

Estrategias de tratamiento combinado: indicaciones clínicas y perfil de seguridad

Pablo Jiménez Ríos¹

¹Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Las estatinas han demostrado ampliamente ser el tratamiento farmacológico mas eficaz y seguro hasta la fecha para reducir el colesterol LDL y los eventos cardiovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria, así como detener la progresión e incluso promover la regresión de la aterosclerosis. El grado de evidencia acumulada sobre los beneficios del descenso de la colesterolemia, en buena parte debido a los grandes ensayos con estatinas, condujo al consenso generalizado sobre los objetivos de colesterol LDL en función del riesgo cardiovascular de poblaciones definidas y al concepto ampliamente difundido de que el colesterol LDL “cuanto mas bajo mejor”¹. Sin embargo, el grado de cumplimiento en la consecución de estos objetivos lipídicos es sistemáticamente bajo en registros nacionales e internacionales pese al uso extendido de tratamiento con estatinas, que también tiene sus limitaciones por razones de eficacia o tolerabilidad entre otras, sobre todo en pacientes de alto riesgo.

Aunque en el manejo farmacológico de cualquier dislipemia las estatinas son a día de hoy la base de cualquier estrategia terapéutica, el tratamiento hipolipemiente combinado con 2 o más fármacos constituye una práctica habitual en la actualidad en diferentes escenarios clínicos². De forma esquemática la combinación de fármacos estaría indicada en las siguientes situaciones:

1. Pacientes de alto riesgo y/o con cifras de LDL colesterol muy elevadas que están fuera de objetivo terapéutico con estatinas en monoterapia.
2. Pacientes intolerantes a las estatinas o que no toleran dosis altas.
3. Pacientes con dislipemia aterógena en el que la acción complementaria de otros hipolipemiantes suponga un beneficio clínico.

De estos tres supuestos de indicación, con diferencia el primero de ellos es el mas frecuente debido, entre otras razones, a nuevos y mas agresivos objetivos de colesterol LDL y a directrices a la hora de clasificar a nuevas poblaciones como de alto o muy alto riesgo³. Se entiende bien que la terapia de combinación sea cada vez más utilizada para conseguir aumentar el grado de cumplimiento hasta cifras inferiores a 100 ó 70 mg/dl de colesterol LDL lo que en monoterapia incluso con estatinas de alta potencia y a dosis altas no es fácil de conseguir⁴. Los pacientes con determinadas dislipemias genéticas, en particular lo afectados de hipercolesterolemia familiar, además de ser por definición pacientes de alto riesgo, cursan con cifras de colesterol LDL muy elevadas lo que hace casi siempre imposible el control aún con dosis máximas de estatinas en la mayoría de los casos. Otro asunto implicado es la gran variabilidad inter-individual en la respuesta a las estatinas⁵, existiendo una pequeña proporción de pacientes hiporrespondedores a las estatinas una parte de los cuales pueden presentar una absorción exagerada de colesterol a nivel intestinal⁶.

Las estatinas son generalmente bien toleradas y que usan de forma segura millones de pacientes en todo el mundo. Sin embargo, una relativamente pequeña proporción de individuos presentan efectos secundarios entre los que podríamos destacar afectación muscular (en forma de mialgias y mas raramente expresada como rabdomiolisis), elevación de enzimas hepáticos, neuropatía periférica, insomnio o estreñimiento⁷. Además recientemente se han publicado metanálisis que muestran que el uso intensivo de estatinas se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar nuevos casos de diabetes mellitus, si bien este riesgo es bajo en términos absolutos y teniendo en cuenta el descenso de eventos coronarios inducidos por estatinas, que deben seguir siendo la base del tratamiento^{8,9}. También podría existir una mayor tasas de ingresos hospitalarios por fracaso renal agudo en la fase inicial del tratamiento con estatinas de alta potencia¹⁰. Cuando hablamos de intolerancia a las estatinas solemos referirnos a pacientes que no toleran 3 estatinas de ambos grupos, lipofílicas e hidrofílicas, casi siempre por dolor muscular que en algunos estudios puede afectar en la práctica clínica hasta un 10% de la población tratada¹¹. Como alternativas, además de revisar posibles interacciones con medicación concomitante, está disminuir la dosis de la estatina elegida, preferiblemente hidrofílica, o utilizarla a días alternos o incluso un día a la semana a dosis altas¹². Se han ensayado suplementos de Coenzima Q10 con resultados contradictorios¹³. Si, en cualquier caso, ello conlleva la no consecución de objetivos lipídicos, habremos de recurrir al tratamiento combinado usando dosis bajas de estatinas con otros grupos terapéuticos. En el caso de intolerancia completa a cualquier dosis de mas de 2 estatinas diferentes, tendremos que plantear casi siempre combinación de fármacos, asumiendo una eficacia menor, hasta que estén disponibles nuevas clases terapéuticas que puedan competir en potencia hipolipemiente con las estatinas.

Por último hay algunas circunstancias en que podemos recurrir al tratamiento hipolipemiente combinado en caso de dislipemia mixta cuando se considere indicado reducir los niveles de colesterol y triglicéridos. Mas controvertida puede ser a día de hoy la estrategia de combinar estatinas con fármacos que suban el colesterol HDL a la luz de los últimos ensayos clínicos con estatinas y niacina.

A continuación resumiremos la evidencia para el uso de combinaciones de 2 o 3 fármacos, debiendo hacer hincapié a priori de la falta de estudios pivotaes que muestren disminución de eventos cardiovasculares en todas ellas.

1) Estatina más ezetimibe: Sin duda es en la actualidad la asociación de fármacos hipolipemiantes mas utilizada, por su eficacia en disminuir los niveles de colesterol LDL y tolerabilidad, aunque, como ya se ha dicho, en espera de datos definitivos sobre la disminución de eventos cardiovasculares mayores.

La práctica de escalar las estatinas duplicando su dosis sigue por lo general lo que ha venido en denominarse la regla del 6%, es decir, se obtiene un descenso promedio adicional del colesterol LDL del 6% al duplicar la dosis de cualquier estatina. Es decir, por razones de eficacia hipolipemiente, en función de las cifras de LDL colesterol del paciente ya tratado con estatinas y la distancia al objetivo recomendado para su nivel de riesgo, podemos optar por elegir un fármaco de acción sinérgica frente a duplicar la

dosis y/o cambiar a estatinas mas potentes. Si a ello le añadimos el porcentaje de pacientes que no toleran dosis altas de estatinas potentes, en ambos sentidos, ezetimibe cumple bien como asociación^{14,15}. Adicionalmente una estimable proporción de pacientes de alto y muy alto riesgo necesitarán terapia de combinación inicial con dosis altas de estatinas y ezetimibe, e incluso, como veremos mas adelante con un tercer fármaco.

El mecanismo de acción de ezetimibe es complementario y sinérgico a la inhibición de la síntesis de colesterol inducida por las estatinas, al actuar sobre la absorción intestinal de colesterol y su eficacia ronda en promedio el 18-20% de descenso adicional de colesterol LDL, lo que va a permitir a una proporción mayor de pacientes conseguir objetivos terapéuticos. En la variabilidad en la respuesta a las estatinas hay un amplio abanico de factores que pueden estar implicados¹⁶, entre los que destaca la propia influencia de la inhibición de la síntesis de colesterol sobre el aumento compensador de absorción intestinal del mismo por diversos mecanismos, que incluyen el aumento de la expresión del ARN mensajero del transportador de colesterol NPC1L1 y la disminución del de las proteínas *binding-cassette* ABCG5/ABCG8 en el borde en cepillo del enterocito¹⁷. Es decir, con independencia de la propia variabilidad en la población de la absorción de colesterol, el uso de estatinas potentes predice un aumento de la absorción de colesterol, que en algunos casos puede amortiguar significativamente el descenso de colesterol LDL obtenido en monoterapia, lo que justifica una asociación terapéutica que actúe sobre las dos vías del colesterol. En la práctica clínica, ante respuestas menores de las esperadas para una dosis de una estatina dada, asegurando el cumplimiento y considerando otros factores de confusión, podemos sospechar una hiperabsorción compensadora de la absorción de colesterol que justifica ir a la asociación con un fármaco de acción intestinal, siendo ezetimibe la opción más cómoda y mejor tolerada por el paciente¹⁸.

A la espera de datos concluyentes que confirmen reducción de morbilidad cardiovascular con la asociación de estatinas con ezetimibe, disponemos de estudios de imagen que valoran cambios en el grosor íntima-media carotídeo (GIMc), como el ENHANCE¹⁹ o el ARBITER-6²⁰ cuyos resultados no muestran beneficios frente a la monoterapia con estatinas. Además de críticas al diseño de estos estudios, se ha establecido que aunque el GIMc puede ser un buen marcador de riesgo cardiovascular, sus cambios en respuesta al tratamiento predicen mal los eventos cardiovasculares clínicos²¹. El estudio SEAS²² falló en demostrar la eficacia de la combinación de ezetimibe y simvastatina sobre la progresión de la estenosis aórtica leve-moderada frente a placebo, si bien la incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos en el brazo de tratamiento activo fue significativamente menor, aunque esta era un objetivo secundario en este ensayo. No se ha confirmado en análisis posteriores el aumento de los casos de cáncer que mostró este trabajo tras más de 4 años de seguimiento. El estudio SHARP²³ pudo demostrar que la asociación ezetimibe y simvastatina reduce los eventos cardiovasculares en una población de alto riesgo como son los pacientes con enfermedad renal crónica, si bien de la variable principal combinada de estudio el beneficio se obtuvo a expensas de la revascularización coronaria percutánea y el infarto cerebral isquémico, sin diferencias en la muerte cardiaca y el infarto de miocardio no mortal. Como ensayo clínico pivotal de mayor transcendencia está el IMPROVE-IT que

espera terminar el seguimiento de los mas de 18.000 pacientes reclutados tras haber sufrido un síndrome coronario agudo reciente en Septiembre de 2014 y que fueron aleatorizados a recibir simvastatina en monoterapia o simvastatina mas ezetimibe y cuya variable principal de estudio es la combinación de muerte cardiovascular, infarto no mortal, angina que requiera hospitalización, necesidad de revascularización coronaria quirúrgica e ictus no mortal. Los resultados de este estudio serán clave para conocer el futuro de esta asociación.

2) Estatina mas resina: Los argumentos teóricos que soportan esta asociación son superponibles a la anterior de estatina mas ezetimibe, ya que si bien los mecanismos intermedios sean diferentes, la acción final de ezetimibe y resinas consiste en una disminución de la absorción intestinal de colesterol o el producto de su catabolismo (la bilis), lo que otorga una acción sinérgica y complementaria a esta combinación. En ambos casos el hepatocito es inducido a expresar mas receptores de LDL para compensar la disminución de la absorción del colesterol o de la recirculación enterohepática de sales biliares. La combinación con estatinas permite la acción coordinada, por tanto, en las dos vías metabólicas del colesterol, síntesis e intestinal, y aporta un beneficio en términos de reducción de LDL que oscila entre el 10 y el 20% adicional al obtenido con estatinas en monoterapia. Es fundamentalmente en la tolerabilidad a estos preparados más que en la eficacia hipolipemiente con respecto a ezetimibe en donde reside la diferencia mas apreciable en la práctica clínica. Como en el resto de asociaciones no hay estudios de morbilidad con ninguna de las diversas combinaciones que pueden darse asociando estatinas y resinas.

Las resinas de intercambio aniónico son un grupo heterogéneo de fármacos , también llamados secuestradores o secuestrantes de ácidos biliares por su mecanismo de acción, entre los que se encuentran como más utilizados la resincolestiramina, colestipol, filicol y mas recientemente el colesevelam, con algunas diferencias estructurales que lo hacen peculiar. Estos compuestos permanecen inalterados en el intestino sin ser absorbidos y por tanto carecen de exposición sistémica. La baja adherencia al tratamiento con resinas (en monoterapia o asociadas a otros fármacos) es producto de su baja palatabilidad y efectos secundarios gastrointestinales como nauseas, flatulencia, dolor abdominal estreñimiento o, mas raramente, diarrea. Este problema de cumplimiento es menor con Colesevelam, con menor tasas de efectos indeseables además de que se administra en comprimidos en lugar de en forma de polvo soluble. Otro problema de las resinas es la interacción con otros fármacos de uso común, como los anticoagulantes orales, levotiroxina, anticonceptivos y antidiabéticos orales o la ciclosporina. Se recomienda la toma de estos fármacos 4 horas antes de la toma de resinas para evitar la interferencia con su absorción, lo que no siempre resulta fácil cuando pretendemos utilizar dosis plenas de resinas, en 2 ó 3 tomas al día.

EL colesevelam ha mostrado un efecto positivo en el control glucémico de pacientes diabéticos por mecanismos no bien conocidos, pero que podrían tener relación con una disminución de la neoglucogénesis hepática mediada por el bloqueo del receptor farnesoide X hepático y por vía “incretina” induciendo mayores niveles de GLP-1 circulante²⁵. Este efecto “dual” sobre el control metabólico de carbohidratos y coles-

terol, hacen de colesvelam una opción interesante en población diabética y prediabética, ya que podría ayudar en el control glucémico y en la consecución de los estrictos objetivos lipídicos que se recomiendan para esta entidad²⁶.

3) Estatina mas Fibrato: La dislipemia mixta, término que suele agrupar a la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia moderadas junto a niveles bajos de HDL colesterol y que se solapa con dislipemia aterógena o dislipemia diabética y que puede ser la expresión fenotípica de una Hiperlipemia familiar combinada, eleva de forma incuestionable el riesgo cardiovascular.

En este escenario clínico la asociación de estatina y fibrato puede ser de utilidad al actuar sobre los tres elementos característicos de esta forma de dislipemia, la estatina reduciendo el colesterol LDL y moderadamente los triglicéridos y el fibrato disminuyendo los triglicéridos y elevando el colesterol HDL. En España disponemos de 3 fibratos comercializados, Gemfibrozil, Fenofibrato y Bezafibrato. El primero, que tiene evidencias de utilidad en monoterapia, no debe usarse en asociación con estatinas por riesgo de interacción y mayor tasa de efectos indeseables a nivel muscular que parecen deberse a que facilita la exposición sistémica de las estatinas. Es con fenofibrato y con ácido fenofíbrico (no comercializado en España) con los que hay mas datos de eficacia y seguridad^{27,28}. Sin embargo el estudio de eventos mas importante hasta la fecha de esta combinación, el ACCORD-Lipid, sobre una población de 5518 pacientes con diabetes tipo 2 y un seguimiento promedio de 4.7 años, no mostró reducción en la tasa de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no mortales al añadir fenofibrato frente a placebo al tratamiento con simvastatina²⁸, si bien en el análisis de subgrupos hubo una tendencia favorable en el grupo de pacientes diabéticos con el nivel de triglicéridos mas elevado y el colesterol HDL mas bajo, lo que representaba un 17% del total. Tras la publicación de este estudio no se recomienda de forma rutinaria el uso de esta combinación en la diabetes, pero si podría ser útil en aquellos diabéticos y otros pacientes con síndrome metabólico que además exhiban un fenotipo de dislipemia aterógena.

4) Resina mas ezetimibe: Esta combinación es de elección en pacientes con hipercolesterolemia e intolerancia a estatinas (según hemos definido anteriormente). Si bien una intolerancia completa a dosis bajas y/o alternas de cualquier estatina no es frecuente, en las unidades de lípidos no es algo excepcional y de hecho constituye un motivo de derivación a estas consultas. Los estudios de eficacia y tolerabilidad de esta asociación son escasos y con pequeño número de pacientes^{30,31} y, como en otras asociaciones hipolipemiantes, faltan evidencias sobre la disminución de eventos cardiovasculares.

Al tener ezetimibe una tolerabilidad parecida a placebo, el determinante de la continuidad de la combinación va a ser la tolerancia a la resina elegida. Quizá por este motivo hay mas datos de la asociación de Ezetimibe con Colesevelam, probablemente el secuestrante de ácidos biliares mejor tolerado. En un estudio controlado con placebo con 86 pacientes con hipercolesterolemia primaria la adición de Colesevelam supu-

so tras 6 semanas de tratamiento un descenso de las cifras de colesterol LDL del 32% frente a un 21% de reducción con Ezetimibe solo ³¹.

5) Estatina mas ezetimibe y resina: Esta triple terapia se utiliza sobre todo en casos de hipercolesterolemia familiar en los que, partiendo general mente de cifras basales de colesterol LDL muy elevadas, el objetivo terapéutico no se alcanza con tratamiento intensivo con dosis máximas toleradas de estatinas mas ezetimibe. Añadir en esta situación colesevelam es una opción segura que puede suponer en torno a un 18% de descenso adicional de colesterol LDL³².

6) Estatina mas omega 3: Esta opción de tratamiento combinado puede promover un descenso importante de colesterol no-HDL y triglicéridos junto a una moderada elevación de colesterol HDL al compararlo con simvastatina en monoterapia^{33,34}. Los ácidos grasos omega 3 de prescripción a dosis altas se toleran bien y no tiene interacciones farmacológicas de relevancia conocidas. En los pacientes con enfermedad coronaria los Omega 3 pueden tener un efecto cardioprotector independiente de su acción sobre los lípidos, habiéndose postulado un papel como estabilizador de la membrana del cardiomiocito aunque este hecho no se ha testado en terapia de combinación con estatinas.

7) Otras opciones de tratamiento combinado: la combinación de ácido nicotínico y estatinas para la hipercolesterolemia y con fibratos o ácidos grasos omega 3 para la dislipemia mixta o la hipertrigliceridemia persistente ha sido utilizada hasta fecha reciente en base a pequeños ensayos en general con reducido número de participantes. Aunque la opción de combinar ácido nicotínico con otros hipolipemiantes ha resultado atractiva para reducir el riesgo residual no cubierto con estatinas, recientes evidencias como el estudio AIM-HIGH³⁵ y, sobre todo los datos del HPS2-THRIVE³⁶ han cuestionado la eficacia y la seguridad de esta asociación, hasta el punto de llevar a la retirada de la presentación que teníamos en la Unión Europea de ácido nicotínico que asociaba laropiprant como agente reductor del *flushing*. Al margen de fallar en mostrar una reducción de la morbilidad cardiovascular, la asociación de simvastatina y ácido nicotínico mostró una tendencia a la presentación de mas efectos secundarios, en particular el ictus hemorrágico. En otros países podría aún plantearse la combinación de ácido nicotínico de liberación extendida con otros agentes hipolipemiantes aunque no parece que esta combinación tenga mucho recorrido.

Por último en un futuro a corto plazo dispondremos, aunque de forma restringida, de lomitapide, un inhibidor de la proteína microsomal transferidora de triglicéridos y de mipomersen, un oligonucleótido antisentido, ambos para usar en combinación con estatinas inicialmente al menos sólo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. Está bastante avanzada la fase III de alirocumab, primer miembro de la prometedora familia de anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 que podría utilizarse en combinación con estatinas en pacientes de alto riesgo con hipercolesterolemia severa.

En definitiva, como conclusión de esta revisión, insistir en que aunque las estatinas son los fármacos de elección en la hipercolesterolemia, para aquellos pacientes que no consiguen objetivos terapéuticos de colesterol LDL, no toleran las estatinas o bien tie-

ne formas de dislipemia compleja, la terapia hipolipemiante de combinación es una opción, sobre todo en el grupo de pacientes de alto o muy alto riesgo. Se necesitan evidencias de reducción de eventos cardiovasculares para todas estas asociaciones de fármacos.

Bibliografía.

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
2. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24(1):19-28.
3. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis* 2011, 217S: S1-S44.
4. McKenney JM. Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: benefits versus risks. *Am J Cardiol* 2005, 96: 60E-66E.
5. Pedro-Botet J et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis* 2001, 158: 183-193.
6. Thompson GR, O'Neill F, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J* 2002;23:200-6.
7. Civeira F, Gonzalvo C, Ferrando J. Prevención y monitorización de las principales reacciones adversas a las estatinas. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2002, 14 (Supl 3): 33-40.
8. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010, 375: 735-742.
9. Preiss D et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate dose therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011, 305: 2556-2564.
10. Dormuth CR et al. Use of high potency statins and rates of admissions for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ* 2013, 346:f880
11. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipemic patients. The PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005, 19:403-414.
12. Backes JM, Gibson CA, Ruisinger JF, Moriarty PM. The high-dose rosuvastatin once weekly study (the HD-ROWS). *J Clin Lipidol* 2012, 6: 362-367.
13. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy. A systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2231-7.
14. Morrone D et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: Pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012, 223:251-271.
15. Rodríguez-Padial L, Ridocci F. Eficacia bioquímica y beneficio clínico de la doble inhibición con ezetimiba y simvastatina. *Rev Esp Cardiol Supl* 2012; 218(A): 2-7.

16. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA* 2004, 291: 2821-2827.
17. Tremblay AJ, Lamarche B, Lemelin V, Hoos L, Benjannet S, Seidah NG et al. Atorvastatin increases intestinal expression of NPC1L1 in hyperlipidemic men. *J Lipid Res* 2011, 52: 558-565.
18. Ziajka PE, Reis M, Kreul S, King H. Initial low-density lipoprotein response to statin therapy predicts subsequent low-density lipoprotein response to the addition of ezetimibe. *Am J Cardiol.* 2004;93: 779-80.
19. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008, 358: 1431-1443.
20. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ. The ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL treatment strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55: 2721-2726.
21. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56: 2006-2020.
22. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers J, Egstrup K et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008, 359: 1343-1356.
23. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011, 377: 2181-2192.
24. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2008 Nov;156(5):826-32.
25. Bays HE, Goldberg RB, Truitt KE, Jones MR. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: glucose and lipid effects. *Arch Intern Med* 2008;168:1975–1983.
26. Handelsman Y. Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011, 34 (suppl 2): S244-S250.
27. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (The SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005, 95: 462-468.
28. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2012, 110:1296-1301.
29. The Accord Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010, 362: 1563- 1574.
30. Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P, Stein JL, Jones PH, Ballatyne CM. Effectiveness and tolerability of ezetimibe add-on therapy to a bile acid resin-based regimen for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004, 94: 795-797.
31. Bays H, Rhyne J, Abby S, Lai YL, Jones M. Lipid-lowering effects of Colesevelam HCl in combination with Ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2006 22: 2191-2200.

32. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12 week, multicenter, randomized, double blind, controlled trial. *Clin Ther* 2010, 32: 615-625.
33. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA et al. Efficacy and tolerability of adding prescription Omega-3 fatty acids 4g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007, 29: 1354-1367.
34. Barter P, Ginsberg HN. Effectiveness of combined statin plus omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008, 102: 1040-1045.
35. AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: baseline characteristics of study participants. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH) trial. *Am Heart J* 2011;161:538-43.
36. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013 May;34(17):1279-91.

PREGUNTAS TIPO TEST.

- 1) El tratamiento hipolipemiente combinado:
- a) Ha demostrado su eficacia en reducción de la morbimortalidad cardiovascular.
 - b) Está indicado en pacientes de alto riesgo.
 - c) Está indicado en pacientes de alto riesgo que no alcanzan objetivos lipídicos en monoterapia.
 - d) Está indicado en pacientes intolerantes a las estatinas.
 - e) C y d son correctas.

Respuesta correcta e) : Ninguna combinación de hipolipemiantes tiene ensayos definitivos de eventos. Muchos pacientes de alto riesgo consiguen objetivos con estatinas en monoterapia, los que no los alcanzan son subsidiarios de asociaciones.

- 2) Señale la afirmación correcta:
- a) Las estatinas son el eje del tratamiento hipolipemiente en la actualidad.
 - b) La respuesta a las estatinas es predecible y homogénea.
 - c) Con estatinas potentes a altas dosis siempre se consiguen objetivos lipídicos.
 - d) La tolerancia a las estatinas es similar al placebo.
 - e) No se debe utilizar estatinas en pacientes prediabéticos.

Respuesta correcta a) : Las estatinas son los fármacos comercializados en la actualidad mas potentes para bajar las cifras de colesterol y han demostrado bajar incidencia de eventos cardiovasculares, pero su eficacia presenta variabilidad inter-individual y tienen limitaciones por tolerabilidad, por lo que no siempre consiguen llevar a los pacientes a objetivos. El uso de estatinas potentes puede asociar mayor incidencia de nuevos casos de diabetes pero este riesgo se ve ampliamente sobrepasado por el descenso de morbimortalidad cardiovascular.

- 3) En un paciente coronario que bajo tratamiento con Atorvastatina 20 mg/día ha pasado de tener un colesterol LDL de 190 mg/dl a 140 mg/dl, ¿cuál sería su primer ajuste terapéutico?
- a) Subir a 40 mg.
 - b) Nada, ya se ha obtenido un buen descenso de LDL.
 - c) Cambiar a Pitavastatina 4 mg.
 - d) Añadir Ezetimibe 10mg/día.
 - e) Añadir dosis altas de Omega 3.

Respuesta correcta d) : Doblando la dosis de una estatina obtendremos un descenso predecible adicional del 6% y este paciente de riesgo muy alto tiene un objetivo de 70 mg/dl, por lo que añadir un fármaco de acción intestinal es la primera opción. Los Omega 3 aportan otros beneficios, pero no disminuyen apreciablemente LDL.

- 4) La asociación estatina + fenofibrato puede utilizarse:
- a) En todos los pacientes con Diabetes tipo 2.
 - b) En pacientes con dislipemia aterógena.
 - c) En pacientes fuera de objetivo de colesterol LDL.
 - d) En pacientes diabéticos con enfermedad coronaria.
 - e) c y d son correctas.

Respuesta correcta b) : Tras el ACCORD-lipid no se recomienda de forma rutinaria el uso de fibratos en combinación con estatinas, sólo en pacientes con dislipemia mixta. Los fibratos modifican poco LDL, por lo que no es la primera asociación en pacientes fuera de este objetivo.

- 5) La combinación de Ezetimibe con Colesevelam:
- a) No tiene sentido por ser dos fármacos de acción intestinal.
 - b) Ha mostrado inducir regresión de la aterosclerosis coronaria.
 - c) Es una opción en pacientes hipercolesterolémicos intolerantes a las estatinas y fuera de objetivo en monoterapia.
 - d) Se puede utilizar con seguridad en niños y embarazadas.
 - e) Ninguna es correcta.

Respuesta correcta c) : Cuando un paciente intolerante completamente a cualquier dosis de mas de 2 estatinas esta combinación ha mostrado su utilidad con hasta un 32% de reducción de LDL, aunque no ha estudios angiográficos o de eventos que apoyen su uso. No hay datos de seguridad en niños por debajo de los 10 años ni en embarazadas