

2. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999;99:3227-33.
3. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E, Sánchez F, Páez J, Paz-Rojas E, et al. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001;134:1115-9.
4. West SG. Effect of diet on vascular reactivity: an emerging marker for vascular risk. *Current Atherosclerosis Reports* 2001;3:446-55.
5. Neunteufl T, Kostner K, Katzenschlager R, Zehetgruber M, Maurer G, Weidinger F. Additional benefit of vitamin E supplementation to simvastatin therapy on vasoreactivity of the brachial artery of hypercholesterolemic men. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:711-6.
6. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid OA, Vooner JS. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999;99:1156-60.
7. Leighton F, Cuevas A, Guasch V, Pérez DD, Strobel P, San Martín A, et al. Plasma polyphenols and antioxidants, oxidative DNA damage and endothelial function in a diet and wine intervention study in humans. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25:133-41.
8. Rodríguez JA, Grau A, Eguinoa E, Nespereira B, Pérez-Illarbe E, Arias R, et al. Dietary supplementation with vitamins C and E prevents downregulation of endothelial NOS expresión in hypercholesterolemia in vivo and in vitro. *Atherosclerosis* 2002;165:33-40.
9. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.

## ***Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia***

*Eficacia y seguridad del ezetimibe añadido a una terapia en curso con estatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria*

**C. Gagné, H.E. Bays, S.R. Weiss, P. Mata, K. Quinto, M. Melino M, M. Cho, T.A. Musliner y B. Gumbiner, por el Ezetimibe Study Group**

***Am J Cardiol* 2002;90:1084-91**

El ezetimibe es un fármaco hipolipemiante que inhibe la absorción del colesterol dietético y biliar por bloqueo del paso a través de la pared intestinal. En un estudio aleatorizado, doble ciego y con control por placebo, se evaluó la eficacia y la seguridad de la adición del ezetimibe a una terapia en curso con estatinas, en pacientes con hipercolesterolemia primaria. El grupo de estudio incluyó a 769 adultos (edad  $\geq 18$  años) con hipercolesterolemia primaria que no habían alcanzado la meta del Panel II del NCEP (National Cholesterol Education Program) para el tratamiento de adultos con alteraciones dietéticas y monoterapia con estatinas. Los pacientes que había recibido una dosis estable de estatinas durante  $\geq 6$  semanas fueron aleatorizados para recibir de forma concurrente tratamiento

con placebo (n = 390) o 10 mg/día de ezetimibe durante 8 semanas, en adición a la continuación de la estatina en régimen abierto (n = 379). La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de cambio en el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), desde el valor basal con monoterapia con estatinas al valor final después de la intervención (variables secundarias: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] y triglicéridos). La terapia en curso con estatinas más ezetimibe condujo a cambios del -25,1% para el cLDL; el +2,7% para el cHDL, y el -14% para los triglicéridos, en comparación con cambios del -3,7% para el cLDL (p < 0,01), el 1% para el cHDL (p < 0,05) y -2,9% para los triglicéridos (p < 0,001), en el caso de la adición de placebo a la terapia en curso con estatinas. Entre los pacientes que no alcanzaban la meta del cLDL en el valor basal con estatinas, un 71,5% de los que recibieron estatinas más ezetimibe alcanzaron la meta en el valor final frente a un 18,9% de los que recibieron estatinas más placebo (*odds ratio*: 23,7; p < 0,001). La coadministración de estatina y ezetimibe fue generalmente bien tolerada. La adición de ezetimibe a una terapia en curso con estatinas condujo a una reducción adicional sustancial de los valores de cLDL, lo que facilitó la consecución de las metas de la NCEP. El ezetimibe ofrece una opción terapéutica nueva para los pacientes en terapia con estatinas que requieran una mayor reducción en el cLDL.

## **COMENTARIO**

Durante los últimos años diferentes ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes, muy especialmente aquellos realizados con los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o estatinas, han demostrado el beneficio de la reducción de la concentración de cLDL en sujetos con cardiopatía coronaria o riesgo cardiovascular elevado, incluso en grupos de sujetos con cifras de cLDL que se habrían considerado "normales" hasta hace poco tiempo<sup>1</sup>.

La reducción del cLDL se ha convertido en una herramienta fundamental, posiblemente la más importante desde el punto de vista farmacológico, en la prevención de la enfermedad cardiovascular, muy especialmente la coronaria. Como consecuencia de lo anterior, las principales recomendaciones nacionales e internacionales en el tratamiento clínico de los sujetos con hipercolesterolemia, riesgo cardiovascular elevado o cardiopatía coronaria sugieren reducir de tal forma las concentraciones de cLDL, que en muchos casos supone llevar a cabo descensos superiores al 50% en los valores basales de cLDL, sin que en la mayoría de los casos se dispusiese de fármacos o combinaciones de ellos para lograrlo<sup>2</sup>. La incorporación del ezetimibe al conjunto de fármacos hipolipemiantes puede suponer un avance muy importante para conseguir esos objetivos terapéuticos tan agresivos en un futuro inmediato.

El ezetimibe es un nuevo fármaco hipolipemiante, con un mecanismo de acción diferente y complementario al de los medicamentos que disponíamos hasta la actualidad. Es el primer fármaco que inhibe la absorción intestinal de colesterol y otros esteroides diferentes, como los esteroides vegetales<sup>3</sup>. Su vida media de 22 h permite una administra-

ción única al día, y aunque los estudios de eficacia demuestran una acción hipolipemiente dependiente de la dosis, la dosis habitual recomendada es de 10 mg/día. En monoterapia, la concentración de cLDL se reduce en torno al 18%, por lo que este fármaco puede ser una alternativa en sujetos con hipercolesterolemias ligeras, especialmente si las estatinas son mal toleradas<sup>4</sup>.

Sin embargo, como podría deducirse por su mecanismo de acción, Gagné et al<sup>5</sup> demuestran en el presente trabajo que ezetimibe asociado a cualquier estatina consigue reducciones adicionales del 25% en la concentración de cLDL a las obtenidas con la estatina sola, junto con una reducción del 14% en la concentración de triglicéridos, aunque el mecanismo de esta reducción no está bien aclarado. Gracias a la combinación de estatinas y ezetimibe, la mayoría de los sujetos (71,5%) lograron su objetivo terapéutico frente a un porcentaje pequeño (18,9%) de los pacientes que recibían estatinas solas. El ezetimibe fue bien tolerado, con abandonos del tratamiento semejantes al grupo placebo, sin casos de rabdomiólisis y con elevaciones reversibles de enzimas hepáticas en el 1% de los sujetos (4 de 379 personas).

Dado que con las estatinas se puede reducir la concentración de cLDL entre un 30 y un 50%, del presente estudio se deduce que si se asocian a ezetimibe se pueden lograr reducciones de alrededor del 50-75% de forma segura y alcanzar objetivos terapéuticos en los pacientes que no lo consiguen con estatinas solas, como ocurre en los pacientes con hipercolesterolemias graves, por ejemplo aquellos con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Además, la asociación de las estatinas y el ezetimibe puede tener otras ventajas adicionales, como la posibilidad de utilizar dosis bajas de estatinas con la reducción consiguiente de efectos secundarios y costes de fármaco; la prevención de la acumulación en sangre de sitosterol y otros esteroides vegetales inducidos por el uso prolongado de estatinas<sup>6</sup>, y el tratamiento más específico de la hipercolesterolemia de los sujetos en los que un aumento de la absorción de colesterol es su principal mecanismo de producción.

El presente trabajo tiene, a mi juicio, varias limitaciones. En primer lugar, su duración (8 semanas) y el número de sujetos del estudio 769 no permiten prever su eficacia y seguridad a largo plazo. Harán falta más estudios y de mayor duración para confirmar estos prometedores estudios iniciales. En segundo lugar, mucho se ha especulado acerca de los efectos pleiotrópicos de las estatinas para explicar sus buenos resultados en los diferentes ensayos clínicos. Por tanto, no es seguro que una misma reducción en la concentración de cLDL obtenida con una dosis baja de estatinas asociadas con otro fármaco tenga el mismo resultado clínico. Harán falta, sin duda, estudios clínicos cuyos objetivos primarios sean episodios clínicos, para poder afirmar la superioridad de la asociación.

En resumen, el presente trabajo demuestra la eficacia y la seguridad del uso combinado de estatinas y ezetimibe, lo que puede suponer que muchos más sujetos alcancen las concentraciones óptimas de cLDL que actualmente se les indican.

**Fernando Civeira Murillo**

## Bibliografía

1. MRC/BHF. Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486-97.
3. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943-8.
4. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092-7.
5. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
6. Miettinen TA, Gylling H, Lindholm N, Miettinen TE, Rajaratnam RA, Relas H. Serum noncholesterol sterols during inhibition of cholesterol synthesis by statins. *J Lab Clin Med* 2003;141:131-7.

## **Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke**

Los valores pretratamiento de la metaloproteinasa de matriz 9 son predictores de las complicaciones hemorrágicas intracraneales en el infarto cerebral humano

**J. Montaner, C.A. Molina, J. Monasterio, S. Abilleira, J.F. Arenillas, M. Ribó, M. Quintana y J. Álvarez-Sabín**

*Circulation* 2003;107:598-603

**Antecedentes.** La expresión de las metaloproteinasas de matriz (MMP) está relacionada con la rotura de la barrera hematoencefálica después de la isquemia cerebral. Además, los inhibidores de MMP reducen la transformación hemorrágica (TH) tras isquemia embólica en animales tratados con el activador tisular del plasminógeno (t-PA). Se han intentado correlacionar los valores plasmáticos de MMP con la aparición de complicaciones por hemorragia intracraneal en pacientes con infarto cerebral tratados con t-PA.

**Métodos y resultados.** Se llevaron a cabo determinaciones seriadas (ELISA, ng/ml) de MMP-2 y MMP-9 en 41 infartos que implicaban el territorio de la arteria cerebral media, en pacientes que recibieron t-PA dentro de las 3 h siguientes a la manifestación del infarto. Las muestras sanguíneas se obtuvieron en condiciones basa-