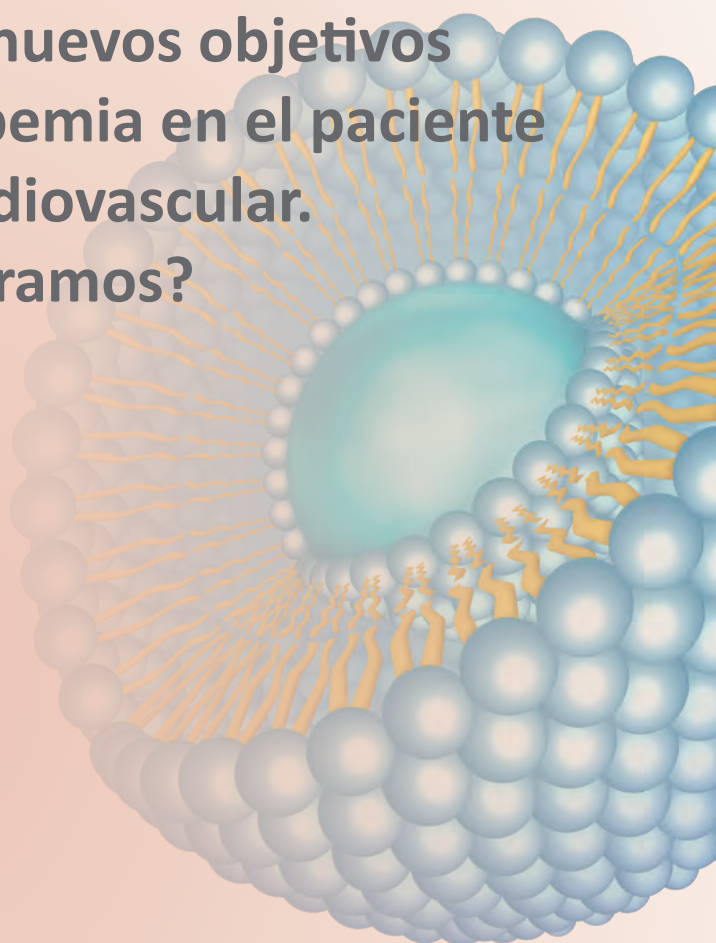
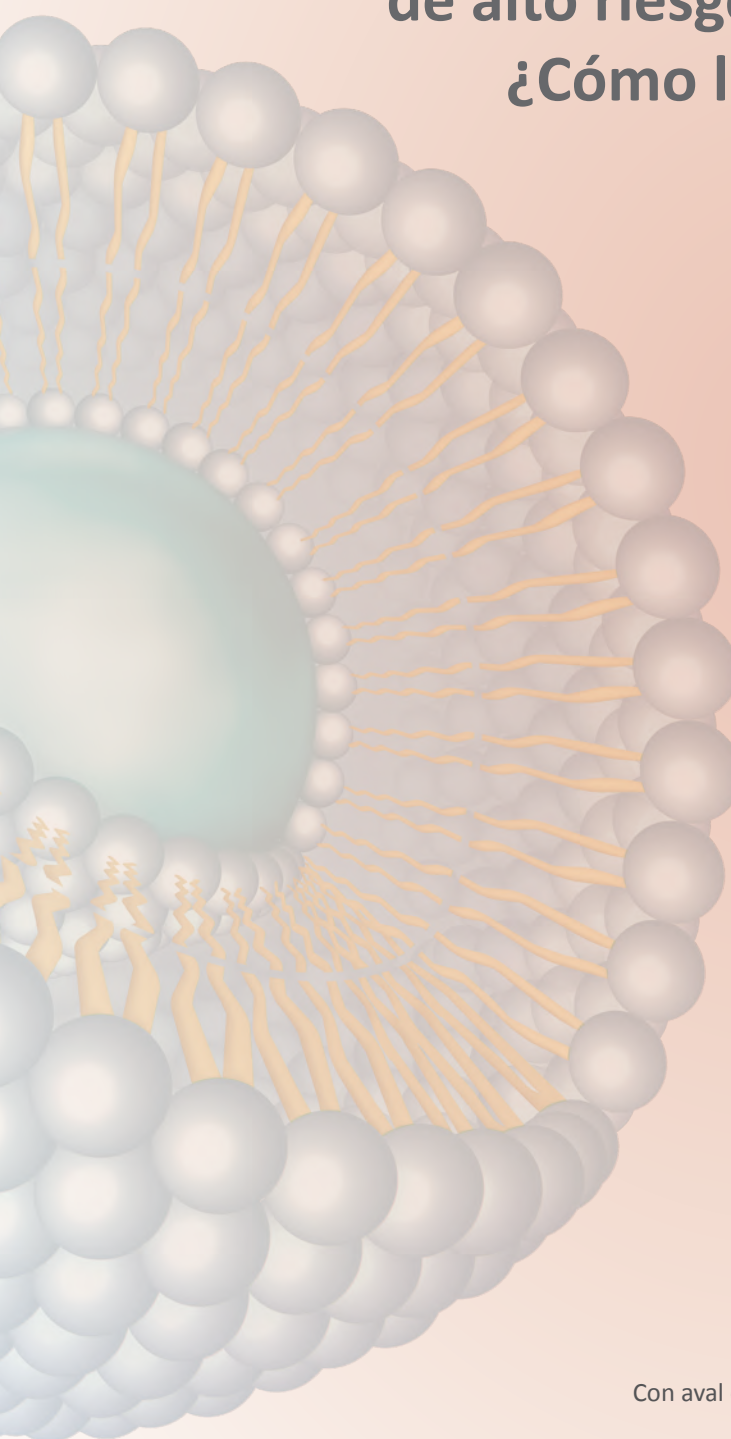


UPDATE EN DISLIPEMIA

Monografía:

La consecución de los nuevos objetivos de tratamiento de la dislipemia en el paciente de alto riesgo cardiovascular.
¿Cómo lo logramos?



Agustín Blanco Echevarría

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis,
Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Con aval de: **sea**
Sociedad Española
de Arteriosclerosis



INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es consecuencia del depósito subendotelial del colesterol y más concretamente del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y de las partículas ricas en ApoB que inician y propician el desarrollo de la lesión¹.

Existe una amplia evidencia científica respecto al factor causal del c-LDL en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica^{2,3}. Los estudios de aleatorización mendeliana han mostrado que las mutaciones en genes que regulan el metabolismo del colesterol (*NPCL1*, *HMGCoAr*, *LDLr* y *PCSK9*) y que derivan en una menor concentración plasmática de c-LDL, se asocian a menor incidencia de enfermedades cardiovasculares, siendo dicha disminución proporcional al descenso de c-LDL que determinan^{4,5}.

Las guías de práctica clínica más recientemente publicadas establecen como principal objetivo de tratamiento al c-LDL. En función del riesgo cardiovascular se han establecido unos objetivos de tratamiento para el c-LDL, siendo actualmente los niveles deseables a alcanzar por debajo de 55 mg/dl (1,4 mmol/L) o una reducción de al menos un 50% de los niveles basales de c-LDL para los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular⁶.

Sin embargo, en la práctica clínica habitual, a pesar de disponer de un arsenal terapéutico lo suficientemente potente para poder alcanzar esas cifras de c-LDL, estamos muy lejos de lograr este objetivo en los pacien-

tes de muy alto riesgo cardiovascular, como se ha visto recientemente en diversos estudios observacionales europeos recientemente publicados^{7,8}. Uno de los problemas evidenciados es que solo con estatinas es difícil que alcancemos en la práctica clínica habitual los objetivos propuestos por las guías de práctica clínica. Debemos utilizar terapia hipolipemiente combinada para poder lograrlo. Las causas son diversas, como la falta de adherencia a un tratamiento crónico por parte de los pacientes, intolerancia a los fármacos prescritos, inercia terapéutica, etc⁹.

Como se ha demostrado en los extensos metanálisis realizados por el grupo del CTTC (*Cholesterol Treatment Trialist Collaboration*), lo que determina la reducción del riesgo cardiovascular es la disminución del c-LDL y por cada mmol/L de reducción del c-LDL se reduce el riesgo un 22%¹⁰.

Hasta hace poco la evidencia era sólida únicamente con las estatinas, pero tras la publicación de los estudios IMPROVE-IT¹¹, Fourier¹² y Odissey outcomes¹³ se demostró que independientemente del tratamiento hipolipemiente utilizado, lo que disminuye el riesgo cardiovascular es la reducción del c-LDL.

Por tanto, planificar el tratamiento y utilizar todo el arsenal terapéutico disponible en terapia combinada para evitar efectos adversos graves y conseguir reducciones significativas del c-LDL que nos acerquen al objetivo será uno de los aspectos fundamentales que abordemos en el presente capítulo.



Producción, diseño y edición:

Medical Media, scp
www.farmacosalud.com
C/ Salut 20. 08960, Sant Just Desvern (Barcelona)
info@farmacosalud.es

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares y autores, salvo la excepción prevista por la ley.

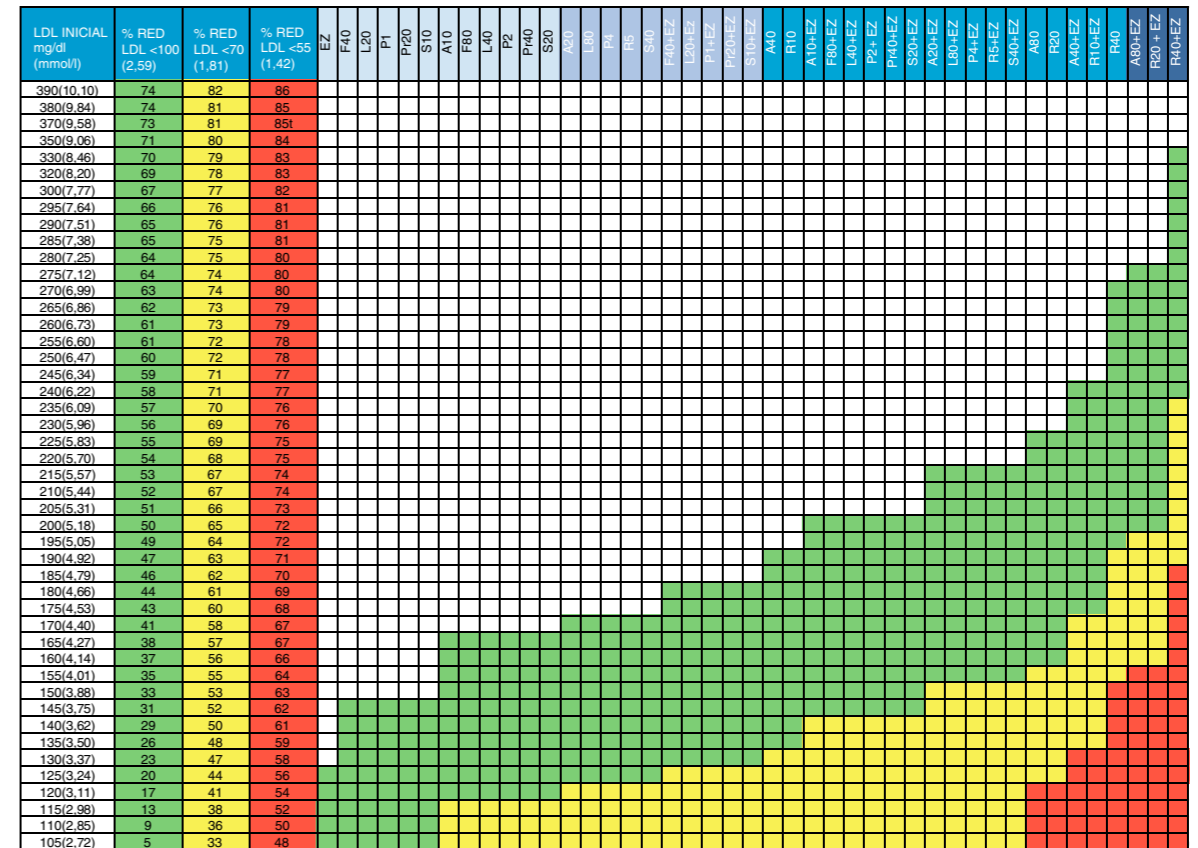
PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Cuando nos enfrentamos a un paciente de muy alto riesgo cardiovascular e iniciamos tratamiento hipolipemiante para poder llegar al objetivo de c-LDL propuesto por las guías, deberemos personalizar el tratamiento en función de la edad, comorbilidad, tratamientos previos y niveles basales de c-LDL. En muchas ocasiones, no es fácil conocer los niveles basales de c-LDL ya que muchos de los pacientes están ya con estatinas. Planificar el tratamiento significa saber qué porcentaje de reducción de c-LDL precisa este paciente concreto para llegar al objetivo de c-LDL y qué tratamiento se propone en función de la potencia de las estatinas, del tratamiento previo y de las comorbilidades e intolerancias previas del paciente. Un aspecto importante es saber la potencia de las estatinas en cuanto a reducción del c-LDL. Lo podemos consultar en la **Tabla 1**.

Otro aspecto importante es conocer que duplicar la dosis de la estatina apenas incrementa la reducción del c-LDL en un 6% aproximadamente. Por tanto, aumentar la dosis de estatina, sobre todo cuando manejamos dosis altas, apenas conseguirá beneficios y sí que podría incrementar o favorecer la aparición de efectos adversos¹⁴.

A la hora de planificar el tratamiento hipolipemiante podría ser muy útil la utilización de las denominadas "tablas de planificación terapéutica" implementadas por Lluís Masana y Nuria Plana¹⁵. Se trata de una herramienta sencilla que ayuda a planificar la terapia hipolipemiante más apropiada para el paciente, dependiendo del porcentaje de reducción de los niveles de c-LDL que precise para llegar a objetivos (**Figura 1**).

FIGURA 1. Planificación terapéutica en el tratamiento de la hipercolesterolemia.



Columna 1: valor de c-LDL inicial del paciente a tratar. Columnas 2, 3 y 4: porcentaje de c-LDL que debe reducirse para alcanzar los objetivos terapéuticos. Columna 2 (verde): en pacientes con riesgo cardiovascular global alto (c-LDL < 100 mg/dL). Columna 3 (amarillo): en pacientes en prevención secundaria o riesgo cardiovascular global muy alto (c-LDL < 70 mg/dL). Columna 4 (rojo): en pacientes con riesgo extremadamente elevado (c-LDL < 55 mg/dL). Columnas 5 a 47: fármacos o combinación de fármacos (estatinas + ezetimiba) que permitirán la reducción de c-LDL necesaria para alcanzar los objetivos terapéuticos. En verde: para riesgo cardiovascular global alto (c-LDL < 100 mg/dL). En amarillo: prevención secundaria o riesgo cardiovascular global muy alto (c-LDL < 70 mg/dL). En rojo: para riesgo cardiovascular extremadamente elevado (c-LDL < 55 mg/dL).

A: atorvastatina; EZ: ezetimiba; F: fluvastatina; L: lovastatina; LDL: colesterol LDL; P: pitavastatina; Pr: pravastatina; R: rosuvastatina; S: simvastatina; %RED: % reducción. El número junto a la letra indica la dosis, por ejemplo, A20 es atorvastatina 20 mg. La dosis de ezetimiba es siempre 10 mg/día.

TABLA 1. Clasificación de las estatinas en función de su potencia en la reducción del c-LDL.

| Estatina | 20-25% | 26-30% | 31-35% | 36-40% | 41-50% | 51-55% | 56-60% |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
| Pravastatina* | 10 mg | 20 mg | 40 mg | | | | |
| Fluvastatina | 20 mg | 40 mg | 80 mg | | | | |
| Lovastatina | 10 mg | 20 mg | 40 mg | 80 mg | | | |
| Simvastatina | | 10 mg | 20 mg | 40 mg | | | |
| Pitavastatina | | | 1 mg | 2 mg | 4 mg | | |
| Atorvastatina* | | | 10 mg | 20 mg | 40 mg | 80 mg | |
| Rosuvastatina | | | | 5 mg | 10 mg | 20 mg | 40 mg** |

Modificado de Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13ª ed.

*Estatinas hidrosolubles.

** Dosis no comercializada en España.

DISMINUCIÓN DEL c-LDL

Como se ha comentado anteriormente, las estatinas siguen siendo la piedra angular del tratamiento hipolipemiante. Por tanto, conocer su potencia, sus interacciones y sus efectos adversos más frecuentes nos ayudará a planificar el tratamiento.

Con la publicación de los ensayos clínicos PROVE-IT¹⁶ y TNT¹⁷ se constató que la mayor disminución de los niveles de c-LDL con estatinas más potentes o con dosis más elevadas conllevaba una mayor reducción del riesgo cardiovascular. En la **Figura 2** se muestran los estudios que confirman que tratamientos más potentes que producen reducciones más acusadas del c-LDL consiguen beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares¹⁸. A pesar de ello, los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular continúan presentando nuevos eventos, por lo que además de los otros factores de riesgo cardiovascular, se acuñó el término de riesgo residual lipídico.

Con el tratamiento hipolipemiante combinado y sobre todo con el advenimiento de los inhibidores de la PCSK9 se han conseguido reducciones de c-LDL nun-

ca antes vistas, con cifras inferiores a 10 mg/dL y sin haberse objetivado efectos adversos importantes¹⁹ y sí mayor reducción del riesgo cardiovascular²⁰, lo que confirma la teoría lipídica y el efecto causal del c-LDL.

TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE DE ALTA INTENSIDAD

Las guías clínicas de dislipemias de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) publicadas en el año 2013 acuñaron por primera vez el concepto de "tratamiento con estatinas de alta intensidad", término que han mantenido en las últimas guías publicadas del año 2019²¹. Esta visión pragmática del tratamiento permite tratar a pacientes de muy alto riesgo cardiovascular con estatinas de alta potencia o de alta intensidad de una manera rápida y sencilla por parte de todos los médicos que atienden a estos pacientes, pero traslada el objetivo real del tratamiento hipolipemiante, que es la disminución del c-LDL hasta un objetivo concreto por la prescripción de estatinas. Por tanto, se obvia el mensaje final de la consecución de los objetivos de tratamiento en estos pacientes. Parece más razonable y más realista, el término de "tratamiento hipolipemiante de alta intensidad", propuesto por Masana et al²².

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE

La reducción del c-LDL con el tratamiento hipolipemiante presenta una variación interindividual importante debido a factores genéticos y ambientales como la dieta, el ejercicio físico, la adherencia y la comorbilidad, entre otros. Por tanto, los porcentajes de reducción del c-LDL por cada grupo de tratamiento farmacológico son aproximados, teóricos. Así como se ha comentado más arriba, las estatinas reducen el c-LDL hasta aproximadamente un 50% las de alta intensidad, la ezetimiba un 20% y los iPCSK9 un 60%. El ácido bempedoico, que todavía no está comercializado en España, un 18-20%.

Conociendo el porcentaje teórico aproximado con el que debemos reducir el nivel de c-LDL al que debemos llegar en un paciente concreto, iniciaremos el tratamiento hipolipemiante. En la mayoría de los casos deberemos utilizar un tratamiento combinado con estatinas y ezetimiba inicialmente y añadir en un segundo paso un inhibidor de la PCSK9. En la **Figura 3** podemos ver los porcentajes teóricos de disminución del c-LDL con las distintas combinaciones farmacológicas.

Como vemos en la **figura 3**, podemos conseguir con tratamiento oral combinado (estatina de alta intensi-

dad más ezetimiba) una disminución del c-LDL de aproximadamente un 65% o 60% con la administración de un inhibidor de PCSK9. Además, la combinación de estatina de moderada intensidad con ezetimiba es más eficiente que una estatina de alta intensidad en monoterapia. Si utilizamos en combinación una estatina de alta potencia con ezetimiba y un inhibidor de la PCSK9 conseguiremos una reducción teórica del c-LDL de hasta un 84%, cifra que solo sería un 2% menor si utilizáramos una estatina de moderada intensidad²³.

La rosuvastatina es la estatina más potente disponible en la actualidad. Es la estatina con mayores resultados en la disminución de los niveles de c-LDL comparada con otras estatinas y con un perfil de tolerabilidad comparable²³⁻²⁵. El posicionamiento de la combinación de dosis fijas de rosuvastatina/ezetimiba dentro del arsenal terapéutico es muy elevada ya que puede ser el último escalón terapéutico previo a la utilización de los inhibidores de la PCSK9.

La rosuvastatina es un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa, es una estatina hidrófila y hepatoselectiva que reduce el c-LDL en un 46-55% y los niveles de triglicéridos (TG) en un 15-31% y aumenta el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) en un

FIGURA 2. Metanálisis de estudios que muestran la superioridad de los tratamientos hipolipemiantes intensivos frente a los tratamientos de menor potencia.

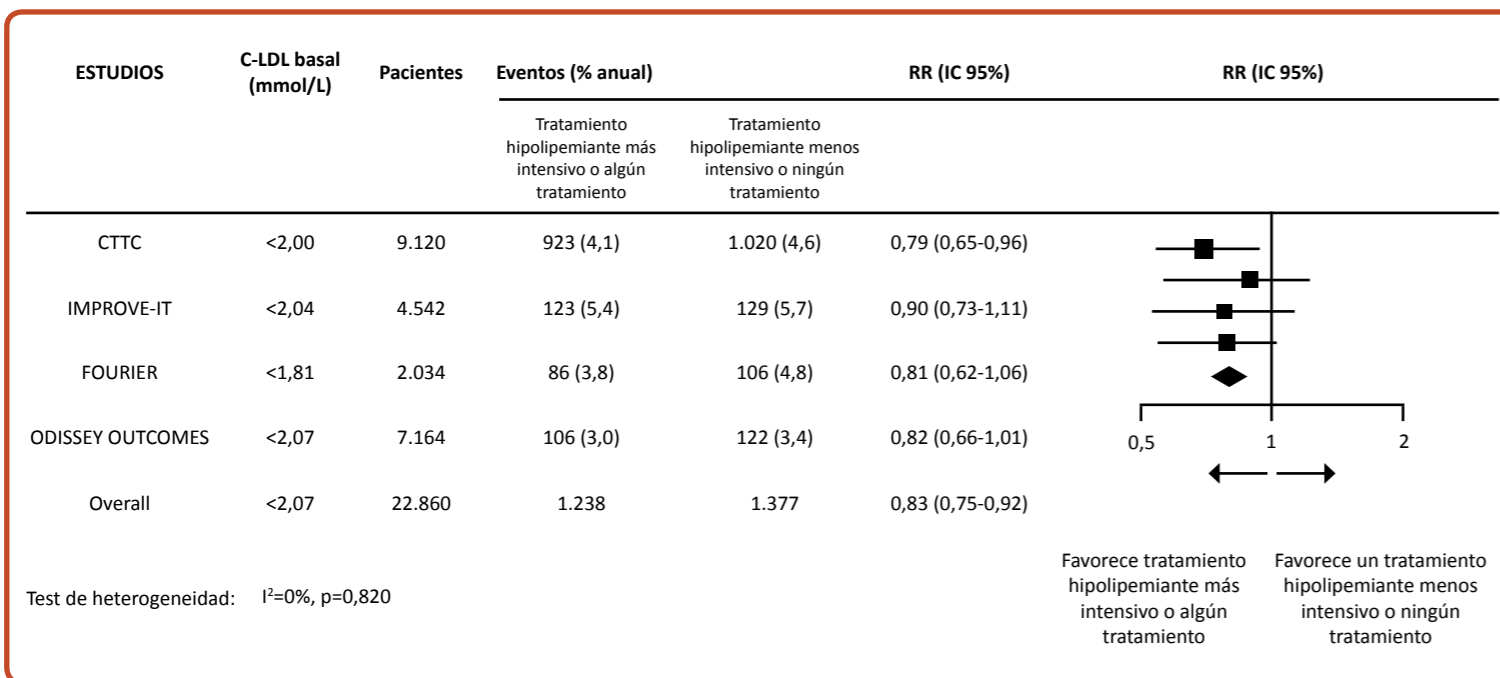
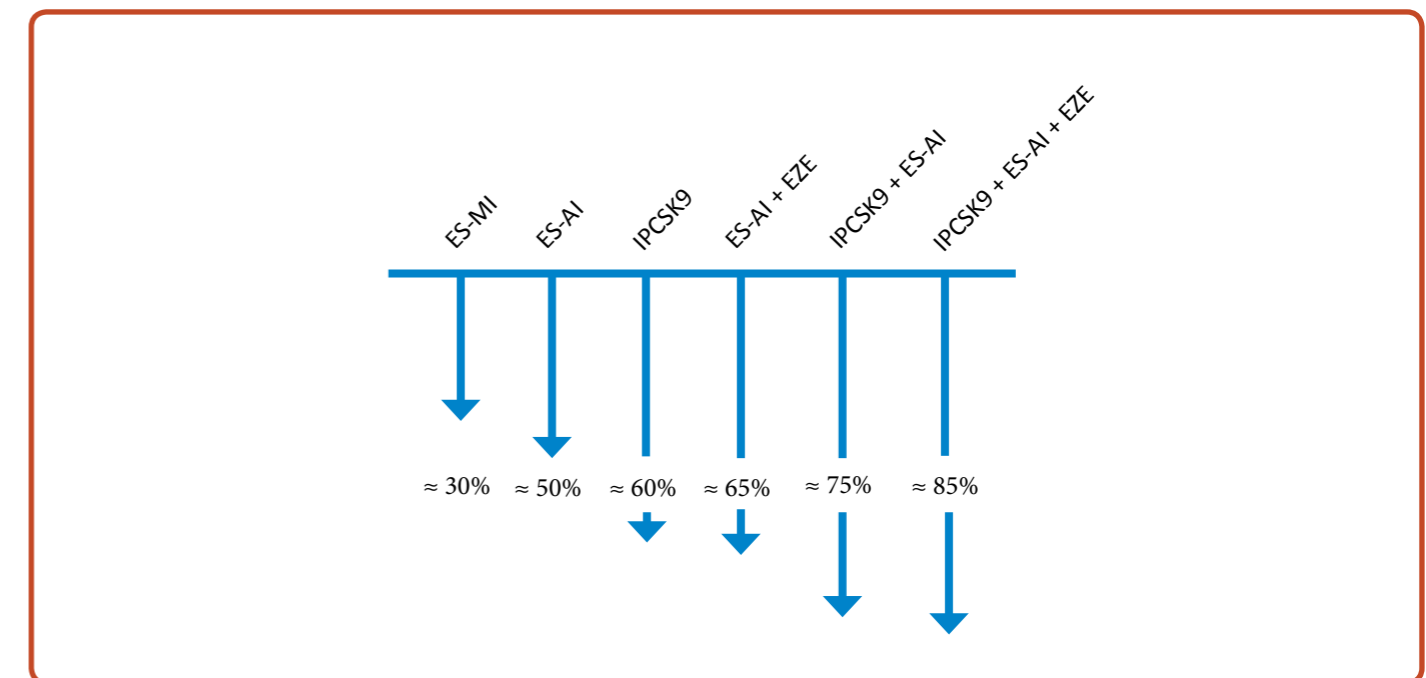


FIGURA 3. Reducción media de c-LDL por tratamiento.



Adaptado de Mach et al⁶.

ES-MI: estatina de intensidad moderada; ES-AI: estatina de alta intensidad; EZE: ezetimiba. IPCSK9: inhibidor de la proproteína subtilisina kexina tipo 9.

6,1%²⁴⁻²⁶. Varios estudios han demostrado los efectos aditivos de la combinación de estatinas con ezetimiba.

Respecto a la combinación de rosuvastatina con ezetimiba, disponemos de los ensayos *Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia* (IROSETTE)²⁷ que compararon varias dosis de la combinación de rosuvastatina/ezetimiba (5/10 mg, 10/10 mg, 20/10 mg) y rosuvastatina en monoterapia (5, 10, 20 mg) en 396 pacientes con intolerancia o insuficiencia de estatinas.

La disminución del c-LDL medio desde el inicio para el grupo de rosuvastatina/ezetimiba fue del 57% y del 44% para el grupo de rosuvastatina ($p < 0,05$), mientras que el 92% del grupo de combinación y el 80% del grupo de rosuvastatina alcanzaron el nivel de c-LDL objetivo después de 8 semanas de tratamiento. La seguridad y tolerabilidad de ezetimiba/rosuvastatina fueron similares con rosuvastatina en monoterapia.

El estudio multicéntrico aleatorizado de rosuvastatina y ezetimiba (MRS-ROZE)²⁸ examinó la eficacia de la combinación de rosuvastatina/ezetimiba (5, 10 o 20 mg/día) y 10 mg/día de rosuvastatina sola en 407 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 8 semanas. La combinación fija de rosuvastatina/ezetimiba proporcionó una disminución del c-LDL significativamente mayor, de un 56-63% respecto a la rosuvastatina en monoterapia.

En conclusión, la combinación fija de rosuvastatina/ezetimiba es una opción terapéutica potente, segura y eficaz, con escasas interacciones farmacológicas y baja tasa de eventos adversos, por lo que debiera ocupar dentro del arsenal terapéutico el último escalón previo a la utilización de tratamiento parenteral.

Tomando en consideración todos estos aspectos, resumimos:

- La combinación estatina de moderada intensidad + ezetimiba es más eficaz que una estatina de alta intensidad en monoterapia.
- La adición de ezetimiba a una triple terapia que incluya estatina de alta intensidad añadirá muy poco a la eficacia final de reducción de c-LDL.

En un paciente de muy alto riesgo cardiovascular, podremos planificar el tratamiento hipolipemiante teórico más eficaz, evitando pérdidas de tiempo en la consecución de los objetivos de c-LDL.

ESTRATEGIAS DE UTILIZACIÓN DE TERAPIA COMBINADA HIPOLIPEMIANTE

Las guías de práctica clínica recomiendan iniciar tratamiento con una estatina de alta intensidad en monoterapia, a la dosis máxima tolerada y si no se alcanzan los objetivos terapéuticos añadir otros tratamientos hipolipemiantes. Con una estatina de alta intensidad en monoterapia a dosis plenas, la reducción del c-LDL es apenas un 50%, por lo que en la mayoría de los casos no alcanzaríamos el objetivo. Teniendo en consideración todo lo anteriormente expuesto y para evitar retrasos innecesarios en la consecución de los objetivos terapéuticos, es más realista iniciar el tratamiento con una terapia hipolipemiante de alta intensidad.

Los beneficios del tratamiento combinado son varios; además de la mayor reducción del c-LDL, se está actuando fisiopatológicamente sobre varias vías a la vez: en el tratamiento oral, inhibiendo la síntesis y la absorción de colesterol y con la terapia parenteral sobre la vía de reciclaje del receptor de c-LDL. Al abordarse distintas vías fisiopatológicas, se consiguen mayores reducciones del c-LDL con menores dosis y menos efectos adversos implementando además la adherencia del paciente, ya que disponemos de terapia combinada oral en una misma pastilla o píldora.

En pacientes de muy alto riesgo cardiovascular en los que se objective hipertrigliceridemia, el objetivo de tratamiento seguirá siendo el c-LDL o mejor la ApoB si está disponible y si no el colesterol no HDL.

En cualquier caso, si a pesar del tratamiento hipolipemiante óptimo persisten cifras elevadas de triglicéridos, se podrían añadir fibratos (excepto el gemfibrozilo, por las interacciones potencialmente graves con las estatinas), especialmente en pacientes diabéticos y con niveles bajos de c-HDL, o ácidos grasos omega 3, especialmente si son a base de ácido eicosapentanoico, como se vio en el estudio REDUCE-IT²⁹.

CONCLUSIONES

- El c-LDL es factor causal de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En pacientes de muy alto riesgo cardiovascular es prioritario conseguir la mayor reducción posible de los niveles de c-LDL y cuanto antes.
- Los tratamientos más potentes que producen reducciones más acusadas del c-LDL consiguen beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares.
- La terapia hipolipemiante de alta intensidad debe reemplazar al concepto de tratamiento estatínico de alta intensidad.
- La rosuvastatina es la estatina con mayores resultados en la disminución de los niveles de c-LDL comparada con otras estatinas y con un perfil de tolerabilidad comparable.
- La combinación estatina de moderada o alta intensidad + ezetimiba es más eficaz que una estatina en monoterapia.
- El tratamiento combinado hipolipemiante consigue reducciones muy importantes del c-LDL de manera rápida, eficaz y con menores efectos adversos que el tratamiento en monoterapia con estatinas de alta intensidad.
- El tratamiento combinado hipolipemiante mejora la adherencia de los pacientes, lo que redundará en un mayor control de los pacientes con muy alto riesgo cardiovascular.
- La combinación fija de rosuvastatina/ezetimiba es una opción terapéutica potente, segura y eficaz, con escasas interacciones farmacológicas y baja tasa de eventos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

- Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, Navar AM, Pencina M, Catapano A, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2019;4(12):1287-95.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, 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(32):2459-72.
- Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, 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.
- Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2014;371:2072-82.
- Ference BA, Robinson JG, Brook RD, Catapano AL, Chapman MJ, Neff DR, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:2144-53.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, 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(1):111-88.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DAVINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
- De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC/EAS EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019;285:135-46.
- Morales C, Plana N, Arnau A, Matas L, Mauri M, Vila À, et al; en nombre del grupo de Investigadores EROMOT-XULA. Causes of failure to achieve the low density lipoprotein cholesterol therapeutic target in patients with high and very high vascular risk controlled in Lipid and Vascular Risk Units. EROMOT study. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30(1):1-9.
- 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.* 2010;376(9753):1670-81.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107.
- FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm256581.htm#relative. Acceso 10 enero 2016.
- Masana L, Plana N. Update of therapeutic planning tables oriented towards obtaining therapeutic objectives. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31(6):271-7.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1495-504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1425-35.
- Wang N, Fulcher J, Abeyuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):36-49.
- Giugliano RP, Sabatine MS, Ott BR. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377:1997.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(22):2373-84.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082-e1143.
- 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(1):161-2.
- Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. JUPITER: major implications for vascular risk assessment. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(1):133-7.
- Faergeman O, Hill L, Windler E, Wiklund O, Asmar R, Duffield E, et al. ECLIPSE Study Investigators. Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with primary hypercholesterolemia: results from the ECLIPSE study. *Cardiology.* 2008;111(4):219-28.
- Rizzo M, Berneis K, Spinaz GA, Rini GB, Kapur NK. Quantitative and qualitative effects of rosuvastatin on LDL-cholesterol: what is the clinical significance? *Int J Clin Pract.* 2009;63(3):478-85.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* trial). *Am J Cardiol.* 2003;92(2):152-60.
- Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha DHu, 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;40(2): 226-41.
- 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;34(5): 371-82.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.

Estrategia sinérgica para ayudar a más pacientes a ALCANZAR SUS OBJETIVOS

Control de objetivos con índices altos de c-LDL^{1,2}

Objetivos c-LDL <70 mg/dL: **77%** de pacientes con riesgo muy alto con **rosuvastatina 20 mg/ezetimiba 10 mg**;
Objetivos c-LDL <100 mg/dL: **93,3%** de pacientes con riesgo muy alto con **rosuvastatina 10 mg/ezetimiba 10 mg**

Reduciendo el riesgo de aparición de efectos adversos relacionados con la dosis de estatinas.³



30,72 €
PVP + IVA

Para máxima reducción de c-LDL, mayor que con cualquier estatina^{4,5}



26,54 €
PVP + IVA

Para una eficacia equivalente a estatinas con altas dosis⁶

TWICOR
Rosuvastatina/Ezetimiba
ALCANZANDO OBJETIVOS

Ficha técnica de Twicor 10

Ficha técnica de Twicor 20

Referencias

- Chiang CE, et al. Suboptimal control of lipid levels: results from 29 countries participating in the centralized Pan-Regional surveys on the undertreatment of Hypercholesterolaemia (CEPHEUS). *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:567-587.
- Ballantyne CM, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10mg vs. simvastatin 40 or 80mg plus ezetimibe 10mg in high-risk patients: Results of GRAVITY Randomized study. *Atherosclerosis* 2014;232(1):86-93.
- Harper C, Terry Jacobson T. Avoiding statin myopathy: understanding key drug interactions. *Clin Lipidol*; 2011;6:665-674.
- Jones PH, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003;92:152-60.
- Masana L, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica de la hipercolesterolemia. *Med Clin (Barc).* 2010;135:120-123.
- Karison BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(7):744-7.