

# 1 cápsula, 2 agentes cardioprotectores para ganar la carrera contra el c-LDL

**NUEVO**  
**Combicol** CÁPSULAS  
 rosuvastatina/ezetimiba  
 Rosuvastatina 10 mg /Ezetimiba 10 mg y Rosuvastatina 20 mg /Ezetimiba 10 mg.

Prevención de eventos cardiovasculares:  
 O como hacer difícil lo simple

#1

ADHERENCIA Y EFICACIA DE ALTA INTENSIDAD<sup>1,2</sup>

EN 1 SOLA CÁPSULA

Eficacia de Alta Intensidad  
**63%**  
 de reducción del c-LDL<sup>2</sup>

**2X**  
 Mayor Adherencia para alcanzar la meta<sup>3</sup>

**COMBICOL 10 mg/10 mg /Rosuvastatina (como sal de zinc) 10 mg /Ezetimiba 10mg – Cápsulas duras**  
**COMBICOL 20 mg/10 mg /Rosuvastatina (como sal de zinc) 20 mg /Ezetimiba 10mg – Cápsulas duras**  
**COMPOSICIÓN:** Cada cápsula dura contiene 2 comprimidos conteniendo 10 mg de rosuvastatina (10,68 mg como Rosuvastatina zinc) y 10 mg de Ezetimiba. / Cada cápsula dura contiene 2 comprimidos conteniendo 20 mg de rosuvastatina (21,36 mg como Rosuvastatina zinc) y 10 mg de Ezetimiba. **INDICACION:** Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria como complemento a la dieta y tratamiento sustitutivo en pacientes adultos bien controlados con los principios activos individuales administrados de forma concomitante en la asociación en dosis fijas, pero como medicamentos separados. **POSLOGIA Y ADMINISTRACIÓN:** La dosis diaria recomendada es una cápsula de la dosis indicada, con o sin alimentos. COMBICOL no es adecuado para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, se deben realizar únicamente con los principios activos individuales. El cambio a la asociación en dosis fijas de la presentación apropiada solo es posible después de establecer las dosis adecuadas. COMBICOL 10 mg/10 mg y 20 mg/10 mg no es adecuado para el tratamiento de pacientes que requieren una dosis de 40 mg de rosuvastatina. COMBICOL debe tomarse más de 2 horas antes o bien más de 4 horas después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares. Población pediátrica: niños menores de 18 años, que no se recomienda su uso en este grupo de edad. Uso en pacientes de edad avanzada: mayores de 70 años se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo Insuficiencia renal: La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) es de 5 mg de rosuvastatina. Insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con COMBICOL en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh >= 9) (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). COMBICOL está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección Contraindicaciones). Raza: La dosis inicial recomendada en pacientes de ascendencia asiática es de 5 mg de rosuvastatina. Polimorfismos genéticos: Se recomienda una dosis diaria inferior de COMBICOL. Pacientes con factores predisponentes a la miopatía: La dosis inicial es de 5 mg de rosuvastatina. Tratamiento concomitante: El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando se administra COMBICOL de forma simultánea con algunos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de la rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como asociaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir, ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Forma de administración: Via oral. COMBICOL debe tomarse una vez al día siempre a la misma hora, con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua. **CONTRAINDICACIONES:** Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, Ezetimiba) o a alguno de los excipientes. Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior de normalidad (LSN). Embarazo y lactancia, y en mujeres con capacidad de concebir que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados. Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). Pacientes con miopatía. Tratamiento concomitante con ciclosporina. **PRECAUCIONES:** Efectos musculoesqueléticos: Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel de creatina-quinasa, la Ezetimiba, cualquier estatina y cualquiera de estos fármacos asociados al aumento del riesgo de rabdomiólisis que el paciente esté tomando concomitantemente deberán interrumpirse de inmediato. Todos los pacientes que empiecen el tratamiento deben informar rápidamente si aparece dolor, dolor a la palpación o debilidad muscular sin causa aparente. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5 veces el LSN), no se debe iniciar el tratamiento. **Acido fusídico:** COMBICOL no se debe administrar simultáneamente con ácido fusídico de forma sistémica, ni antes de 7 días tras la interrupción de un tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Efectos hepáticos: no se recomienda el uso de COMBICOL. Efectos renales: Se ha observado proteinuria. Raza: Aumento de la exposición en sujetos de origen asiático en comparación con los de raza blanca. Inhibidores de la proteasa: No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a menos que se ajuste la dosis de COMBICOL. Enfermedad pulmonar intersticial: Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas. Diabetes mellitus: Los pacientes vulnerables (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, HMC >30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser monitorizados desde un punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las directrices nacionales. Fibratos: Si se sospecha coleritis en un paciente que está recibiendo COMBICOL y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento debe interrumpirse. Anticoagulantes: Si se añade COMBICOL a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a la fludionona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente. Ciclosporina: La administración conjunta de COMBICOL y ciclosporina está contraindicada. Población pediátrica: No se recomienda. Enfermedad hepática y consumo de alcohol: Debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Excipientes: Rosuvastatina: Celulosa microcristalina silicificada, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio. Ezetimiba: Povidona, Celulosa microcristalina, Manitol, Hidroxipropilcelulosa poco sustituida, Cuscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio. **INTERACCIONES:** Contraindicado: ciclosporina. Asociaciones no recomendadas: Inhibidores de la proteasa (ej.: atazanavir, ritonavir), Inhibidores de proteínas transportadoras (como el transportador de captación hepática DATP1B1) y el transportador de eflujo BCRP1. Gemfibrozil y otros fármacos hipolipemiantes (fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes, ácido nicotínico), Acido fusídico. Otras asociaciones: Anticoagulantes, Eritromicina, Enzimas del citocromo P450 (inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4/inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4), Antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos), Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS), Colestiramina, Estatinas (atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina), Otros medicamentos (dapsone, el dextrometorfano, la digoxina, la glicipida, la tolbutamida o el midazolam, cimetidina) FERTILIDAD/EMBARAZO Y LACTANCIA: Está contraindicado en el embarazo y la lactancia. Las mujeres con capacidad de concebir deben emplear métodos anticonceptivos adecuados. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con COMBICOL, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS: posibilidad de aparición de mareo durante el tratamiento. **EFECTOS ADVERSOS:** Frecuentes: Diabetes mellitus, cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, diarrea, flatulencias, mialgia, astenia, fatiga, ALT y/o AST elevada. Poco frecuentes: apetito disminuido, parestesia, acaloramiento, hipertensión, tos, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, náuseas, boca seca, gastritis, prurito, erupción, urticaria, artralgia, espasmos musculares, cervicalgia, dolores de espalda, pérdida de fuerza muscular, dolor en extremidades, dolor torácico, dolor, astenia, edema periférico, ALT y/o AST elevada, CK sérica elevada, gamma glutamiltransferasa elevada, prueba anómala de función hepática. Raras: Trombocitopenia, reacciones de hipersensibilidad como angioedema, pancreatitis, transaminasas hepáticas elevadas, miopatía (como miositis), rabdomiólisis, síndrome tipo lupus, rotura muscular. Muy raras: Polineuropatía, pérdida de memoria, ictericia, hepatitis, artralgia, hematuria, ginecomastia. Frecuencia no conocida: Reacciones adversas adicionales de la Ezetimiba notificadas en la experiencia poscomercialización. Puesto que estos acontecimientos adversos se han identificado a través de notificaciones espontáneas, se desconocen sus frecuencias reales y no se pueden estimar) trombocitopenia, hipersensibilidad (como erupción, urticaria, anafilaxia y angioedema), depresión, neuropatía periférica, mareo, parestesia, tos, disnea, diarrea, pancreatitis, hepatitis, colitis, colecistitis, síndrome de Steven – Johnson, eritema multiforme, miopatía necrosante inmunomediada, trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura, artralgia, mialgia, miopatía, rabdomiólisis. SOBREDOSIS: En caso de sobredosis, deberán instaurarse medidas sintomáticas y de apoyo. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodialisis proporcione algún beneficio. En caso de sobredosis, el profesional médico debe monitorizar estrechamente al paciente. **PRESENTACIONES:** cápsula dura que contiene 2 comprimidos: cápsula de gelatina dura, sin marcas, con mecanismo de cierre tipo Coni-Snap, con tapa de color amarillo y cuerpo de color amarillo. **SERVIER ARGENTINA S.A.**, Av. Castañares 3222 - CABA, Tel: 0800-777-SERVIER (7378437). Directora técnica: Nayla Sabbatella. Farmacéutica. www.servier.com.ar. Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 59418 Última revisión: Abril/2021

**Referencias:**  
 1. Rea F et al. Adv Ther. 2021;38(10):5270-5285 https://doi.org/10.1007/s12325-021-01892-7. 2. Climent E, Bea A.M., Benaiges D, et al. LDL Cholesterol Reduction Variability with Different Types and Doses of Statins in Monotherapy or Combined with Ezetimibe. Results from the Spanish Arteriosclerosis Society Dyslipidaemia Registry. *Cardiovasc Drugs Ther* 36, 301–308 (2022). 3. Katzmann, Julius Et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clinical Research in Cardiology* (2022) 111:243–252



Dr. Alan Rodrigo Sigal  
 Médico Cardiólogo. Miembro Consejero del Consejo de Emergencias SAC. Ex Presidente del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC).



SERVIER ARGENTINA S.A.  
 Av. Castañares 3222 - C.A.B.A.  
 Tel: 0800-777 SERVIER (7378437)  
 www.servier.com.ar

En los últimos años, se ha dado mucha relevancia a las vías para reducir el “riesgo residual” de padecer eventos cardiovasculares. ¿A que nos referimos con esto? Hablamos del riesgo de padecer eventos que tiene un paciente a pesar de controlar sus factores de riesgo, de un correcto manejo de medicación hipolipemiente, y de un tratamiento antiagregante plaquetario adecuado. Así, se han explorado vías alternativas como la vía inflamatoria, y se han desarrollado múltiples medicamentos, incluso anticuerpos monoclonales, para controlar todos estos mecanismos adicionales que contribuyen al riesgo cardiovascular.

Sin embargo, de poco sirve controlar el riesgo residual si no controlamos adecuadamente lo elemental: Los valores de colesterol, y especialmente de c-LDL.

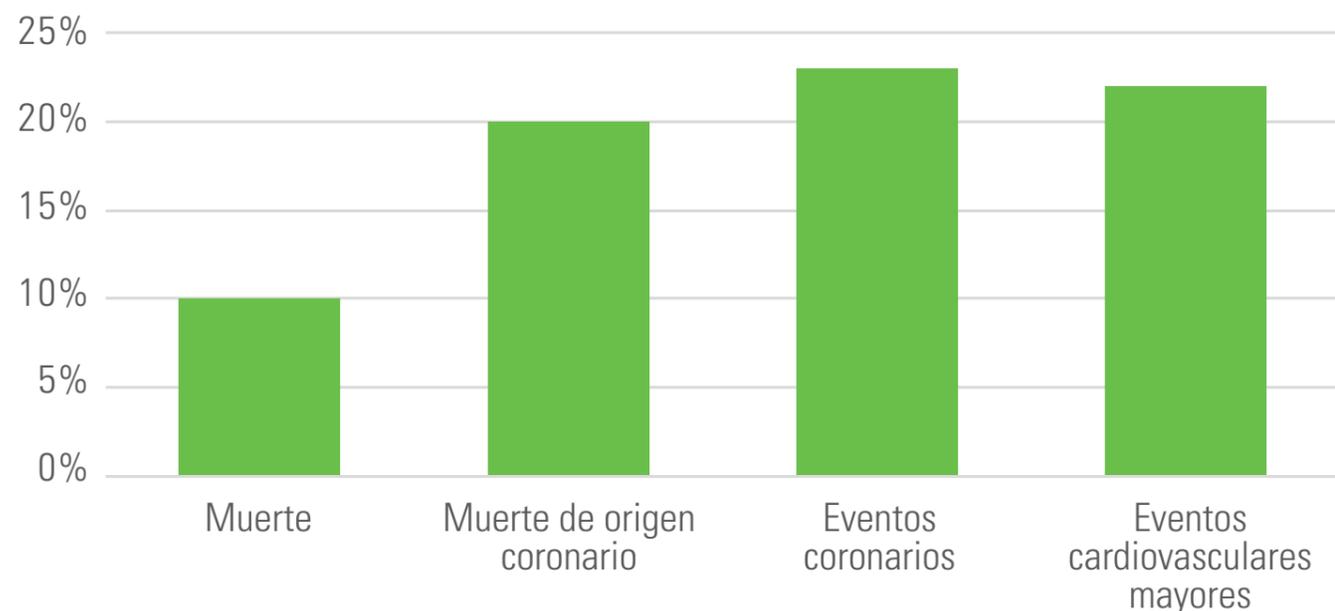
Ya el metaanálisis del grupo Cholesterol Treatment Trialist’s publicado en 2010 nos brindó la confirmación que el descenso de LDL reduce el riesgo de padecer eventos cardiovasculares, consolidando los datos que ya veíamos de numerosos ensayos clínicos aleatorizados. Concretamente, por cada descenso de 38 mg/dl de LDL, se reduce un 10% la mortalidad total, un 20% la muerte de origen

coronario, un 23% el riesgo de eventos coronarios, y un 22% de eventos cardiovasculares mayores. A su vez, al analizar los resultados de los estudios de estatinas de mayor intensidad vs menor intensidad, se observó una reducción aún mayor de los eventos cardiovasculares, a punto de partida de estudios como el PROVE-IT o el TNT. Tal vez el dato más importante sin embargo es que estos resultados incluyeron pacientes tanto en prevención primaria como en secundaria, y que no se observó un límite de descenso de LDL a partir del cual no hubiera beneficio.

*“Sin embargo, de poco sirve controlar el riesgo residual si no controlamos adecuadamente lo elemental: Los valores de colesterol, y especialmente de c-LDL.”*

En definitiva entonces, está claro que el uso de estatinas, y sobre todo estatinas de alta intensidad, reduce ampliamente el Colesterol LDL y los eventos cardiovasculares mayores en consecuencia. En esta misma línea, la ezetimiba, un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol, ha demostrado no solo bajar el c-LDL, sino también

### Reducción de riesgo relativo por cada 38mg/dl de descenso de LDL



profundizar la disminución de riesgo de eventos cardiovasculares mayores, como en el estudio IMPROVE-IT.

Es decir: Contamos con dos grupos de medicamentos orales de amplia disponibilidad, que en la gran mayoría de los casos alcanza para controlar adecuadamente el c-LDL de nuestros pacientes, tanto en prevención primaria como secundaria.

*“En esta misma línea, la ezetimiba, un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol, ha demostrado no solo bajar el c-LDL, sino también profundizar la disminución de riesgo de eventos cardiovasculares mayores, como en el estudio IMPROVE-IT”*

La pregunta que surge entonces es: ¿Controlamos adecuadamente el colesterol de nuestros pacientes? Nos gustaría creer, dado lo expuesto, que sí. Sin embargo, la respuesta no es tan sencilla.

Desde el Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC), diseñamos un ensayo para intentar responder esta pregunta, principalmente en pacientes en prevención secundaria. Reclutamos 1.000 pacientes de todo el país, e indagamos que medicación hipolipemiente llevaban y que valores de c-LDL presentaban. Encontramos que apenas el 58% de los pacientes se encontraban tratados con estatinas de alta intensidad, y menos del 5% con ezetimiba. Esto se vió reflejado en una muy baja tasa de cumplimiento de metas terapéuticas, siendo de apenas el 30% de los pacientes (tomando una meta de c-LDL  $\leq$  70mg/dl). De hecho, el valor promedio de c-LDL fue de 94 mg/dl.

*“¿Cuánto estamos controlando el colesterol de los pacientes en prevención primaria? ¿Cuántos infartos o ACVs se podrían haber evitado con un adecuado tratamiento y seguimiento?”*

Si no logramos controlar adecuadamente el colesterol de nuestros pacientes en prevención secundaria, en quienes el riesgo es mayor y en los que más atención debemos prestar, ¿Cuánto estamos controlando el colesterol de los pacientes en prevención primaria? ¿Cuántos infartos o ACVs se podrían haber evitado con un adecuado tratamiento y seguimiento?

Dentro de las causas de bajo uso de estatinas, la más reportada es la miopatía. Es muy común que los pacientes refieran dolores musculares luego de comenzar el uso de estatinas, y que en muchas ocasiones lleve al descenso o suspensión de este grupo de medicamentos. Sin embargo, la tasa real de afectación muscular por estatinas es menor al 5% (por ejemplo, según el HOPE-3), y en el resto de los casos los dolores musculares están dados por el efecto “nocebo” que acompaña a las estatinas, y están por demás sobredimensionados. En estos casos, necesitamos entender la importancia de vencer la inercia terapéutica y de intentar, bajo todos los medios posibles, controlar el c-LDL y utilizar los grupos de medicamentos que tenemos disponibles.

*“...necesitamos entender la importancia de vencer la inercia terapéutica y de intentar, bajo todos los medios posibles, controlar el c-LDL y utilizar los grupos de medicamentos que tenemos disponibles.”*

En resumen, antes de introducirnos en las vías más complejas de reducción de riesgo cardiovascular, debemos asegurarnos de resolver lo simple. Tenemos las herramientas, y tenemos amplia literatura que lo respalda. Lo que debemos hacer es, simplemente, aplicarlo.

### Bibliografía

- Sigal AR, Antonioli M, Lopez Santi P, et al. Uso de agentes hipolipemiantes y cumplimiento de metas terapéuticas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la República Argentina. Rev Argent Cardiol 2021;89:390-396