

¿Reduce el tratamiento combinado con ezetimiba/simvastatina los eventos ateroscleróticos mayores en la enfermedad renal crónica?

Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al., on behalf of the 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.

Análisis crítico: **Vicente Barrio Lucia**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Dec.11275

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con una mediana de seguimiento de 4,9 años para los supervivientes.

■ Ética y registro

Protocolo aprobado por los comités de ética de cada centro participante. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Registrado en clinical trials.gov con el número NCT00125593 y en ISRCTN54137607.


■ Asignación

- Tras un período de preinclusión de 6 semanas simple ciego de tratamiento con placebo con objeto de identificar a los potenciales incumplidores para su exclusión antes de la aleatorización, con la finalidad de mejorar la sensibilidad estadística, se realizó una aleatorización minimizada con un algoritmo que equilibraba por edad, sexo, origen étnico, diálisis frente a no diálisis, enfermedad vascular previa, diabetes previa, presión arterial sistólica, creatinina y colesterol total. Inicialmente, los pacientes se asignaron a 3 grupos en proporción 4:1:4 (simvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg/día, simvastatina 20 mg/día y placebo) con objeto de evaluar la seguridad de la adición de ezetimiba al tratamiento con simvastatina durante el primer año, al final del cual, y tras comprobar la ausencia de alertas de seguridad, aquellos asignados en primera instancia a simvastatina sola fueron realeatorizados a simvastatina + ezetimiba o a placebo.


■ Enmascaramiento

-  Doble ciego.

■ Ámbito

-  Se realizó en 380 hospitales de 18 países de todo el mundo.

■ Pacientes

-  Adultos mayores de 40 años con enfermedad renal crónica (ERC) (creatinina > 1,7 mg/dl en varones y > 1,5 mg/dl en mujeres) tanto si estaban en diálisis como si no y sin antecedentes conocidos de infarto de miocardio o revascularización coronaria. Se excluyeron pacientes con trasplante renal, hepatopatía y/o alteración de bioquímica hepática, enfermedad inflamatoria muscular, reacción adversa previa al tratamiento con estatinas y/o ezetimiba, tratamiento concomitante con fibratos, ácido nicotínico, ciclosporina, antibióticos macrólidos, antifúngicos tipo imidazol o triazólicos, inhibidores de proteasas de VIH, mujeres en edad fértil que no usaran métodos anticonceptivos, pacientes con pobre adherencia al tratamiento prescrito o al régimen de visitas programadas, y se excluyeron también aquéllos con patología crónica severa (cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, abuso de alcohol, etc.) que comprometiera el seguimiento.

■ Intervenciones

De los 11.364 pacientes cribados, 4.650 pacientes fueron asignados a simvastatina + ezetimiba y 4.620 a placebo. Se efectuó el seguimiento clínico y analítico a los 2, 6 y 12 meses y posteriormente cada 6 meses durante un total de al menos 4 años hasta la última visita de seguimiento, entre marzo y agosto de 2010. Se realizó un perfil lipídico en un laboratorio central en el momento de la asignación aleatoria y en la visita de 2,5 años en todos los pacientes, así como en el 10% de los que acudieron a las visitas al cabo de 1 y 4 años. En cada visita de seguimiento se registró la información sobre cualquier sospecha de evento cardiovascular, cáncer u otras causas de ingreso y acontecimientos adversos. Esta información fue evaluada por el centro de coordinación internacional para la adjudicación centralizada, de acuerdo con definiciones preespecificadas, por parte de clínicos con sistema ciego para la asignación del tratamiento.

■ Variables de resultado

Principal: Incidencia de eventos mayores ateroscleróticos definidos como la combinación de infarto de miocardio, muerte coronaria, ictus isquémico o cualquier procedimiento de revascularización (excluyendo mortalidad cardíaca no coronaria e ictus hemorrágico).

Secundarias: Incidencia de eventos mayores ateroscleróticos de forma individual, mortalidad global, mortalidad cardiovascular y no cardiovascular, incidencia y mortalidad por cáncer y progresión de insuficiencia renal crónica.

■ Tamaño muestral



Basado en la reducción esperada de 1 mmol/l (39 mg/dl) de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el grupo bajo tratamiento con simvastatina + ezetimiba y en la asunción de un descenso en el 20% del riesgo de eventos mayores ateroscleróticos, tasa estimada en 5% en los sujetos con ERC en diálisis y 3% en aquellos que no estaban en diálisis (con una tasa media del 3,7% por año, por la proporción 1:2 entre los grupos diálisis y no diálisis). Bajo estas premisas y con un seguimiento de por lo menos 4 años, lo que supondría como mínimo 1.100 eventos vasculares mayores, el ensayo tendría al menos una potencia estadística del 90% con un error de tipo 1 bilateral del 1% ($p = 0,01$).

■ Estadística

El análisis se realizó por intención de tratar. En los análisis de tiempo hasta el evento, se utilizaron métodos de *log-rank* para el cálculo de los valores de *p* bilaterales, los cocientes de tasas de eventos e intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se realizaron análisis exploratorios ajustados por la variación en la magnitud de la reducción del colesterol LDL, utilizando los cocientes de tasas por mmol/l de reducción obtenidos mediante la ponderación según las diferencias de colesterol LDL específicas de los subgrupos en el punto medio del estudio (2,5 años). Los análisis se realizaron con programas internos en C++ y se verificaron con los programas SAS versión 9.1 y R versión 2.2.1.

■ Promoción

Financiado por el laboratorio Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals y por becas del Australian National Health and Medical Research Council, de la British Heart Foundation y del UK Medical Research Council. El financiador principal (Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals) participó en el diseño inicial del estudio y dispuso de 2 observadores sin derecho a voto en el comité directivo, aunque no intervino en la obtención, análisis ni interpretación de los datos, ni en la redacción del artículo. Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

No hubo diferencias en las características basales entre los grupos, edad media: 62 años (desviación estándar [DE]: 12), 63% varones, media de presión arterial: 139/79 mmHg, índice de masa corporal (IMC): 27 kg/m², 23% diabéticos, 15% con antecedentes de enfermedad vascular (angina, ictus o arteriopatía periférica), colesterol total medio: 4,9 mmol/l (DE: 1,2), LDL: 2,8 mmol/l (DE: 0,9), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: 1,1 (DE: 0,3) y triglicéridos: 2,3 mmol/l (DE: 1,7). Del total de 9270 pacientes aleatorizados, 3023 (33%) estaban en tratamiento con diálisis (2527 en hemodiálisis y 496 en diálisis peritoneal) y 6247 no seguían tratamiento con diálisis. La media de colesterol LDL de los pacientes en diálisis fue inferior (2,6 [DE: 0,9] vs. 2,9 [DE: 0,9], $p < 0,001$). Los pacientes no dializados presentaron una media de filtrado glomerular estimado x MDRD-4 de 26,6 (DE: 13) ml/min/1,73 m², 36% en ERC estadio 3, 43% en ERC estadio 4 y 20% en ERC estadio 5. El 89% de los pacientes no dializados tenían una determinación de albúmina/creatinina urinaria, en 20% era 300 mg/g, en 38% entre 30 mg/g y en 42% > 300 mg/g. Hubo menos abandonos de tratamiento en el grupo de tratamiento combinado que en el grupo de placebo (33 vs. 36%), principalmente por inicio de estatinas mayor en los asignados a placebo que en el grupo de tratamiento combinado (14,6 vs. 9,6%), sin que existieran diferencias entre los grupos en abandonos por reacciones adversas graves o no, así como por otras razones.

En el punto medio del ensayo, a los 2,5 años de seguimiento, 2864 (71%) de 4058 pacientes asignados al grupo de tratamiento activo vs. 341 (9%) de 3735 del grupo placebo seguían en tratamiento con simvastatina y ezetimiba. Por tanto, los análisis por intención de tratar reflejan los efectos de en torno a dos tercios de los pacientes con tratamiento hipolipemiante, que produjo una diferencia media de colesterol LDL de 0,85 mmol/l. El uso medio de tratamiento activo fue inferior en los pacientes en diálisis (54 vs. 65%), lo que junto con el nivel basal inferior de colesterol en esta población produjo una menor reducción media del colesterol LDL (0,60 vs. 0,96 mmol/l). En la tabla 1 se muestra la variable principal y las variables secundarias del estudio.

Tabla 1. Variables principal y secundarias

Variable principal	Grupo simvastatina/ezetimiba (n = 4650)	Grupo placebo (n = 4620)
Evento aterosclerótico mayor (%)	526 (11,3)	619 (13,4)
RR (IC 95%)	0,84 (0,76 a 0,94) p = 0,0021	
RRR % (IC 95%)	16 (6 a 24)	
NNT	48 (30 a 134)	
Variables secundarias	Grupo simvastatina/ezetimiba (n = 4650)	Grupo placebo (n = 4620)
Evento vascular mayor (%)	701 (15,1)	814 (17,6)
RR (IC 95%)	0,86 (0,78 a 0,94) p = 0,0012	
RRR % (IC 95%)	14 (6 a 22)	
NNT	40 (25 a 97)	
Evento coronario mayor (%)	213 (4,6)	230 (5,0)
RR (IC 95%)	0,92 (0,76 a 1,11) p = 0,37	
Ictus no hemorrágicos (%)	131 (2,8)	174 (3,8)
RR (IC 95%)	0,75 (0,60 a 0,94) p = 0,01	
Cualquier revascularización arterial (%)	284 (6,1)	352 (7,6)
RR (IC 95%)	0,80 (0,69 a 0,94) p = 0,0036	
Mortalidad cardiovascular (%)	361 (7,8)	388 (8,4)
RR (IC 95%)	0,92 (0,80 a 1,07) p = 0,30	
Mortalidad no cardiovascular (%)	668 (14,4)	612 (13,2)
RR (IC 95%)	1,08 (0,98 a 1,20) p = 0,013	
Mortalidad global (%)	1142 (24,6)	1115 (24,1)
RR (IC 95%)	1,02 (0,95 a 1,09) p = 0,63	
Incidencia de cáncer (%)	438 (9,4)	439 (9,5)
RR (IC 95%)	0,99 (0,87 a 1,13) p = 0,89	
ERC terminal o aumento al doble de cr basal (%)	1190 (25,6)	1257 (27,2)
RR (IC 95%)	0,94 (0,88 a 1,01) p = 0,09	

cr: creatinina; ERC: enfermedad renal crónica; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario de pacientes a tratar; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

En el análisis de subgrupos para la variable principal, sólo se encontraron tendencias significativas, mayor efecto cuanto mayor era el valor basal, para el colesterol total ($X^2 = 9,01$, $p = 0,0027$) y para el IMC ($X^2 = 4,04$, $p = 0,04$).

Efectos adversos

Hubo muy pocos casos de miopatía de cualquier gravedad (definida por valores de creatinina > 10 LSN [límite superior de la normalidad] junto con síntomas musculares), 9 (0,2%) con simvastatina + ezetimiba frente a 5 (0,1%) con placebo. Tampoco se observaron elevaciones persistentes de transaminasas, hepatitis o litiasis biliar con o sin complicaciones.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La reducción del colesterol LDL obtenida con simvastatina 20 mg más ezetimiba 10 mg al día redujo de forma segura la incidencia de eventos ateroscleróticos mayores en una amplia variedad de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La magnitud del efecto es similar a la de la población sin insuficiencia renal, alcanzando una reducción media en el estudio SHARP del 17% los eventos ateroscleróticos mayores en pacientes con insuficiencia renal, mientras que el reciente metanálisis

sis de Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration¹ indica que el tratamiento con estatinas reduce, por cada 1 mmol/l de descenso de colesterol LDL, un 20% el riesgo de infarto de miocardio o muerte coronaria, ictus o revascularización coronaria. El estudio no tuvo la suficiente potencia estadística para evaluar por separado los diferentes componentes de los eventos ateroscleróticos mayores. Tampoco hubo una reducción global del riesgo de mortalidad cardiovascular, aunque esto no debería sorprender si, al igual que lo que ocurre en los análisis de CTT, la reducción del colesterol LDL disminuye la mortalidad coronaria pero tiene poco efecto sobre otras causas de mortalidad vascular; en el ensayo actual, sólo 181 (24%) de las 749 muertes vasculares fueron coronarias, por lo que el efecto sobre la mortalidad resultó muy bajo y no significativo. Las diferencias con los ensayos previos en población de hemodiálisis, 4D² y AURORA³, o en población trasplantada, ALERT⁴, se pueden explicar por diferentes variables primarias de resultado (inclusión de mortalidad vascular y de ictus no hemorrágico no mortal, así como ausencia de revascularización coronaria), por el número muy inferior de eventos y la proporción mucho menor de eventos modificables con la reducción del colesterol LDL en su variable primaria, mientras que en el SHARP tres cuartas partes fueron eventos ateroscleróticos mayores no mortales. Los resultados del ensayo actual tampoco confirman la sospecha de aumento en la incidencia de cáncer con ezetimiba que habían suscitado publicaciones previas⁵. En el ensayo SHARP, el riesgo anual de un evento aterosclerótico mayor, en población tanto en diálisis como no, superó el umbral del 2% que se recomienda para iniciar tratamiento de reducción de colesterol y un descenso del 25% en el riesgo supondría la prevención de 30 a 40 eventos ateroscleróticos por cada 1000 pacientes tratados durante 5 años. Este beneficio sería mucho mayor en aquellos pacientes con enfermedad coronaria que no fueron incluidos en el SHARP y cuyo riesgo absoluto es de 2 a 3 veces superior.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Nefrología clínica.

Subtema: Mortalidad cardiovascular.

Tipo de artículo: Tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Evento aterosclerótico mayor. Evento cardiovascular mayor. Mortalidad cardiovascular. Mortalidad global. Simvastatina. Ezetimiba.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Sistema GRADE (www.gradeworkinggroup.org).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
2. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
3. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
4. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al., on behalf of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2024-31.
5. 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.