

4 al 6 de marzo, 2023

Congreso ACC 2023

New Orleans, EEUU

MEMORIAS DISLIPIDEMIA

LÍNEA 
CARDIO
METABÓLICA



Uso de estatinas en la gestión del riesgo de ASCVD, una perspectiva multinacional: Simposio conjunto de la Asociación Nacional de Lípidos (NLA) y el Colegio Americano de Cardiología (ACC).

Luego de 30 años con tendencia a un descenso continuo, el número de muertes por enfermedad cardiovascular (EC) ha aumentado de forma considerable, en la última década (Tsao CW, et al., 2023). Existe una falla importante en el control de la EC, donde el manejo inadecuado de las lipoproteínas aterogénicas ha jugado un papel fundamental.

Las estatinas son los fármacos de primera línea en el manejo del C-LDL, sin embargo, las evidencias sugieren que son infrutilizados. En la encuesta realizada por

Nelson et al. (2022), de 601.934 individuos con ASCVD el 50% no se encontraba en tratamiento con estatinas y solo el 22.5% estaba bajo tratamiento con dosis altas.

Por otro lado, en el estudio de Cannon, et al. (2021), 5006 pacientes con ASCVD recibieron terapia de reducción de lípidos (TRL) durante dos años y dos tercios de estos mantuvieron niveles de C-LDL por encima de 70 mg/dL. En Europa, Ray KK, et al. (2021) realizó un estudio similar con 2039 pacientes, y solo el 18% alcanzó los objetivos de la terapia.

Población estudiada

601,934 pacientes con ASCVD.
Edad promedio: 67,5 ± 13,3 años

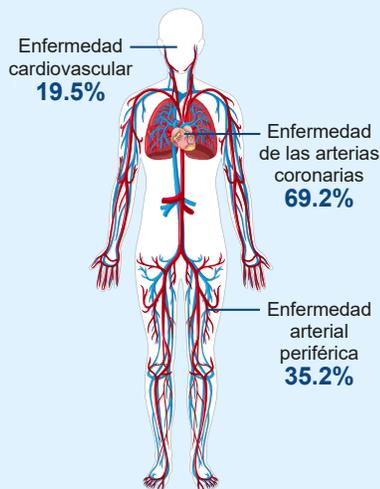
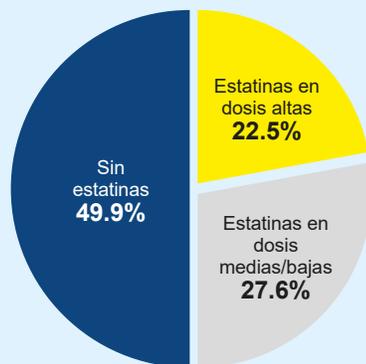


Figura adaptada de Nelson AJ, et al. 2022.

Resultados

Proporción de pacientes en tratamiento con dosis altas de estatinas, dosis medias y bajas de estatinas y sin estatinas



Probabilidad del uso de estatinas es dosis altas (vs dosis medias y bajas)

Más probable:

- Hombres < a 45 años
- Enfermedad de las arterias coronarias
- Diabetes tipo 2
- Hipertensión
- Visita al cardiólogo

Menos probable:

- Mujeres ≥ 45 años
- Enfermedad cardiovascular
- Enfermedad arterial periférica
- Comorbilidad de Charlson

Los resultados demuestran que existe la necesidad urgente de un control más agresivo del colesterol LDL (C-LDL) con estatinas, en los pacientes con ASCVD.

Nuevas perspectivas en el uso de estatinas y síntomas musculares asociados. Revisión de los estudios I. STOMP (2013), II. SAMSON (2020) y III. STATINWISE (2021)

Dr. Kausik Ray (MD FAAC)

STOMP es un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, de 6 meses de duración, en el que se estudiaron los efectos de las estatinas sobre el músculo esquelético y su función. Para este se reclutaron 420 individuos sanos (sin estar o haber estado previamente en TRL, sin diabetes mellitus, trastornos de la glándula tiroidea ni ninguna molestia muscular subjetiva o debilidad muscular) que fueron sometidos a 80 mg de atorvastatina vs. placebo.

No se observaron diferencias significativas en las medidas de fuerza muscular o de esfuerzo con respecto al placebo, pero más sujetos con atorvastatina que con placebo desarrollaron mialgia (19 vs. 10; $p=0.05$). Los sujetos miálgicos que tomaban atorvastatina o placebo disminuyeron la fuerza muscular en 5 de 14 y 4 de 14 variables, respectivamente ($p=0.69$). **El uso de estatinas no altera la función muscular.**

Por otra parte, SAMSON, un ensayo clínico, doble ciego y aleatorizado, fue diseñado para evaluar las causas de la interrupción del tratamiento con Estatinas luego de 2 semanas de tratamiento, y para determinar si los síntomas presentados por los pacientes eran reproducibles con placebo, estatinas o nada. Para ello, 60 pacientes recibieron 4 frascos con atorvastatina (20 mg), 4 frascos con placebo y 4 frascos vacíos y, de forma aleatoria, se les pidió tomar el contenido de una determinada botella durante un mes, a lo largo de 1 año. Los pacientes calificaron los síntomas presentados con una escala de 0 (ninguno) a 100 (insoportable).

Luego, se calculó la intensidad de los síntomas con placebo menos la intensidad de los síntomas sin estatina ni placebo, dividida por la intensidad de los síntomas con una estatina menos y la intensidad de los síntomas sin estatina ni placebo.

La intensidad media de los síntomas del tratamiento sin tabletas fue de 8 (IC 4.7-11.3); y con placebo fue de 15.4 (IC 12.1-18.7) ($p<0.001$); mientras que con estatinas fue de 16.3 (IC 13-19.6) ($p<0.001$ vs. tratamiento sin tabletas y $p=0.39$ vs. Placebo). Luego de 6 meses, el 50% de los pacientes retomó las estatinas y un 6.6% adicional planeaba hacerlo. **No hubo diferencias significativas entre los efectos adversos de las estatinas y el placebo. La interrupción del tratamiento con estatinas puede deberse al efecto nocebo.**

Por último, en el ensayo clínico STATINWISE, se evaluó la relación causal entre las Estatinas y los síntomas musculares en personas que habían interrumpido o estaban considerando suspender las estatinas debido a síntomas musculares. Para esto, 200 pacientes se sometieron a tratamiento con 20 mg de atorvastatina o placebo, de forma aleatoria, en estudio doble ciego, durante 6 períodos de 2 meses de duración cada uno. Al final de cada período de 2 meses, los pacientes reportaron los síntomas musculares en una escala visual del 1 al 10.

Del total evaluado, 151 pacientes tuvieron al menos 1 período con estatinas y 1 con placebo. No hubo diferencia en los síntomas entre los períodos tratados con estatinas y placebo: -0.11 (IC -0.36 a 0.14 , $p=0.4$). Los retiros debido a síntomas intolerables ocurrieron en 18 pacientes (9%) con estatinas y 13 (7%) con placebo. Dos tercios que completaron la prueba, informaron que retomaron el tratamiento. Asimismo, no hubo diferencias significativas entre los resultados secundarios evaluados (actividad general, estado de ánimo, sueño), y las razones para discontinuar el tratamiento fueron similares.

Los resultados de estos 3 ensayos clínicos demuestran los siguientes aspectos:

1. Utilizar dosis altas de estatinas en pacientes sanos no disminuye la fuerza muscular promedio ni el rendimiento del ejercicio.
2. La suspensión del tratamiento con estatinas por síntomas musculares y otros síntomas, en su mayoría, no es causada por el uso del fármaco.
3. La mayor parte de los pacientes que suspendieron el tratamiento con estatinas pueden y están dispuestos a reanudarlo.

Síntomas musculares relacionados con las estatinas. Revisión de la declaración científica de la NLA (2022) II. Revisión de la perspectiva clínica NLA SAMS (2022)

Dr. P. Barton Duell (MD)

En el 2014, la NLA definió la intolerancia a las estatinas creando una terminología uniforme. En el 2022 la definición actualizada incluyó:

1. Uno o más efectos adversos asociados temporalmente a la terapia con estatinas.
2. Síntomas que se resuelven o mejoran con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.
3. La necesidad de exposición a un mínimo de dos estatinas, con al menos una de ellas en la dosis diaria más baja aprobada.

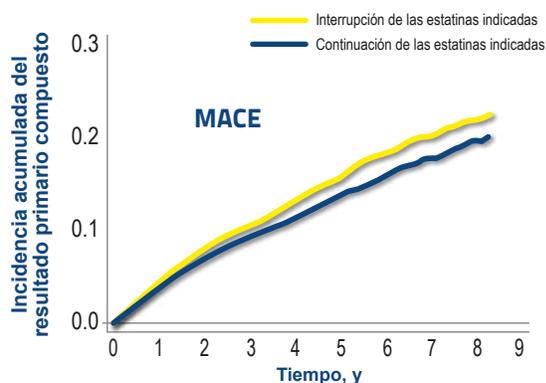
A su vez, se puede clasificar en intolerancia completa: incapacidad de tolerar cualquier dosis de una estatina; e intolerancia parcial: incapacidad de tolerar la dosis necesaria para lograr el objetivo terapéutico específico del paciente.

Las principales conclusiones de la NLA, en su declaración científica sobre la intolerancia a las estatinas y los síntomas musculares relacionados, fueron:

- La intolerancia a las estatinas y síntomas musculares asociados al uso de estatinas (SAMS) son comunes (entre 5% y 25%).
- **Más del 90% de los SAMS no son causados por la estatina, pero son clínicamente relevantes porque pueden causar la interrupción del tratamiento.**
- **Los SAMS farmacológicos (causados por las propiedades farmacológicas de las estatinas) son raros, pero reales (entre 1% y 2% de todos los pacientes tratados con estatinas).**
- Las causas de los SAMS pueden deberse a efectos nocebo, síntomas temporalmente coincidentes, SAMS farmacológicos o pueden ser multifactoriales.

La suspensión del tratamiento con estatinas se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y con mortalidad.

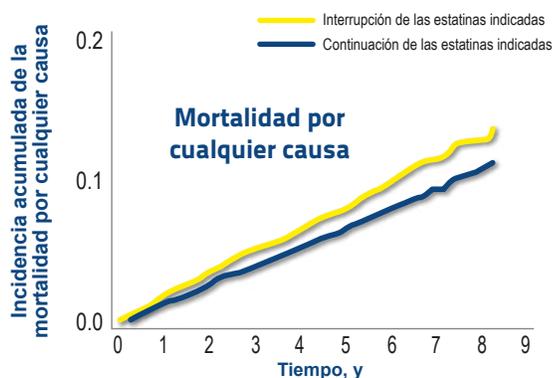
Incidencia acumulada de MACE tras la interrupción o continuación del tratamiento con estatinas luego de una reacción adversa



| Pacientes en riesgo, n | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|-------------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|---|---|---|---|---|
| Continuaron el tratamiento | 19.989 | 17.500 | 8.595 | 3.772 | 1.043 | | | | | |
| Interrumpieron el tratamiento | 8.277 | 7.118 | 3.934 | 1.864 | 569 | | | | | |

MACE: efectos adversos cardiovasculares mayores. Adaptado de Zhang, et al. 2017.

Incidencia acumulada de mortalidad por todas las causas, tras la interrupción o continuación del tratamiento con estatinas, luego de reacción adversa



| Pacientes en riesgo, n | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|-------------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|---|---|---|---|---|
| Continuaron el tratamiento | 19.989 | 18.337 | 9.301 | 4.291 | 1.294 | | | | | |
| Interrumpieron el tratamiento | 8.277 | 7.488 | 4.269 | 2.120 | 683 | | | | | |

- El tratamiento de los pacientes con SAMS es incompleto hasta cumplir los objetivos de disminución de lipoproteínas aterogénicas (C-LDL, C-no-HDL y apo B).

- **Se requiere un esfuerzo adicional por parte de los proveedores de atención médica para controlar a los pacientes con SAMS.**

- Existen múltiples terapias disponibles.

Estrategias para el manejo del paciente con riesgo de ASCVD: toma de decisiones compartidas entre médico y paciente

Dr. Mary Katherine Cheeley (PharmD, CLS)

El paciente debe conocer sus factores de riesgo de ASCVD, las modificaciones del estilo de vida que debe realizar, los síntomas presentados, el impacto de la farmacoterapia previa, los objetivos de la terapia, los efectos adversos y se debe conversar sobre sus expectativas.

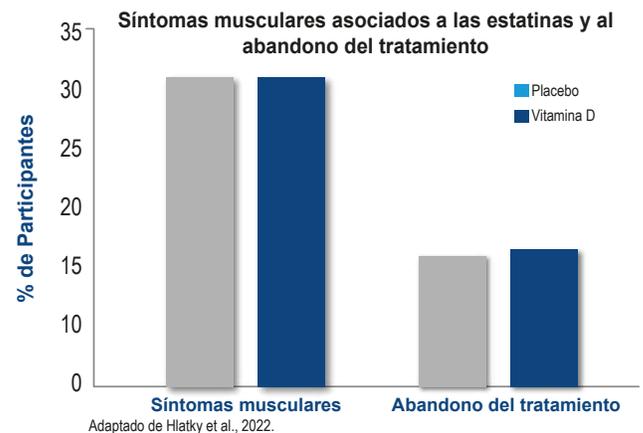
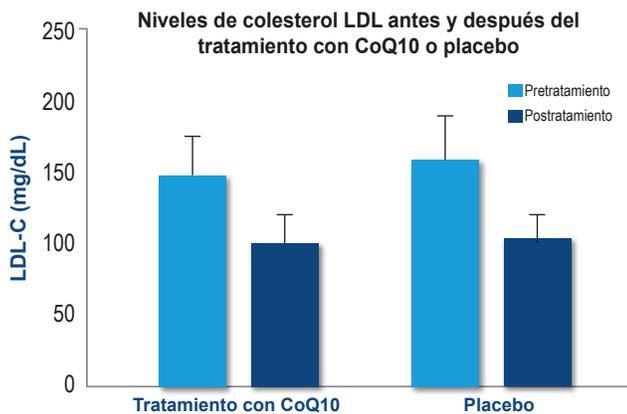
Menos del 5% de los pacientes presenta intolerancia completa a las estatinas. La mayoría puede tolerar alguna dosis, algún régimen, etc. Hay que conseguir la terapia apropiada.

En el estudio/encuesta STATE, realizado por Jacobson, et al. (2019) se demuestra que aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento con estatinas reportaron más síntomas adversos relacionados con la medicación. **Para mantener la adherencia, es importante el trabajo en equipo con el paciente.**

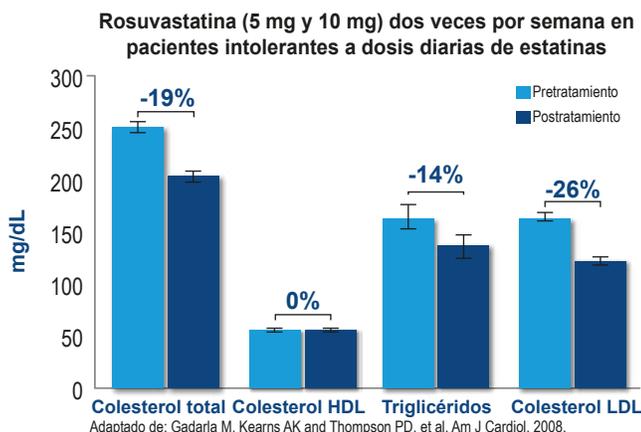
Estrategias para el uso óptimo de las estatinas: agente, dosis y régimen de tratamiento

Dr. Paul Thompson (MD)

- Las evidencias demuestran que el tratamiento con CoQ10 y vitamina D no funciona (Taylor, et al., 2015 y Hlatky, et al., 2022).



- Utilizar algo de estatinas siempre ayuda, incluso en pacientes intolerantes:



Rosuvastatina (5 mg y 10 mg) dos veces por semana en pacientes intolerantes a las dosis diarias de estatinas (Gadarla, et al., 2008).

Es mejor utilizar dosis bajas de estatinas y lograr algo de reducción del C-LDL que eliminarlas por completo.

Funciona mejor el tratamiento con atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina.

3. La ezetimiba todavía es infrautilizada:

Combinar el tratamiento de estatinas con ezetimiba ayuda a reducir el C-LDL en un 24%, en comparación con Ezetimiba en monoterapia (20 %).

Terapias sin estatinas para el paciente con intolerancia

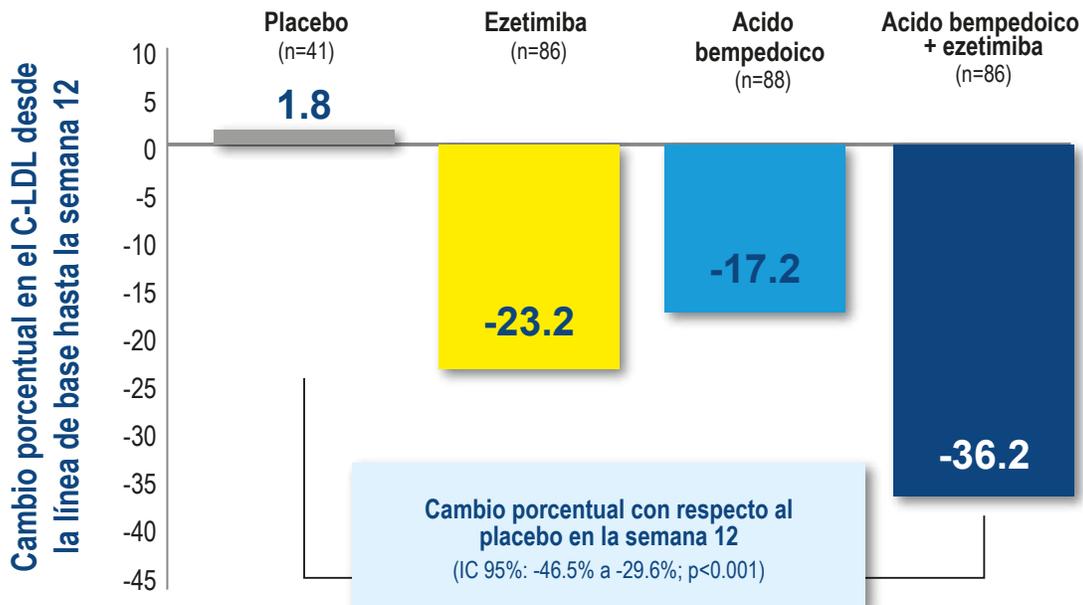
Dr. Kausik Ray (MD, FACC)

Además de las estatinas, existen otras aproximaciones terapéuticas para reducir los niveles de C-LDL a través del receptor de C-LDL, por ejemplo, ezetimiba, inclisrán, PCSK9i y ácido bempedoico. Entre ellos, el ácido bempedoico tiene un mecanismo de acción complementario, aunque distinto al de las estatinas.

El estudio de Ballantyne, et al., (2020), demostró que la combinación de ácido bempedoico con ezetimiba y la dosis más alta de estatinas tolerada por el paciente logró una reducción significativamente mayor del C-LDL en comparación con los grupos de placebo, Ezetimiba y Ácido Bempedoico en monoterapia, en la semana 12 de tratamiento.

Como criterio principal de valoración de la eficacia, la terapia de combinación de ácido bempedoico con ezetimiba logró una reducción significativamente mayor del C-LDL en comparación con los grupos de placebo, ezetimiba y ácido bempedoico en la semana 12.

Estudio 053: reducción significativa de C-LDL frente a los grupos de placebo, ezetimiba y ácido bempedoico en la población post hoc* en la semana 12



IC: intervalo de confianza; LDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. Figura adaptada de Ballantyne C, et al. 2020.

Es posible una reducción segura del C-LDL sin eliminar las estatinas y utilizando una terapia combinada de ezetimiba y ácido bempedoico.

A través de la sinergia de distintos fármacos y diferentes mecanismos de acción, es posible alcanzar los objetivos de reducción del C-LDL (Ray KK, et al., 2022). Para tomar la mejor decisión, es importante informar al paciente de todos los efectos adversos que puede presentar.

Reducción esperada de colesterol LDL

| Tipo de paciente | Tolerante a las estatinas | | Intolerante a las estatinas | |
|---------------------------|--|---|---|---|
| | ≥60% | ≥80% | ≥35% | ≥60% |
| Reducción alcanzable | Rosuvastatina 20-40 + Ezetimiba 10 | Rosuvastatina 20-40 + Alirocumab/ Evolocumab (+ Ezetimiba 10) | Ezetimiba 10 + Secuestrantes de ácidos biliares | |
| Combinaciones potenciales | Atorvastatina 40-80 + Ezetimiba 10 Rosuvastatina 5-10 + Alirocumab/Evolocumab | Atorvastatina 40-80 + Alirocumab/ Evolocumab (+ Ezetimiba 10) | | Ezetimiba 10 + Alirocumab/Evolocumab |
| | Atorvastatina 10-20 + Alirocumab/Evolocumab | | | |
| | Rosuvastatina 5-10 + Inclisirán | Atorvastatina 40-80 + Inclisirán (+ Ezetimiba 10) | Ácido bempedoico 180 + Ezetimiba 10 | |
| | Atorvastatina 10-20 + Inclisirán | Rosuvastatina 20-40 + Inclisirán (+ Ezetimiba 10) | | Ácido bempedoico 180 + Ezetimiba 10 + Evolocumab, Alirocumab o Inclisirán |
| | Atorvastatina 20 + Ezetimiba 10 + Ácido bempedoico 180 | | | Ezetimiba 10 + Inclisirán |

Conclusiones principales:

1. Hay un incremento en la incidencia de ECV y un manejo inadecuado de los pacientes con riesgo de ASCVD.
2. Las estatinas son fármacos ampliamente estudiados, eficaces y seguros en la reducción del C-LDL, sin embargo, aún son infrautilizados.
3. Los síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS farmacológicos) son raros, y en la mayoría de los casos se puede conseguir una dosis tolerada por el paciente.
4. En los pacientes con intolerancia, usar dosis bajas de estatinas aporta un beneficio mayor que no utilizarlas.
5. Se puede incrementar la reducción del C-LDL combinando estatinas con ezetimiba, o ezetimiba y ácido bempedoico.



Hable con nosotros



<https://callto.eurofarma.com.br:5001/callus>



cliente.gt@eurofarma.com

Este material ha sido aprobado por el Departamento Médico de Eurofarma Centro América y República Dominicana.
Material Exclusivo para profesionales de la salud

 **eurofarma**
tu vida mueve la nuestra