

Controversias en el manejo de la enfermedad cardiovascular

Eficacia bioquímica y beneficio clínico de la doble inhibición con ezetimiba y simvastatina

Luis Rodríguez Padial^{a,*} y Francisco Ridocci Soriano^b

^aServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^bServicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Palabras clave:

Ezetimiba
Simvastatina
Colesterol
Pronóstico

RESUMEN

A pesar de la importancia pronóstica de alcanzar objetivos terapéuticos en la concentración de colesterol, la mayoría de los pacientes hipercolesterolémicos no los alcanzan. Las estatinas son los fármacos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia, por su eficacia y sus beneficios en la morbimortalidad. No obstante, tienen una progresiva pérdida de eficacia a dosis elevadas, lo que dificulta obtener los objetivos en pacientes de alto riesgo. La ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol, y se ha demostrado su eficacia y su buena tolerabilidad clínica en varios estudios en los que se ha utilizado en combinación con diversas estatinas. Con ello, permite alcanzar los objetivos terapéuticos deseables en mayor número de pacientes. También hay datos de su eficacia en pacientes con insuficiencia renal. En este artículo se revisan la eficacia y el beneficio de la ezetimiba, así como las dudas que han surgido sobre sus posibles efectos en la morbimortalidad.

Biochemical Efficacy and Clinical Benefit of Dual Inhibition of Cholesterol Using Ezetimibe and Simvastatin

ABSTRACT

Despite the prognostic importance of achieving target cholesterol levels, the majority of patients with hypercholesterolemia do not achieve them. Statins remain the drugs of choice for the treatment of hypercholesterolemia due to their efficacy and their beneficial effects on morbidity and mortality. Nevertheless, there is a progressive loss of efficacy at high doses, which makes it difficult to achieve target levels in high-risk patients. Ezetimibe is a selective cholesterol absorption inhibitor that has been shown to be effective and well tolerated in clinical trials in which the drug was given in combination with various statins. Its use enabled therapeutic targets to be achieved in a large number of patients. In addition, there is also evidence that ezetimibe is effective in patients with renal failure. This article reviews the efficacy and clinical benefits of ezetimibe and considers questions raised about the drug's possible effects on morbidity and mortality.

Keywords:

Ezetimibe
Simvastatin
Cholesterol
Prognosis

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado en numerosos estudios sobre estatinas su eficacia en la disminución de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, tanto en prevención primaria como en la secundaria^{1,2}, por lo que se los considera fármacos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia³. Además, diversos estudios realizados con estatinas han demostrado que, en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, se debe reducir la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) muy por debajo de 100 mg/dl, ya que se produce una disminución adicional de la morbilidad cardio-

vascular y se ha observado regresión de la aterosclerosis⁴. De hecho, las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan un cLDL < 70 mg/dl en los pacientes con enfermedad cardiovascular previa o elevado riesgo de padecerla, así como unos criterios más estrictos en todos los pacientes^{5,6}.

Aunque muchos pacientes pueden alcanzar estos objetivos terapéuticos tan estrictos con el tratamiento con estatinas a dosis elevadas, hay un número significativo que no lo consiguen^{7,8}. En estos casos es útil combinar las estatinas con otros fármacos hipolipemiantes que tengan un mecanismo de acción complementario y potencien su efecto en el cLDL. Las resinas, la niacina y los fibratos han sido los

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo, SESCAM, Avda. Barber 30, 45004 Toledo, España.

Correo electrónico: lrodriguez@sescam.org (L. Rodríguez Padial).

Abreviaturas

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 ES: ezetimiba-simvastatina
 FDA: Food and Drug Administration
 HR: hazard ratio

fármacos clásicamente combinados con las estatinas, aunque estas combinaciones no están exentas de efectos secundarios que limitan su eficacia⁹. Por ello, la ezetimiba, un fármaco que actúa inhibiendo de manera selectiva la absorción del colesterol¹⁰, ha venido a reforzar nuestras posibilidades terapéuticas en los pacientes con hipercolesterolemia¹¹.

La combinación ezetimiba-simvastatina (ES) es de demostrada eficacia en la reducción del colesterol, aunque los estudios de morbilidad realizados hasta la fecha han dado con frecuencia resultados discordantes, lo que ha suscitado cierta controversia sobre su utilidad. En este artículo se revisa críticamente la experiencia clínica existente sobre el uso de la ezetimiba en combinación con estatinas.

BASES E INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO COMBINADO

El uso combinado de ezetimiba y estatinas se basa en el mecanismo de acción distinto y complementario de cada fármaco. Mientras que las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa, que limita la velocidad de síntesis del colesterol, la ezetimiba reduce selectivamente la absorción del colesterol en el intestino, lo que reduce el aumento vicariante de la absorción que tiende a producirse con las estatinas y limita su eficacia¹². La ezetimiba actúa tanto sobre el colesterol de la dieta como sobre el procedente de la circulación enterohepática, que es cuantitativamente más importante, por lo que la eficacia del fármaco no depende de la dieta que siga el paciente^{13,14}.

El tratamiento combinado de estatinas con ezetimiba está indicado en las situaciones clínicas en que las estatinas, como fármaco de elección, no sean capaces de conseguir los objetivos terapéuticos necesarios en cada caso, ya sea porque el paciente tenga concentraciones basales de colesterol muy elevadas, tenga disminuida la respuesta a las estatinas o sufra efectos secundarios¹⁵. Las recientes guías europeas⁵ le dan una indicación IIb C en casos de intolerancia a las estatinas (solas o combinadas con secuestradores de ácidos biliares o ácido nicotínico) o combinada con estatinas en caso de no alcanzarse el objetivo terapéutico deseado.

Numerosos estudios indican que los pacientes con riesgo cardiovascular elevado no están adecuadamente controlados, bien por no recibir la dosis adecuada de estatinas, bien por no alcanzar con las dosis máximas los objetivos terapéuticos indicados en cada caso⁷. En el registro EuroAspire, que incluye datos de países europeos, se observó que sólo una minoría de pacientes alcanza el objetivo¹⁶. En

España se ha observado una mejora progresiva en el número de pacientes con enfermedad coronaria tratados con estatinas, aunque aún no se alcanzan los objetivos terapéuticos en la mayoría de ellos¹⁷. La ezetimiba es un fármaco útil para combinarlo con las estatinas y alcanzar los objetivos terapéuticos deseados en un elevado número de pacientes¹⁸, especialmente con los estrictos objetivos planteados actualmente⁵, lo que, obviamente, dificulta su consecución.

La hipercolesterolemia familiar se manifiesta como una elevación importante del colesterol total y del cLDL y conlleva un elevado riesgo cardiovascular¹⁹, por lo que la ezetimiba puede combinarse con las estatinas a altas dosis para alcanzar el objetivo terapéutico necesario⁵.

Las estatinas reducen el cLDL en un 30-63%, aunque la respuesta depende de la estatina y la dosis utilizadas²⁰ y, en menor medida, de la variabilidad genética de los individuos²¹. La mayor eficacia en la reducción del colesterol se consigue en las dosis menores, de manera que la duplicación de la dosis consigue reducciones adicionales de un 6%²². Así, la combinación de ezetimiba con estatinas produce una reducción similar a duplicar 3 o 4 veces (6% × 3) la dosis de estatinas (tabla)²².

Aunque las estatinas se toleran mucho mejor que el resto de los fármacos hipolipemiantes clásicos, lo cierto es que tienen algunos efectos secundarios hepáticos (0,5-3%) y musculares, entre los que destaca la rabdomiolisis, que suele ocurrir en menos del 0,1% de los casos. Estos efectos secundarios, aunque raros, dependen de la dosis²³, lo que puede dificultar en algunos casos que se alcance la dosis de estatinas que se ha mostrado eficaz en los estudios y que podría haber permitido alcanzar los objetivos terapéuticos necesarios.

EFICACIA BIOQUÍMICA DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE ESTATINAS CON EZETIMIBA

Se ha comprobado que la combinación de ezetimiba con estatinas produce una reducción sinérgica del colesterol total a las pocas semanas de tratamiento. En su estudio, Davidson et al²⁴ incluyeron a 668 pacientes con hipercolesterolemia primaria, cuyos valores de cLDL estaban entre 145 y 250 mg/dl con concentraciones de triglicéridos < 350 mg/dl. Tras la instauración de una dieta, un periodo de aclaramiento y un tratamiento de 4 semanas con placebo, se distribuyó a los pacientes aleatoriamente a tratamiento con diversas dosis de simvastatina (10-80 mg), a tratamiento con ezetimiba (10 mg) o a la combinación de ambos. Tras un seguimiento de 12 semanas, se confirmó que la adición de ezetimiba a la simvastatina produjo una mayor reducción del cLDL (un 44-57% frente a un 27-44%; $p < 0,001$), un mayor aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (un 8-11%; el 2,4% de incremento adicional) y una mayor reducción de los triglicéridos (un 20-28%; el 8% de reducción adicional). Otros autores han comunicado datos similares²⁵.

El estudio VYVA (Vytorin Versus Atorvastatin Study) ha comparado la eficacia de la combinación ES en una sola pastilla con distintas dosis de atorvastatina en conseguir los objetivos terapéuticos en 1.902 pacientes. La combinación produjo una mayor reducción del cLDL que la atorvastatina (un 47-59% frente a un 36-53%; $p < 0,001$) y consiguió

Tabla

Reducción relativa cLDL con ezetimiba-simvastatina y estatinas en monoterapia

ES	Atorvastatina	Rosuvastatina	Pitavastatina	Pravastatina	Lovastatina	Fluvastatina	Simvastatina	↓ cLDL
10/10	20	5	4	80	80	—	40	41%
20/10	40	10					80	47%
40/10	80	20						55%
80/10		40						63%

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ES: ezetimiba-simvastatina.
 Fuente: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>

que un mayor número de pacientes alcanzaran un cLDL < 100 mg/dl (el 85 frente al 70%; $p < 0,001$) o < 70 mg/dl (el 45 frente al 21%; $p < 0,001$). De los pacientes tratados que padecían enfermedad coronaria o tenían riesgo equivalente, el 64% alcanzó el objetivo de cLDL < 70 mg/dl con ES (10/80) y sólo el 36% con atorvastatina (80 mg)²⁶.

También se ha analizado el efecto de añadir ezetimiba a un tratamiento con estatina. En un estudio en el que se incluyó a 879 pacientes con hipercolesterolemia primaria que no alcanzaron los objetivos tras un tratamiento con dieta y estatina en monoterapia, distribuidos aleatoriamente a recibir la combinación de tratamiento con placebo o con ezetimiba durante un periodo de 8 semanas, la ezetimiba produjo una reducción del cLDL del 25,1%, una reducción de los triglicéridos del 14% y un aumento del cHDL del 2,7%, todos ellos significativamente mayores que en los tratados con placebo (-3,7, -3,9 y +1,9%, respectivamente). El objetivo terapéutico de cLDL se obtuvo en el 71,5% de los pacientes tratados con ezetimiba, en comparación con el 18,9% de los tratados con placebo. La tolerabilidad de ezetimiba + estatina fue buena¹⁸, con un resultado similar al observado cuando se emplea ezetimiba sola²⁷. En el estudio EASE (Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness trial)²⁸ se incluyó a 3.030 pacientes que no alcanzaban los objetivos terapéuticos con estatinas; se observó que a las 6 semanas de tratamiento la combinación de ezetimiba produjo una reducción adicional del colesterol del 25%, y el 71% de los pacientes tratados con ezetimiba alcanzaba el objetivo terapéutico, lo que sólo ocurrió en el 14% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$). Recientemente se han observado resultados similares al añadir ezetimiba a rosuvastatina en el estudio EXPLORER²⁹.

En una revisión reciente que recoge todos los estudios con ezetimiba y simvastatina publicados entre enero de 2005 y abril de 2010, se indica que con la combinación ES se consigue una reducción adicional en torno al 15% de las cifras de cLDL comparado con la dosis equivalente de simvastatina en monoterapia³⁰. Con las dosis de ezetimiba 10/ simvastatina 20-40 mg se consiguen reducciones del cLDL de un 50-55%, similares a las que se obtienen con dosis altas de otras estatinas (rosuvastatina 20 mg, atorvastatina 80 mg) (tabla), frecuentemente requeridas para alcanzar los objetivos del tratamiento, de LDL < 100 mg/dl en pacientes de alto riesgo o < 70 mg/dl o reducción > 50% en los de muy alto riesgo, que marcan las recientes guías europeas⁵.

Se ha comprobado que la combinación de ezetimiba con diversas estatinas potencia la reducción de la proteína C reactiva³¹.

Se ha observado variabilidad en la respuesta a la ezetimiba. De hecho, puede observarse que la desviación estándar de la reducción del colesterol con la ezetimiba es bastante amplia, lo que indica que existe una notable variación individual en la respuesta a la ezetimiba. Este hecho también se ha observado en pacientes con hipercolesterolemia familiar resistentes o intolerantes a las estatinas y tratados con ezetimiba³². Esta variación individual puede depender de variaciones del gen *NPC1L1*³³, y puede explicar que en la práctica se observen disminuciones del cLDL que alcancen el 50%, por lo que es posible que tener más información genética permita seleccionar a los pacientes con mejor respuesta a la ezetimiba. Desde el punto de vista clínico, se ha observado que los pacientes que presentan menor respuesta a las estatinas son los que muestran mayor reducción del colesterol cuando se añade ezetimiba a estos fármacos³⁴.

SEGURIDAD DEL USO DE EZETIMIBA

Los estudios realizados con el uso de ezetimiba sola han demostrado que es un fármaco bien tolerado, con un perfil de tolerabilidad similar al del placebo³⁵. De igual forma, los diversos estudios realizados han demostrado que la ezetimiba combinada con las distintas estatinas tiene un perfil de tolerabilidad similar al del placebo, sin que se hayan encontrado efectos secundarios significativos digestivos o musculares^{18,24}. Cuando se utiliza ezetimiba en combinación con una estatina, se deben seguir las precauciones habituales para descartar la afección hepática o muscular que suele aparecer cuando se usa la esta-

tina sola. Las manifestaciones secundarias que se han comunicado con mayor frecuencia son las digestivas³⁶. En los estudios VVVA²⁶ y EASY²⁸, con miles de pacientes, se ha observado buena tolerancia al fármaco.

La alerta de seguridad de la *Food and Drug Administration* (FDA) de junio de 2011 —que por el riesgo de miopatía limitaba el uso de dosis mayores de 10 mg de simvastatina en pacientes que recibieran concomitantemente amiodarona, verapamilo y diltiazem o 20 mg de simvastatina en caso de tratamiento con amlodipino y ranolazina— puede limitar en el futuro la aplicabilidad clínica del uso de la combinación con dosis elevada de simvastatina y en asociación con estos fármacos³⁷. Esta alerta se basa en la revisión de la FDA de los resultados del estudio SEARCH³⁸ (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), un ensayo clínico que compara la eficacia y la seguridad de simvastatina 80 mg con simvastatina 20 mg, con o sin vitamina B₁₂ y ácido fólico, en supervivientes de infarto de miocardio. Al final del ensayo, la incidencia de eventos vasculares mayores fue del 25,7% en el grupo de 20 mg, frente al 24,5% en el grupo de 80 mg (riesgo relativo [RR] = 0,094; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,88-1,01; $p = 0,10$). Un total de 52 pacientes (0,9%) en el grupo de 80 mg, en comparación con 1 paciente (0,02%) en el grupo de 20 mg, sufrieron miopatía y 22 pacientes (0,4%) en el grupo de 80 mg, en comparación con ninguno de los pacientes en el grupo de 20 mg, sufrieron rhabdomiolisis.

Aunque el perfil de seguridad de la combinación es similar al de la simvastatina, y un metaanálisis de 18 ensayos aleatorizados que incluyó a 14.497 pacientes no ha mostrado diferencias significativas en la aparición de rhabdomiolisis o hepatotoxicidad entre el tratamiento combinado ezetimiba con estatinas o estatinas en monoterapia³⁹, la mayor incidencia de cáncer y de mortalidad por cáncer que mostró el estudio SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) sembró dudas sobre la seguridad de la ezetimiba. En el ensayo SEAS, el riesgo de cáncer aumentó un 11,1% con el uso de ES, comparado con un 7,5% con placebo ($p = 0,01$)⁴⁰. La tasa de muerte por cáncer fue del 4,1 y el 2,5% (ES frente a placebo, *hazard ratio* [HR] = 1,67; $p = 0,05$). Un metaanálisis⁴¹ que añadía los datos del SEAS a los resultados preliminares de los ensayos en marcha SHARP e IMPROVE-IT no mostró diferencias significativas en la incidencia de cáncer (RR = 0,96; $p = 0,61$). Probablemente los resultados de seguridad del ensayo IMPROVE-IT, actualmente en marcha y que acumulará más de 80.000 pacientes/año de tratamiento con ezetimiba, aporten información crucial en este sentido⁴². La FDA, en un análisis poscomercialización de los efectos adversos de ezetimiba y ES, concluye que es poco probable que ezetimiba y ES aumenten el riesgo de cáncer o de muertes relacionadas con el cáncer⁴³. Por otra parte, este hallazgo es opuesto a la evidencia de que unas reducciones muy importantes de cLDL no se asocian con un aumento de las tasas de cáncer.

ESTUDIOS DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD CON EZETIMIBA-SIMVASTATINA

No disponemos todavía de resultados concluyentes que confirmen el beneficio clínico de la combinación ES sobre las estatinas en monoterapia, aunque sí hay diversos estudios que comparan la combinación con placebo en algunas situaciones clínicas sin indicación de tratamiento con estatinas⁴⁴.

Los resultados de los estudios de imagen que evalúan los cambios del grosor intimomedial carotídeo (GIMc) como marcador de arteriosclerosis son discordantes. En el estudio ENHANCE^{45,46} (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia enhances Atherosclerosis Regression), se evaluó el cambio en el GIMc en 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar seguidos durante 2 años. Aunque con la ezetimiba se obtuvo una reducción adicional de LDL del 16,5%, no hubo diferencia en el GIMc ni con ES 10/80 ni con simvastatina 80 mg en monoterapia (0,0111 y 0,0058 mm respectivamente; $p = 0,29$). Tampoco hubo cambios en el GIMc con el tratamiento con estatinas más ezetimiba en el estudio ARBITER-6 HALTS (Arterial Biology for

the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis), finalizado prematuramente, aunque sí se produjo una reducción del GIMc con el uso de niacina de liberación prolongada⁴⁷. Este estudio se llevó a cabo en pacientes con enfermedad coronaria conocida y con un GIMc basal medio de 0,89 mm. La ausencia de cambios en el GIMc que se observó con ES a pesar de la reducción en el cLDL puede deberse a varias causas. Una puede ser el uso previo de tratamiento hipolipemiente en los pacientes (> 80% en ENHANCE y todos los pacientes en ARBITER-6 estaban previamente en tratamiento con estatinas), que podría haber eliminado el contenido lipídico de las placas, que basalmente ya serían estables y poco propensas a la regresión. Esta hipótesis está apoyada por los resultados de la extensión del estudio ASAP (Atorvastatin versus simvastatin on Atherosclerosis Progression), que se llevó a cabo en pacientes con hipercolesterolemia familiar y mostró una reducción en el GIMc basal y el cLDL con atorvastatina frente a simvastatina⁴⁸. Sin embargo, en la extensión del estudio ASAP, no se obtuvo una reducción adicional del GIMc cuando se cambió a atorvastatina a los sujetos que recibían tratamiento con simvastatina.

Otra hipótesis sobre el efecto del tratamiento hipolipemiente en el GIMc propone que el valor basal de GIMc podría ser significativo. En el estudio SANDS⁴⁹ (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study), se demostró que con reducciones similares de LDL se obtuvo una regresión del GIMc tras 3 años de tratamiento tanto en pacientes tratados con estatina en monoterapia como con ezetimiba más estatina, lo que podría estar relacionado con que el GIMc basal fuera significativamente mayor (0,81 en SANDS y 0,69 en ENHANCE) y el seguimiento, más prolongado.

Por otra parte, aunque el GIMc es una herramienta útil como marcador de riesgo cardiovascular, un reciente metaanálisis de 41 estudios aleatorizados, 21 de ellos de hipolipemiantes, que incluye a más de 18.000 pacientes, muestra que los cambios del GIMc en respuesta al tratamiento no se correlacionan con una reducción de eventos cardiovasculares⁴⁹, independientemente de las características basales de los pacientes, su perfil de riesgo cardiovascular o el GIMc basal. Por ello, el uso de este marcador es inadecuado para predecir el beneficio clínico del tratamiento en términos de morbilidad, y el patrón de referencia sigue siendo la reducción de eventos cardiovasculares clínicos⁵⁰.

El ensayo SEAS⁴⁰ evaluó el efecto de ES 10/40 mg en parámetros ecocardiográficos y eventos cardiovasculares en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica leve-moderada. El objetivo principal fue la combinación de eventos cardiovasculares mayores, que incluían la mortalidad cardiovascular y el recambio de la válvula aórtica. No hubo reducción en la ocurrencia del parámetro de eficacia primario, compuesto de progresión de la estenosis aórtica y eventos cardiovasculares (el 35% en ES y el 38% en el grupo placebo; $p = 0,59$). La incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos, que era una variable de resultado secundaria, fue menor en el grupo ES (el 16 frente al 20%; $p = 0,02$; hasta un 46% en los pacientes con estenosis aórtica menos grave) a expensas fundamentalmente de una reducción significativa de la cirugía de revascularización coronaria ($RR = 0,68$; $IC95\%$, 0,50-0,93; $p = 0,02$). A pesar de que la ausencia de beneficio de la reducción del colesterol en la progresión de la estenosis aórtica concordaba con estudios previos con estatinas en pacientes con estenosis aórtica⁵¹, la reducción del 22% en eventos cardiovasculares isquémicos fue menor que la esperada, ya que, según el metaanálisis de ensayos con estatinas, la reducción del 50% en el cLDL experimentado por el grupo de ES hacía esperar una reducción del 39% en los eventos cardiovasculares⁵². Hay varias explicaciones posibles para justificar las diferencias entre la reducción de eventos cardiovasculares prevista y la observada. Hay eventos de confusión, como el gran número de cirugías de revascularización coronaria electivas realizadas junto con el reemplazo de la válvula aórtica, que pueden haber atenuado el efecto de la duración del tratamiento hipolipemiente para reducir otros eventos cardiovasculares isquémicos y también el efecto total del tratamiento. Además, la población de estudio incluía a pacientes con

estenosis aórtica sin otras indicaciones para tratamiento hipolipemiente. Sin embargo, un metaanálisis *post-hoc* de SEAS encontró la reducción del riesgo previsto en los pacientes con estenosis aórtica leve, sin ningún beneficio en aquellos con estenosis aórtica y mayor gravedad⁵³. Ya se ha comentado el hallazgo inesperado durante el seguimiento de 52,2 meses de un aumento en las incidencias de cáncer y de muertes por cáncer en el grupo tratado con ES en este estudio, lo que sembró dudas sobre la seguridad de la ezetimiba.

El estudio SHARP⁵⁴ (Study of Heart and Renal protection) es un ensayo de tratamiento de combinación ES en pacientes con insuficiencia renal. Se distribuyó aleatoriamente a los participantes ($n = 9.438$), mayores de 40 años, con enfermedad renal crónica y sin historia previa de enfermedad vascular, a ES 10/20, simvastatina 20 mg o placebo durante el primer año; a partir del segundo año, se realeatorizó al grupo de monoterapia con simvastatina a ES 10/20 o a placebo. Al final del primer año, el grupo de tratamiento combinado alcanzó una mayor reducción en la media de LDL (43 frente a 30 mg/dl; $p < 0,0001$). La variable principal de resultado, los eventos ateroescleróticos mayores (muerte coronaria, infarto de miocardio, ictus isquémico o revascularización coronaria percutánea o quirúrgica) se redujo un 17% en el grupo que tomaba la combinación ($RR = 0,83$; $IC95\%$, 0,74-0,94). El beneficio se obtuvo a expensas de una reducción en el ictus isquémico y la revascularización, con un beneficio no significativo para la muerte cardiaca y el infarto de miocardio no mortal ($RR = 0,92$; $IC95\%$, 0,76-1,11). Aunque el estudio no tenía potencia suficiente para demostrar si el tratamiento de combinación ES mejora los resultados en pacientes en hemodiálisis, el grupo que no se había beneficiado en estudios previos con estatinas^{55,56}, la tasa del criterio principal de valoración en los pacientes en hemodiálisis fue de 15,2% en el grupo de tratamiento y del 15,9% en el grupo placebo, con una leve tendencia a la mejoría. La incidencia de miopatía fue ligeramente mayor en el grupo tratado con ES (el 1,1 frente al 0,5%; $p = 0,02$), pero no se observaron diferencias en las tasas de hepatitis, cáncer o muerte por causas no vasculares. No se observó un impacto significativo en la progresión de la enfermedad renal en pacientes no dializados. Debido a estos resultados, en noviembre de 2011 la FDA evaluó favorablemente los resultados de ES en combinación para reducir los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad renal crónica no dializados⁵⁷.

Aunque los resultados de SHARP son alentadores para la seguridad y la eficacia de ES en combinación, su diseño presenta algunas limitaciones; la comparación fue con una dosis baja de simvastatina durante el primer año y el placebo para el segundo, lo que no permite responder a preguntas relevantes como si la combinación es mejor que una dosis más alta o que una estatina más potente. La reducción de los eventos es la esperada en relación con la reducción porcentual de LDL, lo que indica que el tratamiento más agresivo con estatinas podría haber logrado una reducción de eventos similar, aunque no sabemos si a mayor coste de efectos secundarios.

La reducción de eventos isquémicos observada debe interpretarse con cierta cautela, ya que se trata de una variable de resultado secundaria en SEAS, y en SHARP se basa fundamentalmente en eventos sustentados en los procedimientos de revascularización, sobre todo a expensas del intervencionismo percutáneo, sin reducción significativa de eventos más potentes como el infarto no mortal o la mortalidad. El ensayo IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), cuyos resultados se esperan para 2013 y que evalúa si la combinación ES comparada con simvastatina reduce la aparición de eventos cardiovasculares (muerte, eventos coronarios mayores e ictus) en 18.000 pacientes con síndrome coronario agudo reciente, puede proporcionar una respuesta definitiva⁴².

CONCLUSIONES

En conclusión, aunque por el momento las estatinas siguen siendo el fármaco de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia,

para los pacientes en los que no se alcanzan los objetivos de cLDL o que no toleran la dosis alta de la estatina indicada, la combinación ES es una opción adecuada, especialmente en los pacientes de mayor riesgo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA*. 1997;278:313-21.
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1999;282:2340-6.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002;106:3143-421.
- Grundey SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
- Anguita M, Alegría E, Barrios V, Casasnovas JA, Escobar C, León M, et al. Comentarios a las guías de práctica clínica sobre manejo de las dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis 2011. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1090-5.
- Rodríguez Padial L, Maicas Bellido C, Alcalá López J, Velázquez Martín M, Gil Polo B. Escasa aplicación de las medidas de prevención en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad arterial coronaria en España. Estudio DIETRIC. *Rev Clin Esp*. 2005;205:14-8.
- Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazón P, Aznar J, Bueno H. Control de los factores de riesgo y tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica: registro TRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:807-11.
- Wierzbicki AS, Mikhailidis DP, Wray R, Schacter M, Cramb R, Simpson WG, et al. Statin-fibrate combination: therapy for hyperlipidemia: a review. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:155-68.
- Van Heek M, France CF, Compton DS, McLeod RL, Yumibe NP, Alton KB, et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;283:157-63.
- Pascual Izuel JM, Rodilla Sala E, Sánchez Juan C. Eficacia clínica de la ezetimibe y uso combinado con estatinas. *Rev Clin Esp*. 2005;205:496-8.
- Sudhoo T, Lutjohann D, Kodal A, Wray M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*. 2002;106:1943-8.
- Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, Suresh R, Zhu Y, Boutros T, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1185-95.
- Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:467-94.
- Mikhailidis DP, Wierzbicki AS, Daskalopoulou SS, Al-Saady N, Griffiths H, Hamilton G. The use of ezetimibe in achieving low density lipoprotein lowering goals in clinical practice: position statement of a United Kingdom consensus panel. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:959-69.
- Kotseva K. El tratamiento de pacientes con enfermedad coronaria no cumple las normas de las guías europeas: resultados de las encuestas EUROASPIRE. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1095-8.
- Velasco JA, Cosín J, De Oya M, De Teresa E. Programa de intervención para mejorar la prevención secundaria del infarto de miocardio. Resultados del estudio PRESENTE (PREvención SEcuNdaría TEMprana). *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:146-54.
- 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.
- Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation*. 1995;92:290-5.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998;81:582-7.
- Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA*. 2004;291:2821-7.
- Stein EA. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J*. 2001;3 Suppl E:E11-6.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289:1681-90.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2125-34.
- Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107:2409-15.
- Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J*. 2005;149:464-73.
- 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.
- Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:587-95.
- Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, et al; EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol*. 2007;99:673-80.
- Ijoma N, Robinson JG. Lipid-lowering effects of ezetimibe and simvastatin in combination. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9:131-45.
- Sager PT, Melani L, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, et al. Ezetimibe Study Group. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol*. 2003;92:1414-8.
- Wierzbicki AS, Doherty E, Lumb PJ, Chik G, Crook MA. Efficacy of ezetimibe in patients with statin-resistant and statin-intolerant familial hyperlipidaemias. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:333-8.
- Hegele RA, Guy J, Ban MR, Wang J. NPC1L1 haplotype associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe. *Lipids Health Dis*. 2005;4:16.
- Ziajka PE, Reis M, Kreul S, King H. Initial low-density lipoprotein response to statin therapy predicts subsequent low-density lipoprotein response to the addition of ezetimibe. *Am J Cardiol*. 2004;93:779-80.
- Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2003;24:729-41.
- Medicines Control Agency. Adverse drugs reactions online information tracking. Ezetimibe. Disponible en: medicines.mhra.gov.uk
- US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. June 8, 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
- Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1658-69.
- Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM, et al. Review of side effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2008;101:1606-13.
- Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *Engl J Med*. 2008;359:1343-56.
- Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2008;359:1357-66.
- Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008;156:826-32.
- Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Ezetimibe, and the combination of ezetimibe/simvastatin, and risk of cancer: A post-marketing analysis. *J Clin Lipid*. 2009;3:138-42.
- Rodríguez Padial L. Ezetimibe plus simvastatin cardiovascular outcomes study program. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:17-25.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2000;358:1431-43.
- Padial LR. The ENHANCE Trial. Analysis and clinical significance. *Clin Lipidol*. 2010;5:161-6.
- Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miler M, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med*. 2009;361:2113-22.
- Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357:577-81.
- 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: The SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2198-205.

50. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:2006-20.
51. Wierzbicki AS, Viljoen A, Chambers JB. Aortic stenosis and lipids: does intervention work? *Curr Opin Cardiol*. 2010;25:379-84.
52. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
53. Holme I, Boman K, Brudi P, Egstrup K, Gohlke-Baerwolf C, Kesäniemi YA, et al. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis trial. *Am J Cardiol*. 2010;105:1802-8.
54. Baigent C, Landray M, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson CH, et al. The effects of lowering LDL with simvastatin and ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
55. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:238-48.
56. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395-407.
57. Food and Drug Administration: New Drug Application 21-687/S-039: Vytorin (ezetimibe/simvastatin) and new drug application 21-445/S-033: Zetia (ezetimibe). Endocrinologic and metabolic drugs Advisory Committee Meeting; November 2, 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm279292.htm>