

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.

ADHERENCIA Y EFICACIA DE ALTA INTENSIDAD^{1,2}

EN 1 SOLA CÁPSULA

Eficacia de Alta Intensidad
63%
 de reducción del c-LDL²

2X
 Mayor Adherencia para alcanzar la meta³

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. **INDICACIÓN:** 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 misma dosis que en la asociación en dosis fijas, pero como medicamentos separados. **POSOLÓGIA 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. **Publicación 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 <30 ml/min) es de 5 mg de rosuvastatina. **Insuficiencia hepática:** No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con COMBICOL en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntación 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 tipranavir; ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Forma de administración:** Vía 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. En pacientes en tratamiento concomitante con sofosbuvir/velpatasvir/voaciprevir. **PRECAUCIONES:** Reacciones cutáneas graves: Se ha notificado reacciones cutáneas graves con el uso de rosuvastatina, incluidos síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con Combicol inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de Combicol, el tratamiento con Combicol no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento. **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. **Ácido fólico:** COMBICOL no se debe administrar simultáneamente con ácido fólico de forma sistémica, ni antes de 7 días tras la interrupción de un tratamiento con ácido fólico. En los pacientes en los que el uso de ácido fólico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fólico. **Efectos hepáticos:** Se recomienda realizar pruebas de la función hepática antes del inicio del tratamiento con rosuvastatina y 3 meses después. En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave 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, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser monitorizados desde un punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las directrices nacionales. **Fibratos:** Si se sospecha colestiasis 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 fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente. **Ciclosporina:** La administración conjunta de COMBICOL y ciclosporina está contraindicada. **Publicación 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. **Combicol contiene sodio:** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura, es decir que está esencialmente exento de sodio. **Excipientes:** Rosuvastatina: Celulosa microcristalina silicificada, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio. Ezetimiba: Povidona, Celulosa microcristalina, Manitol, Hidroxipropilcelulosa poco sustituida, Croscarmelosa 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 OATP1B1 y el transportador de eflujo BCRP), Gemfibrozil y otros fármacos hipolipemiantes (fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes, ácido nicotínico), Ácido fólico. Otras asociaciones:** Anticóndicos, Eritromicina, Enzimas del ciclo como 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 (diagnosa, el dextrometorfano, la glicipida, la tolbutamida o el midazolam, cimetiđina). **Si se observa que el medicamento provoca un aumento de menos del doble del AUC de la rosuvastatina, no es necesario reducir la dosis inicial, si bien se debe extremar la precaución si se aumenta la dosis de rosuvastatina por encima de 20 mg. 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. **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCCION Y UTILIZAR MAQUINAS:** Si posibilidad de aparición de mareos durante el tratamiento. **EFFECTOS ADVERSOS:** Frecuentes: Diarreas, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, diarrea, flatulencias, migraja, astenia, fatiga, ALT y/o AST elevada. Poco frecuentes: apoplejía disminuida, parosmia, 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 anormal 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, alteraciones del sueño (como insomnio y pesadillas), mareo, tos, disnea, diarrea, pancreatitis, estreñimiento, hepatitis, colestiasis, colestitis, síndrome de Steven – Johnson, fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme, miopatía necrosante inmunomediada, trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura, miopatía, rabdomiólisis, edema. **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 hemodilisis 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 Sabatella, Farmacéutica. www.servier.com.ar Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59418 Última revisión: Junio/2022

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., Benages D, et al. LDL Cholesterol Reduction Variability with Different Types and Doses of Statins in Monotherapy or Combined with Ezetimibe: Results from the Spanish Atherosclerosis Society Dyslipidemia Registry. **Cardiovasc Drugs Ther** 36, 301–308 (2022). 3. Katanami, Juliano Et al. Near-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

SERVIER
 moved by you

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



¿Hay lugar para mejorar la intensidad y la adherencia al tratamiento hipolipemiante para impactar positivamente en la reducción del riesgo cardiovascular de nuestros pacientes?

#9

Dr. Augusto Lavalle Cobo

Médico Cardiólogo. Coordinador Servicio de Cardiología Sanatorio Finochietto. Ex Director Consejo de Epidemiología y Prevención Cardiovascular SAC. Coordinador del módulo de Prevención Cardiovascular de la Carrera de Especialista en Cardiología (SAC-UBA).



SERVIER
 moved by you

Carlos es un paciente de 55 años de edad que concurre al primer control médico luego de haber estado internado por un infarto agudo de miocardio. Carlos se había realizado un laboratorio un par de semanas antes del evento presentando en el mismo un valor de C-LDL de 165 mg/dL. Al momento de externarse le indicaron como tratamiento hipolipemiante 40 mg de Atorvastatina. Es muy probable que el perfil de paciente de Carlos y el motivo de consulta les sea muy familiar y se me ocurren algunas preguntas que podemos hacernos o incluso que el paciente puede realizarnos en la consulta. ¿Tengo riesgo de tener otro infarto o necesidad de que me pongan otro stent? ¿De ser así, puede reducirse ese riesgo? ¿Se encuentra Carlos recibiendo el tratamiento adecuado para que esto no ocurra? ¿Qué otros factores son importantes además de una correcta indicación para reducir el riesgo CV?

En primer lugar, al haber presentado un infarto de miocardio, Carlos pasa a ser considerado un paciente de "muy alto" riesgo cardiovascular porque su condición aumenta en una amplia proporción la posibilidad de presentar un nuevo evento cardiovascular.¹ En segundo lugar, en lo que respecta al tratamiento hipolipemiante abunda la evidencia respecto al beneficio del tratamiento con estatinas inmediatamente presentado el evento coronario agudo y más aún, en ensayos clínicos aleatorizados, se observa que los pacientes que alcanzan niveles más bajos de C-LDL presentan menor riesgo de eventos recurrentes.²⁻⁴ De esto se desprende que debe hacerse el esfuerzo por intensificar al máximo el tratamiento con estatinas y considerar el agregado de otros fármacos hipolipemiantes como son ezetimibe o los inhibidores de PCSK9 para que los pacientes alcancen las metas de C-LDL acorde a su riesgo cardiovascular. Por último, sabemos que por cada 1 mmol/L (que es lo mismo que decir 39 mg/dL) de reducción de C-LDL sostenido en el tiempo se reduce anualmente en un 20% el riesgo de presentar un evento cardiovascular mayor (MACE).⁵ Si hablamos de beneficio sostenido en el tiempo y pensamos en nuestro paciente, es importante que no solo reciba la indicación adecuada, sino que cumpla con la misma en forma regular y esto es lo que llamamos adherencia.

Las Guías de práctica clínica recomiendan que pacientes como Carlos luego de un evento coronario agudo reciban estatinas de alta intensidad independientemente del nivel basal de C-LDL. Ahora bien, me permito hacerme dos preguntas, la primera es ¿qué posibilidad tiene Carlos de alcanzar un nivel de C-LDL < 55 mg/dL con la medicación prescrita? Si pienso que le prescribieron una estatina que reduce el nivel de C-LDL un 50%, esperaríamos que Carlos alcance un valor de C-LDL de aproximadamente 82 mg/dL, valor que queda por encima de la meta de C-LDL para su riesgo cardiovascular. Al momento de pensar en el tratamiento hipolipemiante coincido en que la indicación de estatina es independiente del valor de C-LDL del paciente, pero es importante no solo plantear el objetivo terapéutico sino también analizar desde que nivel estoy partiendo para ver la posibilidad "teórica" de lograrlo. La segunda pregunta que me hago es respecto a si la indicación que recibió Carlos es frecuente en nuestra práctica habitual. Buscando una respuesta a esto vemos en un registro realizado por CONAREC en

1.000 pacientes en prevención secundaria pone en evidencia que el porcentaje de pacientes que alcanza la meta de C-LDL < 55 mg/dL es muy baja, solo lo logra el 16%, recibiendo la amplia mayoría de los pacientes monoterapia con estatinas con muy baja tasa de utilización de ezetimibe.⁶ Estos números son alarmantes e incluso el impacto clínico puede ser aún peor ya que no se está analizando la adherencia.

En lo que respecta a la evidencia que evalué en forma conjunta el uso de estatinas de alta intensidad con la adherencia podemos mencionar un trabajo que analizó una base de datos de pacientes de Francia e incluyó 164.565 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) previo.⁷ El objetivo principal fue analizar la asociación entre la prescripción en el tiempo de dosis elevadas de estatinas de alta intensidad y la adherencia con la incidencia de MACE (definido como muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no fatal e internación por infarto de miocardio no fatal). De estos pacientes el 82% había presentado un IAM en los 12 meses previos a la inclusión. La mayoría de los pacientes eran hombres (73%) con una media de edad de 66 años. Casi la mitad de los pacientes se encontraban recibiendo estatinas de alta intensidad (49,8%). (FIG 1) Es nuevamente alarmante ver como en una población de pacientes con un IAM reciente la mitad no recibía el tratamiento recomendado por las guías de práctica clínica. Esta cifra es ampliamente superior a la reportada en la bibliografía acerca de la intolerancia a estatinas por lo que seguramente este no fue el motivo por el cual los pacientes no recibieron la terapia hipolipemiante adecuada. Por otro lado, el estudio nos muestra también que luego de un año se observó una caída del 10% en la prescripción de estatinas de alta intensidad. Es decir a medida que nos alejamos del evento índice pareciera que la percepción del riesgo cardiovascular del paciente disminuye. En lo que respecta a la adherencia 3 de cada 4 pacientes eran adherentes al tratamiento hipolipemiante y al cabo de 5 años un 20% había abandonado su tratamiento. (FIG2)

La pregunta que surge y cuya respuesta pareciera ser obvia, es si los pacientes que recibían una terapia inferior a la que les correspondía y la adherencia a la misma tenían más riesgo de nuevos eventos cardiovasculares.

En este estudio se evidenció que recibir un tratamiento con estatinas de alta intensidad y/o ser adherente se asoció a un menor riesgo de presentar MACE en el seguimiento. (FIG 3).

Los autores del estudio evaluaron como impactaría la optimización del tratamiento y la adherencia respecto a la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares. Por cada 10% de incremento en la adherencia estiman una reducción de MACE del 5%. La optimización de la terapia hipolipemiante ya sea incrementando dosis de estatinas o agregando otros fármacos como ezetimibe se asoció a una reducción del riesgo de MACE en un 60%.

Volviendo a Carlos, si recibe el tratamiento promedio que reciben los pacientes como él en nuestro país, tomando en cuenta los datos del registro de CONAREC que se comentó previamente las chances de que alcance la meta de C-LDL para su riesgo cardiovas-

cular es baja, más aún teniendo en cuenta su valor basal de C-LDL. Si analizamos estos datos en conjunto con los observados en este trabajo francés realizado en un cohorte grande de pacientes con infarto agudo de miocardio, podemos contestar la pregunta que titula este documento y concluir que existe un gran gap para mejorar la conducta terapéutica en pacientes como Carlos y se debe hacer el esfuerzo para reducir esta brecha a través de una prescripción adecuada y evaluando en cada consulta la adherencia. De esta manera podemos hacer que Carlos tenga menos riesgo de presentar un nuevo evento cardiovascular. Por último, quiero dejar un interrogante porque no vamos a tener la respuesta pero ¿Podríamos haber evitado que Carlos tuviera un evento? Como dije anteriormente no creo que la pregunta tenga una respuesta. Lo que si es cierto es que no podemos esperar a pensar en prevenir eventos cardiovasculares en nuestros pacientes una vez que ya lo tuvieron, debemos hacer todos los esfuerzos para identificar los pacientes de alto riesgo cardiovascular y utilizar todas las herramientas disponibles para que no lleguen a su primer evento cardiovascular.

FIG 1: Intensidad del tratamiento a lo largo del tiempo

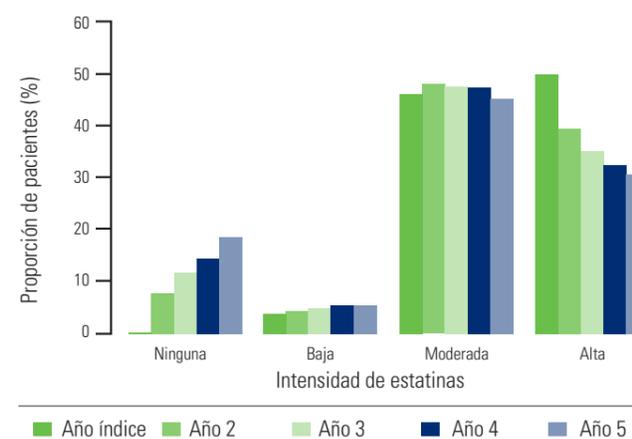


FIG 2: Adherencia a lo largo del tiempo

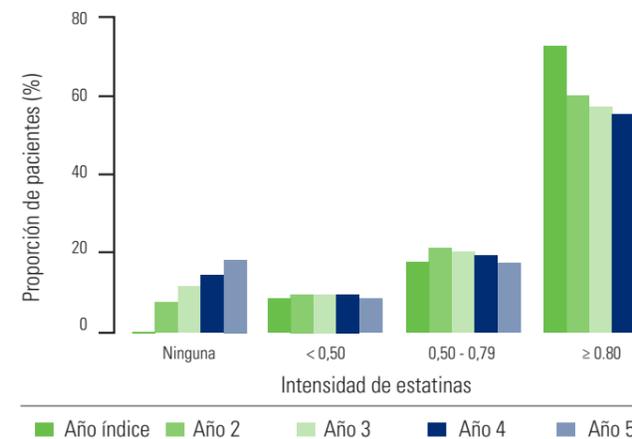
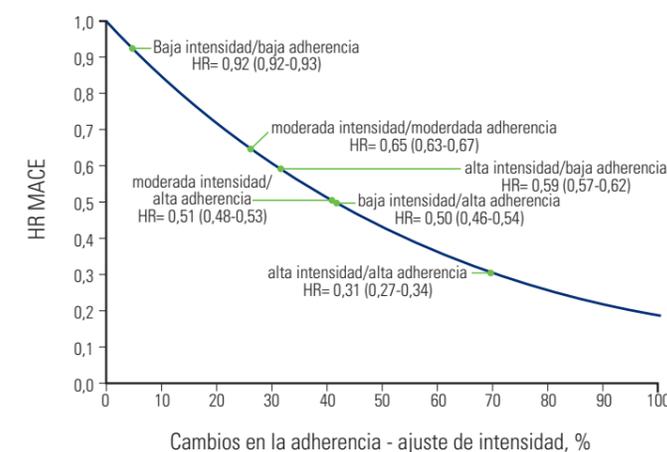


FIG 3: Cambios en la adherencia- ajuste de intensidad y riesgo de MACE



Referencias:

- Lassenius, Toppila, Bergius, Perttinen, Airaksinen, et al. Cardiovascular event rates increase after each recurrence and associate with poor statin adherence. *Eur J Prev Cardiol* 2021;23(28):884-892.
- Schwartz, Olsson, Ezekowitz, Ganz, Oliver, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*.285.(2001).1711-1718
- Cannon, Braunwald, McCabe, Rader, Rouleau, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *NEJM*.350(2004)1495-1504
- Steg, Szarek, Bhatt, Bittner, Bregeault, et al. *Circulation*. 140(2019)103-112.
- Collins, Reith, Emberson, Armitage, Baigent, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 388(2016)2532-2561.
- Sigal, Antonioli, Lopez Santi, Aquino, Lerech, y col. Uso de agentes hipolipemiantes y cumplimiento de metas terapéuticas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la República Argentina. *Rev. argent. cardiol*. 2021, vol.89, n.5, pp.390-401.
- Schiele, Quignot, Khachatryan, Gusto, Villa, et al. Clinical impact and room for improvement of intensity and adherence to lipid lowering therapy: Five years of clinical follow-up from 164595 post-Myocardial infarction patients. *International Journal of Cardiology*. 332(2021)22-28