

4. McCusker J, Tousignant P, Borgès da Silva R, Ciampi A, Lévesque JF, Vadeboncoeur A, et al. Factors predicting patient use of the emergency department: A retrospective cohort study. *CMAJ*. 2012;184:E307–16.
5. Khan Y, Glazier RH, Moineddin R, Schull MJ. A population-based study of the association between socioeconomic status and ED utilization in Ontario, Canada. *Acad Emerg Med*. 2011;18:836–43.
6. Peiró S, Libroero J, Ridaio M, Bernal-Delgado E. Variabilidad en la utilización de los servicios de urgencias hospitalarios del Sistema Nacional de Salud. *Gac Sanit*. 2010;24:6–12.

Antonio Sarría Santamera^{a,b,c,*}, Javier Prado Galbarro^a, Manuel Quintana Díaz^{d,e} y Ana Martínez Virto^d

^a Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

^b Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid, España
^c Red de Investigación en Servicios Sanitarios y Enfermedades Crónicas (REDISSEC), España
^d Servicio de Urgencias, Hospital La Paz, Madrid, España
^e Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: asarria@isciii.es (A. Sarría Santamera).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2014.09.011>

Consideraciones respecto a ezetimiba y deterioro renal



Considerations for ezetimibe and renal impairment

Sr. Editor:

Hemos leído con interés la carta de Fernández-Liz et al.: «Ezetimiba asociada a simvastatina incrementa el riesgo de insuficiencia renal»¹, y nos sorprende la categórica afirmación de los autores en el título, ya que difícilmente pueden demostrarla.

Cualquier efecto secundario de fármacos es de interés para los lectores, dado que ayuda a mejorar la seguridad de nuestros pacientes, pero debemos ser rigurosos en comunicarlos. En este caso, pensamos que la asociación entre deterioro renal y administración de ezetimiba no deja de ser casual.

Dentro de la gradación de las reacciones adversas a fármacos² (definitiva, probable, posible, condicional e improbable), este caso se sitúa en «condicional». Es decir, hay una secuencia temporal, no es una respuesta conocida al fármaco y no hay una explicación alternativa para la reacción².

El principal motivo para argumentarlo es que en muchas ocasiones existe dificultad para atribuir la causa de un deterioro renal leve, sin existir un único factor que condicione la aparición de un deterioro en la función renal.

En este caso, el paciente presenta enfermedad ateromatosa con filtrado glomerular reducido casi a la mitad, y su tratamiento incluye fármacos que modifican la hemodinámica glomerular (enalapril, eplerenona). Estos pacientes, debido a la isquemia asociada a ateromatosis, son más sensibles a los cambios hemodinámicos glomerulares por fármacos o situaciones de deterioro renal funcional³.

Los autores han descartado la introducción de fármacos que afecten a la función renal, pero no informan acerca de los posibles cambios en las dosis de los 2 fármacos referidos

anteriormente, y que podrían influir tanto en la hemodinámica renal como en el estatus hídrico del paciente. Tras la visita al cardiólogo, el paciente podría haber iniciado una dieta hiposódica más estricta o modificado la dosis de fármacos. Los autores no informan de cambios en la presión arterial o peso, que traducirían un menor volumen plasmático y pueden ejercer un importante efecto en el grado de perfusión renal, condicionando variaciones en el filtrado glomerular incluso superiores a las descritas por los autores³. Además, tras 4 meses de tratamiento con cualquier fármaco nefrotóxico, raramente se produce una recuperación completa de la función renal.

Por otra parte, las guías KDIGO⁴ recomiendan el tratamiento con estatinas solas o asociadas a ezetimiba en todos los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3-5, sin diálisis, mayores de 50 años, dado el muy alto riesgo cardiovascular de estos pacientes, y con base en el estudio SHARP⁵. Este estudio incluía más de 9.000 pacientes con enfermedad renal, y uno de los brazos recibía ezetimiba y simvastatina. En este estudio no se comunicó ningún caso de deterioro renal entre los efectos adversos⁵.

Las estatinas presentan diferente grado de eliminación renal. Atorvastatina produce una eliminación renal menor del 2%, y en el caso de simvastatina, es del 13%⁶, requiriéndose en este último caso un ajuste en enfermedad renal crónica avanzada, pero no es necesario con filtrado glomerular estimado ≥ 60 ml/min/1,73 m², como el paciente que se presenta.

Por otra parte, el mecanismo de acción de ezetimiba hace poco plausible la atribución del deterioro renal al fármaco (bloqueo de la absorción intestinal de colesterol y fitoesteroles). Además, no se ha descrito interacción entre ezetimiba y estatinas⁶.

Por lo tanto, pensamos que debido a la falta de datos en la literatura sobre el deterioro renal asociado a ezetimiba y por la posibilidad de que existan múltiples factores asociados a la aparición de un deterioro leve en la función renal, no mencionados completamente en el trabajo de Fernández-Liz et al.¹, se debe ser más riguroso y no se puede atribuir el deterioro renal leve al tratamiento con ezetimiba.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fernández-Liz E, Orti Segarra C, Garrido Mesas I. Ezetimiba asociada a simvastatina incrementa el riesgo de insuficiencia renal. *Aten Primaria*. 2014;46:451–2.
2. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring [sitio web]. The Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [consultado 7 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.who-umc.org>
3. Górriz Teruel JL, Beltrán Catalán S. Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:586–7.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013; Suppl 3:262–305.
5. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin

plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181–92.

6. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2375–84.

Vicente Pallarés-Carratalá^{a,b,*}, Belén Vizcaino-Castillo^c y José Luis Górriz-Teruel^{c,d}

^a *Medicina Familiar y Comunitaria, Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Castellón, España*

^b *Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón, España*

^c *Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España*

^d *Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pallares.vic@gmail.com (V. Pallarés-Carratalá).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2014.07.011>

Respuesta de los autores



Author's reply

Sr. Editor:

Le agradecemos la posibilidad que nos ofrece de responder la carta del autor. Así mismo, agradecemos los comentarios realizados a nuestro trabajo y aprovechamos la oportunidad para completarlos.

Se ha observado una errata en el título, y se ha realizado la fe de erratas correspondiente. Donde dice «Ezetimiba asociada a simvastatina incrementa el riesgo de insuficiencia renal»¹ debe decir «¿Ezetimiba asociada a simvastatina incrementa el riesgo de insuficiencia renal?».

Coincidimos totalmente con el autor en que cualquier efecto secundario de fármacos es de interés para los lectores, dado que ayuda a mejorar la seguridad de nuestros pacientes. A este respecto, las reacciones adversas a medicamentos son una de las primeras causas de morbimortalidad en los países desarrollados. Se ha estimado que entre un 10% y un 17% de visitas a urgencias hospitalarias son motivadas por reacciones adversas a medicamentos². En este sentido es de interés notificar³:

- Todas las sospechas de reacciones en pacientes tratados con fármacos de reciente introducción en terapéutica.
- Todas las sospechas de reacciones desconocidas o inesperadas.
- Todas las sospechas de reacciones que sean mortales, que pongan en peligro la vida del paciente, que provoquen

ingreso en el hospital o que alarguen la estancia hospitalaria, así como las malformaciones congénitas y los efectos irreversibles.

También coincidimos en que tras la exposición al medicamento (simvastatina/ezetimiba a dosis fijas 40/10 mg día) hay una secuencia temporal, no es una respuesta conocida al fármaco y no hay una explicación alternativa para la reacción.

Entendiendo que con la información disponible podríamos estar ante una sospecha de reacción adversa desconocida o inesperada; se realizó un seguimiento de los factores de riesgo que pudieran influir en un deterioro de la función renal, como son la deshidratación, el aporte insuficiente de líquidos y la diarrea. Se realizó una anamnesis farmacológica completa, 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. Además de consultar la historia clínica del paciente y su plan terapéutico de atención primaria, también se consultó el de atención especializada hospitalaria, tal y como se exponía en el trabajo¹.

Como refiere el autor se descartó la introducción de fármacos que afecten a la función renal. A continuación se informa de las dosis de los fármacos enalapril y eplerenona y de los valores de presión arterial y peso del paciente en el período de seguimiento.

De acuerdo con la información disponible en la historia clínica del paciente se observa que desde 2009 el paciente tiene prescrito enalapril 5 mg/día y eplerenona 25 mg/día, sin ningún cambio ni en la pauta de administración ni en la dosis de los fármacos antes mencionados. Así mismo el paciente tiene prescrito simvastatina (SI) 40 mg/día desde 2009 hasta la introducción de la combinación a dosis fijas