

Rosuvastatina/Ezetimibe frente a Rosuvastatina en Dosis Alta

En pacientes con diabetes y con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la combinación rosuvastatina en dosis moderada y ezetimibe fue no inferior que la rosuvastatina en dosis altas para descender los valores de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

Introducción y objetivos

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la dislipidemia son factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular (incluidas la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la arteriopatía periférica), con aumento de la mortalidad y reducción de la calidad de vida. Se recomienda el control estricto del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en todos los pacientes con DM2, y las estatinas constituyen la primera opción terapéutica.

En años recientes, las guías clínicas han reforzado la recomendación del control estricto de la dislipidemia en pacientes con diabetes, especialmente en aquellos con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) a 10 años. Las recomendaciones del *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) indican el uso de dosis altas de estatinas (tratamiento de alta intensidad) cuando este riesgo es mayor del 20%.

Existe preocupación entre los expertos por la efectividad y la seguridad del tratamiento de alta intensidad en pacientes asiáticos; los individuos de etnias asiáticas responden mejor a los hipolipemiantes que los individuos de etnia blanca, pero son más frecuentes los efectos colaterales y los eventos adversos.

Investigaciones recientes han mostrado que la combinación estatinas en dosis moderadas/ezetimibe puede lograr la reducción significativa de los valores lipídicos, similar a las dosis altas de estatinas y con mejor tolerabilidad. Un estudio a largo plazo en pacientes coreanos con ECVA mostró que la combinación ezetimibe/estatinas de intensidad moderada era no inferior a las estatinas en altas dosis; los criterios de valoración fueron la reducción del cLDL y la frecuencia de eventos adversos cardiovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés).

Existen, sin embargo, escasas investigaciones de comparación de estos tratamientos en pacientes con riesgo de ECVA y con diabetes. El objetivo de este estudio abierto de fase IV fue investigar la efectividad y la seguridad de un tratamiento combinado de rosuvastatina 10 mg/ezetimibe 10 mg, frente a monofarmacoterapia con rosuvastatina 20 mg, en pacientes con DM2 y riesgo de ECVA \geq 7.5%.

Pacientes y métodos

Fueron considerados candidatos para el estudio pacientes de entre 40 y 75 años, con DM2, con riesgo estimado de ECVA a 10 años \geq 7.5%, con índice de masa corporal (IMC) $<$ 35 kg/m² y con valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) entre 6% y 10%. Los criterios de exclusión fueron la presencia de DM1, insuficiencia renal o disfunción hepática, y el antecedente de haber consumido en los últimos 3 meses estatinas, tiazolidindionas o fenofibratos. El protocolo fue aprobado por un comité universitario de ética y los participantes firmaron un consentimiento informado.

El estudio abierto de fase IV, de grupos paralelos, multicéntrico y aleatorizado se llevó a cabo durante 24 meses en la República de Corea. Se incorporó un total de 106 pacientes entre 2018 y 2022. Luego de un período preparatorio de 2 semanas, los individuos fueron asignados aleatoriamente (relación 1:1) para recibir rosuvastatina 20 mg/día (grupo R) o rosuvastatina 10 mg/ezetimibe 10 mg una vez por día (grupo R/E). Los grupos fueron estratificados por el valor de HbA_{1c} ($<$ 9% y \geq 9%).

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de variación en los valores de cLDL después de 24 semanas de tratamiento. La hipótesis de los investigadores fue que la combinación rosuvastatina/ezetimibe era no inferior a la rosuvastatina en dosis alta. El criterio de valoración secundario fue la proporción de pacientes que lograban las metas lipídicas prefijadas, sin abandono del tratamiento por eventos adversos; las metas se definieron como cLDL $<$ 70 mg/dl, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (colesterol no HDL) $<$ 100 mg/dl y apolipoproteína B $<$ 80 mg/dl.

Los criterios de valoración de seguridad incluyeron eventos adversos durante el tratamiento, reacciones adversas a los fármacos y eventos adversos graves. Durante el desarrollo del protocolo se efectuaron electrocardiogramas (ECG) y estudios de laboratorio de control.

Los datos categóricos se presentaron como frecuencias y porcentajes; los datos continuos se presentaron con estadísticas descriptivas (número, media, desviación estándar, mediana, mínimos y máximos). Las pruebas para establecer el nivel de significación de las

diferencias entre grupos fueron bilaterales, con un valor de discriminación de $p < 0.05$. Se utilizó la prueba de ANCOVA y el método de los mínimos cuadrados (media \pm error estándar) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las tasas de eventos adversos se compararon con la prueba de chi al cuadrado o con la prueba exacta de Fisher.

Resultados

Noventa y cuatro pacientes completaron el estudio. Las características basales clínicas y demográficas fueron similares en los 2 grupos. La edad promedio fue 61 años; la proporción de hombres fue 72.5% en el grupo R y 58.3% en el grupo R/E. El IMC fue 25 kg/m² (media), el promedio de duración de la diabetes fue 102.6 meses en el grupo R y 117 meses en el grupo R/E. La HbA_{1c} fue 7.39% y 7.38%, y el cLDL 114.34 mg/dl y 121.04 mg/dl en los grupos R y R/E, respectivamente.

Ambos tratamientos redujeron el cLDL basal en el análisis por protocolo (grupo R: $-55.44\% \pm 6.85\%$; grupo R/E: $-63.90\% \pm 6.89\%$, $p < 0.0001$). El tratamiento R/E fue superior al tratamiento R en el porcentaje de cambio del cLDL con relación al valor basal. En el análisis completo, ambos grupos mostraron reducción significativa del cLDL, sin diferencia significativa entre ellos.

Una mayor proporción del grupo R/E logró las metas lipídicas en la semana 24 (grupo R/E: 85.36%; grupo R: 62.22%, $p = 0.015$). En el análisis por protocolo, la diferencia de medias de mínimos cuadrados mostró una diferencia significativa a favor del grupo R/E para la reducción del cLDL. En el análisis completo, las diferencias no fueron significativas. No hubo diferencias entre los grupos en el número de eventos adversos informados.

Discusión y conclusiones

Los resultados de este estudio mostraron que la combinación de dosis moderadas de rosuvastatina con eze-

timibe fue comparable, y aun superior, a la rosuvastatina en dosis alta para disminuir el cLDL en individuos con DM2 y alto riesgo de ECVA. El tratamiento combinado dio por resultado mayor porcentaje de pacientes que lograron las metas lipídicas y mayor reducción del cLDL. La combinación rosuvastatina/ezetimibe fue segura, sin aumento de efectos adversos tales como hepatotoxicidad y miopatía.

Estudios previos habían ya comprobado la no inferioridad de la combinación rosuvastatina/ezetimibe frente a la monofarmacoterapia con rosuvastatina en dosis altas. La novedad de esta investigación radica en que se llevó a cabo sobre pacientes con DM2. Los autores observaron también una disminución en la resistencia a la insulina en el grupo de rosuvastatina/ezetimibe, lo cual se contrapone a ciertos temores surgidos de la investigación con respecto a que las estatinas podían asociarse con intolerancia a la glucosa y aparición de DM2. Se especula que el ezetimibe podría ofrecer mecanismos de protección para la resistencia a la insulina.

Los autores mencionan entre las fortalezas del estudio el hecho de que todos los pacientes tenían DM2, y que se investigaron parámetros relacionados con el control glucémico. No obstante, reconocen también algunas limitaciones: (i) el tamaño muestral fue pequeño y la población fue exclusivamente de origen coreano, lo que limita la generalizabilidad de los resultados; (ii) el estudio no analizó la frecuencia de MACE, por lo que no pueden sacarse conclusiones sobre los beneficios cardiovasculares comparativos de los 2 tratamientos; (iii) el tiempo total del estudio no fue lo suficientemente prolongado para investigar algunos resultados a largo plazo.

En conclusión, en pacientes con DM2 y riesgo aumentado de ECVA, la combinación rosuvastatina en dosis moderada y ezetimibe fue no inferior (e incluso fue superior) a la rosuvastatina en dosis altas como hipolipemiante.

Título: The Efficacy and Safety of Moderate-Intensity Rosuvastatin with Ezetimibe versus High-Intensity Rosuvastatin in High Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Multicenter, Open, Parallel, Phase 4 Study

Autores: Moon J, Park I, Won K y colaboradores

Fuente: Diabetes & Metabolism Journal 47(6):818-825, Nov 2023

Eficacia de rosuvastatina combinada con ezetimibe en pacientes con alto riesgo cardiovascular



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

La población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye un grupo en el que más del 90% de los casos se consideran de alto o muy alto riesgo cardiovascular. Es notable el hecho de que este grupo de pacientes tendrían un fenómeno relacionado con la hiperabsorción de colesterol intestinal, destacando el papel de la inhibición por parte del ezetimibe, que actúa sobre la enzima NPC1L1. Diferentes estudios y análisis de subgrupos en la población diabética resaltan el mayor impacto, en relación

con la eficacia, en la reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

En el artículo de Moon J, Park I, Won K y colaboradores, los autores investigaron y resaltaron la efectividad y seguridad de combinar rosuvastatina de intensidad moderada con ezetimibe, en comparación con rosuvastatina de alta intensidad sola, en pacientes con DM2 con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA).

El trabajo fue un ensayo de fase IV, aleatorizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos, que involucró a pacientes con DM2 con un riesgo estimado de ECVA a 10 años del 7.5% o más. El objetivo principal fue determinar si la terapia combinada de rosuvastatina 10 mg/ezetimibe 10 mg era no inferior a rosuvastatina 20 mg, en términos de la reducción de los niveles de cLDL, después de 24 semanas de tratamiento. Los objetivos secundarios incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron objetivos

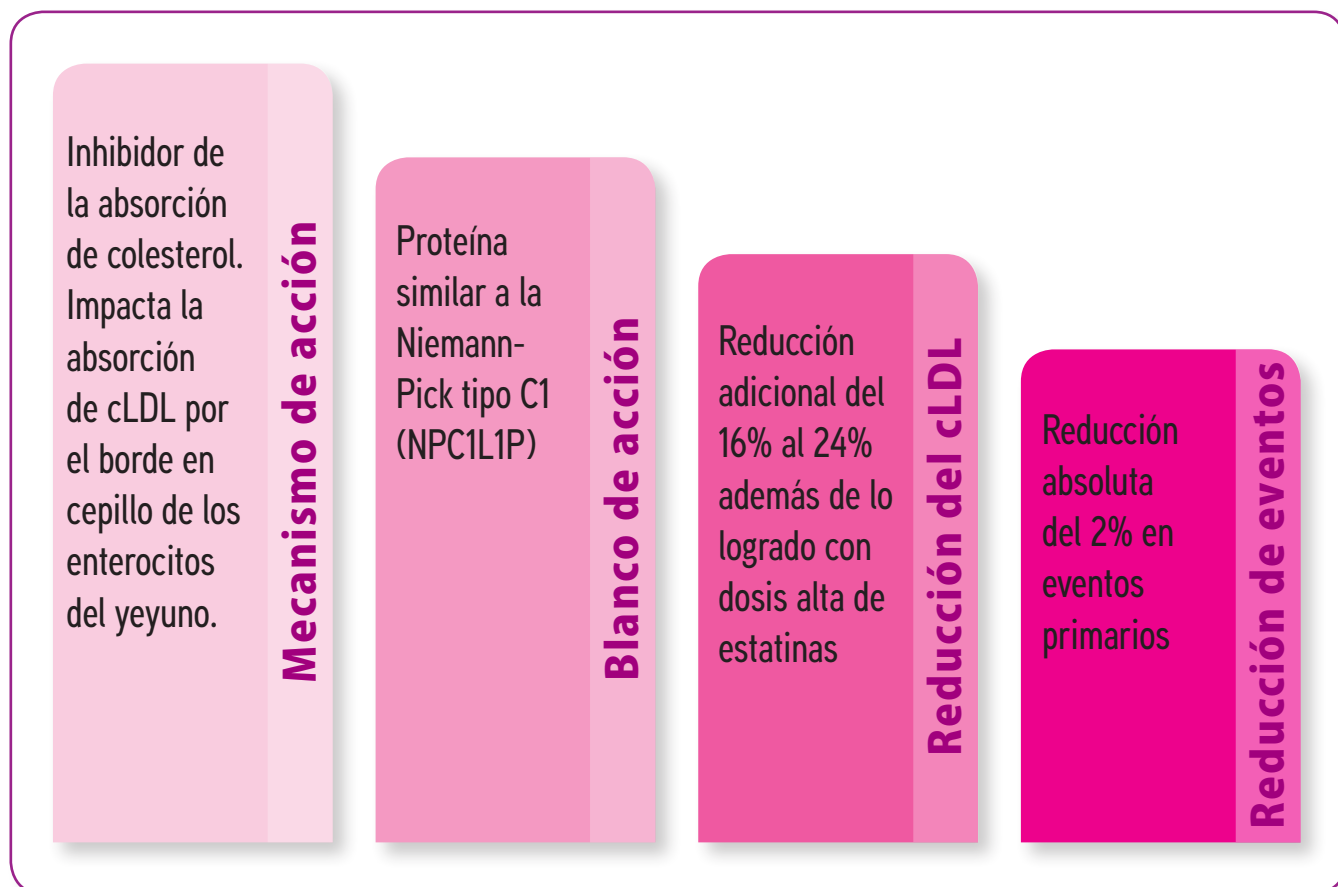


Figura 1. Características destacadas del ezetimibe.

cLDL, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad

Adaptado de: Pradhan et al. Ezetimibe and improving cardiovascular outcomes: current evidence and perspectives. *Cardiology Research and Practice* 9815016, 2020.

lipídicos completos y cambios en parámetros metabólicos. Los resultados mostraron que ambos grupos de tratamiento experimentaron reducciones significativas en los niveles de LDL desde el inicio, después de 24 semanas. Sin embargo, se encontró que la terapia combinada de rosuvastatina 10 mg/ezetimibe 10 mg era superior a la monoterapia de rosuvastatina de alta intensidad, en términos de reducción del cLDL.

Además, una proporción mayor de pacientes en el grupo de terapia combinada alcanzaron objetivos lipídicos completos, en comparación con el grupo de monoterapia. Curiosamente, la terapia combinada también condujo a una mejora en la evaluación del modelo de la homeostasia de función de las células β (HOMA- β), lo que indica posibles beneficios para la secreción de insulina, lo cual no se observó en el grupo de monoterapia.

El análisis de seguridad reveló que ambos regímenes de tratamiento fueron bien tolerados, sin diferencias signi-

ficativas en cuanto a eventos adversos entre los dos grupos. El estudio concluye que, en los pacientes con DM2 con alto riesgo de ECVA, la combinación de rosuvastatina de intensidad moderada y ezetimibe no solo no es inferior, sino también superior, a la monoterapia con rosuvastatina de alta intensidad, en la mejora de la dislipidemia. Los hallazgos sugieren que la terapia combinada puede ofrecer beneficios adicionales para los pacientes con diabetes, especialmente en cuanto a alcanzar objetivos lipídicos y, potencialmente, mejorar la secreción de insulina, mientras mantiene una seguridad comparable a la terapia con estatinas de alta intensidad.

Como conclusión, la evidencia aportada por este estudio destaca la utilidad de la terapia combinada con ezetimibe y rosuvastatina en dosis moderada, en la población de alto o muy alto riesgo cardiovascular, como lo es aquella representada por pacientes diabéticos.