



Artículo original

Eficacia de la combinación de ezetimiba con bezafibrato en un grupo de pacientes con dislipidemia mixta

Carlos J Castro Sansores,* María de la Luz Vivas Rosel**

RESUMEN

Antecedentes: los pacientes con dislipidemia mixta casi siempre requieren tratamiento combinado de hipolipemiantes. La ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol intestinal que no ha sido suficientemente estudiado en esta enfermedad.

Objetivo: comparar la eficacia del bezafibrato más ezetimiba *versus* bezafibrato solo en un grupo de pacientes con dislipidemia mixta.

Pacientes y método: estudio comparativo de casos y controles. Se incluyeron pacientes con concentraciones de colesterol total mayores de 200 mg/dL y triglicéridos entre 200 y 500 mg/dL. Los pacientes recibieron al azar dos esquemas de tratamiento: bezafibrato 400 mg una vez al día o bezafibrato 400 mg una vez al día más ezetimiba 10 mg una vez al día. Ambos grupos se siguieron durante 12 semanas. El objetivo primario fue: evaluar el porcentaje de cambios en las concentraciones de colesterol total y triglicéridos.

Resultados: se incluyeron 24 pacientes que recibieron bezafibrato más ezetimiba y 25 que sólo fueron tratados con bezafibrato. Después de 12 semanas el porcentaje de cambio en los valores del objetivo primario fue positivamente mayor en el grupo con tratamiento doble.

Conclusiones: en este grupo de pacientes el tratamiento con bezafibrato más ezetimiba fue superior al de bezafibrato solo. El tratamiento combinado fue bien tolerado.

Palabras clave: dislipidemia mixta, bezafibrato, ezetimiba.

ABSTRACT

Aims: The mixed hyperlipidaemia requires of combined treatment. Ezetimibe a cholesterol absorption inhibitor is an alternative not sufficiently proven in this pathology.

Objective: Compare the combination of ezetimibe plus bezafibrate against only bezafibrate in patients with mixed hyperlipidaemia.

Patients and methods: We realised a comparative study type cases and controls. Patients with total cholesterol >200 mg/dL and triglycerides between 200 to 500 mg/dL were including. Randomly the patients received bezafibrate 400 mg+ezetimibe 10 mg (bezafibrate+ezetimibe group) and another group only bezafibrate 400 mg. Both groups were followed by a period of 12 weeks. As objective primary we evaluate the percentage of change in the levels of the total cholesterol and the triglycerides.

Results: Twenty-four patients in group bezafibrate+ezetimibe and 25 in the bezafibrate group were included. After 12 weeks, the percentage of change in the values of the primary objective was positively majors in the group with double therapy.

Conclusions: The double treatment with bezafibrate + ezetimibe were superior to the treatment with bezafibrate. The combination therapy well was tolerated.

Key words: mixed hyperlipidaemia, bezafibrate, ezetimibe.

Algunos estudios han cuestionado el papel de los triglicéridos como factor de riesgo cardiovascular cuando son los únicos lípidos incrementados en el plasma. Sin embargo, su asociación con la hipercolesterolemia (dislipidemia mixta) ha demostrado que pueden aumentar el riesgo cardiovascular más de 13 veces cuando se comparan

en sujetos sin dislipidemia, en quienes el riesgo es aún mayor cuando se acompaña de concentraciones disminuidas de C-HDL.¹

En México existen pocos datos de prevalencia de dislipidemia mixta; uno de ellos es la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, que encontró una prevalencia de 12.5% en población adulta urbana.²

* Laboratorio de Enfermedades Crónico Degenerativas, Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina.

** Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán.

Correspondencia: Dr. Carlos J. Castro Sansores, Laboratorio de Enfermedades Crónico Degenerativas, Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Yucatán. Av. Itzaes Núm. 498 por

59-A y 59, Centro, CP 97000, Mérida, Yucatán, México.

Correo electrónico: ccastrosansores@gmail.com,

drcarloscastro1958@yahoo.com.mx

Recibido: noviembre, 2008. Aceptado: enero, 2009.

Este artículo debe citarse como: Castro SCJ, Vivas RML. Eficacia de la combinación de ezetimiba con bezafibrato en un grupo de pacientes con dislipidemia mixta. Med Int Mex 2009;25(2):111-5.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Las modificaciones en el estilo de vida (dieta y ejercicio) han demostrado mejorar el perfil de lípidos, aunque con capacidad limitada para corregir algunos tipos severos de dislipidemia. Las estatinas son el tratamiento de elección para disminuir el colesterol LDL³ y el riesgo cardiovascular, pero tienen poco efecto sobre los triglicéridos, donde los derivados del ácido fibrico son el medicamento de primera línea.⁴

Aunque estos disminuyen levemente las concentraciones de C-LDL en pacientes con concentraciones muy elevadas de triglicéridos pueden incrementar el C-LDL y la lipólisis del colesterol de muy alta densidad (VLDL) rico en triglicéridos.⁵ Si bien la combinación de estatinas con fibratos es una estrategia válida para el tratamiento de pacientes con dislipidemia mixta, las interacciones farmacológicas entre algunos miembros de estas familias de fármacos incrementan los efectos adversos de esta modalidad terapéutica.⁶

Ezetimiba es un nuevo fármaco para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia que actúa selectivamente inhibiendo la absorción intestinal del colesterol proveniente de los alimentos y de la vía biliar, pero sin alterar la absorción de: triglicéridos, ácidos grasos o vitaminas liposolubles.⁷

Cuando se prescribe como monoterapia reduce las concentraciones del C-LDL en un valor promedio de 20% y tiene un efecto muy modesto en los triglicéridos de aproximadamente 5%.⁸

Pocos estudios han demostrado la asociación de ezetimiba con un fibrato. En un estudio fase I se asoció ezetimiba con fenofibrato y disminuyeron significativamente el C-LDL y los triglicéridos.⁹ Un estudio más reciente con más de 600 pacientes utilizó esta combinación y se obtuvo una disminución del C-LDL, C-NoHDL y triglicéridos del 20.4, 30.4 y 44%, respectivamente, con incremento del C-HDL de 19%.¹⁰

En nuestro conocimiento, pocos estudios han combinado ezetimiba con un fibrato, excepto con fenofibrato. Esta es la razón por la que el objetivo de este estudio consistió en evaluar el efecto de combinar ezetimiba con bezafibrato en un grupo de pacientes mexicanos con diagnóstico de dislipidemia mixta.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio longitudinal, prospectivo, comparativo de casos y controles. Previo consentimiento por escrito, se eligieron

pacientes adultos (mayores de 18 años) de uno y otro sexo con diagnóstico de dislipidemia mixta (CT>200 mg/dL y triglicéridos entre 200 y 500 mg/dL), sin antecedentes de enfermedad coronaria o un equivalente de enfermedad coronaria (excepto diabetes mellitus) que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna del Hospital Regional Mérida del ISSSTE. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia homocigota familiar, dislipidemia tipos I y V, pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV (NYHA), pancreatitis, litiasis vesicular, enfermedad hepática, creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dL, embarazo, lactancia o alguna enfermedad endocrina que alterara el metabolismo de las lipoproteínas. Los pacientes recibieron al azar dos esquemas de tratamiento: bezafibrato 400 mg una vez al día o bezafibrato 400 mg una vez al día más ezetimiba 10 mg una vez al día. Los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas. De cada paciente se obtuvieron, mediante una hoja de recolección de datos: edad, género, peso, talla, presión arterial, antecedentes de tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y se calculó su índice masa corporal. Además, se recabaron datos de existencia o no de efectos secundarios durante el seguimiento del tratamiento.

Como punto primario de eficacia se evaluó el porcentaje de cambio en los valores de colesterol total y triglicéridos desde la determinación basal hasta el final del estudio, después del tratamiento con bezafibrato más ezetimiba vs bezafibrato solo. La determinación basal fue el promedio de las mediciones obtenidas al inicio del tratamiento y la determinación final fue el promedio de las mediciones después de 12 semanas de tratamiento.

Como punto secundario de eficacia se evaluó el porcentaje de cambio de los otros parámetros lipídicos (C-LDL, C-HDL y C-No-HDL) de la determinación basal a la obtenida al final del estudio.

Por último, se evaluó la inocuidad del tratamiento a través de la vigilancia de efectos clínicos adversos (reacciones cutáneas, gastrointestinales, musculares) y la determinación de enzimas hepáticas [transaminasa glutámico oxalacética (triglicéridos) y glutámico pirúvica (triglicéridosP)], creatinfosfocinasa y creatinina sérica.

Para las determinaciones de laboratorio se reunieron muestras sanguíneas obtenidas después de 12 horas de ayuno en la semana cero (antes de iniciar tratamiento) y a la semana 12 del estudio. Por venopunción periférica se le tomó a cada individuo una muestra sanguínea de 6 mL y, de

ésta, se obtuvo el suero mediante inducción de la retracción del coágulo a 37°C durante 15 minutos y por centrifugación a 800 G durante 10 minutos. Del suero obtenido se realizó la determinación de colesterol total, C-HDL y triglicéridos a través de un test enzimático-colorimétrico, según las especificaciones del fabricante (Spinreact, Sant Esteve de Bas, España y Concepta Biosystems, Barcelona, España). El colesterol no HDL se calculó mediante la resta del C-HDL al colesterol total. La determinación del C-LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald ($C\text{-}LDL = CT - C\text{-}HDL - (triglicéridos/5)$) para concentraciones de triglicéridos menores de 400 mg/dL. En caso de concentraciones superiores de triglicéridos, el C-LDL se determinó directamente mediante ultracentrifugación.

Los resultados se presentan en porcentajes, promedios y desviación estándar. La comparación de las variables continuas se realizó a través de la prueba de la T de Student o la prueba de Anova para datos distribuidos de forma no-paramétrica. La comparación de las variables categóricas se realizó con la ji al cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se consideró valor estadísticamente significativo el de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 49 pacientes: 24 en el grupo de ezetimiba y bezafibrato (13 hombres y 11 mujeres) y 25 en el grupo sólo con bezafibrato (13 hombres y 12 mujeres).

El promedio de edad fue de 54 años (límites de 32 y 71) y el del IMC 28.7. El 49% de los pacientes eran diabéticos tipo 2. En el grupo que recibió bezafibrato y ezetimiba 17

pacientes eran hipertensos. Nueve pacientes del grupo de bezafibrato más ezetimiba y siete (14%) de sólo bezafibrato eran fumadores activos. Las variables encuestadas en la determinación basal se distribuyeron de manera similar en ambos grupos estudiados (cuadro 1).

Después de 12 semanas de tratamiento y al comparar con los valores basales, el colesterol total se redujo 24.7% en el grupo que recibió bezafibrato + ezetimiba ($p < 0.0001$) y se incrementó 3.7% en el grupo que sólo recibió bezafibrato ($p = 0.1$). El C-LDL se redujo 31.2% ($p < 0.0001$) en el grupo con tratamiento doble y disminuyó sólo 1.5% en el grupo de bezafibrato ($p = 0.6$). El C-HDL se incrementó 8% en el grupo con bezafibrato+ezetimiba ($p = 0.1$) y 12.5% en el grupo que sólo recibió bezafibrato ($p = 0.006$), el C-NoHDL se redujo 33% en el grupo con tratamiento doble ($p = 0.0001$) y se incrementó 1% en el grupo que sólo recibió bezafibrato ($p = 0.7$). Los triglicéridos se redujeron significativamente en ambos grupos: 40.1% en el grupo de bezafibrato más ezetimiba ($p < 0.0001$) y 24.4% en el grupo de sólo bezafibrato ($p < 0.0001$) (cuadros 2 y 3).

Al comparar ambos grupos, la combinación de bezafibrato más ezetimiba tuvo mayor potencia de reducción que el bezafibrato solo (cuadro 4 y figura 1).

En el análisis del efecto del tratamiento combinado en el subgrupo de pacientes diabéticos no se observó una diferencia significativa en el cambio de los valores de lípidos comparado con los no diabéticos.

Tampoco se observaron efectos adversos y no hubo alteraciones enzimáticas significativas en ninguno de los dos grupos.

Cuadro 1. Características basales de los dos grupos de pacientes

	<i>BZF+ezetimiba (n=24)</i>	<i>BZF-400 (n=25)</i>	<i>Valor de p*</i>
Género (M/F)	13/11	13/12	0.8
Promedio de edad	55 (30-72)	53 (34-70)	0.4
Promedio de IMC	28.3 \pm 5	29.1 \pm 4	0.5
Antecedentes de DMT2	12 (50%)	12 (48%)	0.7
Antecedentes de hipertensión	8 (33%)	9 (36%)	0.9
Tabaquismo	3 (12.5%)	4 (16%)	0.5
Promedio de colesterol total	239 \pm 20 mg/dL	241 \pm 23 mg/dL	0.7
Promedio de triglicéridos	257 \pm 56 mg/dL	263 \pm 50 mg/dL	0.6
Promedio de C-LDL	138 \pm 19 mg/dL	136 \pm 19 mg/dL	0.7
Promedio de C-HDL	50 \pm 9 mg/dL	48 \pm 8 mg/dL	0.4
Promedio de C-No-HDL	188 \pm 23 mg/dL	190 \pm 21 mg/dL	0.7

* Valor de p a través de la prueba de la X2 o prueba de Anova

Cuadro 2. Resultados del perfil de lípidos en el grupo tratado con ezetimiba más bezafibrato a las 12 semanas de tratamiento

	<i>Basal**</i>	<i>12 Sem**</i>	<i>% de cambio</i>	<i>Valor de p*</i>
Colesterol total	239 ± 20	180 ± 21	- 24.7%	0.0001
Triglicéridos	257 ± 56	154 ± 77	- 40.1%	0.002
C-LDL	138 ± 19	95 ± 21	- 31.2%	0.0002
C-HDL	50 ± 9	54 ± 8	+ 8%	0.2
C-NoHDL	188 ± 23	126 ± 18	- 33%	0.0001

* Valor de p a través de la prueba de la t de Student

** Valores promedio expresados en mg/dL

Cuadro 3. Resultados del perfil de lípidos en el grupo con bezafibrato a las 12 semanas de tratamiento

	<i>Basal</i>	<i>12 Sem</i>	<i>% de cambio</i>	<i>Valor de p</i>
Colesterol total	241 ± 23	250 ± 23	+ 3.7%	0.1
Triglicéridos	263 ± 50	199 ± 50	- 24.4%	0.004
C-LDL	136 ± 19	134 ± 17	- 1.5%	0.4
C-HDL	48 ± 8	54 ± 7	+ 12.5%	0.09
C-NoHDL	190 ± 21	192 ± 20	+ 1%	0.4

* Valor de p a través de la prueba de la t de Student

** Valores promedio expresados en mg/dL

Cuadro 4. Comparación de los valores promedio al final del estudio entre los dos grupos de tratamiento.

	<i>Bezafibrato + ezetimiba</i>	<i>Bezafibrato 400</i>	<i>Valor de p</i>
Colesterol total	180 ± 21	250 ± 18	0.0005
Triglicéridos	154 ± 77	199 ± 24	0.009
C-LDL	95 ± 21	134 ± 18	0.002
C-HDL	54 ± 8	54 ± 9	0.6
C-NoHDL	126 ± 18	192 ± 23	0.0006

* Valor de p a través de la prueba de la t de Student

** Valores promedio expresados en mg/dL

DISCUSION

Los pacientes con dislipidemia mixta tienen un perfil de lípidos significativamente aterogénico. En la República Mexicana una sexta parte de la población adulta de zonas urbanas tiene este perfil de lípidos.² En nuestro estudio la adición de ezetimiba a 400 mg de bezafibrato mostró un efecto benéfico mayor en el perfil de lípidos en este grupo de pacientes con dislipidemia mixta, que el tratamiento sólo con 400 mg de bezafibrato.

El tratamiento con bezafibrato y ezetimiba demostró mejor resultado en la disminución del colesterol total que el bezafibrato solo. Este efecto se reconoce con el tratamiento con fibratos, pues en pacientes con hipertrigliceridemia los fibratos pueden elevar el colesterol total vía el incremento de la lipólisis de

las VLDL ricas en triglicéridos.⁵ En nuestro grupo el tratamiento con bezafibrato incrementó el colesterol total en 3.7% y sólo tuvo una reducción marginal del C-LDL (-1.5%).

Aunque el efecto de ezetimiba en los triglicéridos es modesto, en nuestro estudio el efecto de ezetimiba con bezafibrato, al parecer, fue sinérgico porque la reducción de los valores de triglicéridos fue mayor con el tratamiento combinado. Si bien se estima que el efecto de ezetimiba en los triglicéridos es de alrededor de 5%,⁸ en este grupo de pacientes se observó una reducción adicional de 16% al combinarla con bezafibrato.

Si bien ambos grupos elevaron los valores del C-HDL de una manera significativa en relación con la determinación basal, comparativamente no hubo diferencia relevante en la proporción en la que ambos los elevaron,

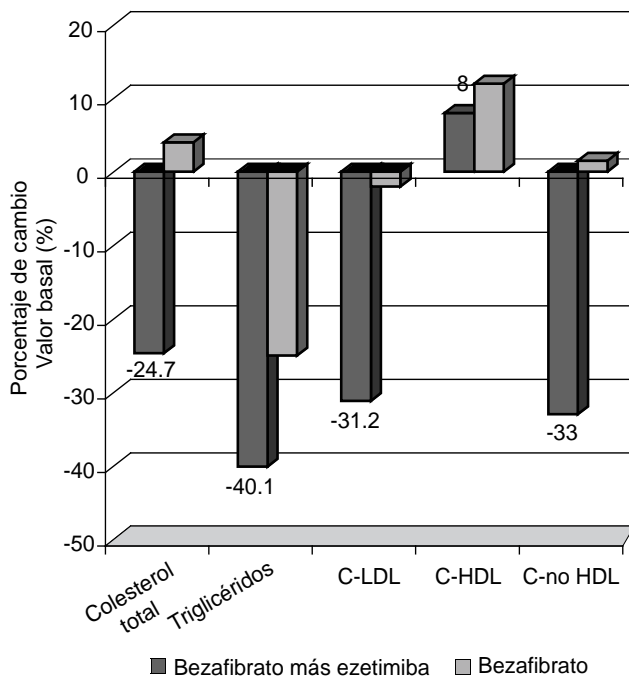


Figura 1. Porcentaje de cambio de los lípidos séricos desde el valor basal, entre ambos grupos de tratamiento.

lo que supone que el efecto observado es atribuible al bezafibrato y no a la ezetimiba.

Nuestros resultados, aunque con mucho menor número de pacientes, son similares a los reportados en el estudio de Farnier y su grupo tanto en su primer estudio a 12 semanas, como en el de continuación a 48 semanas.^{10,11}

En nuestro trabajo la combinación de ezetimiba más bezafibrato fue bien tolerada; ningún paciente tuvo incremento de las enzimas hepáticas, ni de la creatinofosfocinasa, ni tampoco experimentaron síntomas clínicos de miopatía. Un paciente del grupo de bezafibrato refirió incomodidad gástrica al ingerir el medicamento, pero ésta desapareció sin tratamiento alguno y el paciente terminó el periodo de seguimiento del estudio.

Desde luego que nuestro estudio tiene limitaciones: reducido número de pacientes que no permite generalizar, ni extrapolar estos resultados; el periodo de seguimiento es corto y la terapéutica ensayada deberá observarse a más largo plazo para conocer si la combinación de bezafibrato y ezetimiba no incrementa el riesgo de litiasis vesicular, pues los fibratos suelen tener esta característica a largo plazo⁴ y se ha visto que la ezetimiba tiende a incrementar la excreción de colesterol a la bilis, lo que sinérgicamente podría tener mayor efecto litogénico.¹²

En conclusión, en nuestro conocimiento éste parece ser el primer trabajo que combina ezetimiba con un fibrato que no sea fenofibrato. Nosotros quisimos probar esta combinación porque el bezafibrato es el fibrato del que disponemos en los hospitales públicos de nuestro país. Esta combinación tuvo un buen perfil de inocuidad, fue bien tolerada y produjo mayor respuesta favorable en los valores de lípidos que el bezafibrato solo. Es evidente que se requieren más estudios con mayor número de pacientes y con un seguimiento a más largo plazo que permitan corroborar los hallazgos iniciales de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Assmann G, Schulte H. Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. In: Assmann G, ed. *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. MMV Medizin Verlag, 1993;pp:21-67.
2. Aguilar-Salinas A, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, y col. Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. *Salud Publica Mex* 2002;44:546-53.
3. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
4. Fazio S, Linton MF. The role of fibrates in managing hyperlipidaemia: mechanisms of action and clinical efficacy. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:148-57.
5. Elisaf M. Effects of fibrates on serum metabolic parameters. *Curr Med Res Opin* 2002;18:269-76.
6. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001;35:908-17.
7. Farnier M. Ezetimibe in hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2002;56: 611-14.
8. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, 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.
9. Kosoglou T, Statkevich P, Fruchart JC, Pember LJC, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1197-207.
10. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005;26:897-905.
11. McKenney JM, Farnier M, Lo KW, Bays HE, et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of Fenofibrate and Ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1584-7.
12. Knopp RH, Gitter H, Truitt T. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24:729-41.