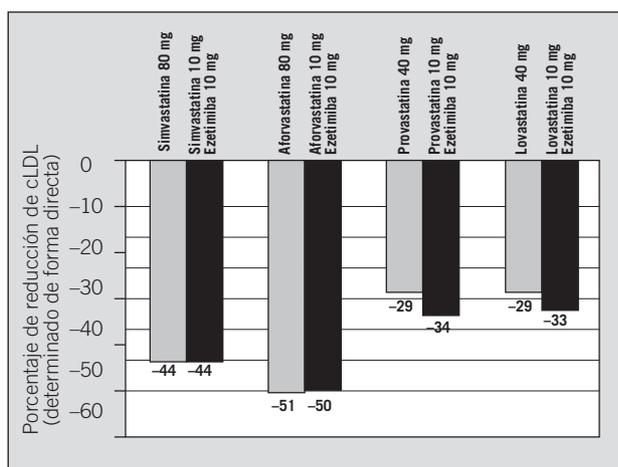


Fig. 3. Efecto de las estatinas sobre el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) a dosis máximas comparado con dosis mínimas más ezetimiba.

fue independiente del tipo de estatina, de forma que con atorvastatina, simvastatina y un tercer grupo de otras estatinas (pravastatina, lovastatina y fluvastatina) se observó un descenso del cLDL del 26,8, 25 y 23,5%, respectivamente. Entre los pacientes en monoterapia con estatinas que tenían cifras de cLDL por encima de las recomendaciones del ATP II, el 71,5% con tratamiento adicional con ezetimiba frente al 27,3% del grupo placebo alcanzó estos objetivos ($p < 0,001$). Se observó también un beneficio adicional de la ezetimiba sobre otros parámetros lipídicos, con un aumento del 2,7% del cHDL y un descenso de los triglicéridos del 14%, todos ellos significativamente superiores a placebo. Cabe resaltar, además, que la coadministración de ezetimiba se acompañó de una reducción significativa de la proteína C reactiva (PCR). Otros 4 estudios han analizado la eficacia y la seguridad de la ezetimiba en pacientes con hipercolesterolemia, con cifras de cLDL entre 145 y 250 mg/dl y triglicéridos inferiores a 350 mg/dl, coadministrada con estatinas como la simvastatina⁶⁴, la atorvastatina⁶⁵, la pravastatina⁶⁶ y la lovastatina⁶⁷. Desde el punto de vista me-

todológico, todos eran estudios doble ciego, controlados con placebo, donde los pacientes fueron aleatorizados a recibir durante un período de 12 semanas diferentes pautas de tratamiento: placebo, ezetimiba en monoterapia, estatinas en monoterapia (simvastatina y atorvastatina a dosis de 10, 20, 40 y 80 mg; pravastatina y lovastatina a dosis de 10, 20 y 40 mg) o ezetimiba coadministrada con una estatina, a las dosis expuestas. El tratamiento concomitante de estatina con ezetimiba consiguió una reducción significativa del cLDL comparado con estatina en monoterapia. Así, la coadministración de ezetimiba con simvastatina, atorvastatina, pravastatina y lovastatina se acompañó de una reducción media del cLDL del 49,9, 54,5, 37,7 y 39%, respectivamente, frente al 36,1, 42,4, 24,3 y 24,7% de descenso con estas estatinas en monoterapia. Tal como puede observarse en la figura 3, el tratamiento con ezetimiba y la dosis mínima de estatina fueron tan eficaces como la utilización de estatinas a dosis máximas. Otros parámetros lipídicos también fueron modificados favorablemente, con una reducción adicional de los triglicéridos del 7,5% con el tratamiento combinado con simvastatina, del 8,3% con atorvastatina, con pravastatina del 10% y del 11% con lovastatina, mientras que el cHDL aumentó adicionalmente un 2,4, 3, 1,4 y 5%, respectivamente. Además, la coadministración de ezetimiba con simvastatina y atorvastatina aportó una reducción adicional de la PCR del 10%. Globalmente, el tratamiento combinado fue bien tolerado y no se observó un aumento significativo de reacciones adversas comparado con la monoterapia con estatinas, ni tampoco se detectó ningún caso de rabdomiólisis.

La eficacia de la coadministración de estatinas y ezetimiba también se ha valorado en la hipercolesterolemia familiar heterocigota. En un estudio aleatorizado, doble ciego, realizado con 621 pacientes de alto riesgo, entre los cuales había 362 con hipercolesterolemia familiar heterocigota, los que estaban recibiendo tratamiento con 10 mg de atorvastatina y presentaban aún cifras de cLDL superiores a 130 mg/dl fueron aleatorizados en dos grupos: uno con tratamiento adicional con ezetimiba y otro con 10 mg de atorvastatina^{68,69}. La dosis de atorvastatina se incrementó en las visitas de las 4 y 9 semanas cuando la cifra de cLDL era superior a 100 mg/dl, hasta un máximo de 40 mg/día en tratamiento combinado y 80 mg/día en monoterapia. El objetivo principal fue el porcentaje de pacientes que alcanzaban una cifra de cLDL inferior a 100 mg/dl después de 14 semanas de tratamiento. Globalmente, y también en el subgrupo de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, el porcentaje que alcanzó este objetivo fue significativamente superior en el grupo con atorvastatina más ezetimiba comparado con el de monoterapia (el 22 frente al 7%; $p < 0,01$).

La hipercolesterolemia familiar homocigota es un trastorno hereditario raro, asociado con mutaciones de ambos alelos del gen del receptor LDL, que se caracteriza por la presencia de xantomas y aterosclerosis antes de la pubertad. El tratamiento farmacológico es poco efectivo, mientras que entre las otras alternativas, la aféresis de LDL es incómoda y costosa, y el trasplante hepático se asocia con aumento de la morbimortalidad, además de la dificultad de disponer de estas modalidades terapéuticas en todos los centros⁷⁰. En un estudio doble ciego, 50 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota fueron aleatorizados a 80 mg de simvastatina o atorvastatina, 10 mg de ezetimiba más 40 mg de atorvastatina o simvastatina, y 10 mg de ezetimiba más 80 mg de atorvastatina o simvastatina, durante 12 semanas⁷¹. Aproximadamente, el 50% de los pacientes recibieron aféresis de LDL y el 40% tenía aterosclerosis prematura. El tratamiento combinado se acompañó de una

reducción significativa del cLDL comparado con la monoterapia con estatinas (el 20,7 frente al 6,7%; $p < 0,007$).

En pacientes con sitosterolemia, el tratamiento con ezetimiba reduce la concentración en sangre de fitosteroles. Así, en un estudio de 37 pacientes con sitosterolemia, la administración de 10 mg de ezetimiba disminuyó de forma significativa la concentración de sitosterol comparado con placebo (-21 frente a + 4%; $p < 0,001$) y de campesterol comparado con placebo (-24 frente a + 3%; $p < 0,001$)⁵⁷.

Perfil de seguridad de la ezetimiba

A diferencia de la mayoría de las estatinas, la ezetimiba no se metaboliza por las isoenzimas del citocromo P450, con lo cual las posibilidades de interacciones durante la coadministración con estatinas son muy bajas⁷². Así, en estudios en fase I realizados en adultos con hipercolesterolemia primaria, la coadministración de ezetimiba con simvastatina, atorvastatina, lovastatina y fluvastatina no modificó las concentraciones plasmáticas de estos fármacos⁷³⁻⁷⁶. La administración conjunta de ezetimiba con fenofibrato o gemfibrozilo se acompañó de un aumento de la concentración plasmática de ezetimiba de 1,5 y 1,7 veces, respectivamente^{77,53}. La administración concomitante con colestiramina disminuye la concentración plasmática de ezetimiba entre un 55 y un 80%, por lo que se recomienda administrarla 2 h antes o 4 h después de la colestiramina⁷⁸. No se han observado interacciones de la ezetimiba con acenocumarol, digoxina, glipizida, cimetidina o anticonceptivos orales⁷⁹. Un paciente con trasplante renal en tratamiento con ciclosporina y ezetimiba experimentó un incremento de 12 veces en la concentración de ezetimiba, por lo que se desaconseja la administración de ambos fármacos a la vez.

Con los datos disponibles de los estudios clínicos realizados hasta la actualidad puede afirmarse que la ezetimiba en monoterapia es un fármaco bien tolerado, mientras que coadministrado con estatinas no aumenta de forma significativa el riesgo de reacciones adversas, si bien hay que tener en cuenta que la duración de los ensayos ha sido relativamente corta, de alrededor de 12 semanas. Los datos preliminares de otros estudios a más largo plazo confirman estos resultados. En los dos estudios con monoterapia, la frecuencia de reacciones adversas fue similar entre el grupo con tratamiento activo y placebo (tabla 1)⁸⁰. Entre los más frecuentes destacan las infecciones del aparato respiratorio, la cefalea, el dolor de espalda, los dolores osteomusculares y las artralgiás. En el estudio donde se añadió ezetimiba a una estatina, un 5% de los pacientes abandonó el estudio, 28 por efectos adversos, que correspondían a 14 casos en cada grupo, y el más frecuente era de origen gastrointestinal⁶³. La elevación de las transaminasas 3 veces por encima del valor normal se observó en 4 pacientes tratados con ezetimiba y 1 con placebo, mientras que no se detectó ningún caso de rhabdomiólisis. En pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, a pesar de la utilización de dosis altas de estatinas, la coadministración de ezetimiba fue bien tolerada, de forma que sólo un paciente de este grupo tenía una elevación de transaminasas 3 veces por encima del valor normal, igual que en el grupo en monoterapia⁷¹. No se observaron casos de miopatía ni rhabdomiólisis.

Otras alternativas en el tratamiento combinado con fármacos hipolipemiantes

La asociación de estatinas con otros fármacos hipolipemiantes es una práctica clínica utilizada desde hace años, y en la mayoría de los casos se obtiene un beneficio añadido. Las resinas de intercambio aniónico, como la resincolestira-

TABLA 1

Efectos adversos de la ezetimiba en monoterapia

	Placebo (n = 431) n (%)	Ezetimiba (n = 1.288) n (%)
N.º total de efectos adversos	284 (66)	796 (62)
Infecciones del tracto respiratorio superior	40 (9)	108 (8)
Cefalea	40 (9)	78 (6)
Dolor de espalda	19 (4)	57 (5)
Dolor osteomuscular	18 (4)	50 (4)
Aumento de las transaminasas ^a	1 (0,2)	7 (0,5)
Aumento de CK ^b	1 (< 1)	3 (< 1)
Abandono del tratamiento por efectos adversos	11 (3)	51 (4)

CK: creatinina. ^aSuperior a 3 veces el valor normal. ^bSuperior a 10 veces el valor normal. Tomada de Knopp et al⁸⁰.

mina y el colestipol, cuando se utilizan a dosis máximas provocan un descenso del cLDL entre el 25 y el 35%, con una mínima modificación del cHDL y un aumento de los triglicéridos, especialmente en los pacientes con antecedentes de hipertrigliceridemia. Sin embargo, las resinas a dosis altas no son toleradas por la mayoría de pacientes, e incluso el cumplimiento del tratamiento con dosis menores es también bajo. En combinación con las estatinas provocan un descenso del cLDL un 18% más que con la estatina en monoterapia⁸¹. El colesevelam es una fibra soluble sintética mejor tolerada que las resinas, aunque no está disponible en el mercado español. Cuando se administró a dosis de 3,8 g/día asociado con atorvastatina o simvastatina se obtuvo una reducción adicional del cLDL del 10 y el 18%, respectivamente^{82,83}. Además del descenso de cLDL, la asociación de estatinas y resinas en estudios angiográficos ha demostrado un retardo de la progresión de la aterosclerosis, así como la reducción de nuevos episodios coronarios^{84,85}. El suplemento con esteroides vegetales reduce la absorción intestinal de colesterol, con un descenso del cLDL del 10-15%. Cuando se ha utilizado en combinación con estatinas, se ha observado una disminución adicional del 10%⁸⁶.

El ácido nicotínico es un fármaco hipolipemiente que modifica favorablemente la mayoría de parámetros lipídicos, con un descenso del cLDL, un aumento del cHDL y una disminución de los triglicéridos y de la Lp(a). Su utilidad en la práctica clínica se ha visto ensombrecida por los efectos secundarios, especialmente las crisis de sofocación y la hepatotoxicidad. En la actualidad hay una nueva fórmula de liberación retardada que reduce significativamente estas complicaciones, aunque este preparado tampoco está disponible en nuestro país. Cuando se usa en combinación con estatinas a dosis de 1 o 2 g/ día, se observa una reducción del cLDL del 8-23%⁸⁷. Un estudio reciente ha demostrado que la combinación de simvastatina y ácido nicotínico durante 3 años se acompañó de una reducción significativa ($p = 0,03$) de la morbimortalidad cardiovascular⁸⁸.

Los fibratos aumentan el cHDL en un 10-20% y reducen los triglicéridos en un 20-50%. La disminución del cLDL es variable y modesta, aunque el bezafibrato y el fenofibrato parecen ser más eficaces. Hay pocos estudios sobre la eficacia clínica de la combinación de estatinas y fibratos. La asociación de los dos fármacos favorece un mayor incremento del cHDL, así como una mayor reducción de los triglicéridos, pero con poca modificación del cLDL. El tratamiento combinado de estatinas con fibratos aumenta el riesgo de miopatía, especialmente cuando se utiliza gemfibrozilo con otra estatina. El gemfibrozilo inhibe la glucuronidación de la cerivastatina, simvastatina y atorvastatina, que es la vía de eliminación de los metabolitos activos de estas estatinas, lo que favorece su acumulación y toxicidad.

Conclusiones

La ezetimiba es el primer fármaco de una nueva clase de agentes hipolipemiantes, las 2-azetidionas, que inhiben selectivamente la absorción de colesterol. Este efecto es complementario al de las estatinas que inhiben la síntesis hepática de colesterol, con lo que la coadministración permite actuar sobre las dos principales vías responsables de la homeostasis del colesterol. Varios estudios clínicos han demostrado que en monoterapia disminuye de forma moderada, pero significativa, el cLDL. Además, coadministrada con estatinas ejerce un efecto adicional sobre la reducción del cLDL, lo que facilita la obtención de los objetivos establecidos en las guías terapéuticas, especialmente en poblaciones de riesgo elevado como son los pacientes con cardiopatía isquémica y diabéticos. Uno de los aspectos más importantes de la coadministración de ezetimiba con estatinas es la buena tolerancia, ya que no se acompaña de un incremento en el número de reacciones adversas. La ezetimiba estaría indicada en monoterapia o coadministrada con estatinas en pacientes con hipercolesterolemia primaria. En la hipercolesterolemia familiar homocigota puede ser un tratamiento coadyuvante a las estatinas y la aféresis de las LDL, mientras que en la sitosterolemia es la única modalidad terapéutica útil en la actualidad. Además de la reducción plasmática del cLDL, la ezetimiba puede tener otros efectos favorables sobre el perfil lipídico. Así, la inhibición de la absorción de colesterol y la modificación del tamaño y la composición de los quilomicrones tendría una repercusión sobre la concentración de remanentes de quilomicrones, partículas que son también aterogénicas, aunque este efecto es aún motivo de investigación⁸⁹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boix R, Medrano MJ, Almazán J. Actualización de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas: enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica del corazón. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2000;8:77-84.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, McFarlane PW, et al. 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.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
- 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;360:7-22.
- Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. 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.
- 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 cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;338:1349-57.
- Serruys PW, Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2002;287:3215-22.
- ASCOT investigators group. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentration in ASCOT-LLA: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
- Frolkis JP, Pearce GP, Nambi V, Minor S, Sprecher DL. Statins do not meet expectations for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice. *Am J Med*. 2002;113:625-9.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med*. 2000;160:459-67.
- Gómez-Belda A, Rodilla E, Albert A, García L, González C, Pascual JM. Uso clínico de las estatinas y objetivos terapéuticos en relación con el riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:527-31.
- Grundy SM. Alternative approaches to cholesterol-lowering therapy. *Am J Cardiol*. 2002;90:1135-8.
- Ros E. Digestión y absorción de las grasas. Posibilidades de modulación dietética y farmacológica. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:337-48.
- Wilson MD, Rudel LL. Review of cholesterol absorption with emphasis on dietary and biliary cholesterol. *J Lipid Res*. 1994;35:943-55.
- Kesäniemi YA, Miettinen TA. Cholesterol absorption efficiency regulates plasma cholesterol level in the Finnish population. *Eur J Clin Invest*. 1987;17:391-5.
- Bosner SM, Lange LG, Stenson WF, Oslund RE. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res*. 1999;40:302-8.
- Nissinen M, Gylling H, Vuoristo M, Miettinen TA. Micellar distribution of cholesterol and phytosterols after duodenal plant stanol ester infusion. *Am J Physiol*. 2002;282:1009G-15G.
- Beil FU, Grundy SM. Studies on plasma lipoproteins during absorption of exogenous lecithin in man. *J Lipid Res*. 1980;21:526-36.
- Vahouny GV, Tombes R, Cassidy MM, Kritchevsky D, Gallo LL. Dietary fibers: V. Binding of bile salts, phospholipids and cholesterol from mixed micelles by bile acid sequestrants and dietary fibers. *Lipids*. 1980;15:1012-8.
- Ninomiya R, Matsuoka K, Moroi Y. Micelle formation of sodium chenoxycolate and solubilization into the micelles: comparison with other unconjugated bile salts. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1634:116-25.
- Mittendorfer B, Oslund RE Jr, Patterson BW, Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res*. 2001;9:599-604.
- Grundy S. Absorption and metabolism of dietary cholesterol. *Ann Rev Nutr*. 1983;3:71-96.
- Dawson PA, Rudel LL. Intestinal cholesterol absorption. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10:315-20.
- Graf GA, Li WP, Gerard RD, Gelissen I, White A, Cohen JC, et al. Coexpression of ATP-binding cassette proteins ABCG5 and ABCG8 permits their transport to the apical surface. *J Clin Invest*. 2002;110:659-69.
- Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, von Bergmann K, Lutjohann D, Cohen JC, et al. Disruption of *Abcg5* and *Abcg8* in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:16237-42.
- Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, Berge KE, Horton JD, Cohen JC, et al. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest*. 2002;110:671-80.
- Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grihin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*. 2000;290:1771-5.
- Lu K, Lee MH, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidaka H, Kojima H, et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2 encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am J Hum Genet*. 2001;69:278-90.
- Bhattacharyya AK, Connor WE. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest*. 1974;53:1033-43.
- Sehayek E, Duncan EM, Lutjohann D, von Bergmann K, Ono JG, Batta AK, et al. Loci on chromosomes 14 and 2, distinct from ABCG5/ABCG8, regulate plasma plant sterols levels in a C57BL/6J x CASA/RK intercross. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:16215-9.
- Repa JJ, Berge KE, Pomajzl C, Richardson JA, Hobbs H, Mangelsdorf DJ. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta. *J Biol Chem*. 2002;277:18793-800.
- Sudhoo T, Lutjohann D, Kodali A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*. 2002;106:1943-8.
- Lutjohann D, Björhem I, Beil UF, Von Bergmann K. Sterol absorption and sterol balance in phytosterolemia evaluated by deuterium-labeled sterols: effect of sitostanol treatment. *J Lipid Res*. 1995;36:1763-73.
- Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:233-40.
- Kramer W, Girbig F, Corsiero D, Burger K, Fahrenholz F, Jung C, et al. Intestinal cholesterol absorption: identification of different binding proteins for cholesterol and cholesterol absorption inhibitors in the enterocyte brush border membrane. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1633:13-26.
- Gordon DA, Jamil H. Progress towards understanding the role of microsomal triglyceride transfer protein in apolipoprotein-B assembly. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1486:72-83.
- Chang TY, Chang CCY, Lin S, Yu C, Li BL, Miyazaki A. Roles of acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase-1 and -2. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12:289-96.
- Insull W Jr, Koren M, Davignon J, Sprecher D, Schrott H, Keilson LM, et al. Efficacy and short-term safety of a new ACAT inhibitor, avasimibe, on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins, in patients with combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2001;157:137-44.
- Raal FJ, Marais AD, Klepack E, Lovalvo J, McClain R, Heinonen T. Avasimibe, an ACAT inhibitor, enhances the lipid lowering effect of atorvastatin in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2003;171:273-9.

41. Sudhop T, Von Bergmann K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. *Drugs*. 2002;62:2333-47.
42. Dietschy JM, Turley SD, Spady DK. Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res*. 1993;34:1637-59.
43. Ros E. El colesterol de la dieta y su escasa influencia sobre la colesterolemia y el riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscler*. 2000;12 Suppl 2:20-6.
44. Sehayek E. Genetic regulation of cholesterol absorption and plasma plant sterols levels: commonalities and differences. *J Lipid Res*. 2003;44:2030-8.
45. Von Bergmann K, Lutjohann D, Lindenthal B, Steinmetz A. Efficiency of intestinal cholesterol absorption in humans is not related to ApoE phenotype. *J Lipid Res*. 2003;44:193-7.
46. Thompson GR, O'Neill, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J*. 2002; 23:200-6.
47. Miettinen TA, Gylling H. Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum and lipoproteins during a large dose of statin treatment. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:976-82.
48. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, Sarna S. Baseline serum cholesterol predicts recurrent coronary events in a subgroup of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *BMJ*. 1998;316:1127-30.
49. Miettinen TA, Gylling H. Cholesterol synthesis and absorption in coronary patients with lipid triad and isolated high LDL cholesterol in a 4S subgroup. *Atherosclerosis*. 2003;168:343-9.
50. Van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Davis HR. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol*. 2001;134:409-17.
51. Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Alton KB, Maxwell SE, Zhu Y, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drugs Metab Dispos*. 2002;30:430-7.
52. Ezzet F, Krishna G, Wexler DB, Statkevich P, Kosoglou T, Batra VK. A population pharmacokinetic model that describes multiple peaks due to enterohepatic recirculation of ezetimibe. *Clin Ther*. 2001;23:871-85.
53. Darkes MJM, Poole RM, Goa KL. Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3:67-76.
54. Simard C, Turgeon J. The pharmacokinetics of ezetimibe. *Can J Clin Pharmacol*. 2003;10 Suppl A:13-20.
55. Van Heek M, Farley C, Compton DS, Hoos L, Alton KB, Sybertz EJ, et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol*. 2000;129:1748-54.
56. Repa JJ, Dietschy JM, Turley SD. Inhibition of cholesterol absorption by SCH 58053 in the mouse is not mediated via changes in the expression of mRNA for ABCA1, ABCG5, or ABCG8 in the enterocyte. *J Lipid Res*. 2002;43:1864-74.
57. Salen G, Von Bergmann K, Lutjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB, et al. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation*. 2004;109:966-71.
58. Kramer W, Glombik H, Petry S, Heuer H, Schäfer HL, Wendler W, et al. Identification of binding proteins for cholesterol absorption inhibitors as components of the intestinal cholesterol transporter. *FEBS Lett*. 2000;487:293-7.
59. Altmann SW, Davis HR, Zhu L, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*. 2004;303:1201-4.
60. Davis HR, Compton DS, Hoos L, Tetzloff G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2032-8.
61. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, Le Beaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1092-7.
62. 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.
63. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, 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.
64. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, Le Beaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2125-34.
65. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*. 2003;107:2409-15.
66. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka LJ, Le Beaut AP, 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;24:717-28.
67. Kerzner B, Cobelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, Le Beaut AP, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2003;91:418-24.
68. Stein E, Stender S, Mata P, Ponsonnet D, Melani L, Lipka LJ, et al. Co-administration of ezetimibe plus atorvastatin [abstract]. *Atheroscler*. 2002;3 Suppl:211-2.
69. Vermaak W, Pinto X, Ponsonnet D, Sager P, Lipka LJ, Suresh R, et al. Heterozygous familial hypercholesterolemia: coadministration of ezetimibe plus atorvastatin [abstract]. *Atheroscler*. 2002;3 Suppl:230-1.
70. Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2003;167:1-13.
71. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002;105:2469-75.
72. Van Heek M, Davis H. Pharmacology of ezetimibe [abstract]. *Eur Heart J*. 2002;4 Suppl J:17-20.
73. 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.
74. Zhu Y, Statkevich P, Kosoglou T, Maxwell SE, Anderson L, Patrick JE, et al. Lack of a pharmacokinetics interaction between ezetimibe and atorvastatin [abstract]. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:68P.
75. Reyderman L, Kosoglou T, Statkevich P, Anderson L, Boutros T, Batra V, et al. No pharmacokinetic drug interaction between ezetimibe and lovastatin [abstract]. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:66P.
76. Kosoglou T, Meyer I, Musiol B, Anderson L, Reyderman L, Statkevich P, et al. Pharmacodynamic interaction between fluvastatin and ezetimibe has favourable clinical implications [abstract]. *Atheroscler*. 2001;2 Suppl:89.
77. Kosoglou T, Guillaume M, Sun S, Pember LJC, Reyderman L, Statkevich P, et al. Pharmacodynamic interaction between fenofibrate and the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe [abstract]. *Atheroscler*. 2001;2 Suppl:38.
78. Cada DJ, Levien T, Baker DE. Ezetimibe. *Hosp Pharm*. 2003;38:357-66.
79. Ballantyne C. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials [abstract]. *Eur Heart J*. 2002;4 Suppl J:5-15.
80. Knopp RH, Dujovne CA, LeBeaut AP, Lipka LJ, Suresh R, Vetri EP. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract*. 2003;57:363-8.
81. Vega GL, Grundy SM. Treatment of primary moderate hypercholesterolemia with lovastatin (mevinolin) and colestipol. *JAMA*. 1987;257:33-8.
82. Hunninghake D, Insull W, Toht P, Davidson D, Donovan JM, Burke SK. Coadministration of colesevelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis*. 2001;158:407-16.
83. Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano JM, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med*. 2001;110:352-60.
84. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990;323:1289-98.
85. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med*. 1997;336:153-62.
86. Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, Nguyen T, Morgan JM, Cater NB. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol*. 2000;86:46-52.
87. McKenney J. Combination therapy for elevated low-density lipoprotein cholesterol: the key to coronary artery disease risk reduction. *Am J Cardiol*. 2002;90 Suppl:8K-20K.
88. Brown BG, Zhao X-Q, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidants vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583-92.
89. Brown WV. Cholesterol absorption inhibitors: defining new options in lipid management. *Clin Cardiol*. 2003;26:259-64.