

Tratamiento de las dislipemias

Coordinación

Cecilia Calvo Pita. Servicio de Salud de las Islas Baleares

Montserrat Vilanova Boltó. Servicio de Farmacia del Hospital Son Llàtzer

Revisores

Antoni Ballester Camps. Centro de Salud Arquitecte Bennàssar

Francisco Campoamor Landín. Servicio de Farmacia del Hospital Son Dureta

Josep Estelrich Bennàssar. Gerencia de Atención Primaria de Mallorca

Francisca Fiol Gelabert. Centro de Salud Son Serra

Jordi Guerrero González. Servicio de Medicina Interna del Hospital Mateu Orfila

Nora Izko Gartzía. Farmacéutica de Atención Primaria de Mallorca

Joan Martínez Tur. Servicio de Cardiología del Hospital Can Misses

Lluís Masmiquel Comas. Servicio de Endocrinología del Hospital Son Llàtzer

Santiago Mairata Bosch. Centro de Salud Martí Serra

Carmen Parga Menéndez-Manjón. Servicio de Medicina Interna del Hospital de Manacor

Carmen Pata Iglesias. Farmacéutica de Atención Primaria de Ibiza-Formentera

Vicente Pereg Macazaga. Servicio de Endocrinología del Hospital Son Dureta

Fernando Rigo Carratalá. Centro de Salud Sant Agustí

Tomás Ripoll Vera. Servicio de Cardiología del Hospital Son Llàtzer

Tomás Rodríguez Ruiz. Centro de Salud Son Ferriol

Carmen Santos Bernabeu. Centro de Salud Sant Antoni

Rafael Torres García. Farmacéutico de Atención Primaria de Ibiza-Formentera

Apoyo administrativo

Cristina Hernáiz Urraca. Servicio de Salud de las Islas Baleares

Coordinación de la Guía Farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares

Dirección Asistencial.

Servicio de Salud de las Islas Baleares

Fecha de revisión del texto: **Noviembre de 2007**



**Govern
de les Illes Balears**

Servei de Salut

1- INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de muerte en nuestro país. Comprende la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. Las dislipemias son un grupo heterogéneo de entidades clínicas que favorecen el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

En este capítulo de la Guía Farmacoterapéutica Interniveles de Baleares se expondrá la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, adecuación y coste comparados de los fármacos hipolipemiantes, con el fin de justificar la **selección** realizada y el **lugar en la terapéutica de las dislipemias**, para cada uno de ellos.

Las recomendaciones encaminadas a determinar el riesgo cardiovascular (o en su caso riesgo coronario) de los pacientes, los criterios diagnósticos para decidir cuándo nos encontramos ante una alteración patológica de las concentraciones de lípidos plasmáticos, y los criterios para iniciar tratamiento hipolipemiante se asumen de la **Guía Clínica Nº 3 de Atención Primaria de Mallorca: "Riesgo Cardiovascular"**¹.

2- DEFINICIÓN

Dislipemia es cualquier alteración de la concentración de los lípidos plasmáticos (colesterol y triglicéridos). Las dislipemias secundarias (originadas por una enfermedad subyacente) son las mayoritarias, mientras que las dislipemias primarias afectan a un 5% de la población general y no son objeto expreso del presente documento.

Para el manejo diagnóstico del paciente dislipémico se deben emplear básicamente cuatro parámetros clínicos: la concentración plasmática de colesterol total (CT), la concentración plasmática de LDL colesterol (LDL), la concentración plasmática de HDL colesterol (HDL) y la concentración plasmática de triglicéridos (TG).

Los valores de concentración plasmática de colesterol y triglicéridos para los que se considera que el paciente presenta hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia dependerán de si el paciente tiene o no antecedentes de eventos cardiovasculares previos, es decir, de si nos encontramos ante una situación de prevención primaria (pacientes que no han sufrido ningún tipo de evento cardiovascular) o de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular.

Diagnóstico de hipercolesterolemia (Guía de Riesgo Cardiovascular de GAP Mallorca):¹

Prevención primaria	
CT < 200 ó LDL < 100	Cifras de colesterol normales
CT 200-249 ó LDL 100-129	Hipercolesterolemia límite
CT ≥ 250 ó LDL ≥ 130	Hipercolesterolemia definida

Prevención secundaria	
CT < 200 ó LDL < 100	Cifras de colesterol normales
CT ≥ 200 ó LDL ≥ 100	Hipercolesterolemia definida

Diagnóstico de hipertrigliceridemia (Guía de Riesgo Cardiovascular de GAP Mallorca):¹

Prevención primaria	
TG < 150	Cifras de triglicéridos normales
TG 150-199	Hipertrigliceridemia límite
TG ≥ 200	Hipertrigliceridemia definida

Prevención secundaria	
TG < 150	Cifras de triglicéridos normales
TG ≥ 150	Hipertrigliceridemia definida

Los valores de CT y LDL permiten calcular el riesgo coronario en las tablas de riesgo seleccionadas por la Guía de Riesgo Cardiovascular de GAP Mallorca, las tablas REGICOR, que consideran otros factores de riesgo además de la hipercolesterolemia, como son: sexo, edad, presencia de diabetes, hábito de fumar y presión arterial.

3- ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA HIPERLIPIDEMIA: ¿cuándo tratar?

La finalidad última del tratamiento hipolipemiente no es la reducción de los niveles elevados de lípidos, sino la reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular, por lo que en el plan terapéutico del paciente se debe contemplar también el tratamiento de los otros factores que presente, y que le supongan un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

La herramienta que permite el abordaje integral de la prevención de la enfermedad cardiovascular es la estratificación del **riesgo vascular** en el paciente, mediante las tablas de riesgo. Lo ideal sería poder cuantificar el riesgo cardiovascular global, que predice el desarrollo tanto de eventos coronarios como de eventos cerebrovasculares y arteriales periféricos. Las tablas adoptadas por la Guía de Riesgo Vascular de GAP Mallorca (REGICOR) no lo determinan y sólo nos predicen el riesgo de origen coronario, aunque se debe tener presente que el riesgo cardiovascular global correlaciona bien con el riesgo coronario (se asume que un riesgo coronario a los 10 años de un 15% es equivalente a un 20% de riesgo cardiovascular).²

Las **tablas REGICOR** miden el **riesgo coronario global** del paciente a los 10 años y establecen las siguientes categorías de riesgo: riesgo bajo <10%; riesgo moderado entre el 10 y el 19%, y riesgo alto ≥ 20%. Contemplan unas tablas independientes para pacientes diabéticos, que presentan un riesgo mayor que los no diabéticos en iguales condiciones, de modo que evitan catalogar a todos los pacientes diabéticos como de alto riesgo cardiovascular y candidatos por tanto al tratamiento hipolipemiente, independientemente de sus concentraciones plasmáticas de colesterol.

Los pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular (coronario, cerebrovascular o arterial periférico) se consideran de alto riesgo, y en ellos hablaremos de prevención secundaria. Existen pacientes con dislipemias en los que no es necesario calcular el riesgo cardiovascular, ya que por la patología que presentan pueden considerarse "per se" de alto riesgo: pacientes con una hiperlipidemia familiar altamente aterogénica (hipercolesterolemia familiar monogénica, hiperlipidemia familiar combinada y disbetalipoproteinemia) y pacientes con colesterol total > 320 mg/dL o LDL >240 mg/dL.¹

La decisión de tratar al paciente y el tipo de abordaje terapéutico (con medidas higiénico-dietéticas y/o tratamiento farmacológico) se fundamentará, por tanto, no sólo en los valores de lípidos plasmáticos que presente el paciente, sino también en el riesgo coronario global del mismo.

1-HIPERCOLESTEROLEMIA

La **hipercolesterolemia** es uno de los principales factores de riesgo³, por lo que su control mediante medidas terapéuticas es importante, con el fin de reducir el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, debe considerarse siempre dentro del conjunto de factores de riesgo coronario, pues por sí sola es un pobre predictor del riesgo individual de coronariopatía.⁴

En pacientes hipercolesterolémicos sin historia de enfermedad cardiovascular, la Guía de Riesgo Vascular de GAP Mallorca establece como punto de corte a partir del cual estaría indicada la intervención farmacológica un **riesgo coronario a diez años superior al 10%**, siempre y cuando las medidas de modificación de estilo de vida instauradas durante seis meses no resulten efectivas. En prevención secundaria, la hipercolesterolemia se debe tratar siempre, ya sea con medidas higiénico-dietéticas o con terapia farmacológica, en función de los valores de LDL que presente el paciente.

- Tratamiento no farmacológico: modificación del estilo de vida (MEV)

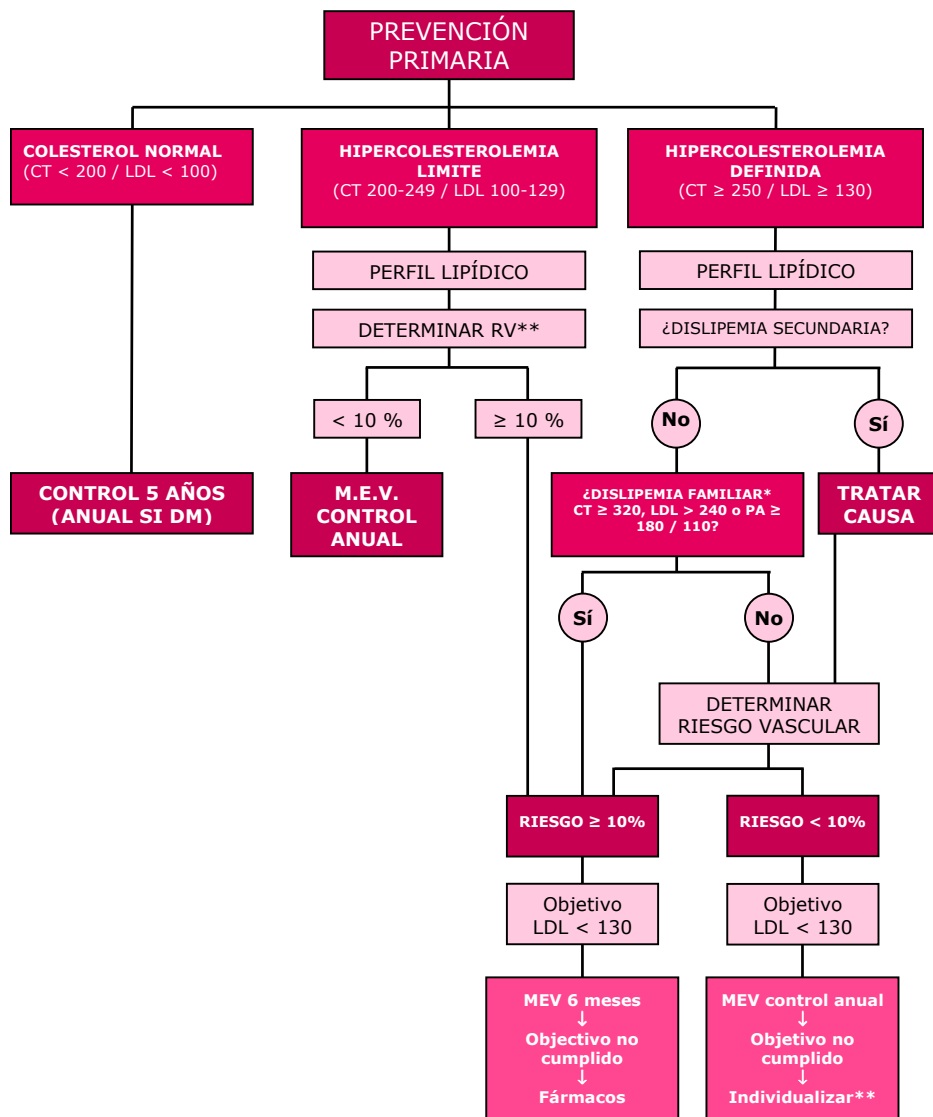
Es la primera medida terapéutica que se debe instaurar en un paciente con hipercolesterolemia y se debe mantener indefinidamente. Se trata de promover el abandono del tabaco, el ejercicio físico y el consumo de una dieta hipolipemiante, además del control de otras enfermedades asociadas como la HTA, diabetes,....

- Tratamiento farmacológico

Los grupos farmacológicos disponibles para el tratamiento de la hipercolesterolemia son las **estatinas**, las **resinas** y **ezetimiba**.

PREVENCIÓN PRIMARIA

El esquema para decidir qué tipo de abordaje terapéutico corresponde a la situación del paciente es el siguiente:¹

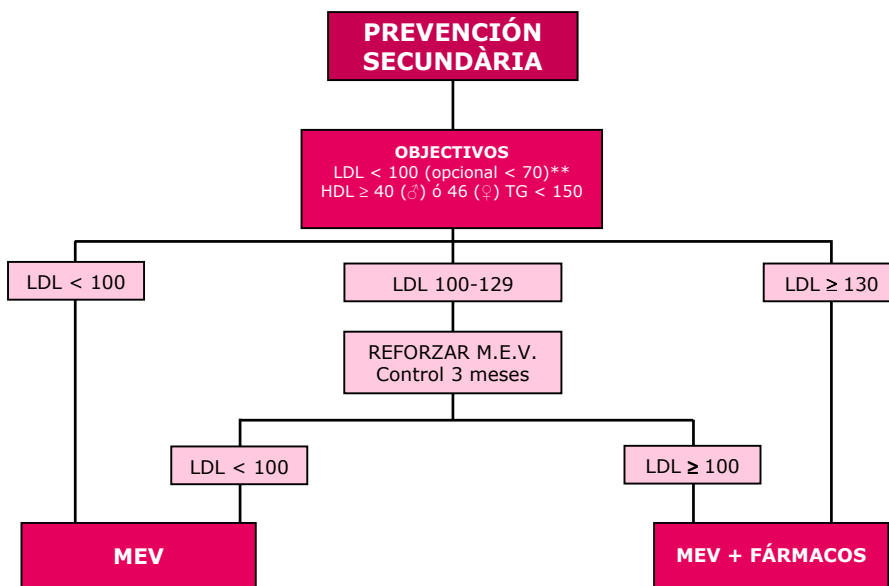


* Recordar que las formas familiares con gran riesgo aterogénico (hipercolesterolemia familiar monogénica, la hiperlipidemia familiar combinada y la disbetalipoproteinemia) deben considerarse "per se" de alto riesgo y no precisan del cálculo del riesgo con tablas.

** Considerar las circunstancias que pueden modificar el riesgo vascular calculado con las tablas.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

En pacientes con patología cardiovascular previa (prevención secundaria) se ha demostrado una disminución de la enfermedad cardiovascular cuando se reducen las concentraciones plasmáticas de colesterol. Se emplearán fármacos y/o medidas higiénico-dietéticas en función de las concentraciones de LDL:¹



** En pacientes de muy alto riesgo puede considerarse como objetivo un LDL < 70 mg/dL, estando entonces indicado iniciar tratamiento farmacológico si el LDL es > 100 mg/dL, e incluso si el LDL está entre 70 y 100 mg/dL.

A estos efectos, se consideran pacientes de muy alto riesgo aquellos que, habiendo presentado ya un evento cardiovascular (prevención secundaria), presentan además cualquiera de las siguientes circunstancias: diabetes o hipertensos fumadores no controlados o con síndrome metabólico o con síndrome coronario agudo.

2-HIPERTRIGLICERIDEMIA

Las **hipertrigliceridemias** suelen asociarse a obesidad, sedentarismo o abuso de alcohol, por lo que el tratamiento etiológico, junto con una modificación de los hábitos dietéticos, hacen que el tratamiento farmacológico sea necesario en pocas ocasiones⁵. En caso necesario, se podrían emplear fibratos o ácidos grasos omega 3:¹

TG	GRADO	OBJETIVO	TRATAMIENTO
< 150	Normal	—	—
150-199	Normal-alto	Conseguir objetivo LDL	Dieta hipocalórica y ejercicio. No alcohol.
200-499	Elevado	1. Conseguir objetivo LDL 2. Conseguir Col. No-HDL < 30 mg/dL sobre objetivo LDL (Col. No-HDL= CT-HDL)	Dieta hipocalórica y ejercicio. No alcohol.
500-999	Muy elevado	1. Disminuir TG a < 500 para prevenir la pancreatitis 2. Volver a terapia para disminuir LDL	Dieta, no alcohol. Ejercicio y fibratos. Unidad de lípidos si no responde al tratamiento.
≥ 1.000	Muy elevado		Remitir a la Unidad de lípidos.

2-DISLIPEMIAS MIXTAS

Se tratarán en función del lípido elevado que predomine, aunque si existe un incremento moderado tanto de colesterol como de triglicéridos (<400 mg/dL), se tratará en función de la elevación del colesterol (fundamentalmente de la elevación de los valores de LDL). Si no se alcanzan los objetivos con un solo medicamento, se pueden asociar varios, con distintos mecanismos de acción.⁵

Resumen de los grupos farmacoterapéuticos disponibles para el tratamiento farmacológico de las dislipemias en función de la alteración lipídica predominante

Tipo de dislipemia	Grupo farmacoterapéutico de elección	Grupo farmacoterapéutico alternativo	Combinaciones
Hipercolesterolemia - Aumento de LDL - TG<200 mg/dL	ESTATINAS	RESINAS EZETIMIBA	ESTATINA + RESINA ESTATINA + EZETIMIBA
Dislipemia mixta - Aumento de LDL - Aumento de TG (200-400 mg/dL) y/o disminución de HDL	ESTATINAS	FIBRATOS	ESTATINA + FIBRATO FIBRATO + RESINA
Dislipemia mixta - Aumento de LDL - Aumento de TG (>400 mg/dL) y/o disminución de HDL	FIBRATOS	ESTATINAS	FIBRATO + ESTATINA
Hipertrigliceridemia - TG>500 mg/dL	FIBRATOS	ÁC. GRASOS OMEGA 3	

Modificado de Guía Clínica Fisterra de dislipemias⁶

4- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: FARMACOS HIPOLIPEMIANTES

La información acerca de la eficacia (y en menor medida, seguridad) de los fármacos hipolipemiantes proviene, fundamentalmente, de los ensayos clínicos publicados. Se han seleccionado aquellos de mayor tamaño y que miden **variables de morbimortalidad cardiovascular** y no otro tipo de variables subrogadas, relacionadas con la modificación del perfil lipídico o la placa de ateroma, salvo cuando los primeros no existen (ezetimiba y ácidos grasos omega-3).

Las variables determinantes de morbimortalidad cardiovascular medidas más habitualmente en los ensayos clínicos son la incidencia de: eventos cardiovasculares, de eventos coronarios, de eventos cerebrovasculares, de muerte cardiovascular, de muerte coronaria y de mortalidad total.

4.1- ESTATINAS

En nuestro país se encuentran disponibles en este momento cinco estatinas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina.

Actúan mediante la inhibición de la enzima hidroximetil-glutaril CoA reductasa, que interviene en la síntesis hepática de colesterol, con lo que se consigue una disminución de las concentraciones plasmáticas de colesterol total y LDL (18-55%), un incremento de las concentraciones de HDL (5-15%) y un descenso de los triglicéridos (7-30%).

Existen estudios que concluyen que no hay una relación lineal entre la reducción de los valores de LDL y el beneficio clínico, lo que ha llevado a postular que las estatinas podrían reducir la mortalidad cardiovascular por otras causas además de la hipolipemiente: actuación sobre la producción de óxido nítrico en el endotelio vascular, efecto antiinflamatorio y otros efectos diversos.^{7,8}

Las estatinas poseen una curva dosis respuesta no lineal (a dosis altas la curva alcanza una meseta), de modo que su efecto no se incrementa proporcionalmente con la dosis y duplicando la dosis sólo se obtiene un 6% de reducción adicional de LDL. Es decir, las dosis altas de estatinas (superiores a las empleadas en los ensayos clínicos) ofrecen una reducción adicional modesta de LDL, a costa de un incremento de la toxicidad asociada⁹.

Se asume que todas las estatinas presentan la misma capacidad de reducir el LDL plasmático cuando se emplean a las dosis consideradas equipotentes. Los porcentajes de reducción de LDL se muestran en la siguiente tabla:

Porcentaje de reducción del LDL plasmático con las diferentes estatinas y dosis diarias¹⁰

	Dosis diaria				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
LOVASTATINA		21	29	37	45
SIMVASTATINA	23	27	32	37	42
PRAVASTATINA	15	20	24	29	33
FLUVASTATINA	10	15	21	27	33
ATORVASTATINA	31	37	43	49	55

Las casillas rosas muestran aquellas dosis de estatina que consiguen una reducción de LDL superior al 40%.

Como se puede observar, atorvastatina es la estatina capaz de reducir en mayor medida las concentraciones de LDL (reducción de LDL en más de un 40% a partir de una dosis de 20 mg diarios) a dosis terapéuticas. Se dice entonces que es la estatina más "potente".

Es importante señalar, no obstante, que para las estatinas **no se ha demostrado que una mayor "potencia" implique mayor eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.**

EFICACIA

La mayor parte de los ensayos realizados con estatinas son **frente a placebo** y no existe ninguno que enfrente dos estatinas entre sí a dosis equipotentes y que permita por tanto una comparación directa entre fármacos.

Además, cada ensayo presenta un diseño diferente, con poblaciones heterogéneas (en ocasiones incluyen pacientes de prevención primaria y secundaria) y variables de valoración combinadas, motivo por el que es complicado hacer comparaciones indirectas entre diferentes estatinas.

Casi no incluyen **mujeres** (13% en los ensayos en prevención primaria y 21% en los de prevención secundaria) por lo que hay poca información de la eficacia de las estatinas en el sexo femenino, con el agravante de que su mortalidad cardiovascular basal también es menor y por ello resulta necesario disponer de datos específicos en mujeres. También hay pocos **ancianos**, en los que los niveles elevados de colesterol no correlacionan tan bien con el riesgo cardiovascular.

i) Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Se han publicado seis grandes ensayos clínicos con diferentes estatinas (lovastatina, pravastatina y atorvastatina) **frente a placebo**, en pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, pero sin enfermedad cardiovascular previa. Salvo en el caso de los ensayos PROSPER y ALLHAT-LLT, la edad media de los sujetos incluidos no supera los 65 años (los estudios apenas incluyen pacientes que superen los 80 años) y el porcentaje de mujeres reclutadas para los estudios es reducido.⁵ No se han realizado ensayos comparativos entre diferentes estatinas.

Además, se debe tener presente que estos ensayos se realizan sobre sujetos de países con una morbimortalidad cardiovascular poblacional muy superior a la nuestra (EEUU, Gran Bretaña, países nórdicos)¹¹ y por tanto su aplicabilidad a los pacientes de nuestro medio es cuestionable.

Salvo el ensayo AFCAPS (en el que todos los sujetos incluidos reciben una estatina para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular), una parte de la población incluida en los estudios ha sufrido ya un evento cardiovascular y se encuentra por tanto en situación de

prevención secundaria. El análisis conjunto de los resultados de ambas poblaciones dificulta la interpretación de los resultados.¹²

Los resultados alcanzados en los ensayos en prevención primaria, en lo que respecta a la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, son modestos: **la reducción absoluta de eventos coronarios no supera en ninguno de los estudios el 3%**.

LOVASTATINA

En el ensayo AFCAPS/TexCAPS¹³, con 6.605 pacientes que presentaban valores de colesterol moderadamente elevados y sin enfermedad coronaria, lovastatina a dosis de 20-40 mg diarios demuestra eficacia a los cinco años en la reducción de eventos coronarios mayores (la suma de IAM fatal o no fatal, angina inestable y muerte súbita coronaria), con una reducción absoluta de riesgo (**RAR del 1,58%**). Sin embargo, no demuestra diferencias frente a placebo en cuanto a la reducción de la mortalidad cardiovascular o total.

PRAVASTATINA

El WOSCOPS¹⁴ fue el primer gran ensayo en el se evalúa la eficacia de una estatina en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Se emplea pravastatina a dosis de 40 mg diarios en 6.595 varones sin historia de enfermedad coronaria, con edad inferior a los 65 años e hipercolesterolemia moderada (concentración basal media de LDL de 192 mg/dL). A los 4,9 años de seguimiento, pravastatina reduce el riesgo de padecer un evento cardiovascular mayor (**RAR=2,26%**). Reduce la **mortalidad coronaria y cardiovascular (RAR=0,7%)**. Se encuentran diferencias frente a placebo en lo que respecta a la mortalidad total, pero sin ser estadísticamente significativas. Los sujetos son seguidos durante 10 años adicionales (15 años de tratamiento en total), período durante el cual se mantiene la reducción de la mortalidad cardiovascular por parte de pravastatina.¹⁵

El PROSPER¹⁶, en el que también se emplea pravastatina a dosis de 40 mg diarios, se diseñó para comprobar su eficacia en 5.804 pacientes ancianos (70-82 años) con un riesgo elevado de enfermedad coronaria e ictus, con y sin hipercolesterolemia. Las mujeres representaban casi el 50% de los pacientes del estudio. El estudio incluye dos poblaciones, una en prevención secundaria y otra en prevención primaria; el 56% de los pacientes no habían sufrido un evento coronario previo y se trataba entonces de prevención primaria. Tras 3,2 años de seguimiento, pravastatina no demostró reducción de los IAM totales o los accidentes cerebrovasculares en los pacientes sin enfermedad vascular, aunque sí lo hizo en los de prevención secundaria. Obviamente, tampoco demostró ventajas en la reducción de la mortalidad de ningún tipo. Es decir, los ancianos no obtienen beneficio del tratamiento con pravastatina en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

El ensayo ALLHAT-LLT¹⁷ estudió la eficacia del tratamiento con 40 mg diarios de pravastatina comparada con los cuidados habituales (dieta e hipolipemiantes) en 10.355 pacientes hipertensos controlados y con riesgo moderado (al menos un factor de riesgo adicional de enfermedad coronaria, además de la HTA) e hipercolesterolemia moderada. Todos los pacientes recibían además tratamiento antihipertensivo. Se trata de un estudio no ciego y en el que había un 16% de pacientes con enfermedad coronaria, por lo que únicamente el 86% de los pacientes fueron tratados en prevención primaria. Un 49% eran mujeres. A los 4,8 años, no se encontraron diferencias entre pravastatina y placebo en cuanto a la mortalidad total, ni en la suma de IAM más muerte súbita coronaria. Los resultados en cuanto a la reducción de la colesterolemia son inferiores a los encontrados en otros ensayos, lo que puede ser debido al diseño abierto del ensayo, que favoreció el entrecruzamiento entre los grupos (en el grupo placebo había un 30% de pacientes que al cuarto año también tomaban estatinas) y a la baja adherencia al tratamiento. Este ensayo es muy representativo de lo que puede ocurrir en la práctica clínica real, en la que la efectividad del tratamiento puede ser inferior a la eficacia demostrada en los ensayos.

ATORVASTATINA

La estrategia de la investigación clínica con atorvastatina ha sido la de seleccionar **subgrupos poblacionales de alto riesgo cardiovascular** para investigar su eficacia en prevención primaria. Pero, a pesar de incluir sujetos de alto riesgo, los ensayos muestran un beneficio discreto del fármaco.

El ensayo ASCOT-LLA¹⁸ valoró los efectos de 10 mg diarios de atorvastatina sobre la enfermedad coronaria en 10.305 pacientes hipertensos bien controlados y con elevado riesgo (al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular, además de la HTA), pero sin hipercolesterolemia definida (con valores de colesterol total inferiores a 250 mg/dL). El 81% de los sujetos eran varones. El estudio tenía una duración inicial prevista de cinco años, aunque se detuvo prematuramente (3,3 años) debido a que se puso de manifiesto una reducción de la variable principal del estudio (IAM no fatal y muerte por causa coronaria) favorable a atorvastatina, obteniéndose un beneficio discreto (**RAR=1,36%**). Sin embargo, atorvastatina tuvo efecto nulo sobre la mortalidad coronaria y total, lo que sorprende teniendo en cuenta el elevado número de factores de riesgo cardiovascular que presentan los pacientes del estudio. Los resultados de este ensayo sugieren que en pacientes de alto riesgo cardiovascular, en los que se reducen los valores de presión arterial (lo que supone una reducción de su riesgo cardiovascular), atorvastatina sólo aporta un beneficio discreto.²

El ensayo CARDS¹⁹, se realiza con el objetivo de evaluar la eficacia de atorvastatina en 2.838 pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con niveles de LDL inferiores a 160 mg/dL. A los 3,9 años, el tratamiento con atorvastatina a dosis de 10 mg diarios disminuye la incidencia del primer evento coronario mayor (IAM fatal y no fatal, necesidad de revascularización coronaria, angina inestable o parada cardíaca con reanimación) con una **RAR=2,6%**. Las diferencias en la reducción de la mortalidad cardiovascular y total no fueron estadísticamente significativas.

ii) Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

Los ensayos clínicos publicados y los diferentes metaanálisis realizados proporcionan evidencia de la utilidad de las estatinas en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con historia de enfermedad coronaria, con reducciones absolutas de riesgo superiores a las obtenidas en los ensayos en prevención primaria. El beneficio se extiende a aquellos pacientes con evidencia clínica de oclusión coronaria, enfermedad vascular periférica o cerebral que presenten hipercolesterolemia.²⁰

En los ensayos en prevención secundaria, sólo dos estatinas, simvastatina y pravastatina, han demostrado **una reducción absoluta de la mortalidad total en torno a un 3%**.²¹

SIMVASTATINA

El ensayo 4S²² fue el primer ensayo realizado con estatinas en prevención secundaria. En él, simvastatina a dosis de 20-40 mg diarios durante 5,4 años redujo el riesgo de **mortalidad por todas las causas (RAR=1,8%)**, la mortalidad coronaria y la mortalidad cardiovascular en 4.444 pacientes con cardiopatía coronaria (IAM o angina estable previos) y con niveles plasmáticos elevados de colesterol total (210-310 mg/dL). El seguimiento de los sujetos del estudio se mantuvo durante 10 años, observándose la continuidad en el tiempo del efecto beneficioso del tratamiento.²³

El ensayo HPS²⁴ es el más grande realizado hasta la fecha con estatinas; en él se evalúa el tratamiento con 40 mg diarios de simvastatina en 20.536 pacientes de alto riesgo: con enfermedad cardiovascular previa (el 86% en prevención secundaria), diabéticos o con otro tipo de enfermedad arterial oclusiva. Los sujetos presentaban edades comprendidas entre los 40-80 años (incluidas mujeres) y valores de colesterol total superior a 135 mg/dL. Simvastatina reduce los **eventos cardiovasculares (RAR=4,4% en 5 años)**, la mortalidad coronaria y la **mortalidad total** a los cinco años de tratamiento (RAR=1,8%). En este ensayo, simvastatina demuestra beneficio en personas con enfermedad cerebral vascular previa (aunque no presenten signos o síntomas de enfermedad coronaria) y en diversas subpoblaciones como mujeres y personas mayores de 70 años. El beneficio es independiente de los valores iniciales de LDL de los pacientes. Se debe tener presente que el beneficio clínico obtenido por simvastatina en los pacientes del ensayo es en combinación con AAS, betabloqueantes e IECAS.²

PRAVASTATINA

En el ensayo CARE²⁵ se investiga la eficacia del tratamiento con 40 mg diarios de pravastatina frente a placebo en la prevención de los eventos cardíacos en 4.159 pacientes con enfermedad coronaria previa y valores de colesterol moderados (colesterol total inferior

a 240 mg/dL). A los cinco años se alcanza una **reducción absoluta del 3%** en la variable principal del estudio (mortalidad coronaria e IAM no fatal) en los tratados con pravastatina. Sin embargo, no se observó beneficio en aquellos pacientes cuyos niveles de LDL fueron inferiores a 125 mg/dL. No se observó diferencia entre los grupos en la mortalidad total.

En el ensayo LIPID²⁶, pravastatina, también a dosis de 40 mg diarios, consigue reducir tanto la mortalidad coronaria como la **mortalidad total** a los seis años en 9.014 pacientes con edad inferior a los 75 años, con enfermedad coronaria y un amplio rango de niveles de colesterol.

El 44% de los pacientes del ensayo PROSPER¹⁶ se encontraban en situación de prevención secundaria. En este grupo de pacientes, pravastatina demuestra una reducción de la variable principal combinada (mortalidad cardiovascular, IAM e ictus) con una **RAR=4,3% en 3,2 años**. Sin embargo no se ponen de manifiesto diferencias en mortalidad.

FLUVASTATINA

Los ensayos de fluvastatina son de pequeño tamaño y con un seguimiento más corto que en el caso de los otros fármacos del grupo (salvo lovastatina).

En el ensayo LIPS²⁷, fluvastatina a dosis de 80 mg diarios **no demuestra diferencias** frente a placebo a los cuatro años en lo que respecta a la reducción de la mortalidad total o coronaria, ni en la reducción de la incidencia de IAM, en 1.677 pacientes que habían superado con éxito una intervención coronaria percutánea.

El ensayo FLARE²⁸ con 1.054 pacientes que han sufrido una angioplastia, se enfrenta fluvastatina 80mg/día frente a placebo durante 40 semanas, observándose que en el grupo tratado con fluvastatina se obtiene beneficio sobre la mortalidad coronaria pero no sobre la mortalidad cardiovascular o total. No hay diferencias en la tasa de reoclusión coronaria entre los pacientes de ambos grupos.

ATORVASTATINA

Se han realizado dos estudios con la pretensión de demostrar el beneficio de atorvastatina administrada de manera precoz tras un síndrome coronario agudo. En el ensayo AVERT²⁹ se compara atorvastatina a dosis de 80 mg con la revascularización en 341 pacientes. La diferencia entre ambos abordajes terapéuticos en lo que respecta al desarrollo de eventos cardiovasculares a los 18 meses no resultó estadísticamente significativa. En el ensayo MIRACL³⁰ atorvastatina a dosis de 80 mg diarios, administrada tempranamente tras la intervención (24-96 horas) reduce la isquemia coronaria en 3.086 pacientes, frente a placebo, a las 16 semanas de tratamiento, pero no la mortalidad coronaria. Estos dos ensayos clínicos tienen una duración extremadamente limitada como para extraer conclusiones útiles en la práctica clínica.

En el estudio GREACE³¹ tiene una duración mayor, de tres años. En él se compara atorvastatina prescrita desde un hospital con los cuidados habituales en el medio ambulatorio (sólo el 14% de los pacientes de este grupo en tratamiento con hipolipemiantes) en 1.600 pacientes con IAM reciente o más de un 70% de estenosis en al menos una arteria coronaria. Atorvastatina se administró a una dosis de 10 mg diarios, pudiendo aumentarla hasta 80 mg diarios en caso necesario, hasta conseguir un valor de LDL inferior a 100 mg/dL. En el grupo de atorvastatina se redujeron los eventos coronarios y los ACV a los tres años de tratamiento (RAR=7% a los 3 años), y también la mortalidad total (RAR=2,1% a los 3 años). Las deficiencias metodológicas de este estudio (diseño abierto y sesgo de la asistencia hospitalaria frente al medio ambulatorio) no permiten extraer conclusiones aplicables a la práctica clínica.⁵

Terapia intensiva con atorvastatina (80 mg diarios)³²

En los últimos años, se han publicado varios **estudios en prevención secundaria** (pacientes con síndrome coronario agudo o enfermedad cardiovascular establecida) en los que se compara un régimen de atorvastatina a dosis altas (80 mg diarios) con estatinas a

dosis moderadas, con el fin de reducir intensamente los niveles plasmáticos de LDL (por debajo de los 100 mg/dL). Los resultados obtenidos en estos estudios no resultan concluyentes para decidir si la reducción de la colesterolemia hasta valores tan bajos resulta beneficioso y se traduce en una mejora de la morbimortalidad cardiovascular, de modo que, a la luz de las evidencias disponibles, no se puede recomendar esta práctica clínica de manera generalizada en pacientes con enfermedad cardiovascular previa, obligando a valorar siempre el posible beneficio frente a los riesgos derivados de los efectos adversos de las estatinas a altas dosis.

En el ensayo PROVE-IT-TIMI³³, se enfrenta atorvastatina 80 mg diarios (terapia intensiva) frente a pravastatina 40 mg diarios (terapia estándar) en 4.162 sujetos hospitalizados por síndrome coronario agudo y con unos valores medios de LDL de 106 mg/dL, que son seguidos durante dos años. Atorvastatina resulta superior en la reducción de los episodios cardiovasculares mayores (la variable combinada de muerte por cualquier causa, IAM, angina, necesidad de revascularización y ACV), pero no en la reducción de la mortalidad total, que no alcanza significación estadística. En el subgrupo de pacientes con LDL<125 mg/dL las diferencias en la variable combinada no son estadísticamente significativas.

El ensayo ALLIANCE³⁴ compara atorvastatina a dosis de 80 mg frente a la práctica médica habitual en 2.442 pacientes hipercolesterolémicos con historia de enfermedad cardiovascular, que son tratados durante más de 2 años. Atorvastatina obtiene unos mejores resultados en lo que a la reducción de los episodios cardiovasculares mayores se refiere (sobre todo IAM no fatal), pero no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la reducción de la mortalidad.

Un total de 10.001 pacientes con historia de enfermedad coronaria y valores basales de LDL<130 mg/dL son incluidos en el ensayo TNT³⁵, en el que se comparan dosis diarias de atorvastatina 80 mg con atorvastatina 10 mg durante casi 5 años de tratamiento. Se obtiene una reducción de los episodios cardiovasculares mayores (coronarios y cerebrovasculares) en el grupo tratado con las dosis elevadas, pero no se encuentran diferencias en cuanto a la mortalidad total.

En el estudio IDEAL³⁶, de diseño abierto, se compara durante 4,8 años atorvastatina 80 mg/día con simvastatina 20-40 mg/día en 8.888 pacientes con enfermedad cardiovascular. No se observan diferencias estadísticamente significativas en la variable de valoración primaria del estudio, que hace referencia a la morbimortalidad coronaria, a pesar de alcanzarse una mayor reducción del LDL plasmático en el grupo tratado con atorvastatina.

Los resultados son mejores para los pacientes de elevado riesgo, que es en los únicos en los que se justificaría este tipo de terapia.

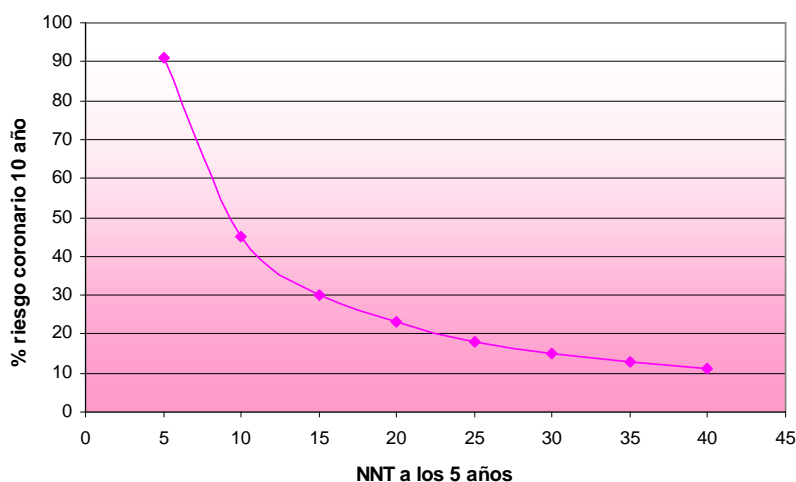
iii) Prevención primaria versus prevención secundaria: ¿por qué no son igualmente eficaces las estatinas?

En general, ***el efecto de las intervenciones farmacológicas de tipo preventivo está relacionado con el riesgo basal del paciente de sufrir el evento clínico que se pretende evitar***. En la prevención de la enfermedad cardiovascular, se ha descrito este efecto para la HTA y para la hipercolesterolemia⁷.

Con la información obtenida de los estudios realizados con estatinas, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, se ha establecido una relación directa entre el riesgo coronario inicial de los sujetos incluidos en los ensayos y la eficacia del tratamiento farmacológico (expresado en NNT, número necesario a tratar para obtener un resultado positivo en la variable de eficacia medida), en términos de reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Así, cuando el riesgo coronario basal es bajo, el NNT es elevado y refleja la modesta eficacia del tratamiento con estatinas en prevención primaria. Sin embargo, con riesgos coronarios elevados (circunstancia que presentan los pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular y tratados por tanto en prevención secundaria), los NNT descienden sobremanera, indicando el importante beneficio de la terapia con estatinas en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular.

NNTs para prevenir una muerte, un infarto agudo de miocardio no fatal o un accidente cerebrovascular en función del riesgo cardiovascular del paciente (adaptado de Bandolier)³⁷



SEGURIDAD

EFFECTOS ADVERSOS

Las estatinas son, en general, fármacos bien tolerados y con una incidencia de efectos adversos baja cuando se emplean a las dosis recomendadas. Los más frecuentes son moderados y transitorios: molestias gastrointestinales, dolor de cabeza, insomnio y erupciones cutáneas⁸, aunque en caso de aparición de insomnio crónico o diarrea intensa procede la suspensión del tratamiento.³⁸

Dado que los efectos adversos de las estatinas son dosis-dependientes, conviene hacer mención especial al perfil de seguridad del régimen terapéutico de atorvastatina a dosis de 80 mg diarios: en los ensayos clínicos comentados anteriormente, los pacientes tratados con la mencionada posología de atorvastatina experimentaron mialgias y miopatías, rabdomiolisis, elevación de las enzimas hepáticas, cefalea, dolor de espalda, depresión y efectos adversos gastrointestinales en mayor medida que los del grupo tratado con la terapia estándar con estatinas. Además, los abandonos de tratamiento causados por efectos adversos fueron más frecuentes en los grupos de atorvastatina.³²

Los efectos adversos más que requieren mayor vigilancia son la miotoxicidad y la toxicidad hepática:

Miotoxicidad

Los efectos musculares son comunes a todas las estatinas y de tipo dosis dependiente, por lo que aparecen más frecuentemente con dosis elevadas o en caso de interacciones con otros fármacos, como los fibratos. Además, el riesgo de miopatía se incrementa con la edad, con el hipotiroidismo y con la existencia de insuficiencia renal o hepática. Este tipo de alteraciones se pueden manifestar como:⁴

- Mialgias: acompañadas de elevación moderada de la CPK, entre 3 y 10 veces el límite superior. En los ensayos clínicos se han descrito con una frecuencia de 1-6% y suelen ser transitorias, incluso aunque no se suspenda el tratamiento.
- Miositis o miopatía: dolor muscular y debilidad con elevaciones de la CPK 10 veces superiores al valor normal. Su incidencia es del 0,1-0,5%.
- Rabdomiólisis: destrucción de tejido muscular que se puede complicar con fallo renal; la elevación de la CPK puede superar en 40 veces el valor normal. Se produce con una incidencia del 0,04-0,2%.

Se debe determinar el valor de la CPK cuando el paciente presente síntomas musculares, y en caso de que ésta superase en 10 veces el valor normal se tiene que suspender inmediatamente el tratamiento. En caso de molestias musculares o elevación progresiva de

la CPK procede reducir la dosis de estatina o suspender temporalmente el tratamiento y realizar un seguimiento semanal de los valores de la CPK (para aumentos entre 3-10 veces los valores normales).⁴

No hay evidencia de que ninguna de las estatinas actualmente comercializadas en nuestro país presente menor riesgo de toxicidad muscular.³⁹ Cerivastatina fue retirada en agosto de 2001 debido a la comunicación de casos de rabdomiolisis en combinación con gemfibrozilo.⁴⁰

Hepatotoxicidad

El 0,5-3% de los pacientes tratados con estatinas presentan elevaciones de las transaminasas hepáticas, hasta tres veces superiores a los valores normales. Este efecto suele aparecer en los tres primeros meses de tratamiento, es dosis dependiente y en general revierte al suspender el tratamiento o al reducir la dosis de estatina.

Aunque los valores alterados de enzimas hepáticas no implican daño hepático, esta circunstancia requiere seguimiento, por ello se recomienda la realización de determinaciones plasmáticas de transaminasas antes y a los 1,5 y 3 meses del inicio del tratamiento con estatinas, y posteriormente repetir cada 6-12 meses y siempre que se aumente la dosis de la estatina. Se recomienda suspender el tratamiento si la elevación es 3 veces por encima de su valor normal, o bien si es menor de 3 veces pero el paciente se encuentra sintomático.⁸

No parece que ninguna estatina presente ventajas en este tipo de toxicidad: en los ensayos clínicos la incidencia de elevación de las transaminasas en los grupos de pacientes tratados con estatinas es similar a la de los tratados con placebo, salvo en el caso de los ensayos con atorvastatina 80 mg/día, en donde la incidencia fue superior.

ADECUACIÓN

POSOLOGÍA

Las cinco estatinas se administran en una sola toma al día (fluvastatina a dosis de 80 mg gracias a una forma de liberación prolongada), en la cena o a la hora de acostarse, ya que el colesterol endógeno se produce mayoritariamente por la noche y por ello es cuando estos fármacos producen un mayor efecto farmacológico; sin embargo se pueden administrar a otra hora del día si ello favorece el cumplimiento terapéutico. Atorvastatina tiene una vida media muy elevada y por ello puede administrarse a cualquier hora del día.⁸

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas para minimizar los efectos adversos, e ir incrementando la dosis cada cuatro semanas hasta alcanzar la dosis deseada.

INTERACCIONES^{8,9}

Todas las estatinas, salvo pravastatina (que sufre hidroxilación hepática con posterior eliminación renal), se metabolizan a través del citocromo P450: fluvastatina a través del CYP2C9 y el resto a través del CYP3A4. Este hecho, unido a que poseen una elevada unión a proteínas plasmáticas, hace que las interacciones farmacocinéticas sean relativamente importantes para las metabolizadas a través del citocromo P450:

- Los inhibidores del citocromo P450 (macrólidos, antifúngicos azólicos, verapamilo, diltiazem, ciclosporina, inhibidores de la proteasa, nefazodona, amiodarona, zumo de pomelo) aumentan las concentraciones plasmáticas de estatina y por tanto aumentan su toxicidad, incluyendo la posibilidad de rabdomiolisis.
- Se han descrito casos de rabdomiolisis por la administración conjunta de estatinas con anticoagulantes orales y digoxina.
- Interacción de gran relevancia con fibratos (especialmente gemfibrozilo), mediante un mecanismo de acción desconocido, que incrementa la toxicidad muscular. No guarda relación con el citocromo P450, por lo que también afecta a pravastatina.⁴¹

Pravastatina sería la estatina de elección en aquellos pacientes susceptibles de sufrir interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica.

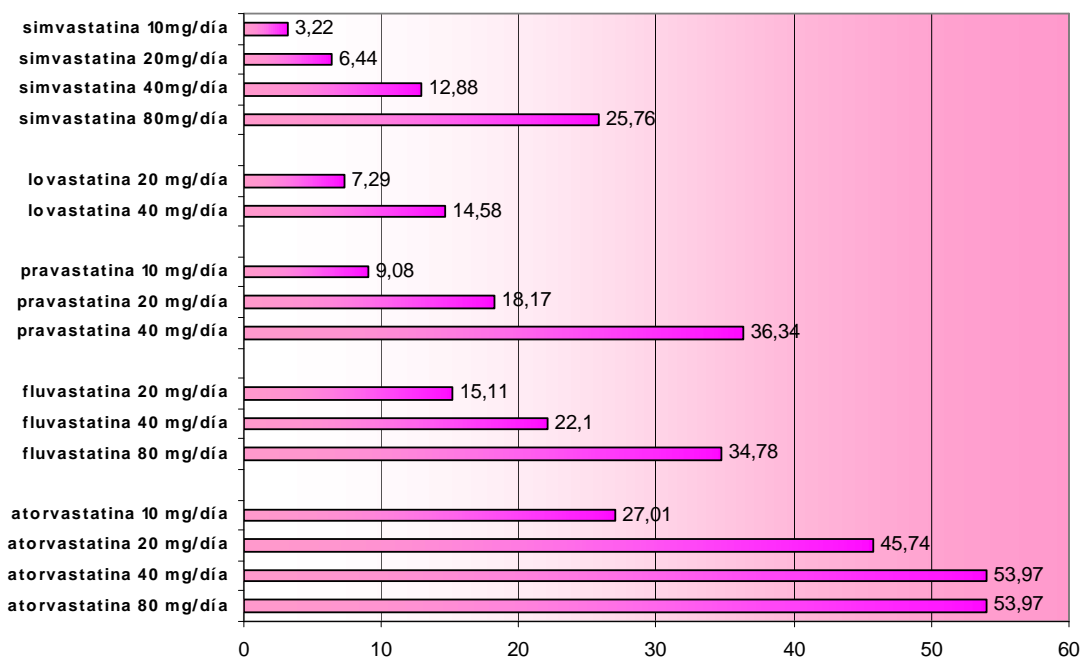
CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Las estatinas están contraindicadas en el **embarazo** (categoría X de la FDA), ya que el colesterol es fundamental para la síntesis del ADN y por tanto para el desarrollo fetal; también están contraindicadas en la **lactancia**, y en pacientes con hepatopatía activa y crónica.

Se debe tener precaución en insuficiencia renal por el riesgo de miopatía. En pacientes con fallo renal importante se debe disminuir la dosis de todas las estatinas, excepto atorvastatina y fluvastatina, ya que se eliminan en menor medida por el riñón.⁵

COSTE

Se ha calculado el coste de 28 días de tratamiento: para simvastatina, lovastatina y pravastatina empleando los precios de referencia que entraron en vigor en marzo de 2007, y para fluvastatina y atorvastatina los del catálogo corporativo de medicamentos del ib-salut del mes de agosto de 2007.



Una reciente guía NICE, que incluye una estimación farmacoeconómica a propósito del empleo de las estatinas en Inglaterra y Gales, concluye que, dado que no hay evidencia de que ninguna estatina sea superior a las demás en la reducción de los eventos cardiovasculares y a que hay sustanciales diferencias en el coste del tratamiento con cada una de ellas, el tratamiento debe ser iniciado con la estatina más barata: simvastatina.⁴²

SELECCIÓN DE ESTATINAS

- Ninguna estatina ha demostrado disminuir la mortalidad total en **prevención primaria** de la enfermedad cardiovascular. Pravastatina es la única que ha demostrado disminuir la mortalidad cardiovascular (WOSCOPS).
- En prevención secundaria se ha visto que las estatinas reducen el riesgo de IAM, ictus y muerte, independientemente de la edad de los pacientes, de su sexo y de la presencia o no

de diabetes. Simvastatina (4S y HPS) y pravastatina (LIPID) han demostrado disminuir la mortalidad cardiovascular y total en **prevención secundaria** a medio plazo.

- Aunque atorvastatina es la estatina que presenta una mayor "potencia" en la reducción del LDL plasmático, no ha demostrado reducir ni la mortalidad cardiovascular ni la mortalidad total, en prevención primaria o secundaria.
- Con los datos actuales, no se puede afirmar que ninguna de las estatinas comercializadas actualmente en nuestro país presente un perfil de efectos adversos más favorable que las otras. Para simvastatina y pravastatina se han publicado **resultados de seguridad a los 10 años (4S y WOSCOPS)**.
- Una ventaja de pravastatina es su bajo potencial de interacciones, lo que la convierte en la estatina de uso preferente en pacientes tratados con otros medicamentos que puedan ocasionar interacciones de relevancia clínica con este grupo farmacológico.
- Simvastatina es la estatina de menor coste de entre las que aportan mayores evidencias de eficacia, situación favorecida por la existencia de especialidades farmacéuticas genéricas.

*Por todo lo expuesto, **simvastatina** y **pravastatina** se consideran de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia,²¹ dado que son las dos estatinas que aportan evidencias más robustas en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular y porque ninguna otra estatina presenta ventajas relevantes sobre ellas en lo que a seguridad, adecuación y coste se refiere.*

Atorvastatina tiene un hueco en el tratamiento de las hipercolesterolemias severas o en pacientes seleccionados en los que no podamos conseguir una reducción adecuada de lípidos con las otras estatinas, debido a su mayor capacidad de reducir las concentraciones plasmáticas de LDL, aún teniendo presente que no ha demostrado reducción de la mortalidad total y que su coste de tratamiento es el más elevado del grupo.

4.2- FIBRATOS

Los fibratos actúan estimulando la actividad de la lipoproteinlipasa, enzima que metaboliza las VLDL en los tejidos, provocando un descenso ligero de las LDL (5-20%) y un **descenso acusado de los triglicéridos plasmáticos** (entre un 20-50%), además de un incremento de los valores de HDL (10-20%).³⁸

En nuestro país están comercializados los siguientes: gemfibrozilo, fenofibrato y bezafibrato.

Están indicados en la hipertrigliceridemia y en la hiperlipidemia mixta (con hipertrigliceridemia predominante), cuando las estatinas no estén indicadas o no se toleren. Se pueden emplear en monoterapia o en asociación con estatinas cuando éstas no son suficientes.

EFICACIA

A diferencia de las estatinas, **ningún fibrato ha demostrado disminución de la mortalidad total, ni en prevención primaria ni secundaria.**

i) Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

El estudio WHO-OMS⁴³ fue el primer ensayo clínico con fibratos en prevención cardiovascular: se realizó con clofibrato frente a placebo en 10.627 varones de 30-59 años en prevención primaria, con una duración de 5,3 años. El grupo tratado con clofibrato presentó una menor tasa de acontecimientos coronarios, pero no se redujo la mortalidad coronaria. Como resultado sorprendente se encontró que la mortalidad total fue casi el triple en el grupo del clofibrato y la mortalidad no coronaria casi diez veces mayor. Actualmente, este fármaco ya no se encuentra comercializado en nuestro país.

En el estudio Helsinki (HHS)⁴⁴ se enfrentó el régimen terapéutico de 600 mg c/12h de gemfibrozilo con placebo en 4.081 varones de 40-55 años con hipercolesterolemia (colesterol no HDL plasmático igual o superior a 200 mg/dL), durante cinco años. Los **eventos coronarios** (IAM más mortalidad coronaria) fueron inferiores en el grupo tratado farmacológicamente (**RAR=1,41%**), pero no se pusieron de manifiesto diferencias en la mortalidad cardiovascular o total.

En el recientemente publicado estudio FIELD⁴⁵, se investiga la eficacia de fenofibrato en 9.795 pacientes diabéticos, de edad comprendida entre 50 y 75 años con hipercolesterolemia moderada, frente a placebo. La población incluida en el ensayo es mixta: un 22% de los pacientes tienen historia de enfermedad cardiovascular, el resto se tratan en prevención primaria. A los cinco años de tratamiento no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en lo que respecta a la morbimortalidad coronaria.

ii) Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

En el estudio VA-HIT⁴⁶, gemfibrozilo a dosis de 600 mg c/12h durante cinco años de tratamiento demostró reducción de los **eventos coronarios** (IAM más mortalidad coronaria) frente a placebo, en 2.531 varones de más de 75 años con historia de enfermedad coronaria y valores bajos de HDL plasmático (≤ 40 mg/dL) con una **RAR=4,4%**; las diferencias en mortalidad total no fueron estadísticamente significativas.

En el estudio BIP⁴⁷ frente a placebo, bezafibrato a dosis de 400 mg diarios no mostró reducción de eventos coronarios a los 6,2 años de tratamiento en 3.090 pacientes con historia de IAM o angina y edades comprendidas entre los 45 y 74 años que presentaban valores bajos de HDL plasmático (≤ 45 mg/dL) y concentraciones de TG ≤ 300 mg/dL, salvo en el grupo de pacientes con TG > 200 mg/dL. Tampoco redujo la mortalidad total en el grupo de bezafibrato.

SEGURIDAD³⁸

Los fibratos son fármacos bien tolerados en general. Los efectos adversos más frecuentes son de tipo digestivo (5% de los pacientes): dolor abdominal, dispepsia, náuseas.

Pueden aumentar las enzimas hepáticas y provocar toxicidad muscular, al igual que las estatinas. La administración conjunta de una estatina y un fibrato (fundamentalmente gemfibrozilo) incrementa el riesgo de efectos adversos, por lo que debe realizarse un estrecho seguimiento de la función hepática y de las posibles alteraciones musculares en los pacientes que estén siendo tratados con una combinación de ambos.

Gemfibrozilo es el que presenta una mayor riesgo de desarrollo de rabdomiolisis en asociación, debido a su mayor capacidad de interacción farmacocinética con estatinas,⁴⁸ motivo por el que debe evitarse en lo posible su empleo en terapia combinada.⁴⁹

Pueden interactuar con los anticoagulantes orales y aumentar el tiempo de sangrado.

ADECUACIÓN

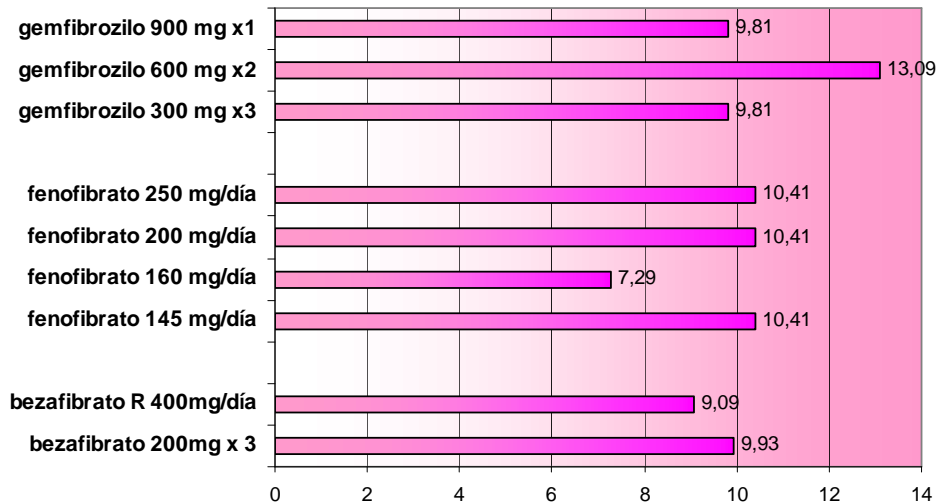
Posología

En general los fibratos presentaban una posología incómoda (una administración, tres veces al día), situación que se ha subsanado con la disponibilidad de formulaciones de liberación retardada que permiten una administración diaria:

Fármaco	BEZAFIBRATO		FENOFIBRATO	GEMFIBROZILO
	Liberación normal	Liberación retard		
Presentaciones	comp 200 mg	Comp 400 mg	Comp/cáps 145 mg, 160 mg, 200 mg, 250 mg	Comp/cáps 600 mg, 900 mg
Posología	3 veces al día	1 vez al día	1 vez al día	600 mg, 2 veces al día 900 mg con la cena

COSTE

Se ha calculado el coste de 28 días de tratamiento empleando los datos del catálogo corporativo de medicamentos del ib-salut del mes de agosto de 2007.



SELECCIÓN DE FIBRATOS

- Gemfibrozilo es el fármaco para el cual existen mayores evidencias de eficacia en cuanto a reducción de la morbimortalidad coronaria, tanto en prevención primaria (HHS), como en prevención secundaria (VA-HIT). Para fenofibrato y bezafibrato las evidencias son escasas.
- Como contrapartida, gemfibrozilo es el fibrato para el que hay descrito un mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se usa en combinación con estatinas, motivo por el que sólo debe emplearse en asociación en aquellas circunstancias en las que se haya valorado cuidadosamente el balance beneficio/riesgo para el paciente (prescripción por parte de la Unidad de Lípidos o de un médico experimentado en el empleo de esta asociación).
- En función de la dosis del fármaco, pueden ser necesarias más de una administración al día, salvo en el caso de fenofibrato.

Gemfibrozilo es el fibrato seleccionado para la *Guía Farmacoterapéutica Interniveles de Baleares*, principalmente en el tratamiento en monoterapia de la hipertrigliceridemia, ya que es el que posee mayor evidencia de eficacia en la reducción de accidentes coronarios.

Sin embargo, gemfibrozilo presenta el inconveniente del elevado riesgo de rabdomiolisis cuando se emplea asociado a estatinas, motivo por el que no se recomienda su empleo rutinario en terapia combinada. Con el fin de disponer de otro fármaco del grupo que minimice este efecto adverso, se selecciona también **fenofibrato**, ya que, a igualdad de evidencia en eficacia y seguridad de las dos moléculas restantes, es la que presenta la posología más conveniente.

4.3- RESINAS

Las resinas de intercambio son fármacos que no se absorben a nivel sistémico y actúan impidiendo la reabsorción intestinal de los ácidos biliares, aumentando así la eliminación de colesterol. Provocan un descenso de las concentraciones plasmáticas de LDL (12-30%) y un ligero incremento de las de HDL (3-5%); prácticamente no actúan sobre los triglicéridos.³⁸

Están indicadas en la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia mixta, como alternativa a las estatinas cuando éstas no se toleren o estén contraindicadas, o en combinación con estatinas o fibratos. También **se pueden emplear en niños con hipercolesterolemia familiar y en el embarazo**, ya que, aunque son categoría C de la FDA, se consideran más seguras que las estatinas y los fibratos.

En nuestro país están comercializadas: colestiramina y colestipol.

EFICACIA

i) Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Colestiramina a dosis de 24 g diarios se enfrentó a placebo en el ensayo LRC-CPPT⁵⁰ con 3.806 varones de 35-59 años con hipercolesterolemia durante 7,4 años. La tasa de **acontecimientos coronarios** (IAM más mortalidad coronaria) fue inferior en el grupo tratado con el fármaco (**RAR=1,7%**), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad cardiovascular ni en la mortalidad total.

SEGURIDAD³⁸

Los principales efectos adversos son de tipo gastrointestinal: dispepsia, flatulencia y estreñimiento. Son leves pero bastante frecuentes y pueden dificultar el cumplimiento, por lo que se recomienda la administración del fármaco en varias tomas al día y con abundante líquido, con el fin de atenuarlos. Raramente pueden provocar colestitis y hemorroides.

Dado que interfieren el proceso de absorción intestinal, pueden provocar esteatorrea y déficit de determinados nutrientes: vitamina A, D, E o K, y ácido fólico.

Pueden interactuar con numerosos fármacos a nivel de la absorción intestinal (digoxina, anticoagulantes orales, hormonas tiroideas,...), por lo que se recomienda administrarlas una hora antes o cuatro horas después de cualquier otro medicamento.

ADECUACIÓN

Posología

Las resinas se deben comenzar administrando a dosis bajas e incrementarlas paulatinamente hasta la dosis eficaz. Se administran varias veces al día, separadas de las comidas y acompañadas de abundante líquido, para evitar la irritación esofágica o la oclusión intestinal y evitar la interferencia con la absorción de nutrientes.

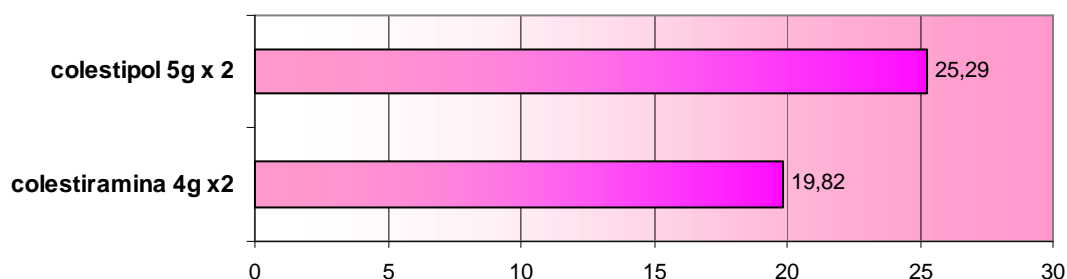
Fármaco	COLESTIRAMINA	COLESTIPOL
Presentaciones	Sobres de 3 g y 4 g	Sobres de 5 g
Posología	6 a 9 g antes del desayuno 3 g cada 8 ó 12 horas	Dosis máxima de 30 g diarios, en 3 tomas

Contraindicaciones

Dado que las resinas no se absorben, no se encuentran contraindicadas en el embarazo y lactancia, y se consideran seguras en niños.⁵¹

COSTE

Se ha calculado el coste de 28 días de tratamiento empleando los datos del catálogo corporativo de medicamentos del ib-salut del mes de agosto de 2007.



SELECCIÓN DE RESINAS

- Colestiramina es la única resina que aporta evidencia de eficacia en la reducción de la morbilidad coronaria.
- No parece haber diferencias relevantes entre las diferentes resinas en el perfil de efectos adversos, características de adecuación o coste.

Colestiramina es la resina seleccionada para la *Guía Farmacoterapéutica Interniveles de Baleares*.

4.4- EZETIMIBA^{52,53,54,55}

Ezetimiba fue autorizado en el año 2004 y es el primer fármaco de un nuevo grupo que actúa inhibiendo la absorción intestinal de colesterol mediante un mecanismo aún no bien conocido, reduciendo el LDL un 18% aproximadamente. Sus indicaciones clínicas son las siguientes:

- En hipercolesterolemia primaria: como tratamiento adyuvante a la dieta en los siguientes casos:
 - administrado concomitantemente con una estatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) que no están controlados adecuadamente con una estatina sola.
 - en monoterapia en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera.
- En hipercolesterolemia familiar homocigótica como tratamiento adyuvante a la dieta y administrado concomitantemente con una estatina.

En todas ellas la dosis recomendada de ezetimiba es siempre de 10 mg diarios. En caso de asociarse a una estatina, ésta debe continuarse a la dosis de inicio habitual de la misma o bien continuar con la dosis más alta previamente establecida.

EFICACIA

Los ensayos clínicos de ezetimiba se realizaron con dosis de 10 mg diarios y frente a placebo, tanto en monoterapia como asociada a estatinas, y son de corta duración (6 meses como máximo) por lo que se desconocen datos de eficacia a largo plazo, imprescindibles en este tipo de enfermedades, que requieren tratamiento crónico con hipolipemiantes.

En los ensayos clínicos no se han tenido en cuenta criterios de riesgo cardiovascular a la hora de incluir a los sujetos en los mismos. Además, las variables de valoración medidas son siempre subrogadas y referentes a la modificación del perfil lipídico; **en ningún estudio se ha evaluado la reducción de la morbimortalidad por causa cardiovascular.**

i) Hipercolesterolemia primaria

- En monoterapia:

Se han realizado dos ensayos clínicos con ezetimiba en monoterapia frente a placebo, de 12 semanas de duración, con un total de 1.719 pacientes que presentaban concentraciones plasmáticas de colesterol entre 130-250 mg/dL y que no podían ser tratados con estatinas. La reducción de LDL fue de un 18% en el grupo de pacientes tratados con el fármaco frente a un incremento del 1% en el grupo placebo, al final del período de estudio.

- En combinación con estatinas:

En cuatro ensayos clínicos con un total de 2.382 pacientes se investigó la eficacia de un tratamiento de inicio con ezetimiba asociada a una estatina, frente al tratamiento exclusivamente con estatinas (simvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina), en pacientes con concentraciones de LDL entre 145-250 mg/dL. A las 12 semanas de tratamiento se observaron unas disminuciones de LDL entre un 12% y un 14% superiores en los grupos tratados con terapia combinada. Se observó que la asociación de ezetimiba con la

dosis terapéutica más baja de estatina produce los mismos resultados que las dosis altas de éstas.

Se han publicado otros dos ensayos de mayor duración (23 y 24 semanas): en uno de ellos, se compara simvastatina a dosis iniciales de 10-20 mg diarios asociada con ezetimiba frente a atorvastatina a dosis iniciales de 10 mg/día: los pacientes con terapia combinada alcanzaron mayores reducciones de LDL. En el otro estudio, se compara simvastatina a dosis entre 10-40 mg asociada a ezetimiba frente a 20 mg diarios de simvastatina; las concentraciones objetivo de LDL se alcanzan en mayor medida en el grupo tratado con ezetimiba.

En un ensayo con 1.528 pacientes, ezetimiba asociada a simvastatina alcanza mayores reducciones en el LDL plasmático que simvastatina a igual dosis que la empleada en la combinación e incluso mayores a las alcanzadas por la dosis de simvastatina superior en la siguiente escala: 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg. En un estudio similar con 1.902 pacientes, la combinación de simvastatina con ezetimiba consigue reducciones de LDL superiores a las obtenidas por la dosis de atorvastatina equipotente a la de simvastatina.

En un ensayo con 769 pacientes que ya estaban siendo tratados con estatinas (simvastatina y atorvastatina, a dosis de 40-80 mg diarios), y que no habían alcanzado las concentraciones deseables de LDL, se añaden 10 mg diarios de ezetimiba al tratamiento hipolipemiante de uno de los grupos de pacientes: a las 8 semanas el grupo tratado con terapia combinada presenta unas concentraciones de LDL un 20% inferiores frente a un incremento del 4% en el grupo tratado en monoterapia con estatinas.

ii) Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Se ha publicado un ensayo de 12 semanas de duración con 50 pacientes mayores de 12 años en el que ezetimiba se asocia a una estatina (atorvastatina o simvastatina): el grupo que recibe la terapia combinada obtiene una reducción de HDL un 20% superior al grupo de pacientes tratados con la estatina sola a dosis altas (80 mg diarios). Se desconoce si la adición de ezetimiba al tratamiento es más eficaz que la aféresis de LDL, otra alternativa terapéutica válida en estos pacientes

SEGURIDAD

En los ensayos clínicos ezetimiba fue bien tolerada, aunque debido a su corta duración se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con el fármaco. Se producen efectos adversos en el 1-10% de los pacientes.

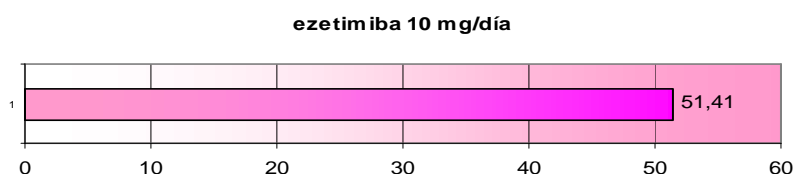
Los más comunes en monoterapia fueron: cefaleas, dolor abdominal y diarrea. Cuando ezetimiba se asoció a una estatina también se detectó cansancio, estreñimiento, flatulencia, náuseas y mialgia. En los ensayos de seis meses de duración se produjo un mayor porcentaje de abandonos, debido a efectos adversos, en los grupos de terapia combinada respecto a los grupos de pacientes tratados sólo con estatinas.

Tras la comercialización, se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y erupción cutánea. También elevaciones de la CPK, mialgias, hepatitis, pancreatitis aguda y trombocitopenia. La combinación de ezetimiba con estatinas está contraindicada en caso de enfermedad hepática activa y elevación persistente de las transaminasas.

Ezetimiba no induce al citocromo P450, por lo que su potencial de interactuar con otros fármacos que se metabolizan por esta vía es bajo.

COSTE

Se ha calculado el coste de 28 días de tratamiento empleando los datos del catálogo corporativo de medicamentos del ib-salut del mes de agosto de 2007.



SELECCIÓN DEL FÁRMACO

Una vez analizada la información disponible en cuanto a eficacia y seguridad, ezetimiba se reserva como una opción alternativa a las estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia, por los siguientes motivos:

- Los datos de eficacia de ezetimiba en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria, tanto en monoterapia como en combinación con estatinas, son insuficientes, ya que sólo hacen referencia a la modificación del perfil lipídico de los pacientes y durante un período de tiempo reducido, de seis meses como máximo, muy alejado de la duración media de los grandes ensayos con estatinas, que es de cinco años. No se conocen datos acerca del efecto del tratamiento con ezetimiba sobre variables de morbimortalidad cardiovascular.
- Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que la adición de ezetimiba a una estatina incrementa la capacidad de reducir las concentraciones plasmáticas de LDL.
- La evidencia disponible del tratamiento con ezetimiba de la hipercolesterolemia familiar homocigótica es escasa.
- Se desconoce el perfil de seguridad de ezetimiba a medio y largo plazo.

*Por lo expuesto, **ezetimiba** deberá emplearse en monoterapia en aquellos pacientes intolerantes a las estatinas o en los que su uso esté contraindicado, o bien asociada a estatinas en aquellos que no alcanzan los niveles adecuados de LDL, tras descartar el incumplimiento terapéutico y de los hábitos higiénico-dietéticos.*

Al contrario que ezetimiba, las resinas sí aportan datos de reducción de la morbilidad coronaria, aunque, como contrapartida, presentan una mala tolerancia que puede comprometer el cumplimiento terapéutico. Por este motivo, la priorización de la selección de las resinas sobre ezetimiba debe valorarse para cada paciente individual.

4.5- ÉSTERES ETÍLICOS DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3^{56,57,58}

Los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 (icosapento/doconexento, EPA/DHA) fueron autorizados en forma de cápsulas de gelatina blanda de administración oral (Omacor[®]) en el año 2003. Cada cápsula de Omacor[®] contiene 1 g de EPA/DHA.

Estos lípidos están presentes en diversos tipos de pescados, por lo que una dieta con un adecuado aporte de pescado puede proporcionar una cantidad similar de EPA/DHA a la proporcionada por el tratamiento con Omacor[®]. Así, una cápsula de Omacor[®] es equivalente a 70 g de sardina, 90 g de trucha ó 70 g de salmón.

Su mecanismo de acción no es del todo conocido: a corto plazo se sabe que **disminuyen la concentración plasmática de triglicéridos** y que aumentan el HDL de forma ligera en pacientes con hipertrigliceridemia, y también el LDL. Sin embargo se desconoce el efecto final sobre los lípidos plasmáticos tras un año de tratamiento. Sus indicaciones clínicas son las siguientes:

- En hipertrigliceridemia endógena, como suplemento a la dieta, cuando las medidas dietéticas por sí solas resultan insuficientes para generar una respuesta adecuada: tipo IV en monoterapia y tipo IIb/III, añadido a estatinas, si el control de triglicéridos es insuficiente.
- Tratamiento adyuvante en la prevención secundaria, tras un infarto de miocardio, en combinación con los tratamientos de referencia.

EFICACIA

i) Hipertrigliceridemia endógena

En dos estudios, de 12 semanas de duración, se comparan 4 g diarios de EPA/DHA frente a gemfibrozilo 1,2 g/día en pacientes con hipertrigliceridemia: en uno se incluyen 28 pacientes, y al final del período de estudio se alcanza una reducción de triglicéridos similar para ambos tratamientos. En el otro ensayo, con 89 pacientes, la reducción de triglicéridos es mucho mayor con gemfibrozilo que con EPA/DHA. En otro estudio con 59 pacientes,

EPA/DHA combinado con 10-40 mg diarios de simvastatina consigue una mayor reducción de la hipertrigliceridemia que placebo, en pacientes con cardiopatía coronaria.

No se ha realizado ningún estudio que aporte información acerca de la posible reducción de la morbimortalidad con EPA/DHA en pacientes con hipertigliceridemia.

ii) Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

En el ensayo GISSI-Prevenzione⁵⁹ se evaluó el efecto de EPA+DHA en 11.324 pacientes post-infartados (desde <3 meses), los cuales se repartieron en cuatro grupos de tratamiento: EPA+DHA, vitamina E 300mg, EPA+DHA+vitamina E o ningún tratamiento. Los pacientes podían recibir otros fármacos para el tratamiento del IAM (antiagregantes, estatinas, betabloqueantes e IECA). A los 3,5 años, los pacientes tratados con EPA+DHA presentaron un mejor resultado en la variable principal del estudio (la combinación de mortalidad total, IAM no mortal y ACV no mortal) que los no tratados con EPA/DHA (**RAR=2,3%**). También presentaron menor mortalidad cardiovascular, principalmente la debida a muerte súbita.

A pesar de los resultados, este ensayo clínico presenta numerosas deficiencias metodológicas. Por una parte, se trataba de un ensayo abierto, lo que limita su validez interna. Además, los pacientes tratados con estatinas pasaron de ser un 4,2% al inicio del estudio a un 45% al final del mismo, de manera que en el primer período, el tratamiento de los pacientes difiere del recomendado en la actualidad para la prevención secundaria del IAM. Esto dificulta la extrapolación de los resultados obtenidos en el ensayo clínico a los pacientes post-infartados de nuestro medio, que reciben mayoritariamente tratamiento con estatinas.

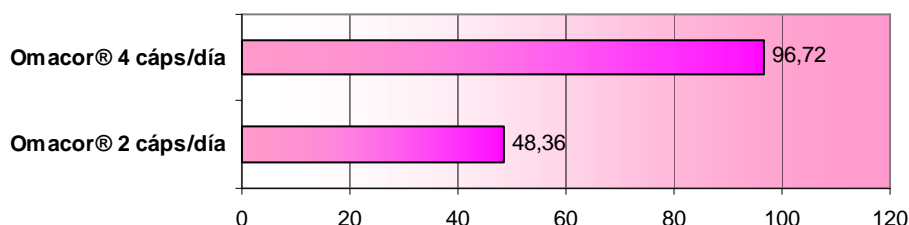
SEGURIDAD

En el estudio GISSI-P, los efectos adversos más frecuentes fueron molestias gastrointestinales, náuseas y dispepsia. Abandonaron el tratamiento el 3,8% de los pacientes por efectos secundarios.

EPA/DHA prolongan el tiempo de hemorragia, por lo que presentan riesgo de producir sangrados, especialmente en dosis superiores a 3 g/día. Este riesgo es mayor en pacientes tratados con anticoagulantes, y puede ser necesario disminuir la dosis del anticoagulante. Además, no está establecida la seguridad a largo plazo de dosis altas de EPA/DHA, ya que la duración de los ensayos con dosis de 4 g diarios no ha superado los seis meses.

COSTE

Se ha calculado el coste de 28 días de tratamiento empleando los datos del catálogo corporativo de medicamentos del ib-salut del mes de agosto de 2007.



SELECCIÓN DEL FÁRMACO

Una vez analizada la información disponible en cuanto a eficacia y seguridad, los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 **no se incluyen en la Guía Farmacoterapéutica Interniveles de Baleares** por los siguientes motivos:

- Los datos de eficacia en la prevención secundaria del IAM no nos permiten valorar su utilidad en el tratamiento de los pacientes post-infartados en nuestro medio, para los cuales siguen siendo de elección las estatinas.
- Los datos de eficacia en el tratamiento de la hipertrigliceridemia son escasos e inferiores a los de gemfibrozilo, con el agravante del desconocimiento de la seguridad a largo plazo de las dosis autorizadas de EPA/DHA para esta indicación. En estos pacientes siguen siendo de elección el ejercicio físico asociado a una restricción de grasas saturadas en la dieta, con o sin fibratos.

5- CONCLUSIONES GENERALES SOBRE LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA

- ✓ Las **estatinas** son los fármacos de elección en la hipercolesterolemia, tanto en prevención primaria como secundaria, ya que han demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular y total en pacientes que ya han sufrido un evento coronario (prevención secundaria), y la disminución de los accidentes coronarios en pacientes de alto riesgo sin historia de coronariopatía (prevención primaria).
- ✓ Es imprescindible calcular el riesgo cardiovascular en pacientes hipercolesterolémicos en prevención primaria, ya que el tratamiento con fármacos hipolipemiantes únicamente aporta beneficio a pacientes con riesgo moderado o alto. Se debe tener presente, además, que los ensayos de estatinas en prevención primaria provienen de poblaciones con un riesgo coronario basal superior al de nuestro país y sólo ponen de manifiesto una disminución discreta de la morbilidad.
- ✓ En caso de que la dislipemia sea fundamentalmente debida a hipertrigliceridemia el tratamiento inicial debe ser de tipo dietético y en caso de resultar necesario, el tratamiento farmacológico debe realizarse con un **fibrato**.
- ✓ Las dislipemias mixtas se tratarán en función del lípido elevado que predomine y, en caso necesario, se emplearán combinaciones de hipolipemiantes.
- ✓ Las **resinas**, debido a su mala tolerancia, quedan relegadas a la asociación con estatinas, cuando se considere oportuno, o bien en monoterapia cuando éstas no se toleren o estén contraindicadas, como en el caso de embarazadas o en niños con hipercolesterolemia familiar.
- ✓ **Ezetimiba** no ha demostrado por el momento reducir la morbimortalidad cardiovascular, al contrario que estatinas y resinas. Por este motivo sólo debe utilizarse como alternativa a las estatinas en el tratamiento de la hipercolesterolemia, sola o asociada a ellas.
- ✓ La utilización de dos fármacos en asociación (preferentemente uno de ellos una estatina) se recomienda en las dislipemias mixtas o en hipercolesterolemias severas, en aquellos casos refractarios que no respondan a la monoterapia con estatinas a las dosis máximas toleradas por el paciente.
- ✓ Sin embargo, las combinaciones de agentes hipolipemiantes no han sido adecuadamente estudiadas y los potenciales beneficios deben valorarse frente al incremento del riesgo. Se debe tener presente que en el caso de la asociación de estatinas y fibratos, el riesgo de miopatía es particularmente importante (sobre todo con gemfibrozilo).
- ✓ Antes de concluir que un paciente no responde a estatinas, se debe indagar si existe un buen cumplimiento terapéutico y si se cumplen las medidas higiénico-dietéticas.

6- FÁRMACOS SELECCIONADOS PARA LA GUÍA INTERNIVELES

1- FÁRMACOS DE ELECCIÓN: primera opción terapéutica

FÁRMACO	POSOLOGÍA		Casos en que se recomienda
	Dosis inicial/dosis máxima	Posología recomendada	
SIMVASTATINA	20 mg diarios/ 80 mg diarios	20-40 mg c/24h	<ul style="list-style-type: none"> Hipercolesterolemia Dislipemia mixta (si necesidad de estatina)
PRAVASTATINA	10-20 mg diarios/ 40 mg diarios	40 mg c/24h	<ul style="list-style-type: none"> Hipercolesterolemia, en caso de riesgo de interacciones Dislipemia mixta (si necesidad de estatina)
COLESTIRAMINA	8-24 g diarios/ 32 g diarios	12-24 g /día	<ul style="list-style-type: none"> Hipercolesterolemia en niños y embarazo
GEMFIBROZILO	900 mg diarios/ 1500 mg diarios	600mg c/12h 900 mg c/24h	<ul style="list-style-type: none"> Hipertrigliceridemia en monoterapia
FENOFIBRATO	200 mg diarios	100 mg c/8h 200-250 mg c/24h (retard)	<ul style="list-style-type: none"> Dislipemia mixta (si necesidad de fibrato en asociación con estatinas)

2- SEGUNDA OPCIÓN TERAPÉUTICA

FÁRMACO	POSOLOGÍA		Casos en que se recomienda
	Dosis inicial/dosis máxima	Posología recomendada	
ATORVASTATINA	10 mg diarios/ 80 mg diarios	10-40 mg c/24h	<ul style="list-style-type: none"> Hipercolesterolemias severas o no consecución del objetivo terapéutico con las estatinas de elección Dislipemia mixta (si necesidad de estatina)

Se recomienda el empleo de atorvastatina (siempre a las mínimas dosis efectivas), en monoterapia o en asociación, en los siguientes casos:

- Como terapia de inicio cuando el paciente presente un LDL superior en un 40% al LDL que se pretende que el paciente alcance con el tratamiento, tras seis meses de medidas higiénico-dietéticas, dado que la mayor parte de las dosis terapéuticas de atorvastatina son potencialmente capaces de alcanzar dicho objetivo en la reducción de LDL.
- En aquellos pacientes tratados con simvastatina o pravastatina que no logren los objetivos de LDL perseguidos, a pesar de haber aumentado la dosis de dichas estatinas hasta los valores máximos permitidos o hasta aquellos valores máximos que el paciente sea capaz de tolerar.

3- TERCERA OPCIÓN TERAPÉUTICA

FÁRMACO	POSOLOGÍA		Casos en que se recomienda
	Dosis inicial/dosis máxima	Posología recomendada	
EZETIMIBA	10 mg diarios	10 mg c/24h	<ul style="list-style-type: none"> Casos refractarios a dosis máximas de estatinas Pacientes que presenten mala tolerancia a estatinas y resinas, o en los que están contraindicadas

Ezetimiba queda reservada a aquellos pacientes en los que no se logre alcanzar el LDL objetivo con las dosis máximas permitidas de estatinas o con aquellas dosis que pueda tolerar, incluyendo dosis elevadas de atorvastatina.

7- BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Grupo de trabajo de riesgo cardiovascular de la gerencia d' Atenció Primària de Mallorca. Guia Clínica N° 3: Riesgo Cardiovascular. Gerencia de Atención Primaria de Mallorca, 2006. Servei de Salut de les Illes Balears.
- ² Welsh Medicines Resource Centre- NHS Wales. Optimising the use of statins-using statins wisely. WeMeReC, May 2005. En: <http://www.wemerec.org/Documents/Bulletins/Statins%20bulletin.pdf> (consultado el 12/01/07).
- ³ Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotóns Cruixart C, Torcal Laguna J, Lorenzo Piqueres A y cols. Prevención cardiovascular en atención primaria. Atención Primaria 2001,28 (Supl 2):13-36.
- ⁴ Área de Evaluación de Medicamentos del Principado de Asturias. Estatinas. Selección de Medicamentos 02/05, mayo de 2005. Servicio de Farmacia de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Gobierno del Principado de Asturias En: <http://www.princast.es/pls/portal301/docs/7099.PDF> (consultado el 12/01/07).
- ⁵ Servicio de Farmacología Clínica -CHUS. Revisión sistemática del lugar de las estatinas en terapéutica y aspectos prácticos de su utilización. Boletín de Información Terapéutica Vol 1, N° 6. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Mayo-junio 2003. En: http://www.se-fc.org/files/BIT_016estatinas.pdf (consultado el 01/02/07).
- ⁶ Lago Deibe F. Dislipemias. Guías Clínicas Fistera 2004; 4(42). En: <http://www.fistera.com/guias2/dislipemia.asp> (consultado el 01/02/2007).
- ⁷ Comité de redacción de Sacylite. La idea del colesterol y el papel de los hipolipemientes en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Sacylite 2004, N° 2. Consejería de Sanidad de Castilla y León. En: http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/tkContent;jsessionid=d94715b5ce5ba2d92a3568848fdb44bcd86a81cd963.e380bN8KbxuLci0Lc38Lbh0RbN4Pe6fznA5Pp7ftolbGmkTy?pgseed=1171823040761&i dContent=34638&locale=es_ES&textOnly=false (consultado el 12/01/07).
- ⁸ Pata C, Torres R. Uso racional de estatinas en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular. El comprimido N°3, febrero de 2005. Servei de Salut de les Illes Balears. En: http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/Elcomprimido_n3.pdf (consultado el 12/01/07).
- ⁹ Comité de redacción de Sacylite. Prevención primaria con estatinas en diabetes, hipertensión arterial, mujeres y ancianos. Dosis, selección y seguridad de estatinas. Sacylite 2004, N° 3. Consejería de Sanidad de Castilla y León. En: http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/tkContent;jsessionid=d94715b5ce6478fe9bb2b42475ea92ef4881eabffef.e380bN8KbxuLci0Lax4QbNeLbx4Ke6fznA5Pp7ftolbGmkTy?pgseed=1191179317305&i dContent=34638&locale=es_ES&textOnly=false (consultado el 12/01/07).
- ¹⁰ Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423.
- ¹¹ Solanas Saura P. Uso de las estatinas en prevención primaria. Butlletí d'informació terapèutica Vol 17, N° 4, 2005. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. En: <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/esbit405.pdf> (consultado el 20/01/07).
- ¹² Comité de redacción de Sacylite. La idea del colesterol y el papel de los hipolipemiantes en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Sacylite N° 2, 2004. Servicio de Salud de Castilla y León. En: http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/tkContent?pgseed=1169342472691&i dContent=34638&locale=es_ES&textOnly=false (consultado el 20/01/07).
- ¹³ Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998 27;279:1615-22.
- ¹⁴ Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;16:1301-7.
- ¹⁵ Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW et al. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. N Engl J Med. 2007;357:1477-86.
- ¹⁶ Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1623-30.
- ¹⁷ ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002;288:2998-3007.
- ¹⁸ Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:1149-58.

-
- ¹⁹ Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
- ²⁰ University of British Columbia. Statin's benefit for secondary prevention confirmed. What is the optimal dosing strategy? *Therapeutics Letter*, July/August/September 2003. En: <http://www.ti.ubc.ca/PDF/49.pdf> (consultado el 01/02/2007).
- ²¹ La Revue Prescrire. Choix d'une statine- pravastatine et simvastatine sont mieux éprouvées que l'atorvastatine. *La Revue Prescrire* 2006;26:692-5.
- ²² Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- ²³ Strandberg TE, Pyörala K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004;364:771-7.
- ²⁴ Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- ²⁵ Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators*. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- ²⁶ Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- ²⁷ Lee CH, de Feyter P, Serruys PW, Saia F, Lemos PA et al. Beneficial effects of fluvastatin following percutaneous coronary intervention in patients with unstable and stable angina: results from the Lescol intervention prevention study (LIPS). *Heart* 2004;90:1156-61.
- ²⁸ Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999;20:58-69.
- ²⁹ Mikhailidis DP, Wierzbicki AS, Reynolds TM. Is a mechanical or a metabolic approach superior in the treatment of coronary disease? Results of the atorvastatin versus revascularization (AVERT) trial. *Eur Heart J* 2001;22:972-3.
- ³⁰ Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, Zeiher A, Oliver MF et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002;106:1690-5.
- ³¹ Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-8.
- ³² Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Atorvastatin 80 mg daily (Lipitor®) for the secondary prevention of cardiovascular events. *Verdict and Summary*, September 2006. En: <http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/A/Atorvastatin80.pdf> (consultado el 01/02/07).
- ³³ Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- ³⁴ Koren MJ, Hunninghake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-9.
- ³⁵ LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
- ³⁶ Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
- ³⁷ Bandolier. Colesterol and statins. *Bandolier extra*, April 2004. En: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/Extraforbando/statin.pdf> (consultado el 01/02/2007).
- ³⁸ Modroño Riaño G. Actualización en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Boletín de Información Terapéutica de Asturias* 2002, Vol 4, Nº 4. Atención Primaria del Servicio de Salud del Principado de Asturias.
- ³⁹ La Revue Prescrire. Effets indésirables musculaires des statines. *La Revue Prescrire* 2003;23:509-14.
- ⁴⁰ AEMPS. Cerivastatina: suspensión temporal de la comercialización. Comunicación sobre riesgos de medicamentos 2001/07, 8 de agosto de 2001. En: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/cerivastatina_2.htm (consultado el 01/02/2007).

-
- ⁴¹ Centro Vasco de Información de Medicamentos. Seguridad de las estatinas. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Vol 9, Nº 8, septiembre de 2001. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. En: http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/infac_v9n8.pdf (consultado el 01/02/2007).
- ⁴² National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94. January 2006. National Health Service. En: <http://guidance.nice.org.uk/TA94/guidance/pdf/English> (consultado el 04/10/07).
- ⁴³ WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. Lancet 1984; 15;2:600-4.
- ⁴⁴ Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987;317:1237-45.
- ⁴⁵ Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1849-61.
- ⁴⁶ Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999;341:410-8.
- ⁴⁷ Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Circulation 2000;102:21-7.
- ⁴⁸ Backes JM, Gibson CA, Ruisinger JF, Moriarty PM. Fibrates: what have we learned in the past 40 years? Pharmacotherapy 2007;27:412-24.
- ⁴⁹ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Fibrates: new prescribing advice. Drug Safety Advice Volume 1, Issue 4 November 2007. En: http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CO_N2032916&ssTargetNodeId=1100 (consultado el 05/11/07).
- ⁵⁰ The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 1984;251:365-74.
- ⁵¹ Institut Català de la Salut. Hipercolesterolemia. Direcció Clínica en l'atenció primària-Guies de Pràctica clínica En: http://www.gencat.net/ics/professionals/quies/docs/quia_hipercolesterolemia.pdf (consultado el 20/01/07).
- ⁵² Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Servicio Navarro de Salud. Ezetimiba-un nuevo hipocolesterolemiante. Ficha de evaluación terapéutica 02/2005. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. En: http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/textos/FET_2005_2.pdf (consultado el 20/01/07).
- ⁵³ Comité de Redacción de Sacylime. Ezetimiba. Sacylime Nº1, 2004. Servicio de Salud de Castilla y León. En: http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/tkContent?pgseed=1169925353089&idContent=98986&locale=es_ES&textOnly=false (consultado el 20/01/07)
- ⁵⁴ Rigueira García AI. Ezetimiba. Hoja de Evaluación Terapéutica 2004, Vol 6, Nº 4. Servicio de Salud del Principado de Asturias. En: http://www.princast.es/salud/hojas_eval/ezetimiba04.pdf (consultado el 20/01/07).
- ⁵⁵ UK Medicines Information. Inegy (ezetimibe/simvastatin). New Medicines Profile Nº 05/09, July 2005. En: <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/InegyNMP0705.pdf> (consultado el 20/02/07).
- ⁵⁶ Área de Evaluación de Medicamentos del Principado de Asturias. Ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 (Omacor®) Revisión Breve de Medicamentos 01/06. Servicio de Farmacia de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias. En: <http://www.princast.es/pls/portal301/docs/7182.PDF> (consultado el 20/01/07).
- ⁵⁷ Comité de Redacción de Sacylime. EPA/DHA: ácidos grasos omega-3. Sacylime Nº1, 2006. Servicio de Salud de Castilla y León. En: http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/tkContent?pgseed=1169225178456&idContent=98986&locale=es_ES&textOnly=false (consultado el 20/01/07).
- ⁵⁸ Centro Andaluz de Información de Medicamentos-CADIME. Icosapento/Doconexento. Ficha de Novedad Terapéutica Nº 2, 2006. Escuela Andaluza de Salud Pública. En: <http://www.juntadeandalucia.es/ep-escuelasaludpublica/web/documentos/FNT/00009752documento.pdf> (consultado el 20/01/07).
- ⁵⁹ GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999;354:447-455.