

Colección

Entrevistas a Expertos

Dr. Alberto M. Cafferata

Beneficios Cardiovasculares del Ezetimibe

IBAH



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)



Sociedad Argentina
de Hipertensión Arterial



Entrevistas a Expertos



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica
(SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda.
Belgrano 430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicasalud.
com
www.siic.info

© 2015, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Todos los derechos reservados. La presente edición de *Entrevistas a Expertos* (EE) incluye la entrevista exclusiva al Dr. Alberto M. Cafferata. La presente edición ha sido desarrollada por SIIC por requerimiento de Laboratorio Raffo S.A. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, diseño y adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por el Dr. Alberto M. Cafferata. La entrevista ingresa a SIIC *Data Bases* en abril de 2015. Colección *Entrevistas a Expertos* (EE). Queda hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723. Prohíbe la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Impreso en la República Argentina, Mayo de 2015.

¿Es Tiempo de la Aceptación Definitiva del Ezetimibe en la Terapia de las Dislipidemias?



Dr. Alberto M. Cafferata
Cardiólogo Universitario
Tesorero de la Sociedad Argentina de Lípidos
Codirector de la Diplomatura de Lípidos Universidad Barcelo
Médico del Sanatorio Finochietto, Ciudad de Buenos Aires,
Argentina

Introducción

El ezetimibe es un inhibidor de la proteína de Niemann-Pick a nivel intestinal; este mecanismo permite la reducción de hasta un 18% de los niveles plasmáticos de colesterol. Este fármaco, con más de diez años de existencia, es utilizado a diario en el tratamiento de diferentes dislipidemias, desde la hipercolesterolemia primaria hasta las de origen secundario a diferentes trastornos en la absorción y el transporte del colesterol, incluidas algunas hipertrigliceridemias de distintas etiologías.

Desde su aparición, el ezetimibe no ha representado una indicación de inicio, sino una alternativa a diferentes situaciones, como la intolerancia a las estatinas o la necesidad de aumentar el efecto hipolipemiante sin incrementar las dosis de estatinas de forma desmesurada, para, de ese modo, no elevar el riesgo de aparición de efectos indeseables provocados por las primeras.

¿Existen estudios que hayan utilizado ezetimibe como monoterapia?

Sólo existen unos pocos ensayos de ezetimibe como único fármaco, como el estudio EASE (Pearson TE y colaboradores, Mayo Clin Proc 2005;80:587-595), en el cual 3 030 pacientes fueron asignados a ezetimibe. Además, el 40% de los participantes recibieron atorvastatina, un 29% fue tratado con simvastatina y otro 22% recibió pravastatina. El resto de los pacientes fue tratado con otras drogas. En este estudio, se demostraron beneficios de las combinaciones de estatinas asociadas con ezetimibe, que incluyeron la reducción de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en 97 mg/dl, la disminución de los niveles de apolipoproteína B (Apo-B) y triglicéridos. Un mayor número de pacientes en estos grupos alcanzaron las metas propuestas de LDLc.

En el estudio SANDS (Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial; Howard BV et al. JAMA 2008;299(14):

1678-1689), se observó un descenso de hasta el 25% en el nivel de colesterol con la adición de ezetimibe a la terapia con estatinas en sujetos diabéticos en tratamiento antihipertensivo.

Además, en el estudio de Gagné y colaboradores (Am J Cardiol 2002;90:1084-1091), el agregado de ezetimibe a la terapia con estatinas resultó en una reducción de los valores de LDLc, un incremento del 2.7% en los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y un descenso de hasta un 14% en los valores de triglicéridos.

«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 pronunciado en los diabéticos.»

IMProved Reduction of Outcomes: Vytarin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), Congreso de la American Heart Association (Chicago, noviembre de 2014).

Los estudios en diferentes afecciones han demostrado diferencias en los objetivos alcanzados con el uso de ezetimibe combinado con estatinas. ¿Podría comentarnos acerca de esto?

Varios estudios han intentado demostrar el beneficio de la terapia adicional (*add on therapy*) con diferentes objetivos, como el estudio de Califf y colaboradores (N Engl J Med 2009;361:712-717); el uso combinado de simvastatina más ezetimibe en diferentes dosis en pacientes con estenosis valvular aórtica leve a moderada no se asoció con regresión o estancamiento de la progresión de la enfermedad valvular aterosclerótica.

Sin embargo, la combinación se relacionó con una disminución del 16% en el riesgo de infarto de miocardio (IAM) por enfermedad coronaria en el grupo tratado con esta asociación.

También se dispone de la revisión de Bays (Expert Opinion Investig Drugs 2002;11:1587-1604). Asimismo, en el trabajo de Ballantyne y colaboradores (Circulation 2003;107:2409-2415), se dejó en claro que la combinación de atorvastatina y ezetimibe en dosis bajas (10 mg/10 mg) logra una reducción de los niveles de LDLc, equivalente a 80 mg/día de atorvastatina administrados en forma única. Éste fue un estudio de equivalencias de potencia, sin criterios de valoración robustos especificados, excepto el descenso o el incremento de los niveles de las diferentes fracciones lipídicas.

¿Existe información acerca de beneficios claros de la asociación de ezetimibe y estatinas en relación con otra terapéutica?

En el estudio VYMET (Robinson JG y colaboradores, *Am J Cardiol* 2009;103(12):1694-1702), se comparó la eficacia de ezetimibe/simvastatina, en dosis de 10/20 mg, frente a 10 o 20 mg de atorvastatina, y de ezetimibe/simvastatina, en dosis de 10/40 mg, contra 40 mg de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia y síndrome metabólico. La terapia combinada con ezetimibe/simvastatina fue superior en términos de la disminución de los valores de LDLc, de colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad y de Apo-B en las comparaciones efectuadas.

A su vez, en el estudio VYVA (Ballantyne CM y colaboradores, *Am Heart J* 2005; 149(3): 464-473) se comparó la asociación de simvastatina/ezetimibe contra atorvastatina (10, 20 o 40 mg); se observó un mayor descenso de los niveles lipídicos en el grupo de tratamiento combinado, en comparación con quienes recibieron monoterapia.

En otro orden, el estudio ENHANCE (*NEJM* 2008;358: 1431-1443) fue un protocolo de eficacia, de diseño aleatorizado y a doble ciego, en el cual se analizó la utilidad de la administración de 80 mg de simvastatina con el agregado de placebo o 10 mg de ezetimibe, en una corte de 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, con una media de edad de 46 años. El promedio del descenso de los niveles lipídicos fue del 40% para el grupo de monoterapia con simvastatina, frente al 53% para el grupo de terapia combinada. El criterio principal de valoración del estudio consistió en la valoración del espesor miointimal (EMI) carotídeo, el cual no difirió significativamente entre ambas estrategias de tratamiento. En relación con la seguridad, ambos regímenes fueron bien tolerados, sin aumento de los valores de las enzimas hepáticas para el tratamiento combinado.

El Dr. John Kastelein, investigador principal del estudio ENHANCE, ensayó explicaciones para esta ausencia de diferencia en los cambios del espesor del EMI, a pesar de la disminución significativamente mayor de los valores de LDLc y de proteína C-reactiva (PCR) obtenida con la combinación. Una de las hipótesis fue que la técnica de ultrasonido empleada no fue lo suficientemente precisa como para reflejar cambios en la carga aterosclerótica; se trató de un estudio pequeño, con poco poder estadístico, en el cual se incluyeron pacientes con una afección de baja prevalencia (0.2% de la población). Si a esto se le agrega que los criterios de valoración eran sustitutos (EMI, LDLc, PCR), los resultados no pueden ser considerados como dogma o referéndum de

terapéutica de las hiperlipidemias. En segundo lugar, podría ocurrir que el ezetimibe careciera de beneficios vasculares, a pesar de las reducciones de los niveles de LDLc y PCR.

¿Existe información sobre la utilidad del ezetimibe en pacientes diabéticos con enfermedad renal en estado previo a la diálisis o con tratamiento dialítico?

En este sentido, en el estudio SHARP (*Lancet* 2011;377(9784):2181-2192) participaron varones con valores de creatinemia menores de

1.7 mg/ml y mujeres con valores inferiores a 1.5 mg/ml, así como individuos menores de 40 años en diálisis, sin antecedentes de infarto de miocardio o revascularización cardíaca. Con un diseño aleatorizado y a doble ciego, se dividió a los pacientes para recibir 20 mg diarios de simvastatina junto con 10 mg de ezetimibe o bien placebo. El criterio principal de valoración consistió en el primer evento aterosclerótico grave. La terapia combinada se asoció con una reducción del riesgo relativo del 17%. Estos resultados contrastaron con los obtenidos en estudios previos, en los cuales estos fármacos, administrados de modo individual,

no produjeron beneficios –pese al descenso de los niveles de LDLc– sobre ciertos criterios como el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio o la enfermedad cardiovascular. Otro punto fuerte fue la seguridad de la combinación con ezetimibe, con ausencia de incidencia de cáncer durante los cinco años de seguimiento.

Con toda esta evidencia, ¿por qué se duda del uso de combinaciones?

En 2013 se publicaron las nuevas recomendaciones de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology*, que constituyen un cambio radical en el enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes, así como del encuadre del riesgo y las dislipidemias.

En esas normativas se producen cambios profundos, eliminando metas, modificando valores y escalas para el enfoque de lo antes mencionado. Entre otros, se elimina el concepto de riesgo residual y se modifican los valores de tratamiento de las hipertrigliceridemias. En lo referente al tratamiento, simplifica básicamente el uso de estatinas dividiendo su empleo en tres grupos de tratamiento (intensidad alta, mediana y baja) y adjudicando grupos de alto, mediano y bajo riesgo a cada una de ellas.

En este contexto, ¿qué ocurre con el ezetimibe?

Este fármaco, como los fibratos, la niacina, las resinas de intercambio, los fitoesteroles y los omega 3 fueron dejados de lado, dada la falta de evi-

«La adición de ezetimibe a la simvastatina (40 mg/día) tras un síndrome coronario agudo en pacientes con LDLc basal no muy elevado, produjo beneficios adicionales en cuanto a la reducción de los eventos cardiovasculares controlados en el estudio.»

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), Congreso de la American Heart Association (Chicago, noviembre de 2014).

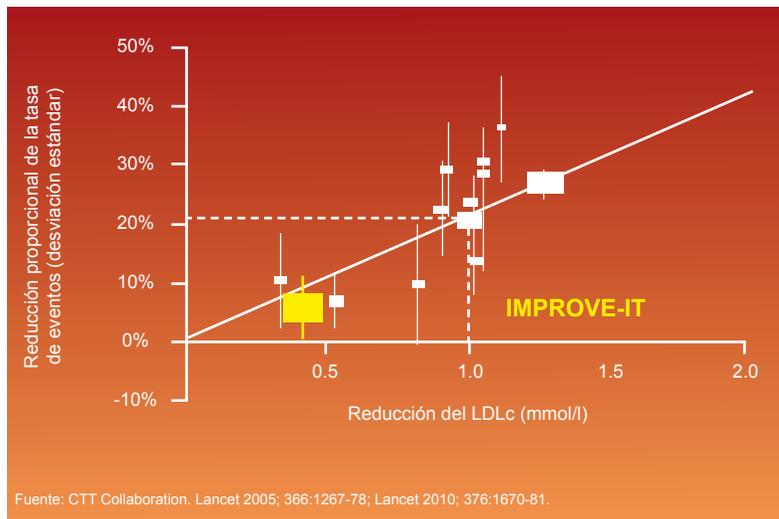


Figura 1. IMPROVE-IT. Beneficios del ezetimibe frente a los de las estatinas.

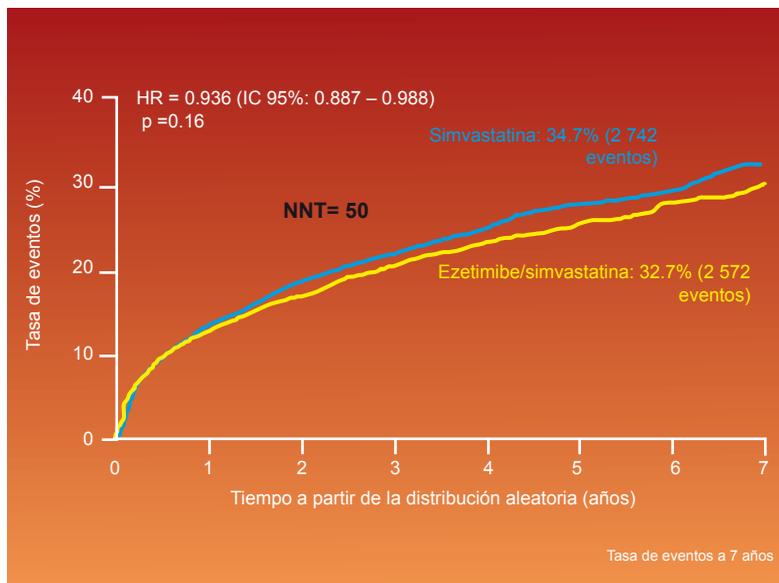


Figura 2. Criterio principal de valoración (intención de tratar). Mortalidad de causa cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable confirmada con necesidad de internación, revascularización coronaria (> 30 días) o accidente cerebrovascular.

IC, intervalo de confianza; HR, hazard ratio; NNT, número necesario a tratar.

dencia en criterios significativos de valoración de reducción de eventos en estudios utilizados como evidencia. Un año después de las nuevas normativas, se presentó el estudio *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT), en el Congreso de la *American Heart Association* (Chicago, noviembre de 2014). Fue un ensayo clínico multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado, en el que se incluyeron 18 444 pacientes en los primeros 10 días que siguieron a un síndrome coronario agudo. Los participantes debían tener al menos 50 años de edad y por lo menos una de las siguientes características: cambios nuevos en el segmento ST, elevación de troponinas, diabetes, antecedentes de infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, cirugía de revascularización más de 3 años antes o enfermedad de múltiples vasos y niveles de LDLc basal entre 50

y 125 mg/dl (o 50 a 100 mg/dl en caso de recibir tratamiento hipolipemiante). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 40 mg de simvastatina o 40 mg de simvastatina + 10 mg de ezetimibe. Se excluyeron aquellos que estuvieran en tratamiento con estatinas más potentes que una dosis de 40 mg de simvastatina

La edad promedio de los sujetos incluidos fue de 64 años; el promedio de LDLc basal era de 95 mg/dl. Tras una mediana de seguimiento de cerca de 6 años, los valores de LDLc se redujeron a 69.5 mg/dl en el grupo de simvastatina sola y a 53.7 mg/dl en el grupo de terapia combinada. En un modelo por intención de tratar, en comparación con la monoterapia con estatinas, la combinación redujo en un 6.4% (reducción absoluta 2.0%; $p = 0.016$) el riesgo del criterio principal combinado de valoración (muerte de causa 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 pronunciado en los diabéticos. Además, no hubo diferencias significativas en las alteraciones de las transaminasas, en el riesgo de

miopatía o en el riesgo de cáncer entre ambos grupos de tratamiento. Por lo tanto, la adición de ezetimibe a la simvastatina (40 mg/día) tras un síndrome coronario agudo en pacientes con LDLc basal no muy elevado, produjo beneficios adicionales en cuanto a la reducción de los eventos cardiovasculares controlados en el estudio, sin la aparición de un mayor número de eventos adversos.

El estudio IMPROVE-IT fue el primer protocolo en el que se demostró un incremento del beneficio clínico al agregar un fármaco no estatínico (ezetimibe) a la terapia con estatinas:

- Sí: el descenso no mediado por estatinas del LDLc con ezetimibe reduce los eventos cardiovasculares
- Sí: mayor reducción es aún mejor (media lograda de LDLc de 53 mg/dl, contra 70 mg/dl en el primer año)
- Sí: confirmación del perfil de seguridad del ezetimibe

Reafirmación de la hipótesis del LDL, según la cual la reducción del LDLc evita los eventos cardiovasculares.
Los resultados podrían ser tomados en cuenta para futuras normativas.

Figura 3. Conclusiones del estudio IMPROVE-IT.