

7. Garrido E, Segura R, Capdevila A, Pujol J, Javierre C, Ventura JL. Are Himalayan Sherpas better protected against brain damage associated with extreme altitude climbs? Clin Sci. 1996;90:81-5.
8. Grocott MPW, Martin DS, Levett DZH, McMorrow R, Windsor J, Montgomery HE. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. N Engl J Med. 2009;360:140-9.
9. Hornbein TF, Townes BD, Schoene RB, Sutton JR, Houston CS. The cost to the central nervous system of climbing to extremely high altitude. N Engl J Med. 1989;321:1714-9.
10. West JB. Do climbs to extreme altitude cause brain damage? Lancet. 1986;2:387-8.

doi:10.1016/j.rce.2010.05.002

E. Garrido^{a,b}

^aUnidad de Medicina del Deporte y Fisiología del Ejercicio, Hospital General de Catalunya, St. Cugat, Barcelona, España

^bFederación Española de Deportes de Montaña y Escalada
Correo electrónico: egarrido@hgc.esb

Estrategias para mejorar el control lipídico: ¿aumentar dosis de estatinas o asociar ezetimiba?

The best strategies to optimize lipid control: increasing statins dose or ezetimibe coadministration?

Sr. Director:

En el trabajo de Costa et al titulado «Objetivos terapéuticos del colesterol LDL y cambios en la proteína C reactiva en pacientes de alto riesgo coronario», publicado recientemente en su revista¹, los autores concluyen que la asociación de ezetimiba a un régimen previo de estatinas produce en sus pacientes un mejor control lipídico así como un mayor descenso en los niveles de proteína C reactiva (PCR) que una estrategia basada en doblar la dosis de estatinas. Advierten, no obstante, de una serie de limitaciones derivadas de las características del estudio, entre las cuales se encuentra un sesgo en la dosis media de estatinas utilizada en los grupos objeto del estudio. Efectivamente, el grupo al que se asoció ezetimiba presentó una dosis media de estatina significativamente superior al grupo en el que la estrategia seguida fue doblar la dosis inicial de estatinas. Este sesgo es, a nuestro juicio, una limitación de extrema importancia a nivel metodológico en el presente estudio¹ ya que impide conocer si los resultados y objetivos alcanzados en el grupo de tratamiento combinado se consiguen gracias a la asociación de ezetimiba o porque este grupo ya recibe tratamiento con dosis medias más altas de estatinas que el grupo en el que se dobla la dosis de las mismas. En este sentido creemos que este estudio más que despejar dudas, crea cierta confusión. Son muchos los estudios que a través de un diseño metodológico exquisito han demostrado que la asociación de ezetimiba a dosis bajas de estatinas consigue un mejor control lipídico que el aumento progresivo en las dosis de estatinas²⁻⁶. Así Ballantyne et al demostraron que la coadministración de ezetimiba y 10 mg de atorvastatina conseguía una reducción similar en los niveles de colesterol LDL que en un grupo tratado con 80 mg de atorvastatina diarios². Stein et al

consiguieron un mejor perfil lipídico en el grupo tratado con 10 mg de atorvastatina más ezetimiba que en el grupo que recibió 20 mg de atorvastatina³. En otro de los trabajos, el tratamiento combinado con ezetimiba y 10 mg de simvastatina también fue superior a la monoterapia con el doble de dosis de estatina⁴. De igual modo se ha demostrado que la asociación de ezetimiba a 10 mg de lovastatina o 10 mg de pravastatina consigue mejor control lipídico que la monoterapia con dosis altas (40 mg de lovastatina y 40 mg de pravastatina)^{5,6}. Por tanto, parece fuera de toda duda el hecho de que el tratamiento combinado con ezetimiba más una estatina a dosis bajas consigue un mejor control lipídico, con un perfil de seguridad y tolerabilidad mayor, que la monoterapia con altas dosis de estatinas. Sin embargo queda aún por demostrar que este mejor control lipídico que se consigue con el tratamiento combinado, repercute en una disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares, un hecho que sí se demostró en el estudio HPS para el tratamiento con estatinas en monoterapia⁷. Esta cuestión ya es comentado por Costa et al en su artículo¹, y nos parece de gran interés práctico que las evidencias actuales no sean concluyentes. Así por un lado se ha demostrado que el tratamiento combinado produce mayor reducción de los niveles de proteína C reactiva (un indicador de inflamación empleado como marcador de riesgo vascular) que la monoterapia con estatinas^{1,2}. Sin embargo, por el contrario, hay evidencias de que la reducción en los niveles de colesterol LDL y la mejoría en general del perfil lipídico no se correlaciona con datos favorables en cuanto a reducción de arteriosclerosis vascular⁸. De este modo se ha observado que el tratamiento combinado con ezetimiba y estatinas no tiene efecto alguno sobre la agregación plaquetaria ni sobre la producción de citocinas proinflamatorias, al contrario de lo ocurrido con la monoterapia a dosis altas de estatinas, las cuales consiguieron la inhibición en ambos casos⁸. Además en otros trabajos el tratamiento combinado no ha podido demostrar una mayor reducción en el grosor de la íntima media carotídea frente al tratamiento con estatinas solas⁹, ni tampoco ha demostrado reducción en la progresión de la estenosis aórtica moderada ni en la incidencia de eventos vasculares relacionados con la misma¹⁰. Estos datos hablan a favor de la existencia de unos efectos pleiotrópicos y antiinflamatorios derivados de los fármacos e independientes de la simple reducción en los niveles de colesterol LDL y de la mejoría global del perfil lipídico de los pacientes.

Efectos beneficiosos estos que parecen ser más claros e importantes en el caso de las estatinas, no siéndolo tanto para el caso de ezetimiba. Por tanto, ¿qué estrategia es la mejor a la hora de alcanzar los objetivos terapéuticos en cuanto al control lipídico? Creemos que, como casi siempre en medicina, hay que individualizar en función de las características de cada paciente. A la vista de la evidencia actual disponible pensamos que el tratamiento de elección en aquellos pacientes que no alcanzan objetivos de control lipídico con dosis bajas o medias de estatinas es la asociación a dicho tratamiento de 10 mg de ezetimiba. Sin embargo en aquellos pacientes con un riesgo vascular alto o muy alto, la mejor opción sea probablemente el aumento de dosis de estatinas, asociando o no ezetimiba en función del grado de control, para así poder optimizar el aprovechamiento de los efectos pleiotrópicos y antiinflamatorios que poseen las estatinas a dosis altas y que contribuyen a una reducción del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.

Bibliografía

- Costa JA, Rodilla E, Perez-Lahiguera F, Miralles A, González C, Pascual JM. Objetivos terapéuticos del colesterol LDL y cambios de la proteína C reactiva en pacientes de alto riesgo coronario. *Rev Clin Esp*. 2009;209:415-23.
- Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipke LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107:2409-15.
- Stein E, Stender S, Mata P, Sager P, Ponsennet D, Melani L, et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin. *Am Heart J*. 2004;148:447-55.
- Feldman T, Koren M, Insull W, McKenney J, Schrott H, Lewin A, et al. Treatment of high risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain national cholesterol education program adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol*. 2004;93:1481-6.
- Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2003;91:418-24.
- Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2003;24:717-28.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BFH Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Piorkowski M, Fischer S, Stellbaum C, Jaster M, Martus P, Morguet AJ, et al. Treatment with ezetimibe plus low-dose atorvastatin compared with higher-dose atorvastatin alone. Is sufficient cholesterol-lowering enough to inhibit platelets? *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1035-42.
- Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2198-205.
- Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al.; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Eng J Med*. 2008;359:1343-56.

F.J. Polo Romero*, Y. Santisteban López,
L. Ramírez Relinque y B. Rodríguez Martín

*Servicio de Medicina Interna, Hospital de Hellín,
Albacete, España*

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fpolo1111@yahoo.es (F.J. Polo Romero).

doi:10.1016/j.rce.2010.01.015

Réplica

Reply

Agradecemos el comentario del Dr. Polo a nuestro manuscrito. La mayoría de las cuestiones planteadas se comentan en la discusión de nuestro trabajo. Los artículos citados de las combinaciones de ezetimiba con estatinas son todos ensayos clínicos prospectivos, randomizados y *subvencionados por la industria farmacéutica*, cuyos resultados se emplean para conseguir la aprobación y licencia de fármacos para unas indicaciones específicas, pero que no recogen todo el espectro de pacientes en los que luego se usa el mismo fármaco. Es conveniente que además se publique la experiencia de estudios clínicos por grupos independientes, habitualmente en estudios transversales o retrospectivos, pero que reflejan una parte imprescindible de la actividad médica. Se seleccionaron 112 casos entre un grupo de 832 pacientes de alto riesgo coronario en tratamiento crónico

con estatinas y en seguimiento en una unidad específica, en una de las series más numerosas en nuestro medio. La metodología empleada, en un estudio retrospectivo, es la correcta, y su objetivo era intentar responder a un dilema que se presenta de forma repetida en la práctica clínica diaria: *¿qué hacer con los pacientes de alto riesgo cardiovascular que ya están en tratamiento con estatinas y no cumplen objetivos terapéuticos de colesterol-LDL?* Evidentemente en los que cumplen objetivos, continuamos con el mismo tratamiento. Las alternativas prácticas son optimizar el tratamiento con estatinas hasta dosis máximas terapéuticas, o asociar ezetimiba al tratamiento. No es de extrañar que nuestros resultados hayan causado confusión en el Dr. Polo, dado que propone una estrategia inicial de duplicar la dosis de estatinas en pacientes de alto riesgo. Debemos resaltar que, en nuestro estudio, los pacientes que duplicaron la dosis de estatinas (de los cuales el 61% recibía 35 (DE 7) mg de atorvastatina/d) solo en 4 de 42 se alcanzó el objetivo terapéutico de colesterol-LDL. No podemos