

Indicación de estatinas en pacientes en prevención primaria y secundaria

#4



Dr. Alberto J. Cafferata

Médico Cardiólogo, Experto en Lípidos. Ex presidente de Sociedad Argentina de Lípidos- Director de la diplomara de Lípidos, Universidad del Salvador, CABA. Ex Director Médico Sanatorio Mitre Bs. As. Ex Jefe de Internación Trinidad Mitre. Calificado Director Médico Htal. Británico CABA y Sanatorio Mater Dei.

Desde años atrás se a buscado el beneficio del uso de estatinas en prevención tanto primaria como secundaria.

Numerosos trabajos de investigación, protocolos con estos fármacos aplicados a diferentes tipos de pacientes fueron obteniendo conclusiones acerca del uso de las mismas y sus beneficios.

Los estudios ATP y la guías tanto Europeas, Canadienses, Americanas fueron siendo modificadas de acuerdo a los consensos de expertos que acordaron llegar a objetivos y puntos finales a los que la evidencia los fue conduciendo. Como resultado de estos, los valores buscados de colesterol, triglicéridos, no HDL y demás sub partículas fueron descendiendo conforme los estudios fueron evidenciando resultados positivos en puntos finales duros como IAM , muerte cardiovascular, ACV, insuficiencia cardíaca.

Las guías Americanas del año 2013 provocaron un temblor con el esquema de metas y dosis generando un caos en la línea de pensamiento que se venía llevando desde hacía tiempo, intentaron instalar el concepto de *fire and forget* (dispare y olvídense) quitaron los controles periódicos y prácticamente indicaron abandonar el seguimiento de los pacientes.

Los Europeos aguardaron para modificar sus Guías y luego en el año 2016 introdujeron valores de corte de acuerdo a estudios en metas un poco menos ambiciosos. Así desarrollan la tabla de riesgo y su sistema denominado SCORE, SCORE 2 para las regiones de Europa y SCORE OP (Older Persons), para tratar de agudizar su exactitud, dado que el sistema SCORE incluye individuos desde los 40 a 65 años por eso el score OP (OLDER PERSONS) amplía el rango etario.

Ahora bien, una reciente publicación de la EAS (*European society of Atherosclerosis*) ilustra a las claras que , no importando con que fármaco se comience primero y finalmente cuál se utilice para el descenso del colesterol, lo importante es alcanzar los objetivos, metas y mantener esos valores en el tiempo, el resto lo que no sea alcanzado corresponde al valor residual, carga genética, defectos en el receptor de c-LDL, que hacen a la penetración de lípidos en pared vascular, y el inicio y desarrollo de enfermedad.

Todas la guías refuerzan el concepto de alcanzar metas, sin embargo en las publicaciones se observa que menos del 40 % de los pacientes

tratados llegan a ellas y las mantienen, la pregunta es: ¿será por temor a las dosis?, ¿el desconocimiento de que dosis utilizar de acuerdo al valor de base?, ¿la titulación en varios pasos?

La terapia combinada con ezetimiba mostro buenos resultados tanto en alcanzar metas como titulación en un paso, desde el trabajo de Ballantyne con atorvastatina ezetimiba, y los estudios: SHARP, SEAS; IMPROVE IT que finalmente logró poner en evidencia el beneficio de esta combinación en pacientes especialmente en diabéticos, individuos post angioplastia, reduciendo el número de re intervenciones o intervenciones primarias en los mismos.

Personalmente y es mi propia opinión, creo que todavía no se ha traspasado barreras de conocimiento y adopción de usos de combinaciones, hace mas de 20 años que los estudios de De Rosa y colaboradores ya habían demostrado la eficacia y seguridad del uso de Atorvastatina 80 mg en el post Infarto y recién hace dos o tres años apareció en el mercado de libre disponibilidad la misma.

Mi pregunta es: si debemos prevenir, primero un evento, luego disminuir un riesgo intermedio, luego un riesgo elevado y los estudios y publicaciones avalan el uso de diferentes fármacos como beneficiosos para descender el colesterol, siendo el objetivo buscado, si muchos colegas comienzan con combinaciones en la practica cotidiana, ¿no será el momento de llegar a metas comenzando libremente con estatinas y/o combinaciones en dosis adecuadas?

Este esquema ofrece condiciones especiales como titulación en un paso, re -titular obteniendo un descenso mayor a 6% en cada incremento de dosis y por otro lado una mayor tolerancia al mismo en el tiempo.

Bibliografía

Brian Ference, Henry N Ginsber, Ian Graham et al. Lipoproteína de Baja densidad Causa de enfermedad aterosclerótica. Evidencia genética, epidemiológica y estudios clínicos. Documento de posición de la sociedad Europea de Atherosclerosis. ESC (2017)38 2459-2472.



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 10 mg – Cápsulas duras

COMBICOL 20 mg/10 mg / Rosuvastatina (como sal de zinc) 20 mg / Ezetimiba 10 mg – 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 misma dosis que en la asociación en dosis fijas, pero como medicamentos separados. **POSOLOGIA 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 e 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. En pacientes en tratamiento concomitante con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Tratamiento concomitante con ciclosporina. **PRECAUCIONES:** Reacciones cutáneas graves: Se han notificado reacciones cutáneas graves con el uso de rosuvastatina, incluidos síndrome de Stevens-Johnson 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 SJS o DRESS con el uso de Combicol, el tratamiento con Combicol no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento. **Efectos musculares/queloides:** Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel de creatinina-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 (1-5 veces el LSN), no se debe iniciar el tratamiento. **Ácido fosfórico:** COMBICOL no se debe administrar simultáneamente con ácido fosfórico de forma sistémica, ni antes de 7 días tras la interrupción de un tratamiento con ácido fosfórico. En los pacientes en los que el uso de ácido fosfórico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fosfórico. **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 colestasis 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 fluindolona, 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. **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 anhídrica, Estearato de magnesio. Ezetimiba: Povidona, Celulosa microcristalina, Manitol, Hidroxipropilcelulosa poco sustituida, Crossamilexolada, 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 fosfórico. **Otras asociaciones:** Anticácidos, 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 (dopamina, el dextrometorfano, la digoxina, la gliciprida, la tolbutamida o el midazolam, cimetidina). 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 CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:** posibilidad de aparición de mareo durante el tratamiento. **EFFECTOS ADVERSOS:** **Frecuentes:** Diabetes mellitus, cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, diarrea, flatulencias, migraja, 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 anormal de la función hepática. **Raras:** Trombocitopenia, reacciones de hipersensibilidad como angioedema, pancreatitis, transaminasas hepáticas elevadas, miopatía (como miosis), 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, colestitis, colesticis, 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 hemodilísis 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 Medicinal 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., Benjamins, 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. *Cardiovascular Drugs Ther* 36, 301–308 (2022). 3. Kazanietz, 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



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



COMBICOL