

Terapia dual y enfermedad cardiovascular

Dual therapy and cardiovascular disease

Dr. Juan Patricio Nogueira¹

¹Médico endocrinólogo y experto en lípidos. Investigador Adjunto del CONICET, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

¿QUÉ ENTENDEMOS POR TERAPIA DUAL?

Clásicamente, la hipercolesterolemia podía tener dos orígenes, la mayor producción hepática o la mayor absorción intestinal de colesterol; desde el punto de vista fisiopatológico, encontramos pacientes con mayor síntesis hepática o con mayor absorción intestinal de colesterol. Un ejemplo de pacientes con mayor absorción de colesterol intestinal son aquellos con diabetes tipo 2 que presentan mayor expresión de las proteínas MTP y NLCP-1 a nivel duodenal.¹

Se ha observado que los pacientes tratados con un inhibidor de la síntesis hepática, como lo es la estatina, tienen como mecanismo de compensación mayor absorción intestinal de colesterol; por su parte, aquellos tratados con un inhibidor de la absorción del colesterol intestinal, como el ezetimibe, tienen aumentada la síntesis hepática por un mecanismo de retroalimentación.^{2,3}

Entendidos los mecanismos de hipercolesterolemia, la terapia dual consiste en administrar, generalmente a dosis mínima, un inhibidor de la síntesis como una estatina, y un inhibidor de la absorción como lo es el ezetimibe.

¿CUÁL ES LA EFICACIA LIPÍDICA Y LA SEGURIDAD DE LA TERAPIA DUAL?

La eficacia lipídica en términos de reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) o en términos de reducción de la apolipoproteína B (apoB) son variables dependientes de la dosis de la combinación utilizada; en el país

contamos con dosis variables de atorvastatina que van de 10 a 40 mg en combinación con una dosis única de ezetimibe, o bien dosis de rosuvastatina de 10 o 20 mg en combinación también con una dosis única de ezetimibe. En general, la reducción del LDLc es del orden del 40% al 60%, y de la apoB del 30% al 40%, aproximadamente.²

Se ha demostrado que la terapia dual consiste en combinaciones seguras desde el punto de vista efectos adversos hepáticos, musculares y cognitivos.

¿QUÉ EVIDENCIA TENEMOS SOBRE LA REDUCCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES?

Cuando se analizaron eventos cardiovasculares, debemos citar al estudio IMPROVE-IT, con 18 144 pacientes en prevención secundaria; la rama de ezetimibe + simvastatina terminó con 53.7 mg/dl de LDLc, en comparación con la rama de simvastatina sola, que finalizó con 69.5 mg/dl de LDLc; la reducción de eventos fue del 7%.⁴

¿QUÉ GRUPOS DE PACIENTES PODRÍAN BENEFICIARSE MÁS CON LA TERAPIA DUAL?

Los análisis en subgrupos han mostrado mayor reducción del LDLc en pacientes con diabetes tipo 2; esta mayor respuesta se debe, probablemente, a la mayor expresión del receptor NCLP-1 que presentan estos pacientes.

Se observó mayor reducción de eventos en pacientes mayores de 75 años en la rama de terapia dual vs. la monoterapia.⁵

¿QUÉ DICEN LAS PRINCIPALES GUÍAS ACTUALES SOBRE SU USO?

Las guías de lípidos de 2019 ha incorporado la terapia dual luego de la aparición del estudio IMPROVE-IT, originalmente la han incorporado como biterapia en pacientes de riesgo alto y muy alto que no lleguen a la meta de LDLc < 70 o LDLc < 55 mg/dl.

En cambio, las guías recientemente publicadas de terapias no estatínicas tienen una mirada más flexible, y ubican a la terapia dual como una opción más entre los otros hipolipemiantes como lo es el ácido bempedoico o el inclisirán.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vergès B. Intestinal lipid absorption and transport in type 2 diabetes. *Diabetologia* 65(10):1587-1600, Oct 2022.

2. Niedzielski M, Broncel M, Gorzelak-Pabiś P, Woźniak E. New possible pharmacological targets for statins and ezetimibe. *Biomed Pharmacother* 129:110388, Sep 2020.

3. Bahiru E, Hsiao R, Phillipson D, Watson KE. Mechanisms and treatment of dyslipidemia in diabetes. *Curr Cardiol Rep* 23(4):26, Mar 2021.

4. 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* 372(25):2387-2397, Jun 2015.

5. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: Results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 137(15):1571-1582, Abr 2018.