

La terapia intensiva con estatinas no reduce significativamente los eventos vasculares mayores y aumenta la incidencia de miopatía.

Grupo de investigación del estudio SEARCH. 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.

Pregunta de investigación:

La terapia intensiva con estatinas ¿es más eficaz y segura en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con alto riesgo cardiovascular?

Método:

Diseño: ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado.

Aleatorización: entre septiembre de 1998 y octubre de 2001; centralizada utilizando un algoritmo de minimización 2x2; ratio 1:1.

Enmascaramiento: doble ciego.

Seguimiento: a los 2, 4, 8 y 12 meses de la aleatorización y después cada 6 meses hasta fin de seguimiento (media de seguimiento de 6,7 años).

Ámbito: 88 hospitales de Reino Unido.

Pacientes: 12.064 hombres y mujeres entre 18 y 80 años (media de 64,2 años) con historia de infarto de miocardio.

Criterios de inclusión: pacientes en tratamiento con estatinas y colesterol total $\geq 3,5$ mmol/L (135 mg/dL) o pacientes con clara indicación de tratamiento con estatinas y colesterol total $\geq 4,5$ mmol/L (174 mg/dL).

Criterios de exclusión: pacientes con otros problemas clínicos que pudieran impedir el seguimiento del tratamiento a largo plazo.

Intervención: Simvastatina 80 mg/día.

Control: Simvastatina 20 mg/día.

Variable resultado principal: combinada de eventos vasculares mayores (muerte coronaria, infarto de miocardio, ictus o revascularización).

Diseño del análisis: análisis por intención de tratar.

Reducción de eventos vasculares mayores y seguridad

	Simvastatina 80 mg n= 6.031	Simvastatina 20 mg n= 6.033	RR IC 95%
Eventos vasculares mayores	1.477 (24,5%)	1.533 (25,7%)	0,94 (0,88-1,01) NS
Miopatía	53 (0,88%)	2 (0,03%)	26,6 (6,5-109,3)

RR: riesgo relativo; NS: no significativo.

Resultados: La adherencia al tratamiento de estudio a los 84 meses de seguimiento fue del 77% en el grupo de simvastatina 80 y del 69% en el grupo de simvastatina 20. A los 84 meses, el c-LDL fue reducido 0,35 mmol/L (14 mg/dL) más en el grupo de simvastatina 80. No existen diferencias significativas entre ambos grupos en el número de eventos coronarios, ictus, mortalidad de causa vascular o no vascular, ni incidencia de cáncer.

Conclusión de los autores: El 6% de reducción relativa del riesgo de eventos vasculares mayores con una reducción de c-LDL de 0,35 mmol/L es consistente con los resultados de otros estudios. La miopatía incrementa con simvastatina 80 mg, pero esta reducción intensiva de c-LDL puede conseguirse con seguridad con otros regímenes.

Fuente de financiación: Merck, Consejo de Investigación Médica de Reino Unido y Fundación Británica del corazón.

Comentario:

Grandes ensayos con estatinas han mostrado que la reducción de c-LDL reduce el riesgo de eventos cardiovasculares, relacionando la reducción de riesgo relativo con la magnitud de la reducción de c-LDL (1). Sin embargo, no está clara la posibilidad de ocasionar efectos adversos significativos, como miopatía, con una terapia intensiva.

Aunque sin significación estadística, en este ensayo se obtienen resultados de reducción del riesgo relativo de eventos del 6% con una bajada media de c-LDL de 0,35 mmol/L (14 mg/dL), lo cual es consistente con los datos de un reciente meta-análisis que observó una reducción del riesgo relativo de eventos vasculares del 20% por cada 1 mmol/L (38 mg/dL) de c-LDL reducido (2).

En cuanto a la seguridad de la terapia intensiva, la incidencia de miopatía incrementa significativamente en el grupo de simvastatina 80 mg (4 casos por cada 1.000 pacientes durante el primer año de tratamiento, descendiendo después a 1 por 1.000) y aproximadamente un 20% desarrolla rabdomiolisis. Estos hallazgos sugieren que cuando se prescribe simvastatina 80 mg debe considerarse monitorización rutinaria para detectar signos tempranos de miopatía.

Hay que tener en cuenta que desde el año 2008 existen evidencias que recomiendan el uso de terapia intensiva de reducción de c-LDL en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (3); como consecuencia, muchos pacientes del ensayo suspendieron su tratamiento con simvastatina para ser prescrita otra estatina por su propio médico (de ahí la baja adherencia al tratamiento en el grupo de simvastatina 20 mg).

A la luz de este estudio, no debería indicarse terapia intensiva con simvastatina 80 mg en pacientes con historia de infarto, por presentar un balance beneficio-riesgo desfavorable. Actualmente, no hay evidencia que sustente la sugerencia de los autores, que la adición de otro agente reductor de c-LDL (como ezetimiba) a simvastatina 40 mg ofrezca mejor tolerabilidad que simvastatina 80 mg; la eficacia de ezetimiba está basada en variables subrogadas como la reducción de colesterol y no ha demostrado beneficios orientados al paciente.

MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA: En prevención secundaria de eventos cardiovasculares, no se recomienda terapia intensiva con simvastatina 80 mg/día.

Bibliografía:

(1) Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267-78.

(2) Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of intensive LDL-cholesterol-lowering therapy: a meta-analysis of individual data from 170.000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376:1670-81.

(3) Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ 2008; 178:576-84.

Cumple 22 de los 25 criterios CONSORT 2010.

Términos Mesh: myocardial infarction, simvastatin, intensive cholesterol therapy.

Autores: Beatriz García Robredo (Servicio Andaluz de Salud), Vicente Olmo Quintana (Servicio Canario de Salud), Elena Candela Marroquín (Servicio Extremeño de Salud).