



AVANCES EN MEDICINA

Estudio IMPROVE-IT. Buenas noticias para ezetimiba y para los pacientes



IMPROVE-IT trial. Good news for ezetimibe and for patients

C. Escobar^{a,*}, J.A. Divisón^b y M. Seguí Díaz^c

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, España

^c Unidad de Medicina de Familia y Comunitaria, Unidad Básica de Salud Es Castell, Menorca, Baleares, España

Cannon CP, et al. IMPROVE IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), presentado en el congreso del American Heart Association, Chicago, EE. UU., el 17 de noviembre de 2014.

Resumen

Introducción: Reducir el colesterol LDL hasta los niveles recomendados debe ser uno de los objetivos del tratamiento tras un síndrome coronario agudo. En este contexto, las estatinas de alta potencia son la piedra angular del tratamiento. Ezetimiba reduce eficazmente los niveles de colesterol LDL. Sin embargo, no se conoce si esta reducción se asocia con beneficios clínicos tras un síndrome coronario agudo.

Métodos: El estudio IMPROVE-IT fue un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, en el que se incluyeron a 18.444 pacientes en los primeros 10 días tras un síndrome coronario agudo. Además, los pacientes debían tener ≥ 50 años, y al menos una de las siguientes características: cambios nuevos en el segmento ST, elevación de troponinas, diabetes, antecedentes de infarto de miocardio

previo, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, cirugía de revascularización hace más de 3 años o enfermedad multivasa, y un colesterol LDL basal entre 50 y 125 mg/dl (o 50-100 mg/dl en caso de recibir tratamiento hipolipemiante). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir simvastatina 40 mg o a simvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg. Se excluyeron a aquellos pacientes que estuviesen en tratamiento con estatinas más potentes que simvastatina 40 mg.

Resultados: La edad media de los sujetos incluidos fue de 64 años, y el colesterol LDL medio basal fue de 95 mg/dl. Tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 6 años, el colesterol LDL se redujo a 69,5 mg/dl en el grupo de simvastatina sola, y a 53,7 mg/dl en el grupo de la combinación. En el análisis por intención de tratar, en comparación con la estatina en monoterapia, la combinación redujo en un 6,4% (reducción absoluta 2,0%; $p=0,016$) el riesgo de la variable primaria, compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable documentada que requiriese hospitalización, revascularización coronaria a partir del mes o ictus. El riesgo de infarto de miocardio se redujo en un 13% (reducción absoluta 1,7%; $p=0,002$) y el de ictus isquémico en un 21% (reducción absoluta 0,7%; $p=0,008$). El beneficio fue especialmente marcado en los diabéticos. En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias significativas ni en las alteraciones de las transaminasas, ni en el riesgo de miopatía ni en el riesgo de cáncer entre ambos grupos de tratamiento.

Conclusiones: La adición de ezetimiba a simvastatina 40 mg tras un síndrome coronario agudo en pacientes con un colesterol LDL basal no muy elevado, produjo beneficios

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: escobar_cervantes.carlos@hotmail.com (C. Escobar).

adicionales en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares, sin un aumento en la incidencia de efectos adversos.

Comentario

Ezetimiba añadido a las estatinas produce reducciones adicionales del colesterol LDL de hasta el 20%. Dado que la reducción del colesterol LDL se asocia con una disminución en el riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares, lo lógico es que esta reducción adicional del colesterol LDL obtenido con ezetimiba se tradujera en una reducción de eventos cardiovasculares.

Sin embargo, los resultados de los estudios ENHANCE (la adición de ezetimiba a simvastatina no disminuyó el grosor de la íntima-media en pacientes con hipercolesterolemia familiar, a pesar de reducciones significativas de los niveles de colesterol LDL y proteína C reactiva) y SEAS (simvastatina y ezetimiba no redujeron la combinación de eventos asociados a la valvulopatía aórtica y eventos isquémicos en pacientes con estenosis aórtica, aunque sí la incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos), pusieron en duda los beneficios cardiovasculares de reducir el colesterol LDL con ezetimiba^{1,2}.

En cambio, más recientemente, el estudio SHARP demostró que la reducción de colesterol LDL obtenida con la combinación de simvastatina 20 mg más ezetimiba 10 mg reducía de manera segura la incidencia de eventos ateroscleróticos mayores en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada³. Por lo tanto, era necesario conocer los resultados del estudio IMPROVE-IT para saber el papel real de ezetimiba en la prevención de nuevos eventos cardiovasculares. En el estudio IMPROVE-IT la adición de ezetimiba a simvastatina en pacientes con un colesterol LDL basal de 95 mg/dl produjo beneficios adicionales tras un síndrome coronario agudo. Además, ha logrado disipar cualquier duda que pudiese haber sobre la seguridad de ezetimiba.

Estos resultados confirman la importancia que tiene reducir el colesterol LDL tras un síndrome coronario agudo. Cuanto más bajo el colesterol LDL, mejor (por lo menos hasta niveles de 54 mg/dl). De hecho, en un subestudio del JUPITER (prevención primaria, aunque muchos pacientes tenían síndrome metabólico) se observó que reducir el colesterol LDL por debajo de 50 mg/dl disminuía el riesgo de eventos cardiovasculares, sin un incremento de los efectos secundarios⁴. En definitiva, se confirma la importancia que

tiene la reducción de colesterol LDL como objetivo terapéutico, como proponen las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (probablemente las futuras guías reducirán aún más los objetivos de control de colesterol LDL tras un síndrome coronario agudo).

Sin embargo, no hay que olvidar que en el IMPROVE-IT se excluyeron a pacientes que estuviesen tomando estatinas con una potencia mayor que simvastatina 40 mg. Por otra parte, estudios previos han demostrado los beneficios del empleo de estatinas potentes a altas dosis tras un síndrome coronario agudo⁵. La duda que surge ahora es si tras un síndrome coronario agudo, el tratamiento de elección es el empleo de una estatina potente a altas dosis y reservar la combinación cuando con la estatina no se logren los objetivos de colesterol LDL, o cuando no se toleren las dosis elevadas de estatinas potentes, o bien emplear de inicio la combinación de una estatina potente a altas dosis con ezetimiba. Lo que sí parece más claro es que en pacientes que no toleren ninguna dosis de estatina, la opción terapéutica más adecuada sería ezetimiba en monoterapia.

Bibliografía

1. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.
2. Rossebø 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 Engl J Med*. 2008;359:1343-56.
3. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al., SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
4. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1666-75.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.