

## 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<sup>a,b,\*</sup>, Belén Vizcaino-Castillo<sup>c</sup> y José Luis Górriz-Teruel<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> *Medicina Familiar y Comunitaria, Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Castellón, España*

<sup>b</sup> *Departamento de Medicina, Universitat Jaume I, Castellón, España*

<sup>c</sup> *Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España*

<sup>d</sup> *Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pallares.vic@gmail.com](mailto: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»<sup>1</sup> 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 medicamentos<sup>2</sup>. En este sentido es de interés notificar<sup>3</sup>:

- 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 trabajo<sup>1</sup>.

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

**Tabla 1** Distribución de las variables presión arterial y peso del paciente y el resultado del filtrado glomerular estimado

Fecha	PAS en consulta MFyC	PAD en consulta MFyC	Peso en consulta MFyC	Filtrado glomerular estimado MDRD
20/02/2013				60 ml/min
18/04/2013	110 mm Hg	70 mm Hg	71 kg	
07/06/2013	118 mm Hg	67 mm Hg	70 kg	
19/06/2013				50 ml/min
02/08/2013				55 ml/min
09/10/2013	110 mm Hg	60 mm Hg	68 kg	
21/10/2013				60 ml/min
05/02/2014	113 mm Hg	66 mm Hg	69 kg	
10/03/2014				60 ml/min
07/05/2014	130 mm Hg	64 mm Hg	69 kg	

El 18/04/2013 se cambia de tratamiento de simvastatina (SI) 40 mg/día a simvastatina/ezetimiba (SI/EZ) 40/10 mg/día. El 28/06/2013 se cambia SI/EZ 40/10 mg/día por SI/EZ 20/10 mg/día. El 19/08/2013 se retira la combinación SI/EZ por atorvastatina 40 mg/día. MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; MFyC: Medicina familiar y comunitaria; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

de simvastatina/ezetimiba (SI/EZ) 40/10 el 18 de abril de 2013. El paciente no refiere un cambio en la dieta, ni el seguimiento de una dieta hiposódica más estricta.

En la [tabla 1](#) se presenta el valor de las variables presión arterial y peso del paciente en las visitas de seguimiento con el médico de familia, y el resultado del filtrado glomerular estimado durante más de un año de seguimiento.

Puede observarse que el paciente presentó oscilaciones en los valores de la presión arterial y del peso, que oscilaban entre 110-118 mmHg para la presión arterial sistólica y entre 70-60 mmHg para la presión arterial diastólica, y una disminución de hasta 3 kg (2,8%).

A la vista de los resultados y del adecuado control del colesterol-LDL (41,1 mg/dl el 19 de septiembre de 2014, 13 meses después del cambio de SI/EZ por atorvastatina) pensamos que en el caso que se presenta no es adecuado el cambio de SI por SI/EZ. Los datos sobre la eficacia de la ezetimiba se basan únicamente en variables subrogadas. Únicamente en el ensayo SHARP<sup>4</sup>, que refiere el autor, se observó una reducción absoluta de eventos arterioescleróticos del 2,1% en el grupo tratado con la combinación de simvastatina y ezetimiba en comparación con placebo. Ahora bien, las características del estudio no permiten conocer si los beneficios del tratamiento con hipolipemiantes eran atribuibles a la simvastatina o si la ezetimiba tuvo algún papel. No está claro que la ezetimiba aporte algún efecto beneficioso clínico, y podría incrementar los efectos adversos. Por tanto, coincidimos con otros autores en que es preferible evitar su uso<sup>5</sup>.

Para finalizar, aunque intentamos descartar factores que pudieran condicionar una disminución del filtrado glomerular, coincidimos con el autor en que posiblemente puede clasificarse la reacción adversa como condicional, pues como se indicaba no se realizó una reintroducción de la asociación de SI/EZ para comprobar si se volvía a empeorar la función renal, y entendemos que se requiere de información adicional para una correcta evaluación. Este es un problema inherente a la farmacovigilancia, de ahí la importancia de notificar cualquier sospecha de reacción adversa a medicamentos<sup>6,7</sup>. No obstante, en el trabajo se señalaba que

una revisión que evaluó el metabolismo, la farmacocinética y las interacciones farmacológicas de ezetimiba con otros agentes hipolipemiantes concluyó que la ezetimiba presenta un perfil de interacción fármaco-fármaco favorable, sin interacciones clínicamente relevantes<sup>8</sup>. Así mismo, se decía que los indicios existentes indican que la administración concomitante de una estatina con ezetimiba no provoca cambios en la farmacocinética de ninguno de los fármacos.

## Bibliografía

1. Fernández-Liz E, Ortí Segarra C, Garrido Mesas I. ¿Ezetimiba asociada a simvastatina incrementa el riesgo de insuficiencia renal? *Aten Primaria*. 2014;46:451-2.
2. Anónimo. 20 años de butlletí groc. Nuevos retos en farmacovigilancia. *Butll Groc* 2008 [consultado 20 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg212.08e.pdf>
3. Anónimo. Què cal notificar. Tarjeta groga. Fundació Institut Català de Farmacologia. [consultado 20 Sep 2014]. Disponible en: [http://www.icf.uab.es/farmavigila/tarjetag/presenta\\_c.htm](http://www.icf.uab.es/farmavigila/tarjetag/presenta_c.htm)
4. 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.
5. Anónimo. El sistema de salud prioriza el uso de los recursos? Algunos ejemplos. *Butll Groc* 2012; 25:1-4 [consultado 20 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg.e.asp>
6. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [consultado 20 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.who-umc.org/>
7. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios. 2013 [consultado 15 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm>
8. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:467-94.

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> CAP Chafarinas, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [efernandezl.bcn.ics@gencat.cat](mailto:efernandezl.bcn.ics@gencat.cat)  
(E. Fernández-Liz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2014.09.006>