

Combinación ezetimibe más rosuvastatina

Entrevista al Dr. Pablo Corral

Combinación ezetimibe más rosuvastatina



Dr. Pablo Corral

Especialista en medicina interna, lipidólogo;
Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos.
Docente, Cátedra de Farmacología, Carrera de Medicina,
Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina

SIIC: ¿Cómo se está midiendo actualmente el riesgo cardiovascular en los pacientes de Latinoamérica? ¿Cuál escala es la más utilizada y cuál la más específica: SCORE-2, Framingham, HEARTS, otras?

PC: El cálculo del riesgo cardiovascular en Latinoamérica tiene la característica de que no posee una única herramienta específicamente diseñada a tal fin, por lo que se utilizan diferentes puntajes de riesgo. Podemos mencionar al menos tres, que son los más comúnmente usados: los que derivan de las guías y recomendaciones de la *European Society of Cardiology* (ESC) que se basa en el SCORE-2, el puntaje de riesgo de la *American Heart Association* (AHA), y por último el de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), denominado HEARTS en las Américas.

¿Qué papel desempeña actualmente la hiperlipidemia como factor de riesgo cardiovascular en países como Argentina?

La hiperlipidemia o dislipidemia es el factor causal principal para la génesis del proceso de aterosclerosis, elemento esencial para el desarrollo de la lesión vascular. Como en otros países del mundo, la aterosclerosis en Argentina es la causa número uno de morbimortalidad y se asocia, a su vez, con el escaso porcentaje de control de diferentes factores de riesgo, entre los que se destaca la hiperlipidemia.

El hallazgo de la combinación de estatinas más ezetimibe en la población diabética es interesante, ya que tiene un impacto en la disminución de eventos vasculares sobre este grupo de individuos.

¿Sigue siendo el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (cLDL) el objetivo principal en el tratamiento de las dislipidemias?

El objetivo central en la lucha contra la aterosclerosis es lograr el control de todas las partículas aterogénicas, entre las cuales el cLDL es el principal actor. No debemos olvidar que el cálculo del colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (colesterol no HDL) o la medición de la apolipoproteína B (apoB) resultan de la sumatoria de los valores de cLDL, de lipoproteína (a) (Lp[a]) y de partículas remanentes de colesterol, todas con potencial aterogénico.

¿Qué han mostrado las nuevas investigaciones acerca del control del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (cHDL)?

Lamentablemente, todas las estrategias farmacológicas en los últimos años han fallado a la hora de poder demostrar una relación causal entre la elevación de los niveles de cHDL y su impacto en los eventos clínicos ateroscleróticos. El último estudio presentado, denominado *ApoA-I Event Reducing*

in *Ischemic Syndromes II* (AEGIS-II), falló en demostrar beneficio cuando se infundió la principal proteína asociada con el cHDL (apoA1).

¿Cuáles serían las recomendaciones no farmacológicas en pacientes con diferentes estados de riesgo cardiovascular?

Las recomendaciones no farmacológicas son el pilar fundamental de la prevención cardiovascular y deben ser aplicadas indistintamente del riesgo que presente el paciente. Las podemos resumir en: alimentación saludable, no fumar, actividad física en forma regular, aspectos psicosociales, contaminación ambiental y vacunación (para más detalle, véase Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología, 2023).¹

Existe suficiente evidencia que respalda el uso de las estatinas para controlar los lípidos, incluso en prevención secundaria, ¿cuál es su eficacia actualmente?

Sí, existe suficiente evidencia con respecto a la utilización de estatinas y la prevención de eventos isquémicos, tanto cardíacos como cerebrovasculares. El mejor ejemplo de esto es el metanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT)*,² en el que se demuestra claramente el beneficio en la utilización de este grupo farmacológico en diferentes escenarios clínicos.

Teniendo en cuenta que muchos pacientes suspenden el tratamiento por efectos secundarios, ¿qué se está observando con respecto a la tolerancia a las estatinas? En estos casos, ¿lo recomendado es el cambio a otra estatina o el uso de otras terapias como los fibratos o el ezetimibe?

Los efectos secundarios y la intolerancia a las estatinas existen y son una realidad, aunque muchas veces estén magnificados. Los recientes análisis y revisiones demuestran que menos del 10% de los pacientes de la práctica clínica habitual presentan efectos secundarios a las estatinas. El diagnóstico de intolerancia a las estatinas es todo un desafío, y llegado a este punto, existen diferentes estrategias con el fin de, en primer lugar, intentar la tolerancia con otras estatinas, y luego, con el uso de dosis bajas hasta, finalmente, plantear la necesidad de utilizar fármacos no estatínicos como el ácido bempedoico, el ezetimibe, o los inhibidores de la PCSK9, entre otros.

En la enfermedad aterosclerótica del paciente con y sin diabetes, ¿cuáles serían las indicaciones para utilizar estatinas según las últimas directrices?

Toda persona con enfermedad cardiovascular aterosclerótica tiene indicación de tratamiento con estatinas, ya que son pacientes que tienen, por definición, alto o muy alto riesgo cardiovascular. El objetivo terapéutico es alcanzar un nivel de cLDL < 55 mg/dl junto a un descenso > 50% del cLDL basal.

Es una cuenta pendiente el hecho de que diferentes actores (sociedades científicas, entes gubernamentales, prestadores de salud, etc.) coloquen como prioridad a la aterosclerosis como principal objetivo a combatir en pos de mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

¿Cuáles son las características que deben presentar los pacientes para que se les prescriban estatinas de alta, moderada o baja intensidad?

Los pacientes de alto riesgo, muy alto riesgo y en prevención secundaria deben recibir estatinas potentes (rosuvastatina 20-40 mg/día o atorvastatina 40-80 mg/día) como parte de su tratamiento básico.

Las estatinas potentes en dosis intermedia se pueden utilizar, en este contexto, junto con ezetimibe 10 mg/día, con evidencia de mejor tolerancia, mayor descenso del cLDL e igual impacto en cuanto a eventos clínicos. En pacientes con riesgo intermedio se podrían usar estatinas potentes en dosis intermedias; por su parte, con respecto a estatinas en dosis bajas, pueden utilizarse fundamentalmente a partir de los 6 u 8 años en pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar.

En los últimos años se observó nuevamente el ingreso del ezetimibe al arsenal terapéutico de las dislipidemias, ¿a qué se debió esto?

Nuevas evidencias han demostrado que la utilización de ezetimibe junto a dosis intermedias de estatinas potentes, produce mejor tolerancia medicamentosa, asociada con un impacto mayor en el descenso del cLDL con igual resultado en relación con la prevención de eventos clínicos vasculares ateroscleróticos.³

¿Bajo qué criterios se debe pensar el tratamiento combinado de estatina más ezetimibe?

El tratamiento combinado con ezetimibe puede ser pensado como primera línea en los pacientes que requieran un descenso > 50% del valor de cLDL, fundamentalmente en aquellos de alto a muy alto riesgo cardiovascular, así como en individuos en prevención secundaria. Es un fármaco seguro para usar durante la niñez y la adolescencia, y está específicamente indicado en los casos de sitosterolemia, entidad poco frecuente, pero con alto riesgo de eventos cardiovasculares prematuros.

Tabla 1. Principales características farmacológicas de la rosuvastatina y el ezetimibe.

Característica	Rosuvastatina	Ezetimibe
Fórmula molecular	$C_{22}H_{28}FN_3O^3S$	$C_{24}H_{27}F_2NO_3$
Peso molecular	481.5 g/mol	409.4 g/mol
Mecanismo de acción	Inhibición de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (disminuye síntesis colesterol)	Bloqueo del transportador de colesterol conocido como proteína C1 de Niemann-Pick (disminuye la absorción del colesterol intestinal)
Administración	Oral, una vez al día, sin preferencia de tiempo	Oral, una vez al día, sin preferencia de tiempo
Vida media	19 horas	19-30 horas
Metabolismo	Metabolismo mínimo (~10%) vía citocromo p450, la parte no metabolizada es excretada principalmente por heces, poca relación con interacciones farmacológicas.	No tiene metabolismo por el sistema citocromo 450, sin interacciones medicamentosas significativas
% de impacto en cLDL plasmático	↓ 46%-55%	↓ 15%-20%
% de impacto en triglicéridos plasmáticos	↓ 15%-31%	Efecto no significativo
% de impacto en cHDL plasmático	↑ 6%-9%	↑ ≈ 3%
Influencia en otros parámetros lipídicos	Reducción de TG y aumento de cHDL relacionados con la dosis, no hay efecto significativo en Lp(a)	Leve reducción de TG y aumento de cHDL, no hay efecto significativo en Lp(a)
Efectos pleiotrópicos	Antiinflamatorio (↓ PCRus), antitrombótico, protección endotelial	Antiinflamatorio (PCRus), mejora resistencia a la insulina

TG, triglicéridos; cHDL, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; cLDL, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; PCRus, proteína C-reactiva de alta sensibilidad; Lp(a), lipoproteína(a).

Adaptado de: Strilchuk L, Tocci G, Fogacci F, Cicero AFC. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. Expert Opin Pharmacother 21(5):531-539, 2020.

¿Qué beneficios tiene la combinación de rosuvastatina más ezetimibe por sobre la monoterapia con rosuvastatina?

Los beneficios están puestos en evidencia sobre la base de la mejor tolerancia de las estatinas, al no llegar a las dosis máximas para alcanzar el mismo objetivo. A su vez, el descenso del cLDL utilizando la combinación de estatinas más ezetimibe es mayor, en comparación con la utilización de estatinas en monoterapia, sin perder el beneficio en cuanto a la prevención de eventos vasculares ateroscleróticos.

Bibliografía

1. Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, et al. Consenso de Prevención Cardiovascular—Versión resumida. Rev Argent Cardiol 91(Supl. 3):1-15, 2023. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2023/07/Consenso-de-prevencion-cardiovascular.-version-resumida-1.pdf>

2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, 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 376(9753):1670-1681, 2010.

3. Kim BK, Hing SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, et al. 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 400(10349):380-390, 2022.