

una reducción del 21% en las muertes por diabetes mellitus, del 14% de los casos de infarto agudo de miocardio (IAM), del 37% en las complicaciones microvasculares y de un 43% de los casos de arteriopatía periférica<sup>1</sup>. Las recomendaciones actuales de varias sociedades científicas aconsejan, como objetivo terapéutico, una hemoglobina glucosilada < 7%, a partir de un tratamiento escalonado en el que la metformina, más cambios del estilo de vida, está en el primer escalón, y en el segundo, la insulina, las glitazonas o las sulfonilureas<sup>2</sup>.

El objetivo de este estudio era conocer si la reducción de hemoglobina glucosilada hasta valores dentro del rango de normalidad, es decir, por debajo del 6%, mostraba resultados mejores de enfermedad vascular mortal y no mortal que el tratamiento convencional, con una hemoglobina glucosilada objetivo entre el 7 y el 7,9%. Como se indica en el resumen, el estudio se suspendió a los 3,5 años por un exceso de muertes en el grupo de tratamiento intensivo, mientras que la reducción en el desenlace principal no alcanzó la significación estadística. Pese a lo llamativo del resultado del estudio, las implicaciones prácticas de éste son limitadas. El motivo es simple: no se testó una estrategia terapéutica común para alcanzar la hemoglobina glucosilada < 6%, por lo que no es posible conocer si el aumento de la mortalidad se debió a los propios valores de hemoglobina glucosilada alcanzados (cosa poco probable, ya que no llegaron tan siquiera a los valores de normalidad), como a los procedimientos empleados para la consecución de los objetivos. En este sentido, es importante destacar que el grupo de tratamiento intensivo recibió más fármacos que el grupo convencional y más combinaciones de fármacos (el 70% recibió 3 o más hipoglucemiantes orales en comparación con sólo el 34%) y de insulina (el 77 frente al 55%). Aunque en el grupo intensivo fueron más frecuentes los episodios de hipoglucemia, las muertes asociadas con este episodio fueron únicamente 2, una en cada grupo. El estudio no se diseñó ni tiene potencia para analizar los diversos componentes del desenlace secundario, que es la mortalidad global, lo que es una limitación importante. No obstante, es de destacar que el aumento de mortalidad en el grupo intensivo se debió a una elevación de las muertes de origen vascular, aunque, de forma paradójica, los casos de IAM e ictus no mortales se redujeron en este grupo.

¿Qué lectura podemos hacer los clínicos? En primer lugar, se deben mantener los objetivos de hemoglobina glucosilada < 7%, sin que hayan evidencias que permitan suponer un número menor de episodios cardiovasculares con hemoglobinas glucosiladas más cercanas a las consideradas fisiológicas. En segundo lugar, debe

reconocerse que la capacidad de reducir la enfermedad cardiovascular es limitada si sólo se hace a través del control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2, como se comentó en el primer párrafo. Por último, cabe recordar que la prevención cardiovascular descansa especialmente en un adecuado control de los 2 factores de riesgo que acompañan a la práctica totalidad de los pacientes diabéticos, a saber, la hipertensión arterial<sup>3</sup> y la dislipemia<sup>4</sup>. Es evidente que la prevención de la enfermedad vascular, principal causa de muerte entre los individuos con diabetes mellitus tipo 2, requiere de una aproximación multifactorial<sup>5</sup>.

**Pedro Valdivielso**

#### Bibliografía

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Mattherws DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
3. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355:253-9.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
5. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.

### **Simvastatina con y sin ezetimiba en la hipercolesterolemia familiar**

*Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia*

**Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD y De Groot E; ENHANCE Investigators**  
*N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.

**Fundamento.** La ezetimiba, un fármaco inhibidor de la absorción del colesterol, reduce los valores del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) cuando se añade a un tratamiento con estati-

nas. Sin embargo, no se conoce el efecto de ezetimiba en la progresión de la arteriosclerosis.

**Métodos.** Realizamos un estudio aleatorizado, doble ciego, de 24 meses de duración, que compara los efectos de 80 mg/día de simvastatina con placebo o con 10 mg de ezetimiba, en 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar. Se midió el grosor de la íntima-media de las paredes de las arterias carótidas y femorales mediante ultrasonografía en modo B. El desenlace primario fue el cambio medio del grosor de la íntima-media carotídea, definido como el promedio del grosor de la íntima-media medio de las paredes profundas de las arterias carótidas comunes, bulbo carotídeo y carótida interna de ambos lados.

**Resultados.** El desenlace primario (los cambios medios  $\pm$  desviación estándar [DE] en el grosor de la íntima-media carotídea) fue de  $0,0058 \pm 0,0037$  mm en el grupo tratado sólo con simvastatina y de  $0,0111 \pm 0,0038$  mm en el grupo tratado con simvastatina más ezetimiba (tratamiento combinado) ( $p = 0,29$ ). Desenlaces secundarios, consistentes con otras variables relacionadas con el grosor de la íntima-media de carótidas y femorales, no difirieron significativamente entre los grupos. Al final del estudio, la media  $\pm$  DE en los valores de cLDL fue de  $192,7 \pm 60,3$  mg/dl en el grupo de simvastatina y de  $141,3 \pm 52,6$  mg/dl en grupo de tratamiento combinado (diferencia entre grupos del 16,5%;  $p < 0,01$ ). Las diferencias entre los 2 grupos respecto de los valores de triglicéridos y proteína C reactiva fueron del 6,6 y el 27,5%, respectivamente, con una reducción mayor para el grupo de tratamiento combinado ( $p < 0,01$  para ambas comparaciones). Los acontecimientos adversos y los perfiles de seguridad fueron similares en ambos grupos.

**Conclusiones.** En pacientes con hipercolesterolemia familiar, el tratamiento combinado de ezetimiba más simvastatina no condujo a diferencias significativas en los cambios del grosor de la íntima-media, cuando se comparó frente a simvastatina en monoterapia, a pesar de descensos en los valores de cLDL y de la proteína C reactiva.

## COMENTARIO

*La irrupción en el mercado de la ezetimiba supuso el último gran avance en el tratamiento reductor de los valores de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), después de la introducción de las estatinas a finales de la década de los años ochenta. La adición de ezetimiba al régimen hipolipemiante con estatinas ha facilitado enormemente la consecución de objetivos de LDL que se sitúan en la actualidad muy por debajo de la barrera de los 100 mg/dl. Su eficacia, tolerancia y grado bajo de efectos adver-*

*sos la han situado como un tratamiento ampliamente prescrito, especialmente en poblaciones resistentes a estatinas (hipercolesterolemia familiar) y en los colectivos que requieren grandes descensos del colesterol (pacientes coronarios y diabéticos). En algunos países donde la combinación con simvastatina se encuentra comercializada en un solo comprimido, la penetración del fármaco ha sido espectacular, y ha presentado una prescripción de ezetimiba por 5 prescripciones de estatinas, esto es, una penetración del 20% del mercado<sup>1</sup>.*

*El fundamento para el uso de ezetimiba, como para otros hipolipemiantes, reside en que se estima que cualquier reducción del cLDL se acompañará de una reducción en la frecuencia y la gravedad de la enfermedad vascular arteriosclerótica. Esta afirmación se basa en los estudios ya establecidos con estatinas y en otros estudios que no han incluido estos fármacos, como la colestiramina, el ácido nicotínico e, incluso, el bypass ileal. Para los estudios con estatinas, se estima una reducción de episodios del 20% por cada reducción de 1 mmol (40 mg/dl) en la concentración de cLDL<sup>2</sup>. En los metaanálisis efectuados con fármacos no estatínicos, también se observa una reducción clara y significativa de los episodios cardiovasculares que están en relación con la reducción del cLDL<sup>3</sup>.*

*Por todo ello, no deja de ser sorprendente que el ENHANCE sea un estudio fallido, pues no hubo beneficios de la adición de ezetimiba a la dosis máxima de 80 mg de simvastatina en términos de progresión del grosor de la íntima-media carotídea, durante 2 años en pacientes con hipercolesterolemia familiar. Y todo ello a pesar del hecho que en el grupo de tratamiento combinado se alcanzó un valor medio de cLDL de 141 mg/dl frente a los 192 mg/dl del grupo tratado con simvastatina en monoterapia. Así, es difícil explicar la no presencia de beneficio, como sería igualmente difícil explicar la ausencia de beneficio de una medida que redujera en 20 mmHg la presión sistólica en términos de prevención de la enfermedad vascular o de la reducción de un 1% en la hemoglobina glucosilada en términos de la enfermedad microvascular.*

*Los autores del estudio han barajado 3 hipótesis: a) falta de resolución del ultrasonido carotídeo para detectar diferencias entre grupos; b) selección inadecuada de pacientes con hipercolesterolemia familiar, como ejemplo de pacientes de riesgo alto, y c) problemas potenciales del fármaco que pudiesen sobrepasar de forma hipotética el beneficio relacionado con el mayor descenso del cLDL. Las 2 primeras parecen poco probables, ya que en el estudio ASAP<sup>4</sup> se seleccionó la misma técnica y los mismos pacientes, aunque es cierto que los individuos del ASAP partían*

*de grosor de la íntima-media basal superior a los pacientes del estudio ENHANCE. La tercera es sólo una hipótesis que sólo estudios con desenlace clínico, como el IMPROVE-IT, podrán confirmar. Hasta entonces, ¿qué papel debe jugar ezetimiba? En mi opinión, el estudio ENHANCE no cambia la actitud clínica, y ezetimiba deberá utilizarse en los individuos con hipercolesterolemia y riesgo vascular que no alcanzan con estatinas en monoterapia los objetivos recomendados en las guías clínicas.*

**Pedro Valdivielso**

#### **Bibliografía**

1. Jackevicius CA, Tu JV, Ross JS, Ko DT, Krumholz HM. Use of Ezetimibe in the United States and Canada. *N Engl J Med.* 2008;358: 1819-28.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
3. Gould LA, Davies GM, Alemao E, Yin DD, Cook JR. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther.* 2007;29:778-94.
4. Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2001;357:577-81.