

# Terapia combinada con estatinas de intensidad moderada y ezetimiba para pacientes de edad avanzada con aterosclerosis.

## Análisis post-hoc del ensayo RACING

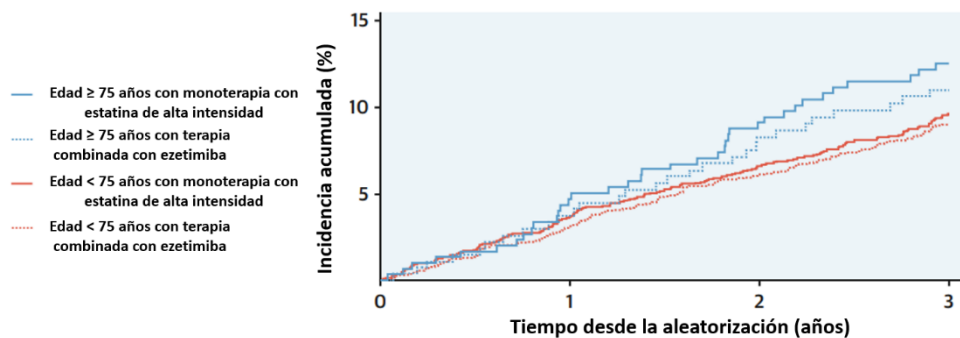
**Referencia:** Lee SH, Lee YJ, Heo JH, Hur SH, Choi HH, Kim KJ, et al. Combination moderate-intensity statin and ezetimibe therapy for elderly patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81(14):1339-49.

**Autora:** Celia Tiburcio Piñero, Médica Residente de 2º año del Centro de Salud Casar de Casar. Miembro del Grupo de Trabajo de Hipertensión arterial y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECVA) requieren un tratamiento hipolipemiante eficaz y seguro. Para obtener estos beneficios, se recomienda el tratamiento con estatinas de alta intensidad <sup>1</sup>, ya que ha demostrado beneficios adicionales en la reducción de episodios vasculares en comparación con estatinas de menor intensidad <sup>2</sup>. Sin embargo, el empleo rutinario de estatinas de alta intensidad debe considerarse razonablemente en pacientes con avanzada edad, dado el mayor riesgo de interacciones farmacológicas y efectos adversos. El objetivo del estudio fue comparar el impacto de la terapia combinada de estatina de moderada intensidad (rosuvastatina 10 mg) y ezetimiba frente a la monoterapia con estatina de alta intensidad (rosuvastatina 20 mg) en pacientes  $\geq 75$  años con ECVA. El análisis también se comparó con individuos con ECVA menores de 75 años.

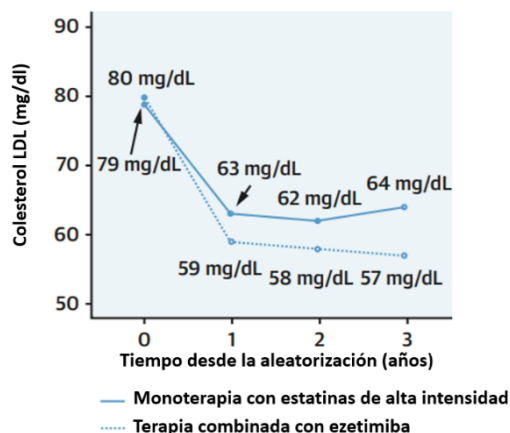
Se analizaron 3.780 pacientes, de los que el 15,2% tenían 75 o más años. El objetivo principal combinado fue la incidencia en 3 años de episodios cardiovasculares, que incluían muerte cardiovascular (causada por infarto de miocardio, muerte súbita, insuficiencia cardíaca [IC], ictus, procedimientos cardiovasculares o hemorragia cardiovascular), principales episodios cardiovasculares no fatales (incluyen revascularización de arterias coronarias, carótidas o periféricas y hospitalización por enfermedad coronaria, IC, o enfermedad arterial periférica) e ictus no fatal.

Las incidencias del objetivo primario fueron menores (aunque sin diferencias significativas) con la terapia combinada que, con la monoterapia, tanto en individuos  $\geq 75$  años (10,6% vs 12,3%) como en sujetos  $< 75$  años (8,8% vs 9,4%) (Figura 1). Asimismo, la reducción de riesgo fue mayor (aunque sin diferencias significativas) en pacientes  $\geq 75$  años (13%) que en pacientes  $< 75$  años (6%).



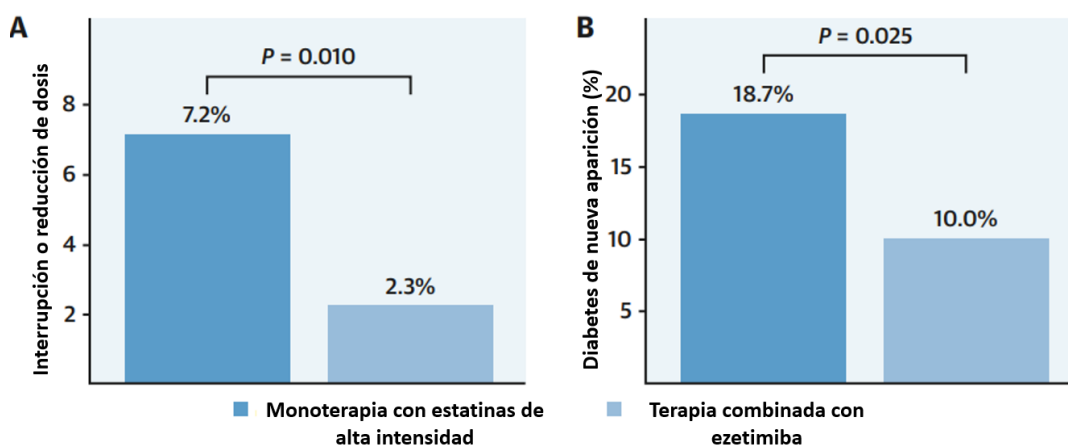
**Figura 1.** Curvas de Kaplan-Meier para el objetivo principal estratificado por edad y estrategia de tratamiento. Modificado de: Lee SH, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2023.

Las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) fueron significativamente más bajas con terapia combinada que con monoterapia de forma persistente a lo largo del seguimiento (Figura 2).



**Figura 2.** Concentraciones de c-LDL en los años 1<sup>o</sup>, 2<sup>o</sup> y 3<sup>o</sup> en pacientes  $\geq 75$  años. Modificado de: Lee SH, et al. J Am Coll Cardiol. 2023.

En pacientes  $\geq 75$  años con ECVA, la terapia combinada se asociaba de forma significativa con menores tasas de interrupción del tratamiento o reducción de dosis relacionados con la intolerancia farmacológica (2,3% vs 7,2%) (Figura 3A) y de diabetes de nueva aparición (10,0% vs 18,7%) (Figura 3B) que con monoterapia de alta intensidad.



**Figura 3.** Intolerancia farmacológica (A) y diabetes de nueva aparición en pacientes  $\geq 75$  años. Modificado de: Lee SH, et al. J Am Coll Cardiol. 2023.

### Conclusiones

En pacientes  $\geq 75$  años con ECVA, la terapia combinada de estatina de moderada intensidad y ezetimiba tuvo similares beneficios cardiovasculares que la monoterapia con estatina de alta intensidad. Estos beneficios fueron mayores que en la población  $< 75$  años, aunque sin diferencias significativas. La terapia combinada puede ser una opción razonable en pacientes de edad avanzada con ECVA debido a una mayor reducción de c-LDL, menores tasas de intolerancia farmacológica y menor riesgo de diabetes de nueva aparición.

## Comentario

El objetivo de cLDL recomendado por las actuales guías de práctica clínica en pacientes con ECVA documentada se cifra en alcanzar niveles por debajo de 55 mg/dL y reducciones  $\geq 50\%$  respecto al cLDL basal<sup>3</sup>. Para lograr estos niveles puede ser preciso el empleo de estatinas de alta intensidad o combinaciones farmacológicas, como estatina/ezetimiba<sup>4</sup>, aunque hay que tener en cuenta que el 41,3% de los pacientes  $\geq 75$  años refiere algún evento adverso y el 27,3% comenta mialgias con el empleo de estatinas<sup>5</sup>. Por ello, el empleo de terapia combinada unida a la mala adherencia que existe en ocasiones con el tratamiento hipolipemiante hace que el empleo de terapia hipolipemiante combinada en pacientes añosos puede ser una estrategia terapéutica a considerar. Es conocido que el tratamiento con estatinas de alta intensidad contribuye de forma efectiva a reducir futuros eventos cardiovasculares en pacientes con ECVA. Sin embargo, en el ensayo RACING, realizado sobre 3.780 pacientes de 26 centros de Corea del Sur, mostró que la terapia combinada con estatinas de intensidad moderada y ezetimiba era al menos tan eficaz como la monoterapia con estatinas de alta intensidad para prevenir futuros eventos cardiovasculares, con menos interrupciones del tratamiento, con menores disminuciones de dosis debidas a intolerancia y con tasas significativamente inferiores de diabetes de nueva aparición. Hay que recordar que este estudio se realizó en población de Corea del Sur y que la rosuvastatina, al igual que otras estatinas (como atorvasatatina, pitavastatina o simvastatina), favorecen el incremento de la glucemia<sup>6</sup>, mientras que la ezetimiba mejora el metabolismo lipídico y glucídico postprandial<sup>7</sup>. Conocida la mayor absorción intestinal de colesterol, junto a la disminución de su síntesis hepática y de la expresión de los receptores de cLDL en los sujetos de edad avanzada<sup>8</sup>, la combinación de estatina/ezetimiba se antoja como una buena opción en este grupo de edad. Aunque el estudio puede plantear ciertas limitaciones (población asiática, número de pacientes de edad avanzada limitado o una tasa de muerte numéricamente mayor, aunque no significativa en el grupo de la terapia combinada), la publicación sugiere que la terapia de estatinas de intensidad moderada más ezetimiba, podría ser una estrategia terapéutica razonable para pacientes de edad avanzada con ECVA, en quienes se espera un mayor riesgo de intolerancia, falta de adherencia e interrupción del tratamiento con estatinas de alta intensidad.

## Bibliografía

1. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25): e1046-e1081.
2. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019; 393(10170):407-15.

3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
4. Masana L, Plana N. Update of therapeutic planning tables oriented towards obtaining therapeutic objectives. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31(6):271-277.
5. Nanna MG, Navar AM, Wang TY, Mi X, Virani SS, Louie MJ, et al. Statin Use and Adverse Effects Among Adults >75 Years of Age: Insights From the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(10): e008546.
6. Kim J, Lee HS, Lee KY. Effect of statins on fasting glucose in non-diabetic individuals: nationwide population-based health examination in Korea. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):155.
7. 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.
8. Song R, Hu M, Qin X, Qiu L, Wang P, Zhang X, et al. The Roles of Lipid Metabolism in the Pathogenesis of Chronic Diseases in the Elderly. *Nutrients*. 2023;15(15):3433.

*(\*\*) Documento revisado por el Comité Científico del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN*