

## EDITORIAL

# Situación actual del control de la dislipemia en España

Dr. Carlos Escobar Cervantes  
Hospital Universitario La Paz, Madrid



Es bien conocido que la reducción del colesterol LDL mediante el tratamiento hipolipemiente se asocia con un descenso de los eventos cardiovasculares. Y esto ocurre tanto en prevención primaria, como secundaria<sup>1</sup>. De hecho, todavía no se conoce una cifra por debajo de la cual reducir el colesterol LDL comience a ser perjudicial. Por ejemplo, en el estudio IMPROVE-IT, tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 6 años, la combinación de una estatina más ezetimiba redujo el colesterol LDL hasta 54 mg/dl, sin producir un aumento en el riesgo de efectos secundarios y sí una reducción de los eventos cardiovasculares<sup>2</sup>. En el estudio JUPITER, que demostró el beneficio del tratamiento con rosuvastatina frente a placebo en pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida, una proteína C reactiva de alta sensibilidad  $\geq 2$  mg/l y un colesterol LDL  $< 130$  mg/dl, tras una mediana de seguimiento de 2 años, aquellos pacientes tratados con rosuvastatina que lograron un colesterol LDL  $< 50$  mg/dl presentaron reducciones adicionales de los eventos cardiovasculares, sin un incremento de efectos indeseados<sup>3</sup>.

No sólo es importante reducir el colesterol LDL, sino el tiempo que se tarda hasta lograr los objetivos recomendados. De hecho, cuanto más se tarde en lograr dichos objetivos, mayor será el riesgo que tenga el paciente de desarrollar complicaciones cardiovasculares<sup>4</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que desescalar el tratamiento, por ejemplo, reduciendo la dosis de

la estatina o cambiando a una estatina menos potente, o no empleando la terapia combinada hipolipemiente cuando sea necesario, se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos<sup>5</sup>.

Pero, a pesar de estas evidencias, ¿cuál es el control actual del colesterol LDL en España? Tanto en prevención primaria como secundaria, el control del colesterol LDL es bastante deficitario<sup>6,7</sup>. Varios son los motivos que podrían explicar, al menos en parte, este control insuficiente del colesterol, y que incluyen, entre otros, la infraestimación del riesgo cardiovascular, el miedo a los efectos secundarios del tratamiento, el pobre uso de la terapia combinada hipolipemiente, o la falta de adherencia al tratamiento<sup>7</sup>.

Las guías actuales de dislipemia recomiendan en prevención secundaria un objetivo de colesterol LDL  $< 70$  mg/dl (y al menos un 50% cuando el colesterol basal se sitúa entre 70-135 mg/dl)<sup>1</sup>. En el estudio EUROASPIRE IV, en el que se incluyeron a pacientes con cardiopatía isquémica crónica de 24 países europeos, incluyendo España, se objetivó que, a pesar de que alrededor del 86% de los pacientes tomaba estatinas, aproximadamente sólo el 20% logró los objetivos recomendados de control de colesterol LDL<sup>8</sup>. Recientemente se han presentado los resultados del estudio EUROASPIRE V, y parece que ha habido una ligera mejoría en el control del colesterol LDL en prevención secundaria, ya que este subió al 32%. Sin embargo, el tratamiento hipolipemiente era francamente mejorable, ya que hasta el 16% de los pacientes no tomaba ningún tratamiento hipolipemiente, y el porcentaje de pacientes con terapia combinada hipolipemiente fue bastante bajo<sup>9</sup>. En España, en el estudio REPAR, el adecuado control de colesterol LDL en prevención secundaria sólo fue del 26%. Teniendo en cuenta que sólo un 45% de los pacientes tratados (95%) tomaban estatinas de alta intensidad y que ezetimiba sólo se empleó en el 14% de los pacientes, el margen de mejora es amplio. Además, en este estudio se

objetivó que la inercia terapéutica es frecuente en España en prevención secundaria, ya que no se amplió el tratamiento en el 70% de los casos<sup>7</sup>.

Aunque una de las razones que se han señalado para no optimizar el tratamiento hipolipemiente ha sido el posible riesgo de efectos secundarios con el tratamiento intensivo<sup>10</sup>, lo cierto es que un mayor empleo de la terapia combinada hipolipemiente mejoraría los porcentajes de control de colesterol LDL, con un excelente perfil de seguridad<sup>11</sup>.

En resumen, el colesterol LDL, cuanto más bajo mejor, pero cuanto antes se logre ese control, todavía mejor. En la actualidad se dispone de fár-

macos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios, que permitirían el control adecuado del colesterol LDL en un elevado porcentaje de pacientes con dislipemia. Sin embargo, el empleo de las combinaciones de estos fármacos sigue siendo muy deficitario. Sería deseable un mayor uso de los mismos, con el fin de optimizar el control de la dislipemia.

En la presente monografía se analizarán los beneficios de la combinación de tratamientos hipolipemiantes con mecanismos complementarios de acción, con un particular interés por la última combinación hipolipemiente fija en ser comercializada, la combinación rosuvastatina-ezetimiba.

## Referencias

- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999-3058.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
- 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.
- Barrios V, Escobar C. Rosuvastatin and cardiovascular continuum when time is important. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1645-6.
- Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011; 152: 56-60.
- Banegas JR, López-García E, Dallongeville J et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2013;34:2143-52.
- Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Grado de control lipídico en pacientes coronarios y medidas adoptadas por los médicos. Estudio REPAR. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:931-938.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636-48.
- EUROASPIRE V. Disponible en: <https://bit.ly/2KGOvcO>
- Escobar C, Echarrri R, Barrios V. Relative safety profiles of high dose statin regimens. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:525-33.
- Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1191-210.



# Papel de rosuvastatina en el tratamiento de la dislipemia

Dr. Juan Cosín Sales

Servicio de Cardiología. Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

La rosuvastatina es una de las estatinas más potentes, que al igual que las otras seis estatinas comercializadas, se prescribe para reducir tanto el colesterol total como el colesterol LDL (LDLc) y prevenir eventos cardiovasculares. Actúa como un inhibidor selectivo y competitivo de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa, y su estructura molecular asegura una elevada afinidad para esta enzima. La biodisponibilidad absoluta es del 20% y se alcanzan niveles plasmáticos máximos entre las 3 y 5 horas de su administración. Cerca del 90% de la rosuvastatina circula unida a proteínas plasmáticas. Su eficacia no se ve influida por la hora en que se toma, lo que probablemente se deba a la vida media relativamente larga (unas 20 horas). Sólo el 10% de la dosis es metabolizada y el 90% restante se elimina como molécula intacta, en su mayor parte por vía fecal. Sin embargo, la concentración plasmática del fármaco se incrementa en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), por lo cual esta patología se considera una contraindicación para su uso. A diferencia de otras estatinas, la rosuvastatina no es un inhibidor o un inductor de las isoenzimas del sistema citocromo P450, por lo cual el riesgo de interacciones con otros fármacos es bajo. No se han demostrado interacciones farmacológicas con antidiabéticos, antihipertensivos, digoxina o fenofibrato.

## Eficacia y seguridad de la rosuvastatina

La eficacia de la rosuvastatina para reducir los niveles de LDLc se ha demostrado en numerosos estudios que se recogieron en una revisión sistemática publicada en la Cochrane Library<sup>1</sup>, que incluía 108 estudios (18 controlados con placebo y 90 antes y después) y evaluaron la eficacia relacionada con la dosis de rosuvastatina en 19.596 participantes. La rosuvastatina de 10 a 40 mg/día provocó una disminución del LDLc del 46% al 55% (tabla 1). La calidad de la evidencia de estos efectos es alta. Los datos de dosis-respuesta en las dosis de 1 a 80 mg mostró un claro efecto lineal para la reducción del colesterol total, colesterol LDL y colesterol no HDL. Cuando

se comparó con la atorvastatina, la rosuvastatina fue aproximadamente tres veces más potente por mg de fármaco para reducir el LDLc. No hubo un efecto relacionado con la dosis de la rosuvastatina sobre el colesterol HDL en sangre, pero en general, la rosuvastatina aumentó el HDL en un 7%. Los efectos de la rosuvastatina no se limitan a su efecto hipolipemiante, sino que se ha descrito una acción beneficiosa sobre el estrés oxidativo, función endotelial y la inflamación. En el estudio ANDROMEDA<sup>2</sup>, la proporción de pacientes en los cuales se alcanzó tanto un descenso del LDLc por debajo de 70 mg/dl como de la proteína C reactiva a menos de 2 mg/dl fue significativamente mayor entre los participantes tratados con rosuvastatina que con otras estatinas.

Al igual que con el resto de estatinas, los efectos adversos más frecuentes fueron la aparición de mialgias, estreñimiento, astenia, dolor abdominal y náuseas, siendo la mayoría de ellos leves y esporádicos. El 0,2% a 0,4% de los pacientes presentaron elevaciones de la creatinfosfoquinasa sérica (CPK), mientras que menos del 0,1% presentaron miopatía.

## Rosuvastatina y enfermedad cardiovascular

En el estudio JUPITER<sup>3</sup> se incluyeron casi 18.000 sujetos aparentemente sanos, con cLDL < 130 mg/dl y PCR de alta sensibilidad  $\geq 2,0$  mg/l. Los pacientes se aleatorizaron a recibir rosuvastatina 20 mg/día o placebo. El estudio se interrumpió precozmente tras un seguimiento de 1,9 años. La rosuvastatina redujo los niveles de LDLc en un 50% y los de PCR en un 37%. El tratamiento con rosuvastatina se asoció con una reducción significativa del 44% ( $p < 0,00001$ ) en el riesgo de la variable primaria (infarto de miocardio, ictus, revascularización arterial, hospitalización por angina inestable o muerte cardiovascular), el 54% ( $p = 0,0002$ ) en el riesgo de infarto de miocardio, el 48% ( $p = 0,002$ ) en el riesgo de ictus y el 20% ( $p = 0,02$ ) en el riesgo de muerte por cualquier causa. La rosuvastatina no incrementó las tasas de miopatía ni de cáncer, pero sí aumentó la tasa de diabetes

	% de reducción de LDL	Número participantes / Número de estudios
Rosuvastatina 2,5 mg/día	-39,1 (-40,6 a -37,6)	450/11
Rosuvastatina 5 mg/día	-41,3 (-42,0 a -40,7)	2.602/25
Rosuvastatina 10 mg/día	-45,6 (-46,0 a -45,3)	9.855/74
Rosuvastatina 20 mg/día	-49,9 (-50,4 a -49,4)	3.675/28
Rosuvastatina 40 mg/día	-54,9 (-55,4 a -54,4)	3.512/18

(3,0% frente al 2,4%;  $p = 0,01$ ) y de los niveles de hemoglobina glicosilada.

La rosuvastatina también demostró la reducción de eventos cardiovasculares en el estudio HOPE-3<sup>4</sup>. En este estudio de diseño factorial 2x2 que incluyó 12.705 participantes de riesgo bajo/intermedio, la rosuvastatina 10 mg/día, redujo el evento primario significativamente frente al placebo (3,7% frente al 4,8%; HR 0,76), al igual que el secundario (4,4% frente al 5,7%, HR 0,75). En el grupo de rosuvastatina destacó un mayor porcentaje de cirugía de cataratas (3,8% frente al 3,1%;  $p = 0,02$ ) y síntomas musculares (5,8% frente al 4,7%;  $p = 0,005$ ) pero sin diferencias en la interrupción del tratamiento.

En pacientes con enfermedad cardiovascular ya conocida, utilizando ultrasonidos intracoronarios (IVUS) la rosuvastatina ha demostrado la regresión de la placa de ateroma de forma significativa<sup>5</sup>.

## ¿Es coste-efectivo el tratamiento con rosuvastatina?

Nosotros realizamos un análisis fármaco-económico<sup>6</sup>, en el que valoramos el coste-efectividad de rosuvastatina frente a estatinas de intensidad moderada (simvastatina y pitavastatina) y alta (atorvastatina). En nuestro trabajo, que realizamos cuando el precio de la rosuvastatina era superior al actual, incluso en esta situación, rosuvastatina resultó coste-efectiva frente a simvastatina, atorvastatina y pitavastatina, situándose el RCEI (€/AVAC) por debajo del umbral habitualmente establecido en España (30.000 €/AVAC). Estos resultados de RCEI (€/AVAC) nos indican que la reducción de eventos conseguida por una mayor reducción del LDL, y por tanto, el ahorro en el manejo de estos

eventos, es significativamente superior utilizando rosuvastatina al compararla con la reducción que obtienen el resto de estatinas.

## Referencias

1. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Rosuvastatin for lowering lipids. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 11. Art. No.: CD010254. DOI: 10.1002/14651858.CD010254.pub2.
2. John Betteridge, J. Martin Gibson, Philip T. Sager. Comparison of Effectiveness of Rosuvastatin Versus Atorvastatin on the Achievement of Combined C-Reactive Protein (<2 mg/L) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol (<70 mg/dl) Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (from the ANDROMEDA Study), Am J Cardiology, 2007; 100: 1245-1248.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
4. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons Without Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2016; 374:2021-2031.
5. Nissen, SE, Nicholls, SJ, Sipahi, I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial, JAMA, 2006;295:1556-1565.
6. Cosin Sales J, Fuentes Jiménez FJ, Mantilla Morató T, Ruiz E, Becerra V, Aceituno S et al. Coste-efectividad de rosuvastatina frente a simvastatina, atorvastatina y pitavastatina en pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto en España. Clin Investig Arterioscler 2015; 27(5):228-38.



# Terapia combinada estatina-ezetimiba: más medios para reducir el colesterol LDL

Dr. José Mª Gámez Martínez

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Son Llatzer, Palma de Mallorca

Pese a ser ampliamente conocido el riesgo de sufrir un evento cardiovascular de los pacientes con enfermedad coronaria establecida y mal control lipídico, seguimos fallando en lograr el objetivo de colesterol LDL (cLDL). El estudio observacional REPAR<sup>1</sup> lo pone de manifiesto. Se incluyó a 1.103 pacientes con enfermedad coronaria estable y se analizó la consecución de los valores objetivo de cLDL. Permitted ver que, aunque el 95,3% recibían terapia hipolipemiente, hasta un 74,6% no estaban controlados, con valores de cLDL superiores a 70 mg/dl. De hecho, un 40% de los pacientes recibían tratamiento hipolipemiente calificado de alta intensidad, sin embargo, sólo un 14% recibía ezetimiba. Este mal control no distingue entre sexos. En el estudio SIRENA<sup>2</sup>, que incluyó 631 mujeres con cardiopatía isquémica estable para analizar el perfil, estimar la prevalencia de factores de riesgo y conocer el manejo clínico, un 78,4% de las pacientes tenían cLDL superior a 70 mg/dl. No cabe duda, tenemos margen de mejora.

La terapia combinada con estatinas y ezetimiba tiene su base en los mecanismos de acción diferentes y complementarios de ambos fármacos. Las estatinas inhiben el enzima HMG-CoA reductasa, lo que limita la síntesis de colesterol, y ezetimiba inhibe la absorción del colesterol biliar y de la dieta en las vellosidades intestinales a través de interacción con la proteína Niemann-Pick C1 like1, por lo que se reduce el colesterol que llega al hígado. En consecuencia, se produce una sobreexpresión de receptores de LDL hepáticos, que produce un aumento de la eliminación de cLDL de la sangre<sup>3</sup>.

Desde la publicación del estudio 4S<sup>4</sup> en 1994, hay sobrada evidencia de la importancia de reducir el colesterol en prevención cardiovascular y de que el uso de estatinas reduce la morbimortalidad cardiovascular. El más reciente *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT)<sup>5</sup>, metaanálisis con 170.000 participantes de 26 ensayos clínicos sobre estatinas, arrojó unos resultados meridianamente claros sobre la importancia de bajar el cLDL: por cada 40 mg/dl de descenso se consigue un 10% de reducción proporcional en la mortali-

dad por cualquier causa y un 20% en muerte por enfermedad coronaria. Sin embargo, personas con alto riesgo cardiovascular, cLDL muy elevado o con intolerancia a las estatinas, pueden precisar un tratamiento combinado con estatinas y ezetimiba para conseguir el objetivo de cLDL. Hace más de una década que conocemos los beneficios sobre el perfil lipídico de añadir ezetimiba a la terapia con estatinas frente a la monoterapia, como la reducción de cLDL, pero también de triglicéridos (TG), y el aumento de colesterol HDL (cHDL)<sup>6-10</sup>. La adición de ezetimiba a rosuvastatina puede conseguir reducciones de cLDL del 56 hasta el 63%<sup>11</sup>.

El beneficio de esta combinación también ha quedado patente en el seno del síndrome coronario agudo (SCA), tras publicarse en 2015 los datos del estudio IMPROVE-IT<sup>12</sup>, en el que se incluyó a 18.444 pacientes mayores de 50 años tras un SCA y se observó una disminución significativa del 1,8% de la variable combinada de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en el grupo que recibió ezetimiba y simvastatina, frente al grupo de simvastatina, con cLDL promedio de 54 mg/dl y de 70 mg/dl, respectivamente. Este estudio modifica el paradigma de la praxis habitual basado en el uso exclusivo de estatinas y demuestra mejora en el pronóstico, aun con niveles basales de cLDL bajos.

No se han comunicado efectos secundarios graves con el tratamiento con ezetimiba; los más frecuentes son la elevación moderada de las enzimas hepáticas y la aparición de mialgias. No precisa ajustar la dosis en pacientes con afectación hepática leve ni en aquellos con insuficiencia renal en cualquier fase. Ezetimiba se puede administrar en combinación con cualquier dosis de estatina. Un metaanálisis de 18 ensayos clínicos, que incluyó a 14.497 pacientes, no mostró diferencias significativas en la aparición de efectos secundarios como rabdomiolisis o hepatotoxicidad, entre el tratamiento combinado con ezetimiba y estatinas frente a estatinas en monoterapia<sup>13</sup>.

La guía europea de práctica clínica de 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias<sup>14</sup> establece para las personas

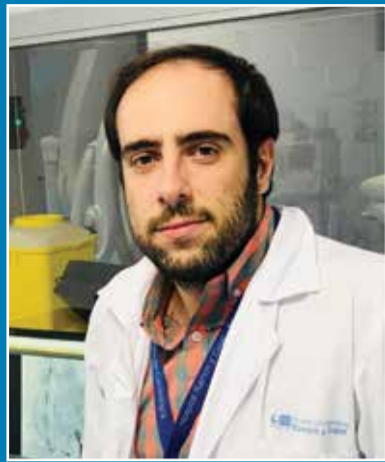
con riesgo muy alto, que son la mayoría de nuestros pacientes (enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus con proteinuria o con un factor de riesgo mayor, enfermedad renal crónica grave o un *score* igual o superior al 10%), un objetivo de cLDL inferior a 70 mg/dl o una reducción igual o superior al 50% si el valor basal se encuentra entre 70 y 135 mg/dl. Para alcanzar el objetivo, se recomienda el uso de una estatina a la dosis máxima recomendada o tolerada. ¿Cuándo deberíamos recurrir a la terapia combinada?, pues ante una limitación de eficacia de las estatinas, es decir, cuando no alcanzamos el objetivo con la dosis máxima tolerada (recomendación IIa B) o ante una limitación de seguridad, por intolerancia al fármaco o por aparición de efectos secundarios (recomendación IIa C). En situaciones de difícil control, ligadas a un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular prematura, como la hiperco-

lesterolemia familiar heterocigótica, no debemos perder tiempo y en cuanto hagamos el diagnóstico, iniciaremos sin demora estatinas de alta intensidad, que combinaremos la mayoría de veces con ezetimiba para conseguir el objetivo (recomendación I C). La guía también establece, en base a los beneficios observados en IMPROVE-IT<sup>12</sup>, usar la terapia combinada en pacientes tras SCA si no hemos conseguido el objetivo con dosis máximas toleradas de estatinas (recomendación IIa B).

En resumen, la terapia combinada con estatinas y ezetimiba es efectiva en base a los mecanismos de acción complementarios y consigue reducciones sustanciales de cLDL, sin aumentar los efectos secundarios. Su uso está indicado siempre que no consigamos el objetivo de cLDL, aparezcan efectos secundarios o interacciones con estatinas, tras un SCA y en la hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

## Referencias

- Galve E et al. Grado de control lipídico en pacientes coronarios y medidas adoptadas por los médicos. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:931-8.
- Gámez JM et al. Perfil clínico de la mujer con cardiopatía isquémica estable en España. Estudio SIRENA. *Rev Clín Esp* 2016;216:1-7.
- Sudhop T et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943-8.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- Kosoglou T et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1185-95.
- Davidson MH et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34.
- Ballantyne CM et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2003;107:2409-15.
- Kerzner B et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418-24.
- Melani L et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24:717-28.
- Kim K-J et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE Study. *Cardiovascular Therapeutics* 2016;34:371-82.
- Cannon CP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- Kashani A et al. Review of side effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2008;101:1606-13.
- Catapano AL et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.



# Aportaciones de la combinación fija rosuvastatina-ezetimiba en el paciente con dislipemia

Dres. Vivencio Barrios Alonso y Álvaro Marco del Castillo  
Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Actualmente, pese a las últimas incorporaciones a la familia de los fármacos hipolipemiantes, la terapia con estatinas sigue siendo la terapia capital del paciente con dislipemia. La introducción en el mercado de los inhibidores de la PCSK9 ha supuesto una revolución para el tratamiento hipolipemiante, pero se debe tener en cuenta que se trata de fármacos con notables restricciones, cuya financiación depende de haber hecho un intento terapéutico con el mayor arsenal disponible y/o tolerado. Ello obliga al uso de estatinas a máximas dosis toleradas, siendo rosuvastatina la de mayor potencia disponible<sup>1</sup>.

Como estatina aislada, la rosuvastatina ha demostrado en múltiples ensayos su eficacia para la disminución del colesterol LDL (cLDL). Además, como beneficios secundarios, ha demostrado también disminución del colesterol total y los triglicéridos, y un discreto incremento del colesterol HDL. Por otra parte, en el estudio EXPLORER<sup>2</sup> se demostró la superioridad de la combinación con ezetimiba frente al uso de rosuvastatina en monoterapia. En dicho estudio, se randomizó a casi 500 pacientes de alto y muy alto riesgo a recibir rosuvastatina 40 mg en monoterapia, o rosuvastatina 40 mg en terapia combinada con ezetimiba 10 mg. En los resultados, se observó cómo la reducción de cLDL fue mucho más marcada en el grupo de terapia combinada, alcanzando un 70% de reducción media, frente a un 57% en el brazo en monoterapia. De igual manera, se produjeron disminuciones superiores de forma estadísticamente significativa, tanto a nivel del colesterol total como de triglicéridos, en el grupo combinado.

El impacto de la combinación sobre el perfil lipídico fue muy significativo a la hora de evaluar el número de pacientes que alcanzaron tras el periodo de estudio los objetivos terapéuticos marcados para su grupo de riesgo. De esta manera, para todas las categorías de riesgo y dianas terapéuticas, la combinación rosuvastatina/ezetimiba fue superior a la monoterapia. Así, en el grupo de pacientes de muy alto riesgo, con una meta de cLDL < 70 mg/dl, tan sólo el 35% del

brazo en monoterapia alcanzó objetivos durante el periodo del estudio. Sin embargo, para el mismo grupo de riesgo, los pacientes que recibieron tratamiento combinado alcanzaron el objetivo de cLDL en el 80% de los casos. Esto implica que rosuvastatina/ezetimiba logró alcanzar la diana terapéutica en más del doble de pacientes que el grupo en monoterapia. De igual manera, entre los pacientes con un objetivo de cLDL < 100 mg/dl, el 95% de los pacientes con tratamiento combinado llegó a dicho objetivo, un 15% más con respecto al brazo de tratamiento en monoterapia.

En otro de los grandes estudios en el campo de la terapia combinada con rosuvastatina y ezetimiba, el ensayo GRAVITY<sup>3</sup>, se compararon las dosis baja y media de rosuvastatina (10 y 20 mg respectivamente) contra las dosis más altas de simvastatina (40 y 80 mg), añadiendo en todos los casos ezetimiba. Como era esperable, los pacientes con una mayor reducción del cLDL fueron los pacientes con la combinación de rosuvastatina 20 mg y ezetimiba 10 mg. Sin embargo, es de especial interés la clara superioridad en el porcentaje de pacientes dentro de objetivos al final del estudio en favor de la combinación de rosuvastatina a cualquier dosis con su dosis equivalente de simvastatina.

En el campo de pacientes con hipercolesterolemia familiar, en el estudio MRS-ROZE<sup>4</sup> se comparó de nuevo el uso de rosuvastatina en monoterapia frente a terapia combinada. Los casi 400 pacientes fueron aleatorizados a una dosis de rosuvastatina de la que están disponibles en el mercado frente a las mismas dosis en terapia combinada. Tanto de manera global, como para cada una de las dosis estudiadas de manera indivi-

dual (5, 10 y 20 mg sin/con ezetimiba 10 mg), el grupo de terapia combinada fue en todos los casos superior a la monoterapia, llegando a un 15% más de reducción en algunos casos. En este estudio también se observaron diferencias significativas en el incremento de cHDL favorables a la terapia combinada.

Por otra parte, gran parte de los pacientes que son de elevado riesgo cardiovascular lo son porque ya tienen una enfermedad cardiovascular establecida, siendo crucial la prevención secundaria. En este contexto, un estudio de Wang y colaboradores<sup>5</sup> demostró cómo la utilización de la terapia combinada supuso una mejoría a nivel de la carga aterosclerótica coronaria y

mejoró su estabilidad, con una tasa significativamente menor de una variable de morbimortalidad combinada de infarto de miocardio, angina inestable, muerte cardiovascular o ictus.

Por último, no se debe olvidar que la adherencia terapéutica es un caballo de batalla en el paciente crónico. Y esto adquiere un papel aún más protagonista en el paciente con elevado riesgo cardiovascular, que suele ser un paciente polimedcado. La utilización de una combinación fija que permita reducir el número de comprimidos siempre tiene un impacto positivo en el cumplimiento de la prescripción, lo que asegura que se obtiene el efecto que se desea conseguir.

## Referencias

1. Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, Chitra R, Raza A. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol.* 2003 Mar 6;91(5A):3C-10C; discussion 10C.
2. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F et al. 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 Mar;99(5):673-80.
3. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis.* 2014 Jan;232(1):86-93.
4. Kim K-J, Kim S-H, Yoon YW, Rha S-W, Hong S-J, Kwak C-H et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZetimibe). *Cardiovasc Ther.* 2016 Oct;34(5):371-82.
5. Wang X, Zhao X, Li L, Yao H, Jiang Y, Zhang J. Effects of Combination of Ezetimibe and Rosuvastatin on Coronary Artery Plaque in Patients with Coronary Heart Disease. *Heart Lung Circ.* 2016 May;25(5):459-65.

Contenido patrocinado

**TWICOR**  
Rosuvastatina/Ezetimiba

Ver ficha técnica adjunta

