

EZETIMIBA, EL COLESTEROL Y LA POLÉMICA DEL ENSAYO ENHANCE:

nueva versión de "much ado about nothing" (mucho ruido y pocas nueces)*

* *Shakespeare, William. Much ado about nothing, a comedy. Andrew Wise & William Aspley, stationers. Londres, 1600. Accesible en http://shakespeare.mit.edu/much_ado/much_ado.1.1.html*

La publicación parcial de los resultados del ensayo ENHANCE en la prensa no científica en enero de este año ha desatado una viva polémica sobre la utilidad de la ezetimiba, los intereses comerciales y, lo que es más grave, la utilidad de reducir el colesterol, mensaje este último que podría tener consecuencias nocivas para la educación sanitaria de la población¹⁻⁴. A principios de abril, el ensayo se ha publicado por fin en una revista sometida a revisión por pares⁵, lo que nos permite intentar exponer aquí qué ha ocurrido y qué implicaciones tiene.

Ezetimiba antes del ENHANCE

La ezetimiba es el primer representante de un nuevo grupo de hipolipemiantes que actúan inhibiendo la absorción de colesterol. Los ensayos clínicos han demostrado su eficacia para producir reducciones moderadas del LDL, tanto en monoterapia como asociada a simvastatina, siendo sus efectos aditivos. Esa evidencia ha sido suficiente para que las autoridades sanitarias acepten su comercialización, para su uso en monoterapia o asociada a estatina. Sin embargo, no existen ensayos clínicos que hayan explorado su eficacia para reducir la incidencia de la morbi-mortalidad cardiovascular, por lo que su papel en terapéutica es hoy por hoy secundario, no existiendo razones que justifiquen la preferencia de ezetimiba sobre estatinas.

El desconocimiento sobre cuál puede ser la eficacia última de la ezetimiba llevó al fabricante a plantear dos ensayos clínicos: IMPROVE-IT y ENHANCE. El primero de ellos, en curso, compara la eficacia de la simvastatina (40 mg) frente a su asociación con ezetimiba (10 mg) para reducir la morbi-mortalidad a los 30 meses en 10.000 sujetos con síndrome coronario agudo. Es decir, el ensayo IMPROVE-IT pretende dar respuesta a la pregunta que interesa a la medicina: si la asociación de dos hipolipemiantes con diferente mecanismo de acción es capaz de aportar mayor beneficio sobre resultados "duros", relevantes para el paciente (muerte, infarto, ictus, necesidad de cirugía). Los resultados de este ensayo no estarán disponibles hasta 2011, por lo que hasta entonces no podremos afirmar gran cosa acerca de la utilidad real de asociar ezetimiba con una estatina.

Ensayo ENHANCE⁵

El ensayo ENHANCE incluyó a 725 sujetos de ambos sexos con hipercolesterolemia familiar heterocigota y LDL >210 mg/dl, quienes recibieron tratamiento durante 2 años con dosis altas de simvastatina (80 mg), asociada con placebo o con ezetimiba (10 mg). La asociación de ezetimiba fue superior a la simvastatina sola para reducir tanto el LDL (reducción de 58% frente a 41%) como la proteína C-reactiva (49% y 24%), otro factor que se ha relacionado con el riesgo cardiovascular. No se vieron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de muertes, infartos o ictus no letales, ni revascularizaciones, dado que el número total de eventos fue muy bajo, como era de esperar por el escaso

tamaño y duración del estudio. Por otro lado, la asociación de ezetimiba no elevó de forma apreciable la incidencia total de reacciones adversas, las retiradas por esta causa ni los casos de elevación de la CPK.

Sin embargo, el objetivo principal del ensayo era observar el efecto sobre el grosor íntimo-medial de ambas arterias carótidas (CA IMT), medido en tres puntos (carótida común e interna y bulbo carotídeo). A los dos años, el grosor había incrementado en ambos grupos respecto a su valor basal, pero el incremento con la asociación (0,0111 mm) fue casi el doble que con simvastatina sola (0,0058 mm), si bien la diferencia no fue significativa ($p= 0,29$).

¿Qué quieren decir estos resultados?: a) que el efecto hipolipemiante de la ezetimiba y las estatinas es aditivo (lo que ya sabíamos); b) que seguimos sin saber nada acerca de cuál es el efecto de la ezetimiba sobre la morbi-mortalidad coronaria (ignorancia de la que ya éramos conscientes); y c) que no existe una correlación exacta entre las cifras de LDL y el estado de la pared vascular, ya que la mayor reducción de las primeras con la asociación no se acompaña de un menor engrosamiento íntimo-medial.

En este último sentido, ya se sabía que las cosas son bastante más complejas y no dependen sólo del LDL. Precisamente por ello, se concede cada vez mayor importancia a los efectos no hipolipemiantes de las estatinas (efectos no compartidos por la ezetimiba), postulándose que la inhibición de la HMG-CoA-reductasa frena la síntesis no sólo de LDL, sino también de otras sustancias que provocarían cambios inflamatorios en la pared vascular. Esta naturaleza compleja y multifactorial de la enfermedad aterosclerótica es también el motivo que justifica la desconfianza frente a los estudios clínicos centrados en variables intermedias (como las cifras de LDL o las mediciones ecográficas empleadas en este ensayo). Y es que dichas variables pueden estar midiendo aspectos parciales del problema, que luego interactuarán con otros factores, de forma todavía no comprendida plenamente, para provocar la aparición –o no– de un acontecimiento cardiovascular.

Por tanto, hacer predicciones sobre el riesgo vital o cardiovascular a partir de este tipo de variables implica aceptar un salto en el proceso lógico, en el que podemos estar confundiendo nuestras hipótesis con realidades demostradas. Por ejemplo, un CA IMT elevado se relaciona de forma clara con un mayor nivel de riesgo⁶, pero que lo contrario sea cierto –es decir, que lograr una reducción del CA IMT reduzca la incidencia de acontecimientos cardiovasculares– es por ahora sólo una hipótesis apoyada por escasas evidencias⁷. Así, no todos los ensayos clínicos que han logrado disminuir la CA IMT han mostrado una reducción de acontecimientos cardiovasculares.

El peligro al que hacíamos referencia, de confundir las hipótesis con realidades demostradas, aconseja dos cosas: en primer lugar, la preferencia por los ensayos centrados en variables "duras", relevantes para el paciente, relegando aquellos que se basan en variables intermedias ("surrogate" en inglés, cuya traducción castellana es "sucedáneo") al papel de estudios piloto o de comprobación de hipótesis fisiopatológicas. En segundo lugar, basar las decisiones terapéuticas en el nivel global de riesgo cardiovascular, en vez de tratar sólo una cifra de colesterol.

Existiría aún una cuarta forma de interpretar estos resultados: d) que la asociación de ezetimiba tuviese un efecto negativo, ya que se ha asociado a un incremento mayor en el CA IMT que la simvastatina sola. Sin embargo, esa diferencia queda muy lejos de la significación estadística ($p 0,29$); además, si la interpretación de un resultado claro para una variable "sucedánea" ya es de por sí difícil, a una mera tendencia no significativa no se le debería dar excesiva relevancia.

Falta de respuesta a una pregunta ausente

Volviendo a la ezetimiba, es difícil evitar plantearse una duda: si la ezetimiba ya estaba comercializada, si su asociación con estatinas ya estaba autorizada y si el gran ensayo clínico que permitirá saber si esa asociación será beneficiosa para el paciente ya estaba en curso, ¿para qué se ha realizado un estudio mucho más pequeño, sin la potencia suficiente para establecer eficacia sobre resultados en salud, centrado exclusivamente en una variable intermedia? Si ahora se pretende que la ausencia de un resultado positivo para la ezetimiba no debe llevarnos a poner en duda su utilidad potencial y que debemos esperar los resultados del IMPROVE-IT, ¿es que acaso si el resultado hubiese sido otro podríamos haber llegado a una conclusión diferente? Si se supone que un proyecto de investigación pretende dar respuesta a una incógnita (es más, tal pretensión es un requisito ético que permite separar una investigación de un mero jugar con los pacientes), ¿qué pensar de un proyecto para el cual todos los resultados posibles llevan a la misma conclusión? Hay quien opina que la única razón explicable para haber acometido el ensayo ENHANCE hay que buscarla en que la industria farmacéutica comparte sin duda algunos intereses de la ciencia, pero también tiene otros que le son propios⁸.

Conclusión

El ensayo ENHANCE ha añadido mucho más ruido que nueces. La relación entre los valores de LDL y la morbimortalidad cardiovascular está suficientemente demostrada pero es compleja, por lo que el tratamiento debe guiarse por el riesgo cardiovascular global y no sólo por la cifra de LDL.

En cuanto a la ezetimiba, sigue a la espera de que el ensayo IMPROVE-IT nos aporte datos sobre su capacidad para alterar la morbi-mortalidad. Hasta entonces, no parece haber motivos para cambiar el papel que se le otorga en la Guía Farmacoterapéutica Interniveles de las Islas Baleares (GFIB)⁹: opción de tercer nivel, exclusivamente para aquellos casos en los que no se logre alcanzar el objetivo de LDL con las dosis máximas toleradas de estatinas (incluyendo dosis elevadas de atorvastatina) o cuando haya motivos para no preferir otras opciones que sí han demostrado reducir la morbi-mortalidad (gemfibrozilo, colestiramina).

Francisco Campoamor, farmacólogo clínico del Hospital Son Dureta

Agradecimiento: *El autor agradece al Dr. Fernando Rigo sus perspicaces comentarios a este escrito.*

Bibliografía

1. Carey J. Do cholesterol drugs do any good? Business Week 2008; Jan 28:52-9. Accesible en: http://www.businessweek.com/magazine/content/08_04/b4068052092994.htm?chan=search
2. Sennik D. Unreported data on ezetimibe released by company following Congressional inquiry. BMJ 2008;336:180-1.
3. O'Riordan M. Questioning the Importance of LDL Cholesterol: The ENHANCE Fallout. Medscape, Heartwire 2008, Jan 22.
4. Hughes S. ENHANCE Saga Continues: Experts Dispute Ezetimibe's Future and "Weight" of Imaging Studies. Medscape, Heartwire 2008, Jan 18.
5. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with and without ezetimibe in familial hypercholesterolemia (ENHANCE). NEJM 2008;358:1431-43.
6. Brown BG, Taylor AJ. Does ENHANCE diminish confidence in lowering LDL or in ezetimibe? NEJM 2008;358:1504-7.
7. Peterson ED, Wang TY. The great debate of 2008 –How long to go in preventive cardiology? JAMA 2008;299:1718-20.
8. Greenland D, Lloyd-Jones D. Critical lessons from the ENHANCE trial. JAMA 2008;299:953-5.
9. Calvo Pita C y grupo de trabajo de dislipemias (Informed). Tratamiento de las dislipemias. Guía Farmacoterapéutica Interniveles de las Islas Baleares. Direcció Asistencial. Servei de Salut de les Illes Balears, novembre 2007.