

## Bibliografía

1. Stoddard ST, Forshey BM, Morrison AC, Paz-Soldan VA, Vázquez-Prokopec GM, Astete H, et al. House-to-house human movement drives dengue virus transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;1103:994–9.
2. Liebman KA, Stoddard ST, Morrison AC, Rocha C, Minnick S, Sihuincha M, et al. Spatial dimensions of dengue virus transmission across interepidemic and epidemic periods in Iquitos Peru (1999–2003). *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6:e1472.
3. Chiaravalloti Neto F, Barbosa AAC, Cesarino MB, Favaro EA, Mondini A, Ferraz AA, et al. Controle do dengue em uma área urbana do Brasil: avaliação do impacto do Programa Saúde da Família com relação ao programa tradicional de controle. *Cad Saúde Pública*. 2006;22:987–97.
4. Roriz-Cruz M, Sprinz E, Rosset I, Goldani L, Teixeira MG. Dengue and primary care: A tale of two cities. *Bull World Health Organ*. 2010;88:244–5.

2010;65:58–62.

6. Torres EM. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20:60–74.

Murilo César do Nascimento<sup>a,b,\*</sup>  
y Antonio Luiz Rodrigues-Júnior<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil*

<sup>b</sup> *Universidade Federal de Alfenas-UNIFAL-MG, Minas Gerais, Brasil*

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [murilo@unifal-mg.edu.br](mailto:murilo@unifal-mg.edu.br),  
[murilocesar2003@yahoo.com.br](mailto:murilocesar2003@yahoo.com.br) (M.C.d. Nascimento).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.016>

## Ezetimiba asociada a simvastatina incrementa el riesgo de insuficiencia renal



### Does ezetimibe combined with simvastatin increase the risk of renal failure

Los resultados de los ensayos clínicos que evalúan el uso combinado de ezetimiba (EZ) y simvastatina (SI), muestran que la combinación consigue una disminución adicional de los niveles del colesterol-LDL. Aunque no se dispone de ensayos clínicos que demuestren la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, ni se dispone de estudios comparativos con otras combinaciones, ni en términos de eficacia ni de seguridad<sup>1</sup> su uso está ampliamente extendido.

Los efectos adversos descritos con la asociación de SI/EZ parecen similares a los descritos para EZ y SI, habiéndose descrito con mayor frecuencia cefalea, vértigo, fatiga, alteraciones gastrointestinales y mialgia. Mientras que unos autores consideran que no se detectaron diferencias en la incidencia de efectos adversos entre SI/EZ y SI en monoterapia, otros señalan que la EZ aumenta la frecuencia de problemas musculares asociados a las estatinas<sup>1</sup>.

La combinación de SI/EZ a dosis fijas en pacientes con insuficiencia renal moderada no requiere modificar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min), debe administrarse con prudencia las dosis que superen los 10/10 mg/día<sup>2</sup>.

### Caso clínico

Varón de 68 años, sin alergias farmacológicas conocidas y antecedentes patológicos de dislipemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral y arteriopatía diabética, tratado inicialmente con SI 40 mg/día, ácido

acetilsalicílico 100 mg/día, carvedilol 25 mg/12 h, metformina 850 mg/12 h, enalapril 5 mg/día, eplerenona 25 mg/día y omeprazol 20 mg/día.

En la [tabla 1](#) se presenta la distribución de las variables analíticas en función del tratamiento hipolipemiente. Con el tratamiento hipolipemiente inicial de SI 40 mg/día, el paciente presentó los valores analíticos descritos en la [tabla 1](#) (columna tratamiento hipolipemiente inicial: SI 40 mg/día). Cabe destacar un valor del colesterol LDL de 93 mg/dl, una creatinina sérica de 1,19 mg/dl y un filtrado glomerular estimado (FGe) superior a 60 ml/min.

El paciente realizó una visita de control en cardiología del Hospital Universitario del Valle de Hebrón. El cardiólogo recomendó un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular por vasculopatía universal importante.

Con el objetivo de conseguir un LDL < 70 mg/dl el cardiólogo indicó un cambio de tratamiento de SI 40 mg/día por SI 40 mg y EZ 10 mg/día a dosis fijas.

A los 4 meses del tratamiento con la combinación de SI/EZ se realizó una analítica de control en atención primaria. Destacamos un empeoramiento del filtrado glomerular estimado de 48 mg/min (ajustado por edad, peso, talla y creatinina sérica) y de la creatinina sérica de 1,41 mg/dl ([tabla 1](#), columna SI/EZ 40/10 mg/día).

El médico de familia consensuado con el cardiólogo, debido a la alteración de la función renal, disminuyó la dosis de tratamiento de SI/EZ 40/10 por la de 20/10 mg/día. La analítica posterior de seguimiento realizada a los 2 meses, indicada para el control de la función renal, presentó un FGe de 55 mg/min. Ante estos resultados, el médico de familia decidió modificar el tratamiento de SI/EZ por atorvastatina 40 mg/día, volviendo a la monoterapia para el tratamiento de la dislipemia y con los objetivos de reducción de LDL cumplidos ([tabla 1](#)).

De nuevo se realizó una analítica de control a los 2 meses de tratamiento. Se observó que se normalizó la función renal y manteniendo el buen control de colesterol LDL.

**Tabla 1** Distribución de las variables analíticas en función del cambio de tratamiento hipolipemiente

	Tratamiento hipolipemiente inicial: SI 40 mg/día	SI/EZ 40/10 mg/día	SI/EZ 20/10 mg/día	Atorvastatina 40 mg/día
Fecha	20/02/2013	19/06/2013	02/08/2013	21/10/2013
Creatinina sérica	1,19 mg/dl	1,41 mg/dl	1,29 mg/dl	1,09 mg/dl
<i>Filtrado glomerular</i>				
Estimado MDRD	60 ml/min	50 ml/min	56 ml/min	60 ml/min
Estimado		48 ml/min		
Colesterol	163 mg/dl	95 mg/dl	111 mg/dl	122 mg/dl
Colesterol-HDL	48 mg/dl	43 mg/dl	45 mg/dl	50 mg/dl
Colesterol-LDL	93 mg/dl	38 mg/dl	51 mg/dl	53 mg/dl
Triglicéridos	112 mg/dl	69 mg/dl	75 mg/dl	94 mg/dl

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; SI: simvastatina; SI/EZ: combinación a dosis fijas simvastatina/ezetimiba.

Los resultados obtenidos sugieren una interacción farmacológica que ha producido un deterioramiento de la función renal del paciente. En el paciente se modificó su FGe normal a un FGe moderado, estadio 3a (de 45 a 59 mg/dl)<sup>3</sup> y una elevación de la creatinina sérica (igual o superior a 1,40 mg/dl). Dada la sospecha de interacción farmacológica se realizó una anamnesis farmacológica completa, para ello se interrogó al paciente por los medicamentos que tomó, en especial se preguntó por aquellos que pudieran dar lugar a un empeoramiento del filtrado glomerular como son, entre otros, AINE, incluido los que se dispensan sin receta médica, antiinfecciosos (quinolonas, sulfonamidas, gentamicina, vancomicina), alopurinol, así como productos de herboristería (hierbas chinas, ácido aristolóquico)<sup>4</sup>. Además de consultar la historia clínica del paciente y el plan terapéutico de atención primaria, también se consultó el de atención especializada hospitalaria.

Aunque no se realizó una reintroducción de la asociación de SI/EZ para comprobar si se volvía a empeorar la función renal, pues se consideró no ético ante las alternativas terapéuticas disponibles y el buen control del colesterol-LDL, si se notificó la sospecha de reacción adversa al centro de farmacovigilancia de Catalunya, a través del formulario de tarjeta amarilla ([www.targetagrega.cat](http://www.targetagrega.cat) o [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)).

A nuestro conocimiento no hay ningún caso como este descrito en la bibliografía (estrategia de búsqueda con los términos: *Simvastatin and ezetimibe and adverse effects*; bases de datos: Pubmed, UpToDate). Una revisión que evaluó el metabolismo, la farmacocinética y las interacciones farmacológicas de EZ con otros agentes hipolipemiantes concluyó que EZ presenta un perfil de interacción fármaco-fármaco favorable, sin interacciones clínicamente relevantes<sup>5</sup>.

Llama la atención que a falta de datos de eficacia sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular de EZ se promueva su uso a expensas del beneficio demostrado por las estatinas en prevención secundaria<sup>6</sup>.

Los indicios existentes indican que la administración concomitante de una estatina con EZ no provoca cambios en la farmacocinética de ninguno de los fármacos. No obstante, todo paciente en tratamiento con una estatina que también tome EZ debe notificar cualquier signo de miopatía, posible rabdomiólisis y modificación de la función renal<sup>7</sup>.

## Puntos clave

Los resultados sugieren que la asociación de ezetimiba a simvastatina ha precipitado en un deterioro de la función renal en el paciente, que se normalizó con la retirada de la ezetimiba.

## Bibliografía

1. Ezetimiba/simvastatina. Dictamen comité de evaluación de nuevos fármacos. Institut Català de la Salut. Departament de Salut. Barcelona 2012 [consultado 10 Feb 2014]. Disponible en: [http://10.80.217.110/intranet.ics/suport-activitat/farmacia/avaluacio\\_nous\\_medicaments.html](http://10.80.217.110/intranet.ics/suport-activitat/farmacia/avaluacio_nous_medicaments.html)
2. Ezetimiba/simvastatina. Ficha técnica [consultado 10 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
3. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. NICE; 2008.
4. Madríguez R. Fármacos que deterioran la función renal. FMC. 2012;19:492-8.
5. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonos AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2005;44:467-94.
6. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al., SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008;359:1343-56.
7. Lexi-Comp Online™ Interaction Monograph [consultado 10 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/crlsql/interact/frameset.jsp>

Eladio Fernández-Liz<sup>a,\*</sup>, Clara Ortí Segarra<sup>b</sup>  
e Isabel Garrido Mesas<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Àmbit Atenció Primària Barcelona, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

<sup>b</sup> EAP Chafarinas, Àmbit Atenció Primària Barcelona, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correos electrònics: [efernandezl.bcn.ics@gencat.cat](mailto:efernandezl.bcn.ics@gencat.cat), [efernandezl1998@gmail.com](mailto:efernandezl1998@gmail.com) (E. Fernández-Liz).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2014.03.008>