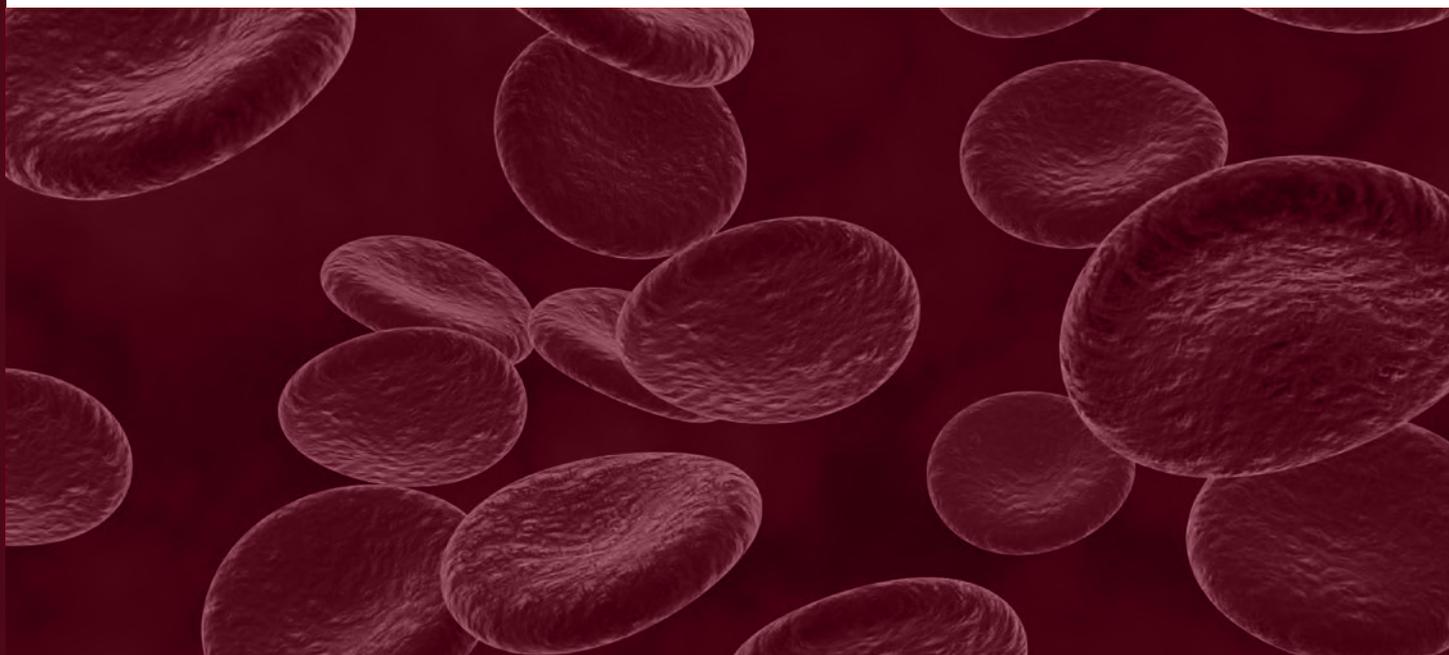


# SALUD CARDIOVASCULAR



## LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:  
**Juan Pedro-Botet**



# SUMARIO

- **ACTUALIZACIÓN, Rosuvastatina/ezetimiba en combinación a dosis fija,** **2** ■  
por **Juan Pedro-Botet**  
En la actualidad disponemos de pruebas irrefutables que confirman que el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es un factor causal de la enfermedad cardiovascular de origen aterosclerótico. Asimismo, los ensayos clínicos aleatorizados de intervención hipolipemiente han validado que la disminución de las concentraciones de cLDL se acompaña de un descenso del riesgo cardiovascular en los pacientes en prevención secundaria, y que, en este escenario, el cLDL cuanto más bajo, mejor. En los pacientes de prevención primaria de alto riesgo cardiovascular ocurre lo mismo.
  
- **PUESTA AL DÍA** **8** ■  
En esta sección se incluyen breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector relacionados con la estrategia terapéutica para una prevención cardiovascular eficaz en el paciente de alto/muy alto riesgo cardiovascular y la combinación rosuvastatina/ezetimiba en combinación a dosis fija.
  
- **EN EL PUNTO DE MIRA** **11** ■  
Análisis infográfico de Farnier M, Santos RD, Cosin-Sales, *et al.* Projected impact of treatment intensification with statin, ezetimibe, and statin plus ezetimibe fixed-dose combination on MACE across six countries. *Eur J Intern Med.* 2022;29:2264-71.
  
- **ENTREVISTA, Dra. Àngels Pedragosa Vall** **14** ■  
Unitat de Lípids, Consorci Sanitari Terrassa, Barcelona.

## COORDINACIÓN

**Juan Pedro-Botet**

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar,  
Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

## ROSUVASTATINA/EZETIMIBA EN COMBINACIÓN A DOSIS FIJA: la estrategia terapéutica de inicio para una prevención cardiovascular eficaz en el paciente de alto/muy alto riesgo cardiovascular

**Juan Pedro-Botet**

*Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.*

### ■ INTRODUCCIÓN

En la actualidad disponemos de pruebas irrefutables que confirman que el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es un factor causal de la enfermedad cardiovascular (ECV) de origen aterosclerótico<sup>1,2</sup>. En este sentido, las partículas LDL son necesarias para el inicio y la progresión de la placa de ateroma. Por otra parte, está bien demostrado que el riesgo de ECV se puede atenuar mediante el uso de terapias farmacológicas para reducir la colesterolemia plasmática, y su beneficio es proporcional al grado de disminución del cLDL<sup>3</sup> y a la duración de dicha reducción<sup>4</sup>.

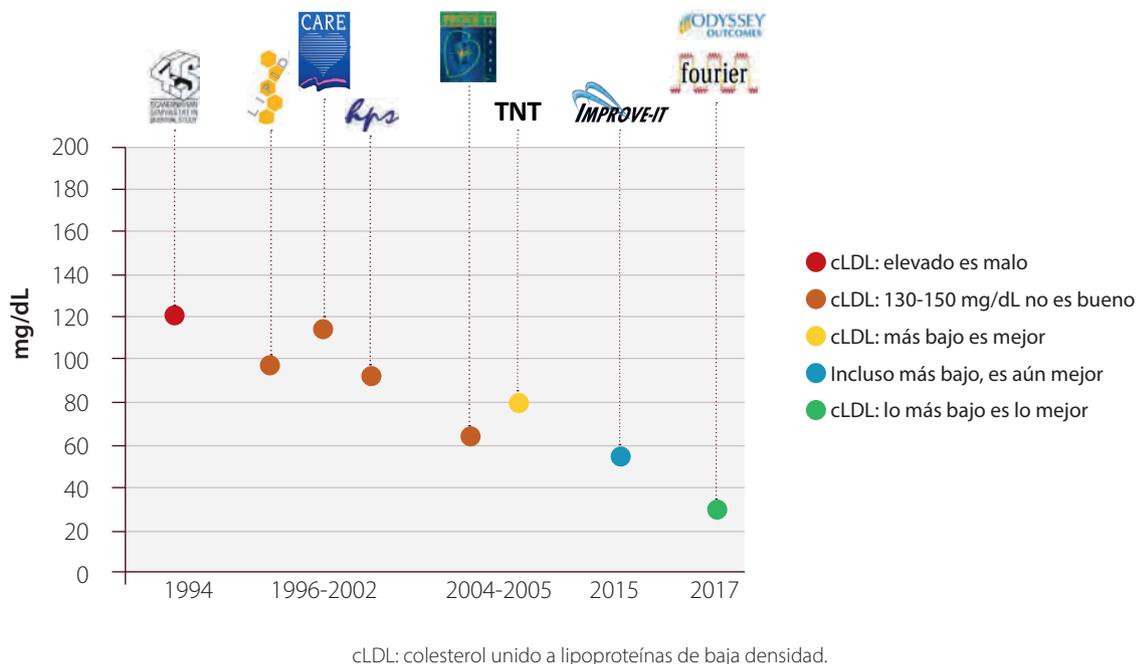
Los ensayos clínicos aleatorizados de intervención hipolipemiente han validado que la disminución de las concentraciones de cLDL se acompaña de un descenso del riesgo cardiovascular (RCV) en los pacientes en prevención secundaria, y que, en este escenario, el cLDL cuanto más bajo, mejor<sup>5</sup> (**Figura 1**). En los pacientes de prevención primaria de alto RCV ocurre lo mismo. Es importante destacar que cada descenso de 1 mmol/L ( $\approx$  40 mg/dL) en cLDL conduce a una reducción del 20-25% en los episodios cardiovasculares (CV) graves, independientemente de la edad y el sexo<sup>6,7</sup>.

### ■ FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTE Y PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Diferentes fármacos hipolipemiantes como la niacina, las resinas de intercambio y los fibratos han mostrado beneficios CV en la era previa a las estatinas. Sin embargo, a partir de la aparición de estas, en la década de 1980, los estudios de intervención con los fármacos anteriores han revelado efectos neutros cuando se administran junto con el tratamiento médico convencional, incluidas las estatinas<sup>8-11</sup>.

La reducción del cLDL con las estatinas en monoterapia y en combinación con la ezetimiba y/o los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) ha experimentado un notable éxito como estrategia terapéutica<sup>6,7,12-14</sup>. Además, los ensayos clínicos realizados con tratamiento combinado han descubierto una importante y significativa reducción del número total de episodios CV. Por lo tanto, la evaluación de los episodios CV totales prevenidos en las poblaciones de muy alto riesgo hace que esta intervención intensiva de reducción del cLDL sea aún más relevante. No debemos olvidar que el beneficio CV atribuido al descenso del cLDL por las estatinas, sigue siendo válido

**FIGURA 1.** Concentraciones alcanzadas de cLDL en los principales estudios clínicos aleatorizados de intervención hipolipemiante en prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular.



para otras medidas farmacológicas como la ezetimiba o los inhibidores de PCSK9, o no farmacológicas como la dieta o la cirugía de derivación ileal<sup>15</sup>.

## ■ PACIENTES DE ALTO/ MUY ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR: DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA A LOS DATOS DE VIDA REAL

El argumento a favor del descenso potente de cLDL está bien fundamentado, y tenemos las herramientas farmacológicas necesarias para lograr los objetivos recomendados para cada nivel de RCV. Cabe recordar que el objetivo terapéutico en los pacientes de muy alto y alto RCV es doble: conseguir una reducción del cLDL de al menos el 50% con respecto al basal, y una concentración de cLDL < 55 o < 70 mg/dL, respectivamente<sup>5</sup>. Esto implica un cambio en

el enfoque terapéutico para poder llevar a cabo una prevención CV eficaz, que comporta reemplazar el concepto de “estatinas de alta intensidad” en pacientes con mayor riesgo, por una estrategia personalizada de “tratamiento hipolipemiante de alta intensidad”<sup>16</sup>.

En la práctica asistencial existen situaciones clínicas como el caso de los pacientes en prevención secundaria, al ser el objetivo recomendado muy bajo, o los afectados de hipercolesterolemia familiar, por partir de concentraciones basales muy elevadas de cLDL, en las que es complejo alcanzar los objetivos terapéuticos de cLDL. Esta dificultad puede agravarse si además existe una intolerancia parcial o completa a las estatinas.

Por tanto, el desafío es cómo implementar la estrategia terapéutica adecuada, dado que, en la mayoría de los pacientes de alto/muy alto RCV, alcanzar los objetivos marcados por la guía europea 2019<sup>5</sup> requerirá la utilización de una terapia de combinación estatina más ezetimiba y/o un inhibidor de PCSK9. En este punto, cabe mencionar que los inhibidores de PCSK9 son fármacos hipocolesterolemiantes muy potentes, eficaces, efectivos, con un excelente

perfil de seguridad, muy bien aceptados por los usuarios, pero que solo pueden ser prescritos en prevención secundaria o en casos de hipercolesterolemia familiar y concentraciones de cLDL alejadas del objetivo recomendado<sup>17</sup>.

Los estudios EUROASPIRE V<sup>18</sup> y DA VINCI<sup>19</sup> han destacado que la consecución de los objetivos señalados por la guía europea 2016<sup>20</sup> ya era todo un reto. Así, en los pacientes con ECV del estudio DA VINCI<sup>19</sup>, el 30% tenía niveles de cLDL < 70 mg/dL, y solo el 18% alcanzó concentraciones < 55 mg/dL. Por tanto, el abordaje de los objetivos de cLDL más exigentes y ambiciosos de la guía europea 2019<sup>5</sup>, vigente en la actualidad, implica que el tratamiento de combinación estatina más ezetimiba para muchos pacientes de alto y muy alto RCV debería ser la regla y no la excepción.

## ■ ¿CÓMO PODRÍAMOS MEJORAR ESTOS DATOS?

Al decidir el tipo de estrategia hipolipemiente, hay que tener en cuenta que la reducción del riesgo absoluto está en función de la disminución absoluta en la concentración de cLDL y del RCV global. Cuanto menor sea el descenso absoluto del cLDL, menor será la reducción del riesgo relativo, y, por tanto, el beneficio de la intervención dependerá del RCV del paciente.

Expertos de la *European Atherosclerosis Society* han puesto en valor el tratamiento de combinación estatina/ezetimiba como estrategia de primera línea en los pacientes de muy alto RCV<sup>21</sup>. Con este razonamiento, diferentes estudios han comparado la eficacia terapéutica de la combinación rosuvastatina/ezetimiba con las dosis correspondientes de rosuvastatina en monoterapia en pacientes de alto o muy alto RCV<sup>22-30</sup> (**Tabla 1**). En todos ellos, la combinación de rosuvastatina/ezetimiba mostró una mayor reducción de cLDL e incrementó la probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico en comparación con la rosuvastatina en monoterapia. Asimismo, en una revisión sistemática y metanálisis<sup>31</sup>, la adición de ezetimiba al tratamiento con simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina (en lugar de duplicar su posología) resultó en una mayor tasa de consecución del objetivo de cLDL.

Afortunadamente, el estudio RACING<sup>32</sup> en pacientes con ECV ha garantizado que la terapia de combinación de una estatina de intensidad moderada con ezetimiba, no fue inferior a la estatina de alta intensidad en monoterapia en el objetivo compuesto a 3 años de muerte CV, episodios CV graves o ictus no fatal, con un mayor índice de

pacientes que alcanzaron el objetivo de cLDL < 70 mg/dL. Ello significa que la terapia combinada estatina y ezetimiba no es inferior a la estatina en monoterapia en términos de beneficios CV, y que, sin duda, la adherencia a la doble pauta es mejor. Asimismo, se puede inferir que el modo de reducción del cLDL no tiene impacto en su capacidad para disminuir la tasa de episodios CV, siempre que en el mecanismo de acción participe de modo directo o indirecto el receptor de LDL.

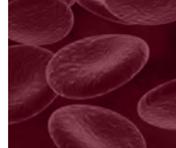
Por otra parte, el estudio *Treat Stroke to Target* en pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico establecido o transitorio y evidencia de enfermedad aterosclerótica, ha confirmado que alcanzar el objetivo de cLDL < 70 mg/dL comparado con un objetivo menos agresivo (cLDL, 90-110 mg/dL) se traduce en una mayor reducción de episodios CV<sup>33</sup>. En un reciente subanálisis de dicho estudio<sup>34</sup>, se han explorado los efectos de la terapia combinada estatina y ezetimiba frente a la monoterapia con estatina; los hallazgos corroboran una mayor tasa de consecución del objetivo de cLDL < 70 mg/dL y una reducción del riesgo con la combinación estatina y ezetimiba comparado con el grupo objetivo más alto (cLDL, 90-110 mg/dL).

En referencia al perfil de seguridad, numerosos estudios han verificado que la adición de ezetimiba al tratamiento con estatina no incrementa la tasa de episodios adversos, y que el tratamiento combinado se acompaña de menos efectos secundarios que el aumento de la dosis de la estatina<sup>22-24,30</sup>.

Dado que los recursos son limitados en nuestro sistema de salud, es imperativo utilizar las estrategias terapéuticas de máxima eficacia y eficiencia. Un reciente estudio nacional ha puesto de manifiesto que en los pacientes de alto/muy alto RCV, la asociación dosis fija de rosuvastatina/ezetimiba es la combinación hipocolesterolemiantes más eficiente y económica disponible en la actualidad<sup>35</sup>.

## ■ CONCLUSIONES

El descenso del cLDL es el principal impulsor de la reducción del RCV. Por lo tanto, hay que tratar a todos los pacientes de alto/muy alto riesgo con terapia combinada como estrategia terapéutica de inicio para conseguir una prevención CV eficaz. Ha quedado bien establecido en los apartados anteriores que la combinación a dosis fija de rosuvastatina/ezetimiba es eficaz, eficiente, segura y económica para reducir el cLDL en esta población de alto/muy alto RCV.



**Tabla 1.** Eficacia terapéutica de la combinación rosuvastatina/ezetimiba en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular

| Estudio                              | Pacientes (n)   | Tratamiento   | Duración   | Reducción de cLDL (%)  | Consecución objetivo de cLDL (%)  |
|--------------------------------------|---|---|------------|--|---|
| EXPLORER <sup>22</sup>               | Hipercolesterolemia + alto RCV (469)                  | EZE/ROS 10/40 mg frente a ROS 40 mg   | 6 semanas  | 70,0 frente a 57,0<br>$p < 0,001$  | 94 frente a 79,1 <sup>a</sup><br>$p < 0,001$  |
| ACTE <sup>23</sup>                   | Hipercolesterolemia + moderado/alto RCV (440)         | EZE/ROS 10/5-10 mg frente a ROS 20 mg   | 6 semanas  | 21,5 frente a 7,6<br>$p < 0,001$   | 59,4 frente a 30,9 <sup>a</sup><br>$p < 0,001$  |
| GRAVITY <sup>24</sup>                | Hipercolesterolemia + alto RCV (833)                  | EZE/ROS 10/10-20 mg frente a EZE/SIM 10/40-80 mg  | 12 semanas | EZE/ROS 10/10: 59,7<br>EZE/ROS 10/20: 63,5<br>EZE/SIM 10/40: 55,2<br>EZE/SIM 10/80: 57,4<br>$p < 0,001$    | EZE/ROS 10/10: 93,3 <sup>a</sup><br>EZE/ROS 10/20: 95,6 <sup>a</sup><br>EZE/SIM 10/40: 67,7 <sup>a</sup><br>EZE/SIM 10/80: 88,6 <sup>a</sup><br>$p < 0,007$ |
| MRS-ROZE <sup>25</sup>               | Hipercolesterolemia + alto RCV (407)                  | EZE/ROS 10/5-20 mg frente a ROS 5-20 mg   | 8 semanas  | 59,1 frente a 51,1<br>$p < 0,001$  | 94,1 frente a 72,9 <sup>a</sup><br>$p < 0,05$   |
| Ran <i>et al.</i> <sup>26</sup>      | SCASEST (84)  | EZE/ROS 10/10 mg frente a ROS 10 mg   | 6 semanas  | 95,0 frente a 64,0<br>$p < 0,001$  | 81,0 frente a 33,3 <sup>b</sup><br>$p < 0,05$   |
| Yang <i>et al.</i> <sup>27</sup>     | Hipercolesterolemia + alto RCV (337)                  | EZE/ROS 10/5-20 mg frente a ROS 5-20 mg   | 12 semanas | 59,5 frente a 49,4<br>$p < 0,001$  | 90,7 frente a 72,9 <sup>a</sup><br>$p < 0,01$   |
| I-ROSETTE <sup>28</sup>              | Hipercolesterolemia + ECC o riesgo equivalente (396)  | EZE/ROS 10/5-20 mg frente a ROS 5-20 mg   | 8 semanas  | 75,4 frente a 64,4<br>$p < 0,001$  | 92,3 frente a 79,9<br>$p < 0,001$   |
| Kim <i>et al.</i> <sup>29</sup>      | Hipercolesterolemia primaria (712)                    | EZE/ROS 10/5-20 mg frente a ROS 5-20 mg   | 8 semanas  | 56,5 frente a 45,2<br>$p < 0,01$   | 94,2 frente a 86,6 <sup>a</sup><br>$p = 0,0142$   |
| Catapano <i>et al.</i> <sup>30</sup> | Hipercolesterolemia + muy alto (244) o alto RCV (208) | EZE/ROS 10/20-40 mg (muy alto RCV); 10/20 mg (alto RCV) frente a ROS 40-20 mg (muy alto y alto RCV) | 6 semanas  | Muy alto RCV: 34,28 y 26,90 frente a 14,62<br>$p < 0,001$<br>Alto RCV: 27,02 frente a 21,82<br>$p = 0,306$ | Muy alto RCV: 51,3 y 35,4 frente a 24,4<br>$p < 0,001$ e $< 0,031$  |

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECC: enfermedad cardíaca coronaria; EZE: ezetimiba; RCV: riesgo cardiovascular; ROS: rosuvastatina; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SIM: simvastatina.

<sup>a</sup>cLDL < 100 mg/dL.

<sup>b</sup>cLDL < 70 mg/dL.

<sup>c</sup>cLDL < 55 mg/dL.

## BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459-72.
2. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;41:2313-30.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al.* 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.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378:2013-20.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, *et al.* Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385:1397-405.
7. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393:407-15.
8. Keech A, Simes RJ, Barter P, *et al.*; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-61.
9. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563-74.
10. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, *et al.* Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365:2255-67.
11. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, *et al.*; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371:203-12.
12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, *et al.*; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-97.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al.*; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22.
14. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, *et al.*; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-107.
15. Silverman MG, Ference BA, Im K, *et al.* Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1289-97.
16. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"? *Atherosclerosis.* 2015;240:161-2.
17. Ascaso JF, Civeira F, Guisjarro C, *et al.* Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31:128-39.
18. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, *et al.* Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019;285:135-46.
19. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, *et al.*; DA VINCI study. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28:1279-89.
20. 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.
21. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, *et al.* Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J.* 2022;43:830-3.
22. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, *et al.*; EXPLORER Study Investigators. 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;99:673-80.
23. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, *et al.* Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol.* 2011;108:523-30.
24. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW; GRAVITY Study Investigators. 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;232:86-93.
25. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, *et al.* Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvas-tatin and eZetimibe). *Cardiovasc Ther.* 2016;34:371-82.
26. Ran D, Nie HJ, Gao YL, *et al.* A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin. *Int J Cardiol.* 2017;235:49-55.
27. Yang YJ, Lee SH, Kim BS, *et al.* Combination therapy of rosuvastatin and ezetimibe in patients with high cardiovascular risk. *Clin Ther.* 2017;39:107-17.
28. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, *et al.* A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong rosuvastatin & ezetimibe for hypercholesterolemia) randomized controlled trial. *Clin Ther.* 2018;40:226-41.e4.
29. Kim W, Yoon YE, Shin SH, *et al.* Efficacy and safety of ezetimibe and rosuvastatin combination therapy versus those of rosuvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther.* 2018;40:993-1013.

30. Catapano AL, Vrablik M, Karpov Y, Berthou B, Loy M, Baccara-Dinet M. A phase 3 randomized controlled trial to evaluate efficacy and safety of new-formulation Zenon (rosuvastatin/ezetimibe fixed-dose combination) in primary hypercholesterolemia inadequately controlled by statins. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2022;27:10742484221138284.
31. Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA, Jansen J, Zoratti MJ, Davies G. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. *Clin Res Cardiol.* 2019;108:487-509.
32. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, *et al.*; RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;400:380-90.
33. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, *et al.*; Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2020;382:9.
34. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, *et al.*; Treat Stroke to Target Investigators. Yield of dual therapy with statin and ezetimibe in the Treat Stroke to Target trial. *Stroke.* 2022;53:3260-7.
35. Fácila Rubio L, Pintó Sala X, Cinza Sanjurjo S, *et al.* Herramienta para la selección de la estatina más eficiente en pacientes con riesgo cardiovascular moderado, alto, muy alto o extremo en España. *Rev Esp Econ Salud.* 2019;14:606-17.

## ACTIVIDAD FÍSICA VIGOROSA, ENFERMEDAD CARDÍACA INCIDENTE Y CÁNCER: ¿QUÉ TAN POCO ES SUFICIENTE?

Ahmadi MN, Clare PJ, Katzmarzyk PT, Del Pozo Cruz B, Lee IM, Stamatakis E. **Vigorous physical activity, incident heart disease, and cancer: how little is enough?** *Eur Heart J.* 2022;43:4801-14.

La actividad física vigorosa (AFV) es una forma eficiente en el tiempo de alcanzar los niveles de actividad física recomendados. Aunque se supone que existen asociaciones inversas entre la mortalidad y la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y de cáncer y cantidades modestas de AFV acumuladas a través de episodios cortos, el conocimiento existente de las cantidades mínimas y óptimas de AFV en relación con la mortalidad y la incidencia de enfermedades es muy limitado.

Se ha llevado a cabo un estudio prospectivo con 71.893 adultos (mediana de edad [rango intercuartílico]: 62,5 [55,3-67,7] años; el 55,9% eran mujeres) procedentes de la cohorte del Biobank de Reino Unido que portaban un acelerómetro en la muñeca. El objetivo de este estudio fue examinar la asociación dosis-respuesta de la AFV medida mediante el dispositivo con la mortalidad y la incidencia de ECV y de cáncer.

Se midió el volumen de AFV (min/semana) y la frecuencia de episodios cortos de AFV ( $\leq 2$  min). Se evaluaron las asociaciones dosis-respuesta del volumen y la frecuencia del AFV con la mortalidad (por todas las causas, ECV y cáncer) y la incidencia de ECV y de cáncer después de excluir los acontecimientos que ocurrieron durante el primer año. Se realizó un seguimiento medio de 5,9 años ( $DE \pm 0,8$ ).

El riesgo absoluto de mortalidad ajustado a 5 años fue del 4,17% (IC95%, 3,19-5,13%) para ningún AFV; 2,12% (1,81-2,44%) para AFV durante  $> 0$  a  $< 10$  min; 1,78% (1,53-2,03%) para AFV durante  $10$  a  $< 30$  min; 1,47% (1,21-1,73%) para AFV durante  $30$  a  $< 60$  min y 1,10% (0,84-1,36%) para AFV durante  $\geq 60$  min. La "dosis óptima" (nadir de la curva) fue de 53,6 (50,5-56,7) min/semana (HR: 0,64 [0,54-0,77]) en relación con la referencia del percentil 5 (2,2 min/semana).

Se apreció una relación dosis-respuesta lineal inversa de AFV con la mortalidad por ECV. La dosis de volumen "mínima" (50% de la dosis óptima) fue aproximadamente 15 (14,3-16,3) min/semana para mortalidad por todas las causas (HR: 0,82 [0,75-0,89]) y cáncer (HR: 0,84 [0,74-0,95]) y 19,2 (16,5-21,9) min/semana (HR: 0,60 [0,50-0,72]) para la mortalidad por ECV. Estas asociaciones fueron consistentes para la incidencia de ECV y cáncer.

Hubo una asociación lineal inversa entre la frecuencia de AFV y la mortalidad por ECV, de modo que 27 (24-30) sesiones/semana se asociaron con la mortalidad por todas las causas más baja (HR: 0,73 [0,62-0,87]).

En conclusión, aproximadamente 15-20 min de AFV por semana acumulados a través de períodos cortos se asociaron con una menor mortalidad e incidencia de ECV y de cáncer. Estos hallazgos sugieren que la mortalidad prematura y las principales enfermedades crónicas pueden reducirse mediante cantidades relativamente modestas de AFV, con disminuciones adicionales de hasta 50-57 min/semana.

### MENSAJES CLAVE

- La mortalidad prematura y las principales enfermedades crónicas pueden reducirse mediante cantidades relativamente modestas de AFV. Tales cantidades son considerablemente más bajas de lo que han propuesto los estudios basados en cuestionarios.
- Una duración de 15 min semanales de AFV se asoció con una reducción del 16 al 18% en la mortalidad por cáncer y por todas las causas, y 20 min a la semana se asoció con una reducción del 40% menos de mortalidad por ECV. Se observaron asociaciones beneficiosas adicionales hasta por 50-57 min/semana.
- Estos resultados pueden adecuar las recomendaciones futuras de actividad física, que, en combinación con estrategias de intervención efectivas, pueden mejorar los resultados de salud de la población.

## RENDIMIENTO DE LA TERAPIA DUAL CON ESTATINA Y EZETIMIBA EN EL ENSAYO TREAT STROKE TO TARGET

Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, *et al.*; Treat Stroke to Target Investigators. **Yield of Dual Therapy With Statin and Ezetimibe in the Treat Stroke to Target Trial.** *Stroke.* 2022;53:3260-7.

Después de un ictus isquémico transitorio o un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico de origen aterosclerótico, las guías de la *American Heart Association (AHA)/ American Stroke Association (ASA)* de 2021 recomiendan la terapia intensiva con estatinas y reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) a un objetivo < 70 mg/dL mediante el uso de estatina y ezetimiba según sea necesario.

Ningún ensayo ha evaluado específicamente en pacientes con ACV el efecto de una terapia dual con estatinas y ezetimiba en comparación con la estatina en monoterapia para lograr el objetivo < 70 mg/dL y reducir los episodios vasculares graves.

Este análisis *post hoc* ha explorado los efectos relativos de la combinación de estatinas y ezetimiba (terapia dual) y la monoterapia con estatinas, para lograr el objetivo de niveles más bajos de cLDL y la reducción del riesgo de eventos vasculares graves, en comparación con el grupo con objetivo más alto.

Se asignaron aleatoriamente a un objetivo de cLDL < 70 o 100 ± 10 mg/dL mediante el uso de estatina y/o ezetimiba, según sea necesario, a pacientes con ACV isquémico en los 3 meses previos o ictus isquémico transitorio en los 15 días previos, y evidencia de aterosclerosis cerebrovascular o en arteria coronaria.

El criterio principal de eficacia fue el compuesto de ACV isquémico, infarto de miocardio, nuevos síntomas que precisaran revascularización coronaria o carotídea urgente, y muerte de causa vascular.

En el momento de la inclusión, entre los 2.860 pacientes incluidos, los de los grupos de terapia dual tenían un cLDL más alto que los pacientes en monoterapia con estatinas (141 ± 38 y 145 ± 46 mg/dL en terapia dual en comparación con 131 ± 36 y 135 ± 37 mg/dL en monoterapia con estatinas en los grupos de estrategia < 70 y 100 ± 10 mg/dL, respectivamente).

En pacientes con terapia dual y monoterapia con estatinas, el cLDL alcanzado fue de 66,2 y 64,1 mg/dL, respectivamente, y el criterio principal de eficacia se redujo durante la terapia dual en comparación con el grupo con objetivo más alto (HR: 0,60 [IC95%, 0,39-0,91]; *p* = 0,016),

pero no durante la monoterapia con estatinas (HR: 0,92 [IC95%, 0,70-1,20]; *p* = 0,52), sin apreciarse un aumento significativo de hemorragia intracraneal.

En conclusión, con todas las limitaciones de dicho análisis, ya que la terapia dual y la monoterapia no fueron aleatorizadas, en el ensayo *Treat Stroke to Target*, después de un ACV isquémico con evidencia de aterosclerosis, la terapia dual con estatina y ezetimiba en pacientes a los que se les asignó un cLDL < 70 mg/dL, redujo los episodios vasculares graves en comparación con los pacientes a los que se les asignó un nivel de cLDL de 100 ± 10 mg/dL.

### MENSAJES CLAVE

- En este análisis *post hoc* del ensayo *Treat Stroke to Target*, se encontró que en el grupo con objetivo más bajo, la terapia dual con estatina y ezetimiba redujo significativamente los acontecimientos vasculares graves, y que la reducción no fue significativa con la monoterapia con estatina, en comparación con los pacientes del grupo con objetivo más alto. Aunque la media de cLDL que se alcanzó fue muy similar en ambos grupos, sin embargo se observó esta diferencia.
- Los ensayos futuros deberían explorar el efecto del nuevo objetivo de cLDL < 55 mg/dL o incluso de 40 mg/dL mediante el uso sistemático de la terapia dual con estatina más ezetimiba o inhibidores de PCSK9.

## IMPACTO PRONÓSTICO DE LAS ESTATINAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA CON NIVELES ELEVADOS DE PROTEÍNA C REACTIVA

Shibahashi E, Jujo K, Mizobuchi K, Nakao M, Uchigata Y, Yamaguchi J. **Prognostic Impact of Statins on Patients With Peripheral Artery Disease With Elevated C-Reactive Protein Levels.** *Am J Cardiol.* 2023;186:142-9.

Ensayos recientes han demostrado que las estatinas reducen la tasa de acontecimientos cardiovasculares adversos graves en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) y enfermedad arterial periférica (EAP).

La progresión de la arteriosclerosis está influida no solo por el perfil lipídico, sino también por la inflamación crónica persistente, de modo que niveles elevados de biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) se

asocian con un mayor riesgo de acontecimientos cardiovasculares, independientemente de la colesterolemia. Además, grandes estudios clínicos han mostrado que existen potentes relaciones entre los niveles de PCR y la mortalidad asociada con EAC y EAP.

Las estatinas muestran, además de efectos hipolipemiantes, efectos pleiotrópicos, particularmente efectos antiinflamatorios. Aunque los efectos antiinflamatorios de las estatinas pueden prevenir la progresión de la aterosclerosis en pacientes con EAC, lo que se evidencia por niveles reducidos de PCR, aún no está claro si esos efectos contribuyen también a mejorar el pronóstico en pacientes con EAP.

Basándose en estos antecedentes, el objetivo de este estudio fue evaluar la influencia pronóstica de las estatinas en relación con el grado de inflamación en el momento de la terapia endovascular (TEV) para pacientes con EAP.

Este estudio observacional incluyó pacientes con EAP, 285 eran usuarios de estatinas y 275 no usuarios de estatinas, que se sometieron a TEV. Los pacientes se dividieron en 4 grupos según el nivel de PCR en el momento de la TEV: PCR baja (< 0,1 mg/dL), PCR intermedia-baja (0,1-0,3 mg/dL), PCR intermedia-alta (0,3-1,0 mg/dL) y PCR alta (> 1,0 mg/dL).

Como criterio principal de eficacia se comparó una combinación de muerte y amputación mayor entre usuarios y no usuarios de estatinas en cada categoría de PCR.

En general, los usuarios de estatinas mostraron una tasa de acontecimientos más baja que los no usuarios (rango logarítmico,  $p = 0,02$ ). Sin embargo, las tasas de aconteci-

mientos no difirieron significativamente entre los usuarios y no usuarios de estatinas en las categorías de PCR baja, intermedia-baja e intermedia-alta. En la categoría de PCR alta, los usuarios de estatinas mostraron una tasa de eventos más baja que los no usuarios ( $p = 0,002$ ). En esta población, el análisis de regresión de Cox multivariable reveló que el uso de estatinas se asoció de forma independiente con el criterio principal de valoración (cociente de riesgos instantáneos: 0,28 [IC95%, 0,14-0,55]).

En conclusión, este estudio mostró que el tratamiento con estatinas no influyó en el pronóstico de los pacientes con EAP con niveles bajos a moderados de PCR, pero sí se asoció con un mejor pronóstico en aquellos con niveles de PCR superiores a 1,0 mg/100 mL en el momento de la TEV.

#### MENSAJES CLAVE

- La administración de estatinas se asoció con mejores resultados clínicos en el momento de la TEV en pacientes con EAP con niveles de PCR muy elevados, pero no en aquellos con niveles de PCR de bajos a moderados.
- Los resultados de este estudio pueden sugerir que la simple administración de estatinas a todos los pacientes con EAP no es beneficiosa y que es importante estratificar la población que se puede esperar que se beneficie de los efectos antiinflamatorios mediante la clasificación según los valores de PCR.

## Impacto estimado de la intensificación del tratamiento con estatina, ezetimiba y estatina más ezetimiba en combinación de dosis fija sobre episodios cardiovasculares en 6 países

Farnier M, Santos RD, Cosin-Sales, *et al.*

*Eur J Intern Med.* 2022;29:2264-71.

### INTRODUCCIÓN

#### 1 Niveles de cLDL

La guía de práctica clínica ESC/EAS para la dislipemia ofrece directrices para alcanzar los **niveles objetivo de cLDL**, y pautas de cambios del estilo de vida y el uso de **agentes hipolipemiantes**.



#### 2 Adhesión al tratamiento

La adhesión al tratamiento es baja en la práctica clínica y esto se asocia a mayor riesgo de eventos adversos.



#### 3 Tratamiento combinado en dosis fija

Con la fórmula en **comprimido única de estatina y ezetimiba** se observan mejoras en la adhesión y la persistencia al tratamiento en todas las edades y niveles de riesgo cardiovascular.



### OBJETIVO

Evaluar el **impacto de implementar las guías de dislipemia ESC/EAS 2019** con la administración de estatina, ezetimiba y estatina con ezetimiba en combinación de dosis fija (FDC) sobre:

- La consecución de los **objetivos de cLDL**.
- **La incidencia de episodios adversos cardiovasculares graves (MACE)** en 6 países:  
★ Brasil, China, Italia, Francia, España y Rusia.

## MÉTODOS

El criterio de valoración principal fueron los MACE.



Mediante un modelo de simulación se calculó para cada país la incidencia acumulada de MACE en 5 años (2020-2024), partiendo de la población del estudio *Global Burden of Disease* (GBD) y teniendo en cuenta la guía clínica para el manejo de la dislipemia ESC/EAC 2019.



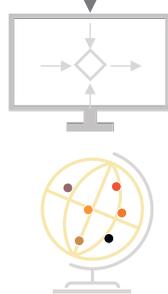
### Base de datos

Población del estudio GBD

- Factores de riesgo
- Adhesión al tratamiento
- Edad



### EAC/EAC 2019



### Países

- ★ Brasil, China, Italia, Francia, España y Rusia



### Escenario BAU

Situación vigente según datos de GBD. Práctica clínica de inicios de 2020



### Escenario 1: pastillas separadas

Estatina y ezetimiba (EZE)



### Escenario 2: pastilla única

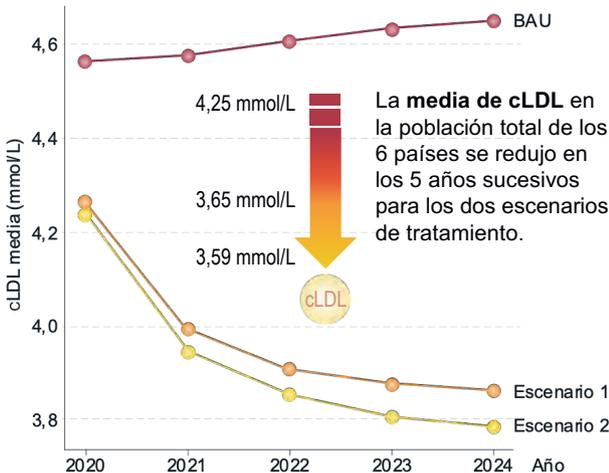
Estatina con ezetimiba (EZE) en combinación de dosis fija (CDF)

Se tuvieron en cuenta tres escenarios de estrategias farmacológicas.

El tratamiento comenzaba con la mayor dosis de estatina tolerada y, si el paciente no alcanzaba los objetivos de cLDL, se iniciaba el tratamiento con ezetimiba.

## RESULTADOS

### 1 Reducción de cLDL en 6 países con los dos tipos de intervención



### 2 Reducción del riesgo relativo de MACE (%)

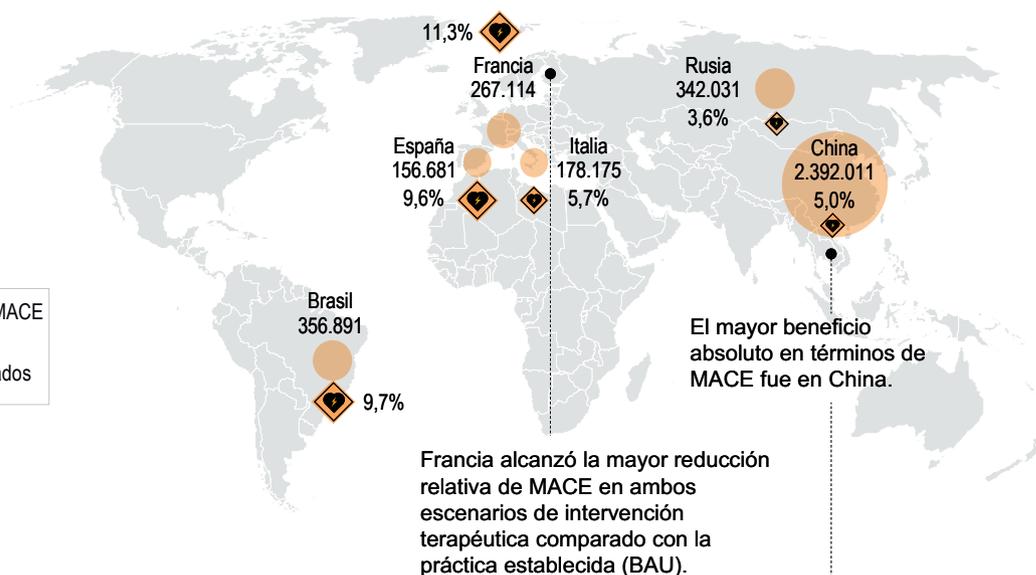
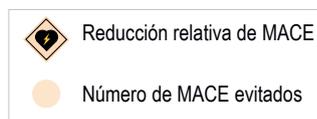


Comparado con BAU, los escenarios de intervención 1 y 2 provocaron una reducción relativa de MACE del 5,4% y 6,4%.

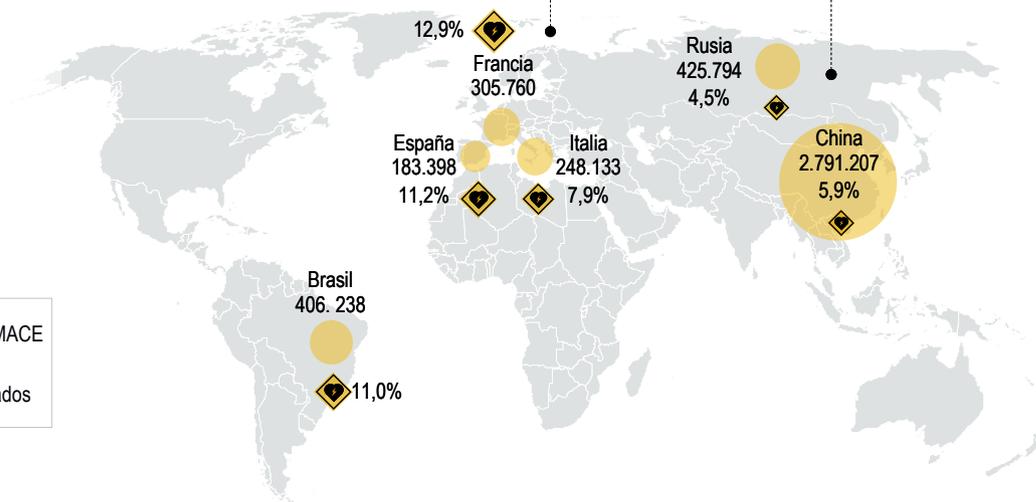
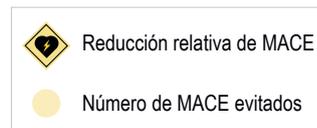
Con ello se evitaron 3,7 y 4,4 millones de MACE, respectivamente, en los 6 países durante 5 años.

### 3 Reducción del número de MACE

#### Escenario 1



#### Escenario 2



## CONCLUSIONES

La intensificación del tratamiento según la guía de práctica clínica ESC/EAS 2019, con el uso de estrategias basadas en estatina, ezetimiba y estatina con ezetimiba en combinación de dosis fija (CDF), se estima que beneficiará ampliamente a la población en términos de MACE evitados en comparación con la práctica clínica vigente.

BAU: *business-as-usual*; CDF: combinación de dosis fija; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; ESC/EAS: *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*; EZE: ezetimiba; GBD: *Global Burden of Disease*; GPC: guías de práctica clínica; MACE: eventos cardiovasculares mayores adversos.

## LA COMBINACIÓN ROSUVASTATINA + EZETIMIBA EN UN SOLO COMPRIMIDO ES LA COMBINACIÓN MENOS COSTOSA Y MÁS EFECTIVA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

### Según las guías, ¿cuál debe ser el abordaje de los pacientes con alto riesgo CV?

► La causalidad del cLDL en la arteriosclerosis se ha demostrado más allá de toda duda razonable, y la reducción del cLDL se ha convertido en la piedra angular de la prevención de la enfermedad CV aterosclerótica. El descenso de cada 1 mmol/L de cLDL reduce el riesgo relativo de nuevos episodios CV un 21%, a expensas de cualquier fármaco que actúe a nivel del receptor de LDL. El beneficio CV de las bajas concentraciones de cLDL es continuo, sin que exista un umbral a partir del cual desaparezca.

Los hallazgos de que los niveles más bajos de cLDL son mejores sin evidencia de daño se han traducido en recomendaciones para reducir aún más los niveles de cLDL en 3 de las 4 categorías de riesgo de las guías ESC/EAS de 2019 sobre el tratamiento de las dislipidemias actualmente vigentes, entre las cuales están los sujetos de alto y muy alto riesgo vascular.

Según las últimas guías se consideran sujetos de alto riesgo vascular los que presentan: factores de riesgo aislados muy elevados, sobre todo el colesterol total > 8 mmol/L (> 310 mg/dL),



**DRA. ÀNGELS  
PEDRAGOSA VALL**

*Unitat de Lípids, Consorci Sanitari  
Terrassa, Barcelona.*

el cLDL > 4,9 mmol/L (> 190 mg/dL) o la presión arterial > 180/110 mmHg; pacientes con hipercolesterolemia familiar sin otros factores de riesgo mayores; pacientes con diabetes sin daño en órganos diana, diabetes de > 10 años de duración u otro factor de riesgo adicional; enfermedad renal crónica moderada (filtrado glomerular [FG], 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) o los que presentan SCORE calculado entre 5-10%. Se consideran pacientes de muy alto riesgo si presentan enfermedad CV aterosclerótica documentada, o prevención de muy alto riesgo definida como diabetes con daño a órganos diana o más de 3 factores de riesgo importantes, o aparición temprana de diabetes tipo 1 de larga duración; daño renal crónico grave (FG < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>); un score calculado > 10% para el riesgo de muerte CV a 10 años o hipercolesterolemia familiar con un factor de riesgo.

Para los pacientes de alto riesgo, los objetivos de cLDL recomendados son < 1,8 mmol/L (70 mg/dL), además del

objetivo de lograr una reducción del 50% del valor inicial. En los pacientes de muy alto riesgo vascular, los objetivos de cLDL se reducen a < 1,4 mmol/L (55 mg/dL), además de la reducción del 50% del valor inicial.

En todos los casos, independientemente del riesgo que presenten, el pilar fundamental está basado en implementar cambios en el estilo de vida, fundamentalmente con dieta y ejercicio físico. En los individuos de alto riesgo vascular, además, si presentan cifras de cLDL entre 70 y 100 mg/dL se debe considerar la terapia farmacológica, y cuando presentan cifras de cLDL > 100 mg/dL en todos los casos se recomienda iniciar terapia farmacológica concomitante. En los casos de muy alto riesgo vascular, todos los que presenten cLDL > 55 mg/dL deberán recibir tratamiento hipolipemiante.

Y ¿cómo nos recomiendan las guías implementar la terapia hipolipemiante? Una vez definidos los objetivos terapéuticos de los pacientes, nos recomiendan iniciar estatina de alta potencia a dosis máxima recomendada o tolerada, esperar unas 4-8 semanas para realizar un nuevo control y si no alcanza el objetivo terapéutico entonces añadir ezetimiba.

Esta recomendación de terapia por escalones ha sido comentada ampliamente al no estar probablemente en alineación con las evidencias de que el colesterol cuanto más bajo mejor y cuanto antes mejor, sobre todo en el caso de pacientes de muy alto riesgo vascular en los que el cLDL debe reducirse de manera eficiente, pragmática y sin demoras. Una opinión de expertos europeos de la EAS propone cambiar el paradigma para los pacientes con muy alto riesgo de un enfoque de “una terapia intensiva con estatinas primero” a un enfoque de “terapia intensiva de reducción de lípidos”.

### **Entre las recomendaciones de las guías, se incluye siempre la actividad física. ¿Hasta qué punto se asocia esta con la reducción de la mortalidad CV?**

► Efectivamente, el ejercicio físico es un pilar fundamental. El sedentarismo es un factor de riesgo importante en el caso de enfermedades CV, como el ictus o el infarto de miocardio, y en enfermedades oncológicas, como el cáncer de colon o de mama. El aumento progresivo del sedentarismo a nivel mundial lleva a considerarlos una pandemia en la actualidad. A nivel del perfil lipídico, la práctica regular de ejercicio físico se relaciona con un descenso de los valores de cLDL y triglicéridos y un incremento en los valores de cHDL. Es adecuado recomendar a los pacientes con dislipemia que realicen regularmente ejercicio físico de intensidad moderada durante más de 30 min/día, incluso con normopeso.

Además, las intervenciones individuales dirigidas a promover una dieta saludable, el ejercicio físico y el abandono del tabaquismo son coste-efectivas.

### **Respecto al perfil lipídico, ¿qué es más importante: el tiempo en rango < 70 mg/dl de cLDL o alcanzar un nivel más bajo de LDL?**

► Conocemos que el cLDL no presenta un límite inferior por debajo del cual no se obtienen beneficios, por lo tanto el concepto de “el cLDL cuanto más bajo mejor” es extremadamente relevante, sobre todo en los pacientes de alto o muy alto riesgo vascular. Disponemos de evidencias en este sentido con fármacos hipolipemiantes distintos a las estatinas: el estudio IMPROVE-IT demostró en pacientes con un síndrome coronario agudo que la combinación de una estatina con ezetimiba con seguimiento clínico de 6 años redujo los niveles de cLDL por debajo de 55 mg/dL sin afectar la seguridad, con una reducción de

los eventos CV; los estudios Fourier y Odyssey Outcomes con inhibidores de PCSK9 han demostrado un beneficio CV de la reducción intensiva y segura de los niveles de cLDL llegando en algunos casos a valores inferiores a 30 mg/dL.

Sabemos que la disminución de episodios CV en función de la reducción del cLDL es inferior a la esperada a medida que se retrasa la edad de inicio de la intervención. El inicio temprano de una reducción sostenida del cLDL con beneficio clínico importante lo observamos en el estudio Fourier-Ole, en el que el 80% de los pacientes tratados con estatinas en combinación con evolocumab lograron mantener las cifras de cLDL de manera constante por debajo de los 55 mg/dL, cumpliendo así con las cifras objetivo marcadas en la guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias. En cuanto a la disminución del riesgo CV, se observó que aquellos pacientes tratados originalmente con evolocumab en comparación con los pacientes tratados originalmente con placebo tuvieron un 23% de reducción de muerte CV y entre un 15-20% de reducción relativa de nuevos eventos CV.

Por otra parte, en los estudios de regresión/progresión de la arteriosclerosis se demuestra que con niveles de 70 mg/dL se frena la progresión y que por debajo de estos se inicia la regresión.

En definitiva, hay que tener claro que la arteriosclerosis es una enfermedad progresiva y crónica de inicio temprano, cuyo agente causal principal es el cLDL, por lo tanto, cuanto antes lo tratemos mejor y en los individuos de mayor riesgo vascular deberemos obtener nivel de cLDL cuanto más bajo mejor.

### **El uso de los inhibidores de PCSK9 tiene ciertas limitaciones, de modo que su financiación depende de**

**haber hecho un intento terapéutico con el mayor arsenal disponible y/o tolerado. ¿Cuál debe ser entonces el tratamiento en los pacientes con alto riesgo CV, antes de acceder a los inhibidores de PCSK9?**

► Las indicaciones de los inhibidores de PCSK9 están condicionadas por su elevado coste. Estos fármacos deben limitarse a los pacientes que por su mayor riesgo CV vayan a obtener un mayor beneficio clínico y coste-efectivo para nuestro sistema sanitario, lo cual ha llevado a restringir sus indicaciones básicamente a pocos grupos de pacientes: pacientes con enfermedad vascular establecida con niveles de cLDL > 100 mg/dL, en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota con niveles de cLDL > 100 mg/dL, o en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota con valores de cLDL > 130 o 160 mg/dL en función de otros factores de riesgo asociados, todos ellos pese a tratamiento hipolipemiante con estatinas de alta potencia a la máxima dosis tolerada o intolerantes a ellas.

Por lo tanto, la recomendación sería iniciar tratamiento con estatina de alta potencia (rosuvastatina o atorvastatina) a la máxima dosis tolerada asociada a ezetimiba en los pacientes de alto o muy alto riesgo vascular que presenten valores basales de cLDL > 140 o > 110 mg/dL, para lograr alcanzar el objetivo terapéutico de cLDL < 70 o < 55 mg/dL, respectivamente, conociendo previamente que esta asociación nos ofrecerá un descenso del cLDL basal alrededor del 50-60%.

**¿La combinación rosuvastatina + ezetimiba es actualmente la opción terapéutica más potente antes de escalar a los inhibidores de PCSK9?**

► Efectivamente. Se calcula que las estatinas de alta intensidad a dosis máximas (rosuvastatina 20-40 mg/día o atorvastatina 80 mg/día) consiguen un promedio de reducción del cLDL

del 50%. La ezetimiba incrementa el grado de descenso del cLDL de entre un 15 y un 30% sobre el conseguido con estatinas, y dobla en promedio la consecución de los objetivos terapéuticos del cLDL, por lo que se calcula que rosuvastatina 20-40 mg/día + ezetimiba podría conseguir un descenso promedio del cLDL de hasta el 65%. En el estudio EXPLORER2 que incluyó pacientes de alto o muy alto riesgo, se comparó el tratamiento con rosuvastatina 40 mg/día en monoterapia con la combinación de esta con ezetimiba 10 mg/día. Se observó que 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 de monoterapia. La combinación rosuvastatina/ezetimiba logró alcanzar la diana terapéutica en más del doble de pacientes que en el grupo en monoterapia.

**Algunos datos demuestran que, en pacientes con alto riesgo CV, ante niveles de cLDL medio alcanzados similares, los pacientes con terapia intensiva con ezetimiba + estatina obtienen una reducción significativa de los eventos CV, mientras que la reducción no es significativa en los pacientes que recibieron monoterapia con estatina. ¿Qué opina al respecto?**

► Estas conclusiones se podrían explicar por el efecto de regresión de la placa coronaria del tratamiento combinado de rosuvastatina/ezetimiba respecto el tratamiento con estatinas en monoterapia.

Un estudio de Wang y colaboradores demostró cómo la utilización de la terapia combinada supuso una mejoría a nivel de la carga ateroesclerótica coronaria y mejoró su estabilidad, con una tasa significativamente menor de una variable de morbimortalidad combinada de infarto de miocardio, angina inestable, muerte CV o

ictus. Varios estudios han objetivado que la combinación de rosuvastatina y ezetimiba puede proporcionar una reducción incremental significativa en el volumen de la placa de las arterias coronarias y también una disminución en la carga de la placa, lo que lleva a la estabilidad de la placa y a un menor riesgo de episodios CV, no solo por el efecto hipolipemiante de la combinación, sino también por sus propiedades antiinflamatorias. Estos resultados de regresión de la placa se han propuesto como un marcador sustituto de beneficio CV.

**Se ha demostrado que los pacientes con enfermedad arterial periférica tratados con estatinas y niveles altos de PCR tienen mejor pronóstico. ¿Este beneficio debe atribuirse al efecto hipolipemiante de las estatinas o al efecto antiinflamatorio?**

► Recientemente se ha publicado el estudio de Shibahashi y colaboradores realizado en Tokio, cuyo objetivo principal ha sido dilucidar la influencia pronóstica de las estatinas en relación con el grado de inflamación en el momento de la terapia endovascular (TEV) en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP). Este estudio observacional incluyó pacientes con EAP que se sometieron a TEV, 285 en tratamiento previo con estatinas y 275 sin estatinas. Se asignaron en 4 grupos según el nivel de proteína C reactiva (PCR) en el momento de la TEV: PCR baja (< 0,1 mg/dL), PCR intermedia-baja (0,1-0,3 mg/dL), PCR intermedia-alta (0,3-1,0 mg/dL) y PCR alta (> 1,0 mg/dL). Se comparó una combinación de muerte y amputación mayor como criterio principal de valoración entre pacientes tratados con estatinas o no en cada categoría de PCR. En general, los pacientes en tratamiento previo con estatinas mostraron una tasa de eventos más baja. Sin embargo, las tasas de episodios no difirieron significativamente entre los pacientes trata-

dos con estatinas en las categorías de PCR baja, intermedia-baja e intermedia-alta. Los autores concluyen que las estatinas pueden ejercer efectos pronósticos favorables en pacientes con EAP y niveles de PCR muy elevados, pero no en aquellos con niveles de PCR debajos a moderados.

Entonces, si estos resultados se atribuyen al efecto hipolipemiente o al efecto antiinflamatorio de las estatinas es difícil de concretar. Las estatinas, además de su efecto reductor del cLDL, también tienen propiedades antiinflamatorias que inducen reducciones dependientes de la dosis en los niveles de PCR y otros biomarcadores inflamatorios. Los efectos antiinflamatorios de las estatinas son de particular importancia para prevenir la formación de placas ateroscleróticas y para garantizar el funcionamiento apropiado de las células endoteliales. Sin

embargo, hasta donde sabemos, la influencia pronóstica de las estatinas en relación con el grado de inflamación en pacientes con EAP no ha sido investigada hasta la fecha. En este estudio, la concentración de cLDL basal fue más baja en los pacientes tratados con estatinas que en los no tratados del grupo de PCR alta y este dato curiosamente no afectó el pronóstico. Este estudio mostró que los niveles más altos de PCR se acompañaron de un peor pronóstico clínico, por lo que considero que el efecto antiinflamatorio es muy relevante en este grupo de pacientes.

**En pacientes con alto riesgo CV, ¿qué ventajas tiene la combinación fija de rosuvastatina + ezetimiba?**

► La rosuvastatina es una estatina de alta intensidad con bajo riesgo de efectos adversos e interacciones far-

macológicas. Sin embargo, aumentar su dosis no es tan eficaz como combinar el fármaco con ezetimiba. La terapia combinada proporciona mayores reducciones de cLDL sin incrementar el riesgo de episodios adversos, gracias a los mecanismos de acción complementarios. Además, la combinación rosuvastatina + ezetimiba en un solo comprimido es la combinación más económica y más efectiva, punto importantísimo a tener en cuenta por los gestores de nuestro sistema sanitario público. Por último, no se debe olvidar que la adherencia terapéutica es fundamental en el paciente crónico. La utilización de una combinación fija que permita reducir el número de comprimidos siempre tiene un impacto positivo en el cumplimiento de la prescripción.



Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2023 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados. Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



**Springer Healthcare Ibérica, S.L.**

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

[www.springerhealthcare.com](http://www.springerhealthcare.com)

[www.springernature.com](http://www.springernature.com)

Part of the Springer Nature group