

# **Uso de combinaciones de comprimido único para aumentar la exposición a la terapia hipolipemiente**

**Comentario crítico**

Pablo Corral

---

# USO DE COMBINACIONES DE COMPRIMIDO ÚNICO PARA AUMENTAR LA EXPOSICIÓN A LA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

*El uso de combinaciones de un comprimido único favorece la intensificación del tratamiento hipolipemiante ya que aumenta la adhesión terapéutica y la proporción de pacientes que alcanzan niveles objetivos de lípidos.*

## Introducción

El nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se asocia con riesgo de presentar enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Las terapias hipolipemiantes, como las estatinas, el ezetimibe y los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9, por su sigla en inglés), reducen el riesgo de eventos coronarios graves. Además, se ha demostrado que el tratamiento de mayor intensidad, la intervención temprana y el abordaje a largo plazo se asocian con mejores resultados. Esto se vincula con aumento en la exposición a la terapia hipolipemiante, que es el producto de la adhesión terapéutica, la intensidad y la duración del tratamiento. No obstante, el control de los niveles de lípidos en pacientes con dislipidemia es subóptimo a nivel poblacional.

El objetivo de esta revisión narrativa fue describir los beneficios potenciales del tratamiento combinado con ezetimibe y estatinas y, en particular, el uso de combinaciones de un comprimido único como un enfoque para aumentar la exposición a la terapia hipolipemiante.

## Tratamientos combinados: pruebas que apoyan la combinación de estatinas y ezetimibe

Para aumentar la exposición a la terapia hipolipemiante, las directrices actuales recomiendan el tratamiento con ezetimibe y estatinas para pacientes que no cumplen con sus objetivos de tratamiento con la dosis máxima tolerada de estas últimas. La terapia triple con un inhibidor de la PCSK9 está indicada para pacientes que no han cumplido con los objetivos de LDLc con la terapia con ezetimibe y estatina. Diversos ensayos clínicos indican que la terapia con ezetimibe y estatinas es más eficaz para reducir el nivel de lípidos que la monoterapia con estatinas. Además, el agregado de ezetimibe a las estatinas aumenta de forma significativa el número de pacientes que alcanzan los niveles deseados de LDLc. La adición de ezetimibe es más beneficiosa que el aumento de la dosis de estatinas para reducir el nivel de lípidos. Todas estas ventajas y beneficios parecen mantenerse en entornos del mundo real. Una investigación informó que reemplazar la monoterapia con estatinas por la terapia combinada con ezetimibe y simvastatina aumenta las probabilidades de controlar el LDLc, en comparación con la intensificación de la monoterapia con estatinas. Diferentes investigaciones han demostrado que el tratamiento combinado con ezetimibe y estatinas tiene mayor efecto sobre la regresión de la placa aterosclerótica que la monoterapia con estatinas. Se ha comprobado que una mayor reducción de los valores de LDLc se asocia con mayor inhibición de la progresión de la placa y, por lo tanto, es razonable utilizar el potencial máximo tolerado de reducción del LDLc para detener la progresión de la aterosclerosis. Los resultados clínicos respaldan aún más el beneficio del tratamiento con ezetimibe y estatinas. La incidencia de eventos cardiovasculares, rehospitalización por síndrome coronario agudo y un nuevo procedimiento de revascularización es menor en sujetos tratados con ezetimibe y estatinas que con monoterapia con estas últimas. Estos beneficios clínicos se observaron tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales.

La adición de ezetimibe es más segura y tolerable que el aumento de la dosis de estatinas, lo que apoya la intensificación del tratamiento hipolipemiante sin aumentar el riesgo de eventos adversos relacionados con las estatinas o de interrupciones por eventos adversos. Se ha observado que agregar ezetimibe al tratamiento existente no aumenta la tasa de eventos adversos relacionados con el fármaco (no influye en la aparición de cálculos biliares) y que el tratamiento combinado con ezetimibe y estatinas causa menos eventos adversos que el aumento de la dosis de estatinas. Los adultos mayores parecen tolerar bien la combinación de ezetimibe y estatinas. Además, es importante destacar que la adición de ezetimibe a la monoterapia con estatinas puede tener beneficios de tolerabilidad sobre la subtitulación de la dosis de estatinas. En la intolerancia muscular a las estatinas, se recomienda un

enfoque paso a paso para evitar la interrupción de estos fármacos y determinar la intensidad máxima tolerada de las estatinas. En estos casos, la combinación con ezetimibe puede compensar la pérdida de eficacia debido a la reducción de la intensidad de las estatinas.

## Barreras para el control del LDLc: inercia clínica, adhesión terapéutica y persistencia

La exposición adecuada al tratamiento hipolipemiente, que es producto de la intensidad del tratamiento y la adhesión al tratamiento, es fundamental para controlar los niveles de LDLc y alcanzar los objetivos lipídicos. Los factores relacionados con la exposición adecuada al tratamiento son la inercia terapéutica, la adhesión terapéutica y la persistencia. La disposición del médico para cambiar el tratamiento es un factor significativo en la probabilidad de que los pacientes logren el control de los valores de LDLc. La inercia terapéutica, que se define como la falta de modificación en el tratamiento a pesar de que no se cumplen los objetivos previstos, es frecuente y alcanza hasta al 43% de los casos. La carga del comprimido es un determinante de la voluntad de los médicos para intensificar el tratamiento. Se ha demostrado que la inercia terapéutica se correlaciona con resultados clínicos negativos y que aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares entre pacientes con dislipidemia. La adhesión terapéutica y la persistencia indican qué tan bien el paciente sigue el régimen prescrito y, al igual que la inercia terapéutica, están influenciadas por la carga del comprimido. Diversos estudios indican que los sujetos tratados con hipolipemiantes suelen presentar mala adhesión terapéutica. Esto aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y de muerte. Tanto la intensidad subóptima del tratamiento hipolipemiente como la mala adhesión terapéutica tienen un impacto negativo significativo en los resultados clínicos. Se ha demostrado que aumentar la intensidad del tratamiento y la adhesión terapéutica reduce entre 10% y 15% el riesgo de muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular isquémico, insuficiencia cardíaca o revascularización.

## Beneficios e inconvenientes potenciales de las combinaciones de un comprimido único

Una manera de agregar ezetimibe al tratamiento con estatinas existente, sin aumentar la carga del comprimido o la complejidad del tratamiento, es prescribir combinaciones de un comprimido único en lugar de asociaciones libres de múltiples comprimidos. Se ha confirmado la bioequivalencia de las combinaciones de comprimido único y las asociaciones multicomprimido de ezetimibe/rosuvastatina y ezetimibe/simvastatina. Existen estudios que indican que el uso de combinaciones de comprimido único se asocia con tasas más altas de adhesión terapéutica y mayor porcentaje de pacientes que alcanzan niveles objetivos de LDLc, en comparación con el uso de múltiples comprimidos. En lo referido a la elección de la combinación de comprimido único, un ensayo informó que más pacientes alcanzaron el objetivo de LDLc después de 6 semanas de tratamiento con una combinación de comprimido único con ezetimibe 10 mg/rosuvastatina 20 mg que con ezetimibe 10 mg/simvastatina 40 mg o con ezetimibe 10 mg/simvastatina 80 mg, y significativamente más pacientes estaban en el objetivo de LDLc con ezetimibe 10 mg/rosuvastatina 10 mg que con ezetimibe 10 mg/simvastatina 40 mg. Entre los inconvenientes de las combinaciones de comprimido único se encuentran la dificultad para determinar el agente responsable de los efectos secundarios en caso de que los hubiere, y la complejidad a la hora de cambiar la dosis de estatinas. Además, en caso de intolerancia a las estatinas, algunos pacientes pueden verse tentados a interrumpir tanto esos agentes como el ezetimibe. Otros tipos de combinaciones de comprimido único para la prevención cardiovascular son la de estatina y fenofibrato para pacientes que necesitan reducir tanto el LDLc como los triglicéridos, o la de ezetimibe y ácido bempedoico para individuos totalmente intolerantes a las estatinas.

## Conclusión

La prescripción de combinaciones de comprimido único en lugar de asociaciones libres de múltiples comprimidos es un enfoque para agregar ezetimibe al tratamiento con estatinas existente, que permite apoyar la intensificación del abordaje hipolipemiente y alcanzar los objetivos de lípidos sin aumentar la carga del comprimido o la complejidad de la terapia. Esta estrategia merece mayor respaldo por parte de las guías y mejor implementación en la práctica clínica.

# COMBINACIÓN HIPOLIPEMIANTE EN UN SOLO COMPRIMIDO, UNA REALIDAD NECESARIA



**Dr. Pablo Corral**

Docente, Cátedra Farmacología, Facultad de Medicina,  
Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina  
Presidente Sociedad Argentina de Lípidos (SAL)

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es la causa número uno de morbimortalidad a nivel mundial; por otro lado, la relación causal entre los niveles elevados de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y dicha enfermedad ha sido ampliamente demostrada por múltiples líneas de evidencia científica, y es hoy uno de los factores de riesgo centrales a la hora de prevenir y tratar el fenómeno de aterosclerosis.

La evolución de la terapia hipolipemiante ha puesto en evidencia, desde los primeros estudios con estatinas, la necesidad de alcanzar objetivos más exigentes de LDLc. En este sentido, y siguiendo esta línea, hemos sido testigos cómo las diferentes terapias que logran disminuir el nivel de esta lipoproteína han generado un beneficio en nuestros pacientes, en términos de prevención de eventos vasculares ateroscleróticos.

Podemos agregar que no existe hoy umbral bajo por el cual no observemos beneficio cardiovascular a la hora de disminuir el LDLc, afirmando que “cuanto más bajo el nivel de LDLc, mejor”, pero también sumando que “cuanto antes” descendamos el nivel de esta lipoproteína, más beneficio obtendremos en términos de prevención y tratamiento de la aterosclerosis.

Las dislipidemias, como otros trastornos metabólicos frecuentes (hipertensión arterial [HTA], diabetes tipo 2 [DBT2]), poseen diferentes vías fisiopatológicas, lo que requiere abordar en forma combinada el desequilibrio metabólico con el fin de corregir y lograr el objetivo buscado. Actualmente, el abordaje de la HTA como el de la DBT2 contempla, en la mayoría de los casos, el tratamiento combinado, intentado utilizar y corregir diferentes vías metabólicas, para así alcanzar las metas y los objetivos propuestos.

El estudio fundamental (*pivotal*) IMPROVE-IT, refrendado luego por diferentes ensayos con la combinación de estatinas y ezetimibe, colocan a esta combinación como primera línea a la hora de alcanzar los objetivos terapéuticos de LDLc.

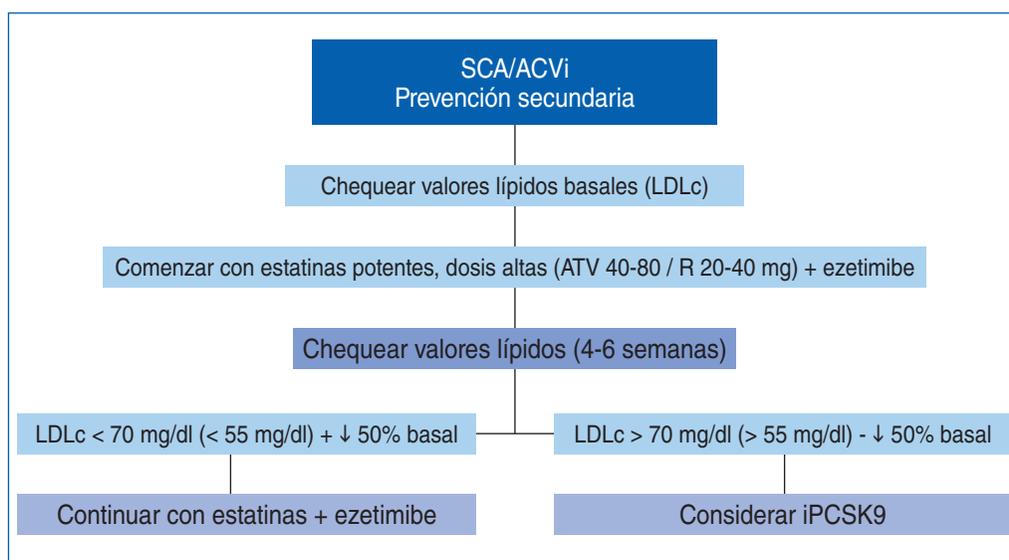
Es sabido que la utilización de una estatina de alta intensidad en alta dosis (rosuvastatina 20-40 mg/día o atorvastatina 40-80 mg/día) disminuye los niveles de LDLc en aproximadamente un 50%; la adición de ezetimibe 10 mg/día logra agregar un 18% de descenso en esta lipoproteína en promedio.

La dificultad en alcanzar las metas de LDLc tiene diferentes causas y explicaciones, destacándose como principales la inercia clínica (por parte del médico) y la falta de adhesión terapéutica (por parte del paciente). La combinación fija y en un solo comprimido de estatinas más ezetimibe logra, en gran medida, corregir estas falencias, sin perder eficacia en términos de disminución de los niveles de LDLc ni de prevención de eventos cardiovasculares.

La utilización de dosis altas de estatinas se asocia con mayor tasa de efectos adversos y de discontinuación, alcanzando con la combinación de dosis menores de estatinas junto a ezetimibe mejor tolerancia y adhesión y valores de LDLc incluso más bajos, con igual nivel de eficacia, en términos de prevención de eventos cardiovasculares ateroscleróticos.

Además, debemos mencionar la conocida “regla de los 6” de las estatinas; esta afirmación hace referencia al descenso del LDLc cuando se duplica la dosis de la estatina, logrando solo un beneficio del 6% en términos del descenso de esta lipoproteína. A su vez, es de destacar que la combinación en un solo comprimido logra mejorar la tasa de adhesión e, incluso, alcanzar niveles de LDLc más bajos cuando se lo compara con el mismo régimen terapéutico, pero en formulaciones de comprimidos separados.

Las actuales guías y recomendaciones en cuanto al manejo de las dislipidemias y el riesgo cardiovascular aterosclerótico, estipulan y establecen como esquema inicial el tratamiento escalonado, lo que ubica a las estatinas en primer lugar y, en caso de que no se llegase al objetivo buscado, adicionar ezetimibe en segundo lugar. Es de esperar, sobre la base de la nueva información disponible, que las próximas recomendaciones coloquen a la terapia combinada en el primer escalón para el control de la dislipidemia asociada con el aumento de la apolipoproteína B (apoB), puesta de manifiesto, en la mayoría de los casos, en los niveles de LDLc.



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de la dislipidemia en prevención secundaria.

ACVi, accidente cerebrovascular isquémico; ATV, atorvastatina; iPCSK9, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; R, rosuvastatina; SCA, síndrome coronario agudo.

Como conclusión, podemos afirmar que debemos poner el foco en disminuir los niveles de LDLc si queremos mejorar el pronóstico cardiovascular de nuestros pacientes; a su vez, hoy contamos con herramientas farmacológicas con alto nivel de evidencia científica (combinación en un solo comprimido de estatinas más ezetimibe), que nos permiten alcanzar objetivos terapéuticos, con mejor tolerancia y adhesión.