

antibiótico previo y el 16 de mayo se aísla en la orina una *Candida parapsilosis* sensible a anfotericina B y se sustituye el fluconazol por 75 mg de anfotericina B liposomal (Ambisome<sup>®</sup>) (75 mg/24 h) en 250 ml de suero glucosado al 5% en perfusión intravenosa.

El 20 de mayo el paciente presenta una reacción ampollosa generalizada muy exudativa con un diámetro de ampolla de aproximadamente 10 cm. Al romperse las ampollas hay una pérdida importante de líquido por la piel. Tras realizar una interconsulta al Servicio de Dermatología se decide suspender el Ambisome<sup>®</sup> y se le aplican fomentos con clorhexidina acuosa, ácido fusídico 2% en crema, parches de bálsamo del Perú y aceite de ricino y pomada epitelizante en los ojos. Se pauta caspofungina (70 mg la primera dosis y luego 50 mg/24 h) en lugar del Ambisome<sup>®</sup>.

Dos días después, las ampollas van remitiendo y no han aparecido nuevas desde la suspensión de la anfotericina B. Una semana después ya no se ven las ampollas pero todavía se aprecian las marcas en la piel.

## Discusión

Se ha realizado una búsqueda en Medline cruzando las palabras clave: drug dermatosis y amphotericin B sin obtener ningún resultado relevante, por lo que podemos afirmar que no hay datos de toxicodermias producidas por anfotericina B publicadas en la bibliografía consultada.

Aunque no se pueda descartar otra causa alternativa, la existencia de una secuencia temporal tras la introducción de Ambisome<sup>®</sup> y la desaparición de las lesiones tras su retirada hace que éste pudiera ser el responsable de la aparición de las ampollas en nuestro paciente. La prueba definitiva sería realizar una prueba de provocación, es decir, volver a

introducir el fármaco. Sin embargo, por lo general se desaconseja la reintroducción salvo que la medicación sea esencial para la vida del paciente. En este caso, existía la alternativa de la caspofungina.

La relación causal fármaco-reacción adversa aplicando el algoritmo de Karch Lasagna es probable. Esta reacción adversa se ha comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia y considerado como una reacción adversa grave probablemente causada por anfotericina B.

## Bibliografía

1. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005;209:123–9.
2. Barbaud A. Drug match testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*. 2005;209:209–16.
3. Del Pozo Losada J, García Silva J, Fonseca C. Fenómenos de recuerdo en dermatología. *Piel*. 2005;20:518–23.
4. García Fernández D, Bel Pla S, García-Patos Briones V. Toxicodermias: pronóstico y tratamiento (II). *JANO*. 2002;62:42–4.
5. Ficha técnica de Ambisome<sup>®</sup>. Laboratorio Gilead Sciences S. L. Marzo, 2009.

J.C. de Miguel-Bouzas\*, L. Herrero-Poch y G. Piñeiro-Corrales

*Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España*

\*Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* [jcdemiguel@povisa.es](mailto:jcdemiguel@povisa.es) (J.C. de Miguel-Bouzas).

doi:10.1016/j.farma.2009.10.006

## Ezetimibe: prudencia ante la incertidumbre

### Ezetimibe: Caution in the face of doubt

*Sr. Director:*

Ezetimibe es un fármaco hipolipemiante que reduce los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad y el colesterol total. Se encuentra indicado en España para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar homocigótica, y sitosterolemia homocigótica<sup>1</sup>. Hasta la fecha no existe evidencia de su efecto sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular y es interesante que a pesar de no existir datos de eficacia clínica sea uno de los fármacos más prescritos, con unas ventas en Estados Unidos (EE.UU.) en 2007 de 5.000 millones de dólares<sup>2</sup>. En enero de 2008 se publicaron los resultados del ensayo clínico *Ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolaemia enhances atherosclerosis regresion* (ENHANCE)<sup>3</sup>, donde se muestra que ezetimi-

be no ralentiza la progresión de la aterosclerosis en pacientes con hipercolesterolemia familiar, es decir, el fármaco no funciona todo lo bien que cabría esperar. Dicho ensayo ha ido acompañado de controversia, y aunque los resultados confirman el efecto de ezetimibe en la bajada del colesterol, las limitaciones del estudio dejan sin resolver cuestiones sobre la eficacia. En agosto de 2008 se publicó el estudio *the Simvastatin-Ezetimibe and Aortic Stenosis* (SEAS)<sup>4</sup> que aportó más inquietud que tranquilidad. La combinación de ezetimibe más simvastatina no mostraba eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con estenosis aórtica y tras un seguimiento de 52,2 meses. En lo relativo a seguridad, su uso se asoció a un incremento de casos de cáncer (9,9% vs. 7,0% en el grupo placebo,  $p = 0,03$ ). Ello motivó que se evaluara su seguridad de forma más detallada, juntando estos datos con los de incidencia de cáncer de dos ensayos clínicos en curso<sup>5,6</sup>. La conclusión tras el análisis de los datos de seguridad de ezetimibe en más de 20.000 pacientes es que la mayor incidencia de casos de cáncer parece ser casual<sup>7</sup>.

Quizá estos hechos han motivado que en EE.UU. se haya producido una disminución de las ventas de un 23%<sup>8</sup>, al

**Tabla 1** Evolución del consumo anual de ezetimibe\*

	2004	2005	2006	2007	2008	%Δ 07/08**
% Recetas frente al total especialidades	0,07	0,13	0,17	0,18	0,23	27,7
% Incremento de Prescripciones respecto 2004	100	193	246	288	408	18,7

\*Principio activo Ezetimibe; Clasificación OMS C10AX09. Datos de prescripción de la Gerencia de Atención Especializada del Hospital General de Ciudad Real obtenidos del Sistema de Gestión del Consumo Farmacéutico Digitalis<sup>®</sup> SESCOAM.

\*\*Porcentaje de incremento entre los años 2007 y 2008.

**Tabla 2** Evolución del consumo anual, y distribución porcentual del grupo de fármacos hipolipemiantes

	Proporción del total anual de recetas de hipolipemiantes* (%)				
	2004	2005	2006	2007	2008
Estatinas	78,3	76	71,7	74,9	72,2
Fibratos	15	12,6	11,6	8,9	8,6
Ezetimibe	4,6	7,8	9,2	8,7	11,1
Resinas Intercambio	1,9	1,3	1,3	1,1	1,6
Triglicéridos ω-3	0,0	2,1	5,9	6,3	6,3

\*Subgrupo terapéutico OMS, C10 (Hipolipemiantes: atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, ezetimibe, triglicéridos omega-3, fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo, colestiramina, colestipol). Datos de prescripción de la Gerencia de Atención Especializada del Hospital General de Ciudad Real obtenidos del Sistema de Gestión del Consumo Farmacéutico Digitalis<sup>®</sup> SESCOAM.

contrario de lo sucedido en nuestro entorno donde se ha incrementado el número de recetas o prescripciones de ezetimibe un 18,75%, y respecto al total de especialidades un 27,7%, entre los años 2007 y 2008 (tabla 1). Del total de fármacos hipolipemiantes la proporción de ezetimibe se ha elevado de un 4,6% en 2004 a un 11,1% en 2008 (tabla 2).

Estos resultados, recuerdan a lo sucedido con doxazosina tras la publicación del ensayo ALLHAT<sup>9</sup>, que provocó la caída de las ventas en EE.UU. mientras que no afectó al número de prescripciones en España, que incluso continuaron aumentando<sup>10</sup>. Una posible explicación es que el médico recibe la información terapéutica principalmente a través de la industria farmacéutica, esta influencia se ha utilizado para explicar la diferencia en el perfil de prescripción de fármacos hipolipemiantes observado entre EE.UU. y Canadá<sup>2</sup>.

Ezetimibe ha sido una molécula controvertida desde su descubrimiento, y en el momento de su lanzamiento se desconocía su mecanismo de acción. Actualmente, se sabe que ezetimibe involucra a un transportador de colesterol de forma directa, la proteína NPC1L1<sup>11</sup>. Esta proteína se encuentra expresada mayoritariamente en hígado e intestino, aunque también en otros tejidos como músculo, ovarios, pulmón, corazón<sup>11</sup>. Ezetimibe es absorbido de forma sistémica, con un 11% excretado en orina, por ello, la molécula es libre para ejercer su acción en hígado, intestino y cualquier otro lugar donde se encuentre expresada la proteína.

Se puede especular que produce una disminución del colesterol, aunque este beneficio pueda ser contrarrestado por otros efectos no controlados, resultando el efecto con un balance neutro. Algo cierto es que aún quedan algunas cuestiones por resolver, y desafortunadamente, tendremos que esperar a la finalización de los ensayos clínicos SHARP y IMPROVE-IT<sup>5,6</sup>, actualmente en marcha, para despejar las dudas sobre la eficacia en términos de morbilidad, mortalidad y seguridad a largo plazo. Ante esta situación de incertidumbre lo más razonable es ser prudentes a la hora de iniciar un nuevo tratamiento.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de ezetimibe (Ezetrol<sup>®</sup>). (Consultado el 4 de noviembre 2009, en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=65376&fichaCompleta=S>).
2. Jackevicius CA, Tu JV, Ross JS, denno TK, Krumholz HM. Use of ezetimibe in the United States and Canada. *N Engl J Med*. 2008; 358:1819–28.
3. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431–43.
4. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–56.
5. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int*. 2003;63(Suppl 84):S207–10.
6. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2008;156:826–32.
7. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2008;359:1357–66.
8. Merck and Schering-Plough Settle Vytorin Lawsuits (Update 2) (Consultado el 24 de agosto 2009, en <http://www.bloomberg.com/apps/news?pid=newsarchive&sid=8p2zy7c>).
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981–97.
10. Cervera Casino P, Ruiz García V, Peiró S, Gosalbes Soler V. La promoción farmacéutica, entre la confusión y la tergiversación. A propósito de la promoción de doxazosina en el tratamiento combinado de la hipertensión. *FAP*. 2004;2:40–6.

11. Altmann SW, Davis Jr HR, Zhu LJ, 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.

<sup>b</sup>*Departamento de Aterotrombosis e Imagen Cardiovascular, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España*

F. Araujo<sup>a,\*</sup>, J. Mateo de Castro<sup>b</sup> y C. Encinas Barrios<sup>a</sup>

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: faraujo@sescam.jccm.es (F. Araujo).

<sup>a</sup>*Servicio de Farmacia, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España*

doi:10.1016/j.farma.2009.11.006