



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera**

***Eficacia y seguridad en la terapia de combinación Ezetimiba-
Estatina versus la monoterapia con estatina: Una revisión
sistemática.***

***Efficacy and safety in Ezetimibe-Statin combination therapy versus
statin monotherapy: A systematic review.***

Alumno:

Jaian José da Silva

jaianjose.dasilva@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Gabriel Pérez Baztarrica

gpbaztarrica@yahoo.com

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Eficacia y seguridad en la terapia de combinación Ezetimiba-Estatina versus la monoterapia con estatina: Una revisión sistemática.

Efficacy and safety in Ezetimibe-Statin combination therapy versus statin monotherapy: A systematic review.

Autores: Da Silva J.J, Baztarrica G P.

Resumen

Introducción: La dislipidemia es un factor de riesgo muy relevante para el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de muerte a nivel global según la Organización Mundial de la Salud (WHO). Las estatinas son el medicamento de elección para el tratamiento de la dislipidemia, pero algunos pacientes no alcanzan sus objetivos terapéuticos mismo con la dosis máxima recomendada de estatinas. **Material y métodos:** Revisión sistemática electrónica en la base de datos PubMed. **Resultados:** Se ha demostrado que las estatinas son medicamentos seguros y efectivos para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, algunos pacientes no alcanzan los objetivos terapéuticos deseados con la monoterapia con estatinas en términos de reducir el LDL-c y los riesgos de eventos cardiovasculares. La terapia combinada de estatina con Ezetimiba fue significativamente más efectiva, donde fue observado una disminución del LDL-c en todos los estudios. **Conclusión:** La combinación terapéutica Ezetimiba-Estatina fue una opción de tratamiento eficaz y redujo los riesgos de eventos cardiovasculares en pacientes dislipidémicos de alto riesgo, en comparación con la monoterapia con estatinas. Se recomienda la combinación en los casos en que la monoterapia con estatinas no alcanza los objetivos terapéuticos deseados.

Palabras Clave: Ezetimibe; hmg coa statins; Dyslipidemia; Artherosclerosis; Cardiovascular Disease.

Abstract

Background: Dyslipidemia is a very relevant risk factor for the development of cardiovascular diseases, which are the main cause of death in the world according to the World Health Organization (WHO). Statins are the drug of choice for the treatment of dyslipidemia, but some patients do not reach their therapeutic goals, even at the maximum recommended dose of statins. **Material and methods:** Electronic systematic review in PubMed database. **Results:** Statins have been shown to be safe and effective drugs in reducing the risk of cardiovascular events. However, some patients do not reach the desired therapeutic goals with statin monotherapy in terms of reducing LDL-c and the risks of cardiovascular events. Statin combination therapy with Ezetimibe was significantly more effective, where the decrease in LDL-c was observed in all studies. **Conclusion:** The Ezetimibe-Statin combination therapy was an effective treatment option and reduced the risks of cardiovascular events in high-risk dyslipidemic patients, compared to statin-only monotherapy. The combination therapy is recommended in cases where statin monotherapy does not reach the desired therapeutic goals.

Keywords: Ezetimibe; hmg coa Statins; Dyslipidemia; Artherosclerosis; Cardiovascular Disease.

INTRODUCCIÓN

La presente revisión sistemática es un estudio dirigido a evaluar y contestar la pregunta pico: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la combinación terapéutica Ezetimiba-Estatina en comparación con la monoterapia solamente con estatina en pacientes dislipidémicos con factores de riesgo cardiovasculares?

A partir de allí se inició la búsqueda bibliográfica en la base electrónica de datos de PubMed Advanced Search Builder, utilizando los terminos MeSH (Medical Subject Headings) ezetimibe AND hmg coa statins AND dyslipidemia. Se realizó una revisión cualitativa de los estudios realizados en hospitales y/o laboratorios de diversos países del mundo que tenían como objetivo contestar nuestra pregunta, y fueron analizados los resultados obtenidos, con el objetivo de contribuir en la conducta del uso de Ezetimiba en la práctica clínica diaria para la reducción del colesterol y de la placa de aterosclerosis en aquellos pacientes con alto riesgo de enfermedades cardiovasculares, estableciendo el mejor tratamiento para disminuir la incidencia de la mortalidad por ECV con un tratamiento farmacológico basado en la asociación de Ezetimiba-Estatinas, adoptando una estrategia personalizada tomando en consideración las características individuales del paciente para la indicación del fármaco hipolipemiente en cuestión.

Los resultados obtenidos mostraron que hay más consenso que divergencias en la indicación terapéutica.

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en todo el mundo según la WHO y se mostró que los niveles altos de colesterol en la sangre, principalmente el LDL-c, es uno de los principales factores de riesgo modificables para disminuir la incidencia de un infarto agudo del miocardio (IAM) o un accidente cerebrovascular. (1)

El número de muertes debido a cardiopatías ha aumentado significativamente y ha llegado a casi 9 millones de personas solamente en el año 2019.

El uso de las estatinas es frecuente y muy amplio en aquellos pacientes que presentan hipercolesterolemia o alguna complicación de tipo cardiovascular previa para evitar la aparición de un nuevo evento, pero algunas personas con alto riesgo de ECV son intolerantes al tratamiento con estatinas o no pueden lograr sus objetivos terapéuticos con la dosis máxima recomendada de esta medicación. Por eso el uso de las estatinas de menor intensidad combinadas con un medicamento sin estatinas es

una alternativa para esos pacientes. De acuerdo con un estudio publicado en 2016 por el Dr. Paul D. Thomson, los pacientes que interrumpen el tratamiento con estatinas debido a intolerancia o mal adherencia a la medicación tienen un aumento del riesgo cardiovascular y una disminución de aproximadamente 8 años de supervivencia comparados con los pacientes que continúan en tratamiento. (2)

Sin embargo, en la práctica clínica, es muy difícil alcanzar los valores deseados del LDL-c (lipoproteínas de baja densidad), los triglicéridos (TG) y del colesterol total (CT), principalmente en los pacientes de alto riesgo ¹.

La aparición de un medicamento llamado Ezetimiba, que es un inhibidor de la absorción del colesterol expresado a nivel de la membrana de los enterocitos del intestino delgado ha contribuido mucho en la práctica clínica, potenciando notablemente la acción de las estatinas. (3)

El uso combinado de Ezetimiba y estatina puede permitir a los pacientes de alto riesgo cardiovascular alcanzar una mayor reducción de los niveles de colesterol, especialmente el LDL-c y con eso conseguir los objetivos terapéuticos deseados en los pacientes que tienen riesgo moderado / alto de ECV. (4)

El infarto agudo del miocardio es una enfermedad donde se produce la necrosis de las células del músculo cardíaco y es una emergencia médica en la cual el profesional de la salud tiene que actuar rápido en el diagnóstico y tratamiento correspondiente, pues de acuerdo con la American Heart Association, por cada minuto que el paciente pasa sin el tratamiento adecuado, hay una disminución de 11 días de su vida en el caso de un IAM con elevación del segmento ST en dos o más derivaciones continuas.

La dislipidemia es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de la aterosclerosis, de las ECV y también de las enfermedades cerebrovasculares. Hasta la fecha, las estatinas son el fármaco de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia y prevención de enfermedades cardiovasculares, como el infarto agudo del miocardio (IAM), pues tienen un buen perfil de seguridad y la terapia combinada con Ezetimiba fue significativamente más efectiva en la prevención primaria y muerte por ECV, mejorando la supervivencia y reduciendo el riesgo de desarrollar un infarto del miocardio no fatal, angina de pecho inestable, revascularización coronaria y un evento neurovascular mayor. La capacidad que tienen estos medicamentos para reducir el colesterol y su efecto protector contra las enfermedades cardiovasculares se han demostrado en numerosos estudios. El Ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción del colesterol y ha estado disponible como una

alternativa a las estatinas por aproximadamente 20 años: (5)

Cuando el tratamiento farmacológico solo con estatinas resulta insuficiente y no se alcanza los niveles objetivos terapéuticos deseados para el control del colesterol, está indicado la combinación de Ezetimiba con una estatina. (6)

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la pesquisa en PubMed, utilizando los términos MeSH, fueron utilizados combinaciones de palabras clave pertinentes al encabezado del tema, con las palabras ezetimibe AND hmg coa statins AND dyslipidemia, obteniendo 575 resultados. Fueron utilizados para esta revisión sistemática 15 artículos. Para seleccionar los artículos fueron utilizados criterios de inclusión y exclusión. Los pacientes que fueron estudiados son adultos de 18 a 80 años, en estudios que duraron por lo menos 4 semanas, con cifras de LDL-c aumentadas o con enfermedades de riesgo cardiovasculares preexistentes, como diabetes o síndrome metabólico. La mayoría de los artículos seleccionados para la realización de ésta revisión sistemática desempeñó sus estudios en hospitales, algunos en laboratorios, de diversos países del mundo, en los cuales fueron comparados la eficacia y seguridad del uso del ezetimiba a la dosis de 10 mg por día, asociado con una estatina en dosis baja o moderada, versus la monoterapia solamente con estatinas en pacientes que no alcanzaron los objetivos terapéuticos deseados utilizando las dosis máximas recomendadas de estatinas. Los resultados fueron criteriosamente comparados al final de cada estudio y los autores expresaron sus opiniones sin conflicto de interés, donde el objetivo fue establecer el mejor tratamiento en los pacientes con enfermedades de riesgo cardiovascular para modificar y disminuir la mortalidad por ésta que es la principal causa de muerte a nivel mundial según la Organización Mundial de la Salud (WHO).

Los criterios de inclusión fueron: artículos que tenían como objetivo el tratamiento de la dislipidemia y el uso de la combinación terapéutica Ezetimiba-estatinas en adultos de 18 - 80 años; pacientes con riesgo alto o moderado de enfermedades cardiovasculares, como diabetes, síndrome metabólico, hipercolesterolemia. Solamente fueron utilizados artículos publicados en inglés y español, y estudios que fueron realizados en humanos, en hospitales o laboratorios y en un período de por lo menos 4 semanas.

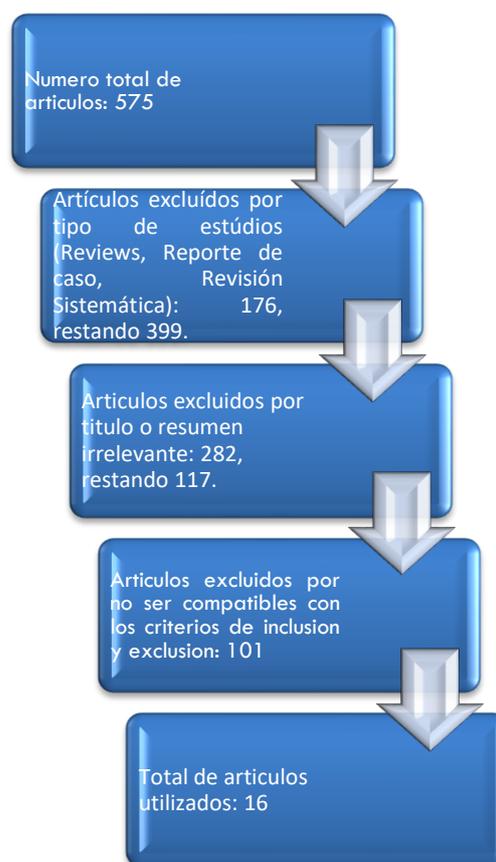
Los criterios de exclusión fueron: artículos que no sean en inglés o español; artículos que no estaban disponibles en Free Full Text, reviews, artículos con estudios realizados en animales, artículos con

pacientes menores de 18 años o mayores de 80 años.

En la mayoría de los estudios, el Ezetimiba fue administrado en la dosis de 10 mg/día, en combinación con una estatina y se comparó con la monoterapia solamente con estatina.

RESULTADOS

Figura 1. Selección de artículos.



Para la selección de los artículos en PubMed con los términos MeSH dyslipidemia AND hmg coa statins AND ezetimibe, se obtuvieron en el total 575 artículos (Figura 1). 176 artículos fueron excluidos por tipo de estudios (Reviews, Reporte de caso, Revisión Sistemática), quedando 399 artículos. Luego del análisis de estos artículos, 282 fueron excluidos por título o resumen irrelevante, restando 117 artículos, de los cuales 101 fueron eliminados por los criterios de inclusión y exclusión, siendo utilizados para la elaboración de esta revisión sistemática 16 artículos.

Los 16 artículos incluidos en esta revisión sistemática consideran que el uso de 10 mg de Ezetimiba /día combinado con una dosis baja de estatinas es una buena estrategia terapéutica para alcanzar los

niveles deseados del LDL-c en los pacientes de alto riesgo de enfermedades cardiovasculares/cerebrovasculares o en aquellos pacientes que tienen una respuesta insatisfactoria a la monoterapia solamente con estatinas, mismo con la intensidad máxima recomendada.

La producción de esta investigación fue analizada y discutida con un amplio conocimiento académico y su objetivo es aclarar la discusión sobre el efecto terapéutico de la combinación terapéutica del Ezetimiba con estatina en pacientes de alto riesgo cardiovascular, además de contribuir significativamente en el ámbito de la práctica clínica diaria, con el tratamiento adecuado para disminuir la morbilidad y mortalidad de las enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de muerte de acuerdo con la Organización Mundial de Salud (WHO).

Tabla 1. Características de los artículos seleccionados.

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Tipo de Estudio</i>	<i>Resultados</i>
Kyng-Jin Kim et al	2016	Randomizado	El estudio doble ciego realizado en 407 pacientes duró 8 semanas y tenía como objetivo comparar la eficacia de 10 mg/día de ezetimiba asociado con rosuvastatina en dosis bajas o moderadas (5, 10, 20 mg/ día), versus la monoterapia exclusivamente con rosuvastatina en las mismas dosis mencionadas, en pacientes con hipercolesterolemia, diabetes mellitus y síndrome metabólico. Analizados los resultados, la conclusión fue que la combinación terapéutica de 10mg/día de ezetimiba con una estatina fue significativamente más eficaz que la monoterapia solamente con rosuvastatina, y la reducción del LDL-c tuvo cifras bastante optimistas principalmente en los pacientes con diabetes mellitus y síndrome metabólico. (3)
Harold E. Bays et al	2011	Randomizado	El estudio realizado en 10 países, con 440 pacientes, durante 6 semanas, divididos en 4 subgrupos. 2 grupos recibieron tratamiento solamente con rosuvastatina 10 y 20 mg/día, y los otros 2 grupos recibieron rosuvastatina 5 y 10 mg/día asociado con 10 mg de ezetimiba. El estudio evaluó la efectividad y seguridad de la combinación terapéutica de rosuvastatina en dosis baja o moderada con ezetimiba 10mg/día, en pacientes con hipercolesterolemia o factores de riesgo cardiovascular. Como resultado, se demostró que ezetimiba asociado a 5 o 10 mg de rosuvastatina tuvo una disminución significativa en el LDL-C, comparado con los pacientes que fueron tratados solamente con rosuvastatina 10 o 20 mg/día. En los 2 grupos que recibieron la combinación terapéutica el LDL-c bajó en media 21%, mientras en el grupo tratado solamente con rosuvastatina, el LDL-c bajó solamente 5,7% en el período de 6 semanas. (4)

Soon Jun Hong et al	2018	Randomizado	El objetivo del estudio realizado con 396 personas fue comparar la eficacia y seguridad de la combinación terapéutica de ezetimiba con rosuvastatina, versus a monoterapia solamente con rosuvastatina en pacientes con hipercolesterolemia. Después de las 8 semanas el perfil lipídico de los pacientes fue analizados y se demostró que la combinación ezetimiba + rosuvastatina fue superior que la monoterapia con estatinas. (7)
Yang Y et al	2016	Randomizado	El estudio realizado con 337 pacientes, durante 12 semanas demostró que la combinación de ezetimiba con una dosis baja de estatinas presentó mejores resultados que la monoterapia solamente con estatinas, disminuyendo considerablemente los valores de LDL-c en los pacientes que recibieron la dupla terapia ezetimiba + estatinas. Se ha informado que en los pacientes de alto riesgo cardiovascular la combinación terapéutica resultó bastante satisfactoria en termos de lograr los niveles del LDL-c deseados. (8)
Keiichi Torimoto et al	2013	Randomizado	El estudio fue realizado con 79 pacientes, de 20 a 80 años, durante un período de 12 semanas. La selección fue hecha en personas que padecían de hipercolesterolemia y diabetes tipo 2. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos: uno con 39 pacientes que fueron tratados con 5mg de rosuvastatina/día y el otro con 40 pacientes que fueron tratados con 2,5 mg de rosuvastatina/día mas 10 mg de ezetimiba. Ambos grupos tuvieron una disminución en el LDL-C, pero el grupo que recibió la combinación terapéutica tuvo un resultado significativamente mejor. (9)
Nuntakorn Thongtang et al	2012	Randomizado	El estudio realizado con 874 pacientes, con una media de 61,3 años, de los cuales 54,1% eran hombres, realizado durante 6 semanas, divididos en 3 subgrupos que ya estaban en tratamiento con estatinas de bajas (n=133), moderadas (n=582) y altas dosis (n=159). El objetivo fue comparar los pacientes que recibieron 10 mg de ezetimiba + la dosis usual de estatinas que ya estaban siendo tratados, versus los pacientes que recibieron el placebo. Los resultados fueron criteriosamente analizados y todos los grupos que recibieron la combinación de ezetimiba 10 mg/día + estatina tuvieron un descenso significativamente mejor en los niveles del LDL-c, comparado con los pacientes que recibieron solamente la monoterapia con estatinas. (10)
Robinson J et al	2014	Randomizado	Los resultados obtenidos en 12 semanas de este estudio, que fue realizado con 2067 pacientes, demostraron que la combinación terapéutica de Ezetimiba 10 mg/día con una dosis moderada de estatinas resultó en una disminución de 66% en los niveles de LDL-C en los pacientes que recibieron la combinación terapéutica. (11)

Miyako Kishimoto et al	2011	Randomizado	En este estudio, realizado con 50 pacientes, observados por 12 semanas, fue analizado el cambio en el perfil lipídico en paciente con y sin diabetes, que recibieron tratamiento solamente con ezetimiba 10 mg y otro grupo que recibió la combinación terapéutica ezetimiba + estatina. 20 de los 24 pacientes que recibieron la monoterapia y 15 de los 26 que recibieron la combinación terapéutica eran diabéticos. No hubo cambios significativos en los niveles de HbA1c de los pacientes diabéticos. En todos los pacientes los niveles de LDL-c y colesterol total fueron significativamente reducidos, pero en los pacientes no diabéticos se observó un mejor resultado en el grupo que recibió la combinación terapéutica. Por eso, el estudio indica que el ezetimiba fue clínicamente efectivo en reducir el LDL-c administrado como monoterapia o terapia combinada en pacientes con diabetes tipo 2. (12)
Crespo-Leiro et al	2008	Randomizado	<p>Estudio realizado con 36 pacientes, durante 12 meses, todos después de recibir trasplante de corazón, tuvo como finalidad analizar la eficacia y seguridad del ezetimiba para el tratamiento de la dislipidemia. Si prescribió ezetimiba a 27 pacientes (75%) por ineficacia de la monoterapia con estatinas y a 9 pacientes (25%) por intolerancia a estatinas, manifestando síntomas como mialgia (4 casos), rabdomiólisis (3 casos) e hepatotoxicidad (2 casos). Ezetimiba fue prescrito con atorvastatina, pravastatina, fluvastatina y sin estatinas en 24, 6, 3 y 3 pacientes, respectivamente.</p> <p>Aunque poco se ha publicado sobre el uso de ezetimiba en pacientes transplantados, la medicación fue generalmente bien tolerada y la evaluación de los niveles de lípidos fue realizado a los 1, 3, 6 y 12 meses, evidenciando un descenso significativo del HDL-c y triglicéridos en 34 de los 36 pacientes acompañados. 2 paciente tuvieron efectos adversos (edema en las manos y rabdomiólisis), por lo que se retiró el uso de ezetimiba. Ambos pacientes relataron que ya tuvieron los mismos efectos adversos en el tratamiento previo solamente con estatinas. Ningún paciente necesitó ajuste en la dosis de inmunosupresores durante el estudio realizado. (13)</p>

DISCUSIÓN

Varios estudios demuestran que la terapia de combinación ezetimiba-estatina es segura y eficaz para el descenso del nivel de LDL-c en pacientes con hipercolesterolemia, síndrome metabólico y/o diabetes mellitus que no alcanzan sus objetivos terapéuticos mismo en altas dosis con la monoterapia solamente con estatinas. El descenso del LDL-c implica menor riesgo de eventos cardiovasculares como IAM o accidentes cerebrovasculares, por lo cual el estudio SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetcs Study), realizado por Jerome L. Fleg, MD, consideró que

utilizando la combinación terapéutica Ezetimiba + una estatina de dosis baja, hay un efecto reductor en el colesterol significativamente mayor que en los pacientes tratados con la monoterapia solamente con estatinas. Se observó un impacto positivo en la reducción del nivel del LDL-c y de la placa de aterosclerosis, como ha demostrado en el estudio. (14)

La disminución del LDL-c reduce los riesgos de sufrir un evento cardiovascular, y algunos estudios afirman que cuanto más bajo los niveles de estas lipoproteínas en sangre, mejor. The American National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP

III), recomienda niveles de LDL-c menores a 70 mg/dL en pacientes dislipidémicos, con diabetes tipo II, insuficiencia renal, síndrome metabólico o pacientes con síndrome coronario agudo. Las mismas recomendaciones también son hechas por American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Entretanto, el estudio realizado en The Heart Institute of Japan, en 2017, mostró que dosis moderadas de pitavastatina más ezetimiba no demostró cambios significativos comparando con los pacientes que recibieron solamente la monoterapia con pitavastatina. En conclusión, los pacientes que tenían un síndrome coronario agudo fueron más beneficiados con la dupla terapia comparados con los que recibieron solamente pitavastatina. (15)

Los fármacos hipolipemiantes disminuyen la concentración de las lipoproteínas en el plasma mediante diversos mecanismos de acción, y en el caso del ezetimiba, una nueva molécula hipocolesterolemia que inhibe de forma selectiva la absorción del colesterol a nivel intestinal se emplea asociada a estatina y en casos muy determinados en monoterapia. (5)

Según Yang Y et al, en un estudio randomizado publicado en 2016, con 337 pacientes, divididos en 6 subgrupos, en los cuales 3 grupos recibieron dosis distintas de rosuvastatina (5, 10, 20 mg), y los otros 3 grupos recibieron las mismas dosis de rosuvastatina combinados con 10 mg de ezetimiba, y el resultado observado al final de 12 semanas fue que la combinación terapéutica resultó más eficaz mostrando una disminución significativa de los niveles de LDL-c, lo que significa un beneficio absoluto en la prevención de futuros eventos cardiovasculares. (8)

De acuerdo con el estudio de Jennifer G. Robinson, publicado en el año 2014, que observó 2087 pacientes de 18 a 80 años, por un período de 12 semanas, que tenían un LDL-c mayor o igual a 150 mg/dL o niveles de triglicéridos mayores que 400 mg/dL, divididos en 6 grupos, que recibieron distintas dosis de estatinas y otros que recibieron la combinación ezetimiba + estatina. En todos los grupos estudiados hubo una disminución considerable en el nivel de LDL-c después de la décima semana. Durante el estudio, cada 2 semanas los pacientes fueron sometidos a análisis de sangre para cuantificar los niveles de colesterol, y fue confirmado que los pacientes que recibieron la combinación de 10 mg de ezetimiba con una estatina obtuvieron un mejor resultado en cuanto a la disminución del LDL-c y colesterol total. (11)

De acuerdo con las directrices canadienses de 2003 para la prevención de enfermedades coronarias y

control de la dislipidemia, los estudios epidemiológicos han sugerido que el nivel de LDL-c en los pacientes de alto riesgo de enfermedades cardiovasculares sea por debajo de 2,0 mmol/L (36mg/dL). (16)

Los pacientes que manifiestan alguna cardiopatía coronaria o diabetes tienen un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular y morir. Los cambios en el estilo de vida, como ejercitarse regularmente, abandonar el hábito de fumar, tener una dieta más saludable y pérdida de peso reducen la morbilidad y mortalidad por una cardiopatía. La terapia combinada de Ezetimiba con una dosis baja de estatina resultó bastante eficaz en la prevención de muerte por ECV, angina de pecho inestable y accidente cerebrovascular, beneficiando pacientes diabéticos o aquellos con alto / moderado riesgo con síndrome coronario agudo que no logran alcanzar sus objetivos terapéuticos con la monoterapia con estatinas. (6)

El estudio de S. J. Hong, publicado en 2018, tuvo como objetivo comparar la eficacia y la seguridad de la combinación terapéutica del ezetimiba con rosuvastatina, versus la monoterapia solamente con rosuvastatina en pacientes con hipertrigliceridemia o en aquellos que no alcanzaron los objetivos terapéuticos solamente con estatina. El estudio fue realizado por 8 semanas, observándose 396 pacientes, en 20 hospitales de la República de Corea, divididos en 6 grupos, en los cuales 3 grupos recibieron la monoterapia solamente con rosuvastatina (5, 10, 20 mg/día) y 3 grupos recibieron 10 mg de ezetimiba combinados con rosuvastatina (5, 10, 20 mg/día). Después de 8 semanas del estudio doble ciego, los niveles del LDL-c en todos los grupos que recibieron la dosis fija de 10 mg de ezetimiba + rosuvastatina fue significativamente más eficaz que en los pacientes que fueron tratados solamente con rosuvastatina. Pasado las 8 semanas, 57% de los pacientes que recibieron la dupla combinación terapéutica obtuvieron un descenso significativo en el nivel de LDL-c y triglicéridos, mientras en el grupo que recibió solamente la rosuvastatina el descenso del LDL-c fue observado solamente en 44% de los pacientes. (7)

De acuerdo con la opinión de expertos, dosis elevadas de estatinas pueden causar efectos adversos, como edemas, dolores musculares, rabdomiólisis, y dichos efectos llevan a la discontinuación del tratamiento por algunos pacientes. La American Heart Association sugiere que, en estos pacientes, una segunda droga que no sea una estatina puede ser combinada para mejor

adherencia. El estudio randomizado realizado con 407 pacientes, publicado por Kyng-Jin Kim en 2016, que duró 8 semanas, tuvo como objetivo comparar la eficacia de la combinación terapéutica de 10 mg de ezetimiba /día con una dosis baja o moderada de rosuvastatina (5, 10, 20 mg/día), en pacientes con hipercolesterolemia, diabetes mellitus o síndrome metabólico. Una vez que se realizó la conclusión del estudio y los datos fueron criteriosamente analizados, se demostró que la combinación de 10 mg de ezetimiba/día con una dosis baja o moderada de rosuvastatina (5, 10, 20 mg/día) fue significativamente más eficaz que en los pacientes que recibieron la monoterapia solamente con rosuvastatina, principalmente en los pacientes con diabetes tipo II. En su estudio el autor demostró que la diferencia entre los pacientes que recibieron la dupla terapia versus los que fueron tratados solamente con rosuvastatina fue de 56-63%, 37-43% y 19-24%, respectivamente, de acuerdo con los pacientes que recibieron 5, 10, 20 mg/día de rosuvastatina versus los que recibieron la misma dosis combinada con 10mg de ezetimiba. Su artículo está registrado en (www.clinicaltrials.gov), registration number: NCT02205606. (3)

Además de la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, sedentarismo, obesidad, otro factor de riesgo para el desarrollo de cardiopatías es la diabetes. Normalmente las estatinas son el primer medicamento de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia en los pacientes con diabetes tipo II, pero muchos de estos pacientes no alcanzan el objetivo terapéutico deseado con la monoterapia solamente con esta droga, y por eso se les indica la combinación con el ezetimiba, que pertenece a una clase de medicamentos conocidos como reductores del colesterol, que actúa como un inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol a nivel del intestino delgado. El estudio de Keiichi Torimoto, publicado en 2013, en el cual seleccionó 79 pacientes, de 20-80 años, por un período de 12 semanas, que padecían de diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia, los clasificaba en dos grupos: el primer grupo tenía 39 pacientes que recibieron 5mg de rosuvastatina por día, y el otro grupo con 40 pacientes, en los cuales fueron administrados la terapia combinada de 2,5 mg de rosuvastatina + 10 mg de ezetimiba/día. Después de 12 semanas de tratamiento se observó que ambos grupos tuvieron una disminución en el nivel de colesterol, especialmente del LDL-c, pero en el grupo que fue tratado con la terapia dupla, los resultados fueron significativamente mejores. Solamente 12% de los pacientes que fueron tratados con la monoterapia

con 5mg/día de rosuvastatina tuvieron un descenso importante en el LDL-c, mientras en el grupo tratado con la dupla terapia, el 31% alcanzó los niveles terapéuticos deseados. Además, el estudio comprobó que solamente el grupo que fue tratado con la combinación terapéutica tuvo una disminución significativa en los triglicéridos. De los 79 pacientes, 41 eran hombres y 38 era mujeres. 4 pacientes abandonaron el estudio, siendo 3 del grupo que estaba tratado solamente con rosuvastatina y 1 paciente que estaba tratado con la terapia combinada, por el cual la analices se realizó en 36 pacientes que recibieron solamente la monoterapia con estatina y 39 pacientes del grupo de combinación terapéutica. Al fin del estudio los datos fueron criteriosamente analizados y como resultado final se comprobó que en los pacientes que recibieron 10 mg de ezetimiba/día + 2,5 mg de rosuvastatina, la concentración del LDL-c bajó de 111 ± 26 mg/dL para 75 ± 18 mg/dL, mientras en el grupo que recibió el tratamiento solamente con 5mg de rosuvastatina por día, el LDL-c bajó de 112 ± 22 mg/dL para 98 ± 22 mg/dL, evidenciando una disminución significativa en el grupo que recibió la terapia combinada. Los resultados del estudio de Keiichi Torimoto et al apuntan un enfoque alternativo cuando la monoterapia solamente con estatinas no logra controlar los niveles de lípidos en aquellos pacientes diabéticos que son propensos a sufrir enfermedades de las arterias coronarias, como un IAM o un accidente cerebrovascular. (9)

Las estrategias propuestas por los diferentes estudios para la realización de esta revisión sistemática varían según la gravedad de los síntomas, efectos adversos a la medicación hipolipemiente y ajuste de las dosis fueron algunas alternativas para abordar la intolerancia de los pacientes a las estatinas con la finalidad de obtener una mejor adherencia y eficacia al tratamiento de forma individualizada. Según Harold E. Bays, en su artículo "Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatina 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatina in Patients With Hypercholesterolemia (The ACTE Study)", publicado en 2011, que tiene como objetivo principal comparar la efectividad y seguridad de la terapia combinada de ezetimiba 10 mg/día combinado con bajas o moderadas dosis de rosuvastatina (5, 10 mg), realizado en 10 países, con 440 pacientes entre 18 y 79 años de edad, con riesgo alto o moderado de enfermedades cardiovasculares. Se demostró que la combinación terapéutica de esos dos medicamentos tuvo una disminución de 21% en el LDL-c, comparado con una disminución de tan solo 5,7% del LDL-c en los pacientes que fueron tratados

solamente con rosuvastatina de 10 o 20 mg/día. En cuanto a la seguridad y tolerabilidad, ningún efecto adverso serio fue observado, en ninguno de los 4 grupos. (4)

Teniendo en cuenta los datos anteriores, a partir de la revisión criteriosa de varios artículos en la base electrónica de PubMed, se puede concluir que la terapia combinada de estatinas con Ezetimiba fue significativamente más efectiva que la monoterapia solamente con estatinas, donde se observó una disminución importante del LDL-c en todos los estudios con la combinación terapéutica. Por lo cual, como resultado final, la combinación terapéutica Ezetimiba-Estatina fue indicada como una opción de tratamiento eficaz y redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con hipercolesterolemia y/o diabetes mellitus. Se recomienda la combinación terapéutica en los casos en que la monoterapia solamente con estatinas no alcanza los objetivos terapéuticos deseados.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ma Y Bin, Chan P, Zhang Y, Tomlinson B, Liu Z. Evaluating the efficacy and safety of atorvastatin + ezetimibe in a fixed-dose combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 May 24;20(8):917–28.
2. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2016 May 1;10(3):556–67.
3. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, Rha SW, Hong SJ, Kwak CH, 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 1;34(5):371–82.
4. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, Flaim D, Lowe RS, Tershakovec AM, 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 Aug 15;108(4):523–30.
5. Toth PP, Davidson MH. *Cholesterol Absorption Blockade with Ezetimibe*. Vol. 5, *Current Drug Targets-Cardiovascular & Haematological Disorders*. 2005.
6. Nußbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, Mahlknecht P, Gartlehner G. Ezetimib-Statin-Kombinationstherapie: Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zur Statin-Monotherapie - Ein systematischer Review. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Jul 1;113(26):445–53.
7. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha DH, Won KH, Kim W, 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 Feb 1;40(2):226-241.e4.
8. Yang YJ, Lee SH, Kim BS, Cho YK, Cho HJ, Cho KI, et al. Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk. *Clin Ther*. 2017 Jan 1;39(1):107–17.
9. Torimoto K, Okada Y, Mori H, Hajime M, Tanaka K, Kurozumi A, et al. Efficacy of combination of Ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg versus rosuvastatin 5 mg monotherapy for hypercholesterolemia in patients with type 2 diabetes [Internet]. 2013. Available from: <http://www.lipidworld.com/content/12/1/137>
10. Thongtang N, Lin J, Schaefer EJ, Lowe RS, Tomassini JE, Shah AK, et al. Effects of ezetimibe added to statin therapy on markers of cholesterol absorption and synthesis and LDL-C lowering in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis*. 2012 Dec;225(2):388–96.
11. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- Or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: The LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014 May 14;311(18):1870–82.

12. Kishimoto M, Sugiyama T, Osame K, Takarabe D, Okamoto M, Noda M. Efficacy of ezetimibe as monotherapy or combination therapy in hypercholesterolemic patients with and without diabetes. *J Med Invest*. 2011 Feb;58(1-2):86-94. doi:10.2152/jmi.58.86. PMID: 21372492.
13. Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Marzoa R, Grille Z, Naya C, Flores X, et al. The Efficacy and Safety of Ezetimibe for Treatment of Dyslipidemia After Heart Transplantation. *Transplant Proc*. 2008 Nov;40(9):3060-2.
14. Fleg JL, Mete M, Howard B V., Umans JG, Roman MJ, Ratner RE, et al. Effect of Statins Alone Versus Statins Plus Ezetimibe on Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. The SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2198-205.
15. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin 1 ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: The HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J*. 2017 Aug 1;38(29):2264-75.
16. Bissonnette S, Habib R, Sampalis F, Boukas S, Sampalis JS. Efficacy and tolerability of ezetimibe 10 mg/day coadministered with statins in patients with primary hypercholesterolemia who do not achieve target LDL-C while on statin monotherapy: A Canadian, multicentre, prospective study - The Ezetrol® Add-On Study. *Can J Cardiol*. 2006;22(12):1035-44.