

## Ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes presentados en el Congreso Europeo de Cardiología

---

En los congresos internacionales en que se trata del riesgo cardiovascular provocado por la enfermedad aterogénica, se presentan resultados de los recientes ensayos clínicos con nuevos fármacos hipolipemiantes cuya introducción en la práctica diaria está cercana. En el presente comentario se detallan los resultados de dos ensayos presentados en el Congreso Europeo de Cardiología del presente año.

### **Rosuvastatina frente a atorvastatina**

El Dr. Robert Knopp (University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, EE.UU.) presentó los resultados de un ensayo con rosuvastatina realizado en 374 pacientes hipercolesterolémicos (colesterol LDL entre 160 y 250 mg/dl; 4,13 a 6,50 mmol/l) y con triglicéridos inferiores a 400 mg/dl (4,52 mmol/l). Los pacientes, que habían sido sometidos a angioplastia de una o más lesiones coronarias y no habían recibido tratamiento hipolipemiente en las 6 semanas previas al estudio, fueron aleatorizados tras 6 semanas de dieta, en doble ciego, a una dosis fija diaria de rosuvastatina (5, 10, 20, 40, 80 mg) o de atorvastatina (10, 20, 40, 80 mg). El total de pacientes finalmente incluidos en el tratamiento con rosuvastatina fue de 209 y en el tratamiento con atorvastatina de 165.

El porcentaje medio de modificación de las variables lipídicas se analizó mediante regresión lineal utilizando análisis de covarianza. Las dos estatinas fueron igualmente bien toleradas durante el período de tratamiento. La rosuvastatina fue la única que disminuyó significativamente el cLDL durante la primera semana de tratamiento. El porcentaje de reducción del cLDL para las dosis de rosuvastatina de 10-80 mg/día fue de -47 a -62% y para las mismas dosis de atorvastatina fue de -38 a -53%. La rosuvastatina, a dosis de 5-80 mg, disminuyó significativamente más el cLDL (8%,  $p < 0,001$ ) que la atorvastatina a dosis de 10-80 mg. Resultados similares se observaron para el colesterol total y el no-HDL, apolipoproteína B, razones cLDL/cHDL, colesterol total/cHDL, colesterol no-HDL/cHDL y apolipoproteína B/A-I; en todos los casos, la rosuvastatina dis-

minuyó estas magnitudes entre un 5 y un 9% más de lo que las disminuyó la atorvastatina. También la rosuvastatina produjo aumentos significativamente superiores de cHDL, a dosis de 40 y 80 mg/día, que las dosis equivalentes de atorvastatina (el 12 frente al 4% y el 10 frente al 2%;  $p < 0,001$  y  $p < 0,01$ , respectivamente).

La rosuvastatina se halla en proceso de aprobación y comercialización mundial. En el Congreso Europeo de Cardiología se anunció que el fármaco será estudiado en una serie de nuevos ensayos clínicos que, con el nombre genérico de programa GALAXY (ver nota al final del comentario), incluirán a 80.000 pacientes en más de 30 países.

### **Tratamiento combinado con Ezetimibe y estatinas**

Los estudios clínicos del inhibidor de la absorción intestinal de colesterol Ezetimibe han demostrado que, cuando es coadministrado con una estatina, se produce una disminución de las concentraciones de cLDL y triglicéridos y un aumento de las de cHDL superior al que se obtiene con la estatina en régimen de monoterapia. Los estudios en fase III con Ezetimibe que se han presentado en el Congreso Europeo de Cardiología del presente año han evidenciado que este efecto ocurre independientemente de la estatina utilizada y en todos los subgrupos de población analizados.

El tratamiento combinado con Ezetimibe y estatinas ha demostrado que reduce las concentraciones de cLDL en mayor medida que el tratamiento único con estatinas. Sin embargo se ha demostrado, por primera vez, que este efecto es independiente de la estatina utilizada; en este estudio han participado, de forma destacada, clínicas de lípidos de nuestro país. El estudio referido incluyó a 769 pacientes con hipercolesterolemia primaria, enfermedad coronaria, equivalentes de enfermedad coronaria (entre ellos, la diabetes de forma destacada) o un riesgo cardiovascular global que requería la reducción de la concentración de cLDL. Los pacientes se hallaban en tratamiento con una dosis

estable de estatinas, principalmente simvastatina o atorvastatina (también se incluyó a algunos pacientes en tratamiento con pravastatina, fluvastatina, lovastatina o cerivastatina) durante un mínimo de 6 semanas y fueron aleatorizados a Ezetimibe 10 mg/día o placebo durante 8 semanas; la dosis de estatina se mantuvo estable durante el período de tratamiento.

Al añadir Ezetimibe a cada una de las 6 estatinas se produjo una reducción adicional del cLDL del 25% ( $p < 0,001$  frente a placebo). El tratamiento combinado también produjo cambios significativos de las concentraciones de triglicéridos en un -14% y de cHDL en un +3%. Estos efectos adicionales se observaron de forma independiente del tipo de estatina que recibieran los pacientes. De los pacientes tratados con estatina más Ezetimibe, el 72% alcanzó sus correspondientes objetivos de acuerdo a las directrices del NCEP ATP II. La combinación de Ezetimibe más estatina fue bien tolerada con un perfil de seguridad semejante al de las estatinas en monoterapia.

En cuatro ensayos en fase III, multicéntricos, en doble ciego, paralelos, controlados por placebo, se aleatorizó un total de 2.300 pacientes con hipercolesterolemia primaria, según un diseño factorial, a Ezetimibe (10 mg/día) coadministrado con lovastatina (10-40 mg), pravastatina (10-40 mg), simvastatina (10-80 mg) o atorvastatina (10-80 mg) frente a las mismas dosis de estatina en monoterapia. El tratamiento combinado de Ezetimibe con estatinas redujo las concentraciones de cLDL significativamente más (del 44-50% según estatinas frente al 29-34% de la monoterapia,  $p < 0,01$ ) que el tratamiento con estatinas en monoterapia. Adicionalmente, el tratamiento combinado redujo más los triglicéridos y el colesterol total y aumentó más el cHDL que la monoterapia con estatinas. Estos efectos adicionales se observaron igualmente al analizar a la población por subgrupos de edad ( $> 65$  años), sexo, presencia de diabetes o de enfermedad coronaria isquémica.

En el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología se anunció el desarrollo de dos nuevos ensayos con Ezetimibe. Uno de ellos, el denominado SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) buscará demostrar una posible disminución de la morbimortalidad y de la progresión de la enfermedad en pacientes con estenosis aórtica tratados con Ezetimibe y simvastatina. El otro estudio, el denominado ENHACE (Ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression) evaluará los efectos del tratamiento combinado con Ezetimibe y simvastatina frente a simvastatina en la disminución del engrosamiento de la pared carotídea en pacientes con hipercolesterolemia.

Finalmente, es de destacar que con posterioridad al Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la comercialización del Ezetimibe en EE.UU.

*Nota.* Significado de los acrónimos de los diferentes ensayos clínicos incluidos en el Programa GALAXY. CELESTIAL: Changes in ELEctrocardiographic Signs of myocardial ischemia: a TrIal with rosuvastatin. COMETS: A COMparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome. DISCOVERY: DIrect Statin Comparison of LDL-c Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapy. LUNAR: Limiting UNdertreatment of lipids in Acute coronary syndromes with Rosuvastatin. MERCURY I: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy I. MERCURY II: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy II. ORBITAL: Open label primary care study: Rosuvastatin Based compliance Initiatives linked To Achievement of LDL-c goals. STELLAR: Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin.

J. Ordóñez

Servicio de Bioquímica.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.