

UPDATE EN DISLIPEMIA

Monografía:

Efectos lipídicos de las estatinas de alta intensidad vs. asociación estatina-ezetimiba. Aspectos diferenciales más allá del c-LDL



José T. Real
Sergio Martínez-Hervás

Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Departamento de Medicina,
Universitat de València,
INCLIVA y CIBERDEM, Valencia.





Producción, diseño y edición:

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

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

INTRODUCCIÓN

Las estatinas son potentes inhibidores de la síntesis hepática de colesterol. Su mecanismo de acción es la inhibición reversible de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa. Por este mecanismo reducen el pool intracelular de colesterol, lo que hace que se sobreexpresen el receptor de la LDL en la membrana celular. De esta forma, las LDL circulantes son captadas por el receptor, con lo que se reduce el colesterol LDL (c-LDL) plasmático entre un 20 y un 55%, dependiendo dicha reducción de la estatina elegida y de la dosis utilizada (Tabla 1)¹.

En todos los ensayos clínicos prospectivos aleatorizados realizados, tanto en prevención primaria como secundaria, las estatinas han demostrado ser eficaces en la prevención de episodios cardiovasculares, son seguras y bien toleradas². Reuniendo los principales estudios de intervención con estatinas en diferentes metanálisis, que incluyen numerosos ensayos clínicos, se ha mostrado en todos la eficacia en la reducción de episodios de enfermedad cardiovascular aterotrombótica. Así, en uno de los más importantes, el *Cholesterol Treatment Trialist's Collaborators*, que incluyó 14 ensayos clínicos con más de 90.000 individuos estudiados, se observa que por cada 39 mg/dL de reducción de c-LDL hubo una reducción del 21% en los episodios cardiovasculares y una reducción del 23% en los episodios coronarios². Además, en un posterior metanálisis del mismo grupo colaborativo, el efecto de la terapia con estatinas de alta intensidad mostró que mayores reducciones en c-LDL, inducida por esta terapia, producían mayores reducciones en la tasa anual de episodios vasculares mayores³.

Se consideran estatinas de alta intensidad a la atorvastatina a dosis diarias iguales o mayores de 40 mg y a la rosuvastatina a dosis iguales o mayores de 20 mg^{1,4}. Las estatinas de alta intensidad consiguen reducciones mayores del 50% en los valores plasmáticos de c-LDL. Sin embargo, a menos del 40% de los pacientes que han padecido enfermedad coronaria se les prescribe una estatina de alta intensidad⁵.

Por otro lado, alrededor del 40% de los pacientes en tratamiento en monoterapia con estatinas no alcanzan los objetivos terapéuticos⁶, porcentaje que aún sería mayor con los objetivos actuales propuestos por las guías. Por este motivo, es importante la asociación de fármacos hipolipemiantes en un número considerable de casos. El fármaco más utilizado asociado a las estatinas es la ezetimiba. Este fármaco es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol⁷. Recientemente, en el *IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)*⁸ se comparó el efecto de la asociación de ezetimiba y simvastatina frente a simvastatina en pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo en los 10 días previos y con una cifra de c-LDL \geq 50 mg/dL. En todos, tanto para el primer episodio como para segundos episodios, se consiguió una mayor reducción significativa en el grupo tratado con la asociación comparado con la obtenida con simvastatina en monoterapia. Además, con la asociación se consiguieron mayores descensos del c-LDL.

Más allá de los descensos de c-LDL y su acción de prevención cardiovascular, la terapia intensiva con estatinas, o con estatinas y ezetimiba, puede modificar otros factores lipídicos y lipoproteínas como los triglicéridos (TG), el colesterol HDL (c-HDL), el colesterol no HDL (c-no-HDL), la Lp(a), y otras fracciones lipoproteicas posprandiales, que contribuyan a la prevención cardiovascular⁹. Esto es relevante en la dislipemia mixta aterogénica, en la dislipemia diabética o en el control del riesgo residual lipídico.

En esta revisión el objetivo es analizar y comparar los efectos lipídicos de la terapia hipolipemiente con estatinas de alta intensidad o con la asociación de estatinas y ezetimiba y ver si hay aspectos diferenciales más allá del conocido descenso de c-LDL y su beneficio en la prevención de episodios cardiovasculares, ya comentado en los anteriores párrafos.

TABLA 1. Efecto de las diferentes estatinas sobre la concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) (reducción porcentual, %)

Dosis (mg/dl)	FLUVASTATINA	PRAVASTATINA	SIMVASTATINA	PITAVASTATINA	ATORVASTATINA	ROSUVASTATINA
10	15	20	27	27	37	46
20	21	24	32	34	43	52
40	27	30	38	41	45	55
80	35				50	

Datos basados en Weng *et al*¹, Handelsman *et al*¹⁰, Mach *et al*¹¹, Grundy *et al*¹², Vavlukis *et al*¹³, Plans-Rubió¹⁴ y Robinson *et al*¹⁵.

MÉTODOS

Hemos realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed, acotada a los últimos 10 años. La búsqueda incluyó metanálisis, ensayos clínicos o estudios clínicos en humanos. Hemos utilizado como palabras clave: estatinas de alta intensidad, asociación de estatinas con ezetimiba, rosuvastatina, atorvastatina, tratamiento de la dislipemia mixta, dislipemia diabética, dislipemia aterogénica, síndrome metabólico, estatinas y Lp(a), estatinas y/o ezetimiba y lipemia posprandial, fracciones lipídicas y estatinas.

RESULTADOS

Tanto las estatinas como la ezetimiba son fármacos con efecto fundamentalmente sobre c-LDL¹⁻³. Diferentes ensayos clínicos han mostrado cómo las estatinas de alta intensidad son capaces de reducir las cifras de c-LDL más del 50%, aumentando esta reducción hasta más del 60% cuando se usan en combinación con ezetimiba¹⁶⁻²⁵. Sin embargo, tanto las estatinas como la ezetimiba ejercen también efectos sobre otras fracciones lipídicas (**Figura 1**).

A continuación, revisamos el efecto de las estatinas de alta intensidad, tanto en monoterapia como en aso-

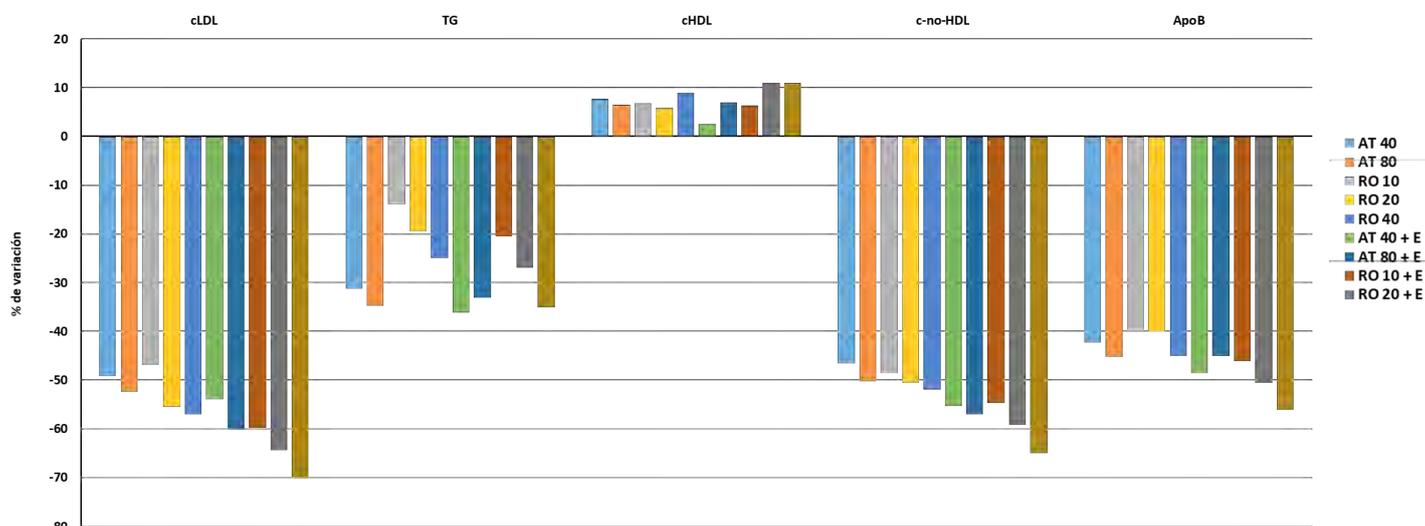
ciación con ezetimiba, sobre los TG, c-HDL, c-no-HDL, ApoB, Lp(a), el número de partículas aterogénicas y la lipemia posprandial.

Efectos en los triglicéridos de ayuno y c-HDL

Es bien conocido que los valores plasmáticos de TG y de c-HDL son factores de riesgo cardiovascular. Tienen especial importancia en la valoración y contribución en el riesgo residual de los pacientes con resistencia a la insulina: diabetes, obesidad abdominal, síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico y dislipemia mixta aterogénica⁹. En estos sujetos la dislipemia se caracteriza por valores elevados de TG con descensos de los valores plasmáticos de c-HDL, junto con alteraciones cualitativas de las lipoproteínas, como la presencia de LDL pequeñas y densas. En todas estas situaciones clínicas la base fisiopatológica es la resistencia a la insulina, que produce descensos de la acción de la lipoproteína lipasa, y modificaciones sobre la CETP, que explican los cambios cuantitativos y cualitativos de los lípidos y lipoproteínas^{9,26}.

Existen diferentes tratamientos farmacológicos para tratar esta dislipemia (**Tabla 2**). En las guías de preven-

FIGURA 1. Efecto de estatinas de alta intensidad en monoterapia y en asociación con ezetimiba sobre diferentes parámetros lipídicos*.



*Efecto máximo evidenciado en un ensayo clínico. Los porcentajes de variación de los parámetros lipídicos están basados en los resultados de diferentes ensayos clínicos incluidos en la bibliografía¹⁶⁻²⁵. ApoB: apolipoproteína B; c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos.

ción cardiovascular recientes, se recomienda como objetivo primario conseguir descensos de c-LDL y como secundarios controlar los valores de TG y c-HDL en este grupo de sujetos^{27,28}. Por tanto, las estatinas son el tratamiento de elección y en algunos pacientes, además, se usan terapias combinadas con ezetimiba o fibratos para modificar otros parámetros lipídicos y contribuir a descender el riesgo cardiovascular de estos sujetos, independientemente de los descensos del c-LDL. Como se observa en la tabla 2, las estatinas de alta intensidad consiguen un descenso medio de TG del 10-15% y un ascenso medio de c-HDL entre el 3-5%.

En un reciente metanálisis que incluyó 27 ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego, multicéntricos y controlados, se comparó el efecto sobre los parámetros lipídicos de la monoterapia con estatinas (n = 10.517) frente a la asociación de estatinas con ezetimiba (n = 11.714). La duración de los estudios fue entre 6 y 24 meses, incluyendo poblaciones heterogéneas como sujetos en prevención primaria de alto o muy alto riesgo cardiovascular, o en prevención secundaria, con una edad media de 60 años. En este metanálisis, el descenso de los TG con tratamiento en monoterapia con estatinas fue del 15% frente al 19% de la terapia

de estatinas con ezetimiba. Se observó un ascenso de c-HDL del 2,1 frente al 3,7%, con descensos de los índices CT/c-HDL y del c-LDL/c-HDL del 17 frente al 28 y del 24 frente al 39%, respectivamente²⁹.

En los pacientes con diabetes, esta dislipemia aterogénica asocia las alteraciones de la hiperglucemia y glicosilación de las lipoproteínas agravando el riesgo CV. Estos pacientes tienen elevado o extremo riesgo cardiovascular, por lo que es necesario utilizar estatinas de alta intensidad o terapia combinada de estatinas de alta intensidad con ezetimiba²⁶. Así, en el estudio IMPROVE-IT, la asociación de ezetimiba con simvastatina fue más eficaz en la prevención cardiovascular en este grupo de sujetos³⁰.

Sin embargo, esta modesta reducción de TG cuando se analizan las estatinas de forma conjunta, es mucho más elevada cuando se analiza específicamente a las estatinas de alta intensidad. Así, el efecto de atorvastatina y rosuvastatina a dosis elevadas ha mostrado reducciones de TG en torno al 20-30%, reducción que puede incrementarse un 8-10% en el caso de la asociación con ezetimiba, alcanzando en algunos ensayos clínicos una reducción superior al 35%¹⁶⁻²⁵.

TABLA 2. Efecto de los fármacos hipolipemiantes más utilizados en la dislipemia aterogénica

	Cambios porcentuales (%)			
	c-LDL	TG	c-HDL	↓ ECV
Estatinas de baja/moderada intensidad	↓ 20-30	↓ 5-10	↑ 5-10	++
Estatina de alta intensidad	↓ 40-50	↓ 10-15	↑ 3-5	+++
Ezetimiba	↓ 18-20	=	=	+
Estatinas + ezetimiba	↓ 50-60	↓ 10-20	↑ 5-8	+++

ECV: enfermedad cardiovascular; c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

Datos basados en Weng *et al*¹, Handelsman *et al*¹⁰, Mach *et al*¹¹, Grundy *et al*¹², Vavlukis *et al*¹³, Plans-Rubió¹⁴ y Robinson *et al*¹⁵.

Efectos sobre el c-no-HDL y ApoB

En los pacientes con dislipemia mixta, una forma de medir el riesgo cardiovascular es utilizar el c-no-HDL³¹. En estos sujetos las partículas aterogénicas son las LDL y los remanentes de VLDL y de los quilomicrones. Todo ese colesterol viene vehiculizado en partículas que podemos calcular de forma indirecta restando al colesterol total medido el c-HDL. En algunas guías este valor es considerado mejor indicador para valorar el riesgo en pacientes con dislipemia aterogénica¹¹.

En un reciente metanálisis, la asociación de estatinas con ezetimiba obtuvo un descenso medio del c-no-HDL del 36% frente a un 21% conseguido con la monoterapia con estatinas³². Por lo que respecta a las estatinas de alta intensidad consiguen descensos de hasta del 45-50% en el c-no-HDL, y la asociación con ezetimiba aumenta dicho descenso hasta el 55-60%¹⁶⁻²⁵.

Por otro lado, cada vez está más aceptado que el valor de ApoB es un buen predictor de riesgo CV, y en guías recientes se acepta, incluso, como objetivo terapéutico¹¹. ApoB es la principal apoproteína de las partículas aterogénicas, tanto de la LDL como de los remanentes de VLDL y QM. Por tanto, el total de ApoB indicaría de forma indirecta el total de partículas aterogénicas. Las estatinas en monoterapia, en general, consiguen descensos medios en torno al 20%, mientras que la asociación con ezetimiba puede alcanzar entre un 25-30%

de descenso de ApoB²⁸. Sin embargo, estos porcentajes son mucho mayores en el caso de las estatinas de alta intensidad, llegando hasta el 45% de descenso de ApoB cuando se usan en monoterapia, y superan el 50% cuando se asocian a ezetimiba¹⁶⁻²⁵.

Efectos sobre el número de partículas aterogénicas

Existen nuevos procedimientos para medir alteraciones cuantitativas y cualitativas de las lipoproteínas como los basados en RM. Esto permite no solo conocer el valor total del colesterol en las diferentes partículas lipoproteicas, sino también el número de las partículas. Esto es relevante para conocer el número de partículas LDL (LDL-P) y no solo la concentración de colesterol en las LDL (c-LDL). Existen algunos estudios que demuestran que el número de partículas, no solo la concentración de colesterol de las LDL, predice mejor los episodios cardiovasculares³³.

En una revisión sistemática del efecto de las terapias hipolipemiantes en las LDL-P se muestra que las estatinas en monoterapia reducen las LDL-P en un 30%, con descensos de c-LDL y del c-no-HDL del 34% y de ApoB del 27%³⁴. En pacientes con hipercolesterolemia, el tratamiento combinado con ezetimiba consigue descensos del 48% en el número de LDL-P³⁵.

Efectos sobre Lp(a)

La Lp(a) es una partícula lipoproteica que contribuye al riesgo CV³⁶. Tiene, además del efecto directo sobre la pared endotelial, un efecto protrombótico, lo que la hace muy importante en los episodios cardiovasculares agudos. Esta lipoproteína puede contribuir a nuevos episodios cardiovasculares incidentales en aquellos sujetos con valores de c-LDL en objetivos. En un pequeño grupo de sujetos con hipercolesterolemia tratados con estatinas se producen incrementos de la Lp(a) solo en aquellos con formas de Apo(a) de tamaño pequeño (fenotipos con bajo peso molecular: repeticiones $\leq 22K4$).

En una reciente revisión en *Lancet*²⁸, el efecto de las estatinas sobre la Lp(a) total es de un incremento leve, al igual que el efecto de la ezetimiba, pero se comenta que este efecto no influye de forma negativa sobre la prevención del riesgo CV. Sin embargo, en un metaanálisis que englobó 7 ensayos clínicos aleatorizados incluyendo 2.337 pacientes con hipercolesterolemia primaria, se observó una ligera reducción en torno al 7% de Lp(a) tras tratamiento con 10 mg de ezetimiba en monoterapia. No obstante, los autores concluyen que si bien esta reducción era estadísticamente significativa, no parece tener relevancia desde el punto de vista clínico³⁷.

Lipemia posprandial

La lipemia posprandial (LP) se define como la presencia de TG o partículas remanentes hasta 8 horas después

de la ingesta. Esta situación es muy heterogénea dependiendo del género, edad o patologías de base que presente el sujeto estudiado. En sujetos con resistencia a la insulina esta lipemia está elevada y coexiste con cambios en la calidad de las lipoproteínas circulantes. Algunos autores defienden que la LP es un factor de riesgo cardiovascular y debe ser considerado en pacientes con resistencia a la insulina y riesgo residual³⁸. Por tanto, su modificación por efecto terapéutico podría ser interesante en este grupo de sujetos.

Las estatinas pueden mejorar la LP. Hay estudios que muestran que la atorvastatina puede descender los niveles plasmáticos de TG (-56%), los remanentes de colesterol (-73%) y los remanentes de TG (-65%), y de ApoB-48 (-43%) y de ApoB-100 (-52%) en pacientes con dislipemia tipo III en situación posprandial. Parhofer *et al*³⁸ mostraron que la atorvastatina reduce de forma significativa la elevación posprandial de TG y de quilomicrones. Así mismo, 40 mg diarios de rosuvastatina reducen de forma significativa el incremento posprandial de TG, de partículas remanentes y de VLDL³⁹.

Por otro lado, el uso de ezetimiba mejora la trigliceridemia posprandial tanto en voluntarios sanos, como en sujetos con hiperlipemia tipo IIb, en obesos y pacientes con síndrome metabólico. Además, ezetimiba también reduce de forma significativa el incremento posprandial de ApoB-48, y de remanentes y quilomicrones⁴⁰⁻⁴³.

CONCLUSIONES

- Tanto las estatinas de alta intensidad como su asociación con ezetimiba consiguen descensos significativos de los valores de c-LDL, lo que se traduce en una prevención cardiovascular muy eficaz.
- Las estatinas de alta intensidad y su asociación con ezetimiba consiguen descensos significativos de los niveles plasmáticos de TG, ApoB y de c-no-HDL, y elevaciones de c-HDL. Estos efectos son mayores en la terapia de asociación.
- Tanto las estatinas de alta intensidad como la asociación con ezetimiba modifican mínimamente los niveles plasmáticos de Lp(a), pero su efecto desde el punto de vista clínico es marginal.
- Las estatinas, y en especial su asociación con ezetimiba, reducen las LDL-P, remanentes de VLDL posprandiales y la lipemia posprandial.
- Los efectos beneficiosos diferenciales a favor de la asociación podrían explicar la mejora adicional sobre la prevención cardiovascular de la asociación de estatinas con ezetimiba, como ocurre en el estudio IMPROVE-IT y en especial en sujetos con diabetes.

Agradecimientos

CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

Sergio Martínez-Hervás es un investigador del programa Juan Rodés (JR18/00051) financiado por el Instituto de Salud Carlos III y el Fondo Europeo para el Desarrollo Regional (FEDER).

Puede consultar la ficha técnica de Twicor 10 [aquí](#)

Puede consultar la ficha técnica de Twicor 20 [aquí](#)

BIBLIOGRAFÍA

1. Weng T-C, Yang Y-HK, Lin S-J, Tai S-H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(2):139-51.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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.
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
5. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016;246:243-50.
6. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009;373(9667):929-40.
7. Chan DC, Pang J, Romic G, Watts GF. Postprandial hypertriglyceridemia and cardiovascular disease: current and future therapies. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(3):309.
8. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Likhnygina Y, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):353-61.
9. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol.* 2008;102(12A):5L-9L.
10. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm - 2020 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2020;26(10):1196-224.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
12. 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. Erratum in: *Circulation.* 2019;139(25):e1182-e1186.
13. Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context.* 2018;7:212534.
14. Plans-Rubió P. Cost-effectiveness analysis of cholesterol-lowering therapies in Spain. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006;6(3):177-88.
15. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, Persons J, Kastelein JJ, Pencina MJ. Determining When to Add Nonstatin Therapy: A Quantitative Approach. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2412-21.
16. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003;107(19):2409-15.
17. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomized, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract.* 2004;58(8):746-55.
18. Bays HE, Chen E, Tomassini JE, McPeters G, Polis AB, Triscari J. Fixed-dose combination ezetimibe+atorvastatin lowers LDL-C equivalent to co-administered components in randomized trials: use of a dose-response model. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(2):209-18.
19. Kim K-J, Kim S-H, Yoon YW, Rha S-W, Hong S-J, Kwak C-H, 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.
20. Lamb YN. Rosuvastatin/Ezetimibe: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(4):381-92. 15. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007;99(5):673-80.
21. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol.* 2007;99(5):673-80.
22. Yang Y-J, Lee S-H, Kim BS, Cho Y-K, Cho H-J, Cho KI, et al. Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk. *Clin Ther.* 2017;39(1):107-17.
23. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha D-H, 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):226-241.e4.
24. Kim W, Yoon YE, Shin S-H, Bae J-W, Hong B-K, Hong SJ, et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe and Rosuvastatin Combination Therapy Versus Those of Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Clin Ther.* 2018;40(6):993-1013.
25. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW; GRAVITY Study Investigators. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin

- 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):86-93.
26. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014;63(12):1469-79.
27. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
28. Ray KK, Corral P, Morales E, Nicholls SJ. Pharmacological lipid-modification therapies for prevention of ischaemic heart disease: current and future options. *Lancet*. 2019;394(10199):697-708.
29. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):251-61.
30. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
31. Brea A, Hernández-Mijares A, Millán J, Ascaso JF, Blasco M, Díaz A, et al. Non-HDL cholesterol as a therapeutic goal. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31 Suppl 2:28-33.
32. Strilchuk L, Tocci G, Fogacci F, Cicero AFG. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(5):531-9.
33. Otvos JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC. Clinical implications of discordance between low-density lipoprotein cholesterol and particle number. *J Clin Lipidol*. 2011;5(2):105-13.
34. Rosenson RS, Underberg JA. Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27(5):465-79.
35. Le N-A, Jin R, Tomassini JE, Tershakovec AM, Neff DR, Wilson PWF. Changes in lipoprotein particle number with ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in hyperlipidemic patients. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(4):e000037.
36. Enkhmaa B, Berglund L. Statins and Lp(a): The plot thickens. *Atherosclerosis*. 2019;289:173-5.
37. Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, Muntner P, Banach M, Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs*. 2018;78(4):453-62.
38. Parhofer KG, Laubach E, Barrett PHR. Effect of atorvastatin on postprandial lipoprotein metabolism in hypertriglyceridemic patients. *J Lipid Res*. 2003;44(6):1192-8.
39. van Oostrom AJHM, Alipour A, Sijmonsma TP, Verseyden C, Dallin-ga-Thie GM, Plokker HWM, et al. Comparison of different methods to investigate postprandial lipaemia. *Neth J Med*. 2009;67(1):13-20.
40. Masuda D, Nakagawa-Toyama Y, Nakatani K, Inagaki M, Tsubakio-Yamamoto K, Sandoval JC, et al. Ezetimibe improves postprandial hyperlipidaemia in patients with type IIb hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(8):689-98.
41. Yunoki K, Nakamura K, Miyoshi T, Enko K, Kohno K, Morita H, et al. Ezetimibe improves postprandial hyperlipemia and its induced endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):486-91.
42. Kikuchi K, Nezu U, Inazumi K, Miyazaki T, Ono K, Orime K, et al. Double blind randomized clinical trial of the effects of ezetimibe on postprandial hyperlipidaemia and hyperglycaemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(12):1093-101.
43. Hiramitsu S, Miyagishima K, Ishii J, Matsui S, Naruse H, Shiino K, et al. Effect of ezetimibe on lipid and glucose metabolism after a fat and glucose load. *J Cardiol*. 2012;60(5):395-400.

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

Referencias

1. 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.
2. 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.
3. Harper C, Terry Jacobson T. Avoiding statin myopathy: understanding key drug interactions. *Clin Lipidol*; 2011;6:665-674.
4. 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.
5. Masana L, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica de la hipercolesterolemia. *Med Clin (Barc).* 2010;135:120-123.
6. Karlson 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.