

## ÍNDICE

<b>EDITORIAL "Historia farmacoterapéutica.....1</b>
<b>IMAGEN DEL MES .....1</b>
<b>ATENCIÓN ESPECIALIZADA</b>
<b>Protocolo para actualizar la estrategia de prevención de la infección perinatal por el estreptococo del grupo B.....2</b>
<b>ATENCIÓN PRIMARIA</b>
<b>Uso racional de estatinas en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular.....11</b>
<b>NOVEDADES</b>
<b>Prescripción de nuevos fármacos en el área d'Eivissa i Formentera.....20</b>

## COMITÉ EDITORIAL

<b>Francesc Campoamor</b>	<b>Olga Delgado</b>
<b>Esperanza Estaún</b>	<b>Guiem Frontera</b>
<b>Angels Lladó</b>	<b>Víctor Llodrà</b>
<b>Francesc Puigventós</b>	<b>Francisco Ramos</b>
<b>Marta Rovira</b>	<b>Jaume Serna</b>
<b>Joan Serra</b>	<b>Rafael Torres</b>
<b>María Vega</b>	<b>Montse Vilanova</b>
<b>María Zaforteza</b>	

## IMAGEN DEL MES



## Número 3 Febrero 2005 Versión en PDF

### Editorial

#### Historia farmacoterapéutica única ya

La incorporación de las nuevas tecnologías al campo sanitario no ha hecho más que empezar pero ya conocemos su enorme potencialidad, y también las dificultades que conlleva una implantación de calidad.

La **historia farmacoterapéutica** es parte de la historia clínica integral del paciente, que requiere conexión con las distintos servicios centrales y de apoyo, así como con la historia clínica de atención primaria, para que los procesos de prescripción puedan ser lo eficientes que deberían. La integración de los niveles asistenciales es ya una realidad en el campo de los medicamentos que necesita aplicaciones que soporten la voluntad firme de trabajar conjuntamente, y el acceso común a la información terapéutica.

Para una prescripción eficaz es tan importante la facilidad, rapidez y accesibilidad de la aplicación informática, como la calidad de la información a la que se puede tener acceso, que permita tomar decisiones en situaciones clínicas concretas.

En el ámbito extrahospitalario supondrá una verdadera revolución la receta electrónica, y que permitirá el desarrollo de la farmacia comunitaria de forma cualitativa, al poder acceder al tratamiento completo del paciente con las posibilidades de intervención que esto conlleva en cuanto a fomento de la adherencia al tratamiento y seguimiento del paciente.

Las aplicaciones informáticas ofrecen ventajas incuestionables, como la oportunidad de estandarizar la práctica clínica y permitir la integración de datos clínicos. Para la elaboración e incorporación de las nuevas tecnologías es necesario un posicionamiento activo y responsable por parte de todos los implicados. Desarrollar aplicaciones informáticas para la mejora de la prescripción, conocer y aprovechar las oportunidades que brinda, afrontar los desafíos y seguir aprendiendo, es el reto inminente.

**Comité Editorial**

## Atención Especializada

# Protocolo para actualizar la estrategia de prevención de la infección perinatal por el estreptococo del grupo B (EGB)

---

**Servicio de Ginecología.** Dra. L. González. Dra. E. Montoliu. Dr. M. Usandizaga

**Servicio de Microbiología.** Dra. N. Borrel. Dr. J.L Pérez

## PREÁMBULO

Siguiendo las recomendaciones del documento de consenso de las Sociedades Españolas de Obstetricia y Ginecología, Neonatología, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, parece aconsejable **cambiar** nuestra actuación en la profilaxis frente al estreptococo B, basada hasta ahora en la administración de antibióticos intraparto solamente a las mujeres con factores de riesgo, por la **detección de gestantes colonizadas por el estreptococo B**, debido a la elevada frecuencia con que la infección perinatal se presenta en ausencia de los mencionados factores de riesgo.

Así, por ejemplo, **menos de la mitad** de los recién nacidos que se infectan durante el parto, tienen factores de riesgo (Schrag SI et al, 2002; Andreu A y cols, 2003). Además, los recién nacidos de embarazadas **sin factores de riesgo pero colonizadas por el EGB**, tienen una probabilidad de padecer infección neonatal **25 veces mayor** que los recién nacidos de madres que presentan factores de riesgo sin estar colonizadas (cultivo negativo). Es decir, la presencia de factores de riesgo en ausencia de colonización, no aumenta la posibilidad de los recién nacidos de sufrir infección precoz por EGB.

Estas **Recomendaciones** son similares a las propuestas por los Centers for Disease Control (CDC, 2002) y que han sido aceptadas por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos:

En el ANEXO 1 se resume el estado actual del conocimiento sobre la infección neonatal por el EGB, y en el ANEXO 2 la revisión efectuada de los **casos detectados en nuestro hospital** desde 1995 al 2003, con las características clínicas y epidemiológicas más destacadas. A modo de resumen, nuestros datos corroboran la experiencia de otros centros, y la necesidad de cambiar el protocolo profilaxis.

## RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- 1- Realizar un cultivo combinado, de secreción vaginal y rectal a todas las embarazadas en semana 35-37, preferentemente en la 36.
- 2- Si la gestante tiene un urocultivo positivo para estreptococo B durante la gestación actual o tiene el antecedente de un hijo con infección neonatal por EGB, **no es necesario efectuar el cultivo**, pero se debe administrarse profilaxis antibiótica intraparto.
- 3- La muestra ha de obtenerse antes de cualquier exploración vaginal, sin necesidad de colocar un espéculo, **con 2 escobillones**, tomando la muestra primero del tercio externo de vagina y después de la zona ano-rectal. Los escobillones se remiten en un tubo **con medio de transporte**.
- 4- Se enviará al Laboratorio de Microbiología, el mismo día de la toma. Si no fuera posible, puede conservarse en frigorífico hasta 24 h.
- 5- **Es muy importante** que en el volante de solicitud se escriba con letras mayúsculas **"GESTACIÓN ESTREPTOCOCO B"**.
- 6- La colonización vaginal y rectal por el EGB es intermitente; por ello, los cultivos realizados con anterioridad a 5 semanas no son fiables para predecir el estado de portadora en el momento del parto. Se debe repetir si han transcurrido más de 5 semanas desde que se realizó, y hay que actuar según el resultado del último cultivo (Schrag. S, 2002)
- 7- Aunque no es necesario la realización sistemática del antibiograma, salvo en pacientes alérgicas a la penicilina, **en nuestro hospital se realizará antibiograma en todas las muestras recibidas**, por razones de seguimiento epidemiológico de la resistencia. Habitualmente, el resultado estará a las 72 h, pero no se informará en caso de sensibilidad a los antibióticos probados (la situación más habitual). Solamente se informará en aquellos casos **resistentes** a alguno de los antibióticos, especialmente a la eritromicina, clindamicina o vancomicina.

## CIRCUITO

Los resultados de los cultivos han de estar disponibles en el momento del parto, por lo que debe establecerse un sistema de comunicación adecuado del Laboratorio, con los Centros Asistenciales (desde donde se suele remitir la muestra) y con el Hospital (donde se atenderá el parto). Se ha previsto el siguiente circuito:

- Las muestras se remitirán desde los centros de salud o la consulta donde se realice el seguimiento de la gestante.
- Para el buen funcionamiento del circuito y la realización de las técnicas precisas, es fundamental que el laboratorio identifique que se solicita un cultivo de vigilancia del EGB en la gestante. **Se recuerda que las solicitudes deberán ir marcadas claramente con la frase "GESTACIÓN ESTREPTOCOCO B", con mayúsculas.**
- El Laboratorio de Microbiología, enviará copia de los resultados de los cultivos **a los Centros de Salud, cada día por FAX.**
- La comunicación con el Servicio de Ginecología en el Hospital será de la siguiente materna:
  - **Cada lunes**, el Laboratorio de Microbiología enviara por **correo interno**, a la **Supervisora de Partos**, un listado de los resultados de **cultivos realizados**, tanto en los centros de salud como en el hospital, durante **los 7 días anteriores**. La Supervisora de Partos colocará los resultados en una carpeta especial para EGB localizada en Urgencias
  - Cuando la paciente acuda a Urgencias de partos, **solamente** en el caso de que el resultado del cultivo no estuviera en la carpeta de resultados de estreptococo B , se tiene que llamar por el busca al residente de Microbiología para que nos informe del resultado.
- En el ANEXO 3 se esquematiza el circuito funcional de este protocolo.

### INDICACIONES DE LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA INTRAPARTO

- 1- Todas las mujeres identificadas como portadoras vaginales o rectales del EGB en un cultivo realizado durante las 5 semanas previas al parto. En caso de realizar la preinducción del parto con prostaglandinas en estas pacientes, debe iniciarse la profilaxis antibiótica al comienzo de la preinducción.
- 2- Todas las mujeres en las que se detecte EGB en orina durante la gestación, independientemente del resultado del cultivo vaginal o rectal que se haya realizado.
- 3- Todas las gestantes que hayan tenido un hijo anterior con infección neonatal por EGB con independencia del resultado del cultivo vaginal o rectal.
- 4- Todos los partos con rotura prematura de membranas de más de 18 h **cuando no se disponga de los resultados del cultivo.**
- 5- Partos de menos de 37 semanas **en los que se desconozca los resultados del cultivo.**
- 6- Todos los partos con **fiebre (38°C o más)**. En estos casos debe considerarse la posibilidad de existencia de corioamnionitis u otra infección materna, por lo que la administración de antibióticos a la madre adquiere carácter terapéutico: **ampicilina+gentamicina o, en el caso de alergia, clindamicina+gentamicina** para cubrir, además del EGB, otros posibles patógenos como *E. coli*.
- 7- En una paciente portadora del EGB y que va a ser sometida a cesárea, con rotura prematura de membranas o amenaza de parto prematuro, debe administrarse la profilaxis al menos dos horas antes de la intervención.

### CUÁNDO NO ESTÁ INDICADA LA PROFILAXIS INTRAPARTO

En los siguientes casos:

- 1- Cultivo vaginal y rectal **negativo** a EGB en la gestación actual realizado en las 5 semanas previas al parto, **aunque existan factores de riesgo** y aunque hayan sido positivos en un embarazo anterior.
- 2- Cesárea programada con cultivo positivo a EGB sin comienzo de parto y membranas íntegras (Schrag S et al 2002).

## PAUTAS ANTIBIÓTICAS A UTILIZAR EN LA PROFILAXIS INTRAPARTO

### Pacientes sin alergia a la penicilina

- La **penicilina** es el antibiótico preferido como **primera línea de tratamiento** (administrado por vía intravenosa y al menos 4 horas antes del nacimiento), ya que tiene un espectro de actividad antimicrobiano más estrecho y es menos probable seleccionar microorganismos resistentes (CDC 2002; Williams, 2003; Bajo 2004).
  - **Dosis inicial: 5 millones de unidades y repetir 2.5 millones cada 4 horas hasta finalización del parto.**

### Alergia a la penicilina y betalactámicos

- En pacientes alérgicas a la penicilina: debe estudiarse la sensibilidad a la clindamicina y eritromicina mediante antibiograma al realizar el cultivo de cribado, ya que se pueden presentar elevadas tasas de resistencia, variables según el área geográfica. En España la resistencia a eritromicina y clindamicina es del orden del 15% (datos del grupo de estudio de infección perinatal, SEIMC, 2003). Por ello la **eritromicina y clindamicina no deben utilizarse en la profilaxis de la infección por EGB sin previa realización de estudios de sensibilidad antibiótica.**
  - Si son sensibles: **Eritromicina** 500 mg iv /6h hasta el parto, Alternativamente, **Clindamicina**: 900 mg iv /8h hasta el parto.
  - Si son resistentes: **Vancomicina** 1g iv /12 h hasta el parto.

## ANEXO 1. ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO SOBRE LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN NEONATAL POR EL ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B.

El **estreptococo del grupo B (EGB)** o *Streptococcus agalactiae* es, en el momento actual, al menos en países desarrollados, el principal agente de infección bacteriana del recién nacido, que puede ser evitado mediante la administración de antibióticos a la madre durante el trabajo de parto.

El EGB es un coco gram positivo, hemolítico. Su principal reservorio es el tracto gastrointestinal distal; desde allí la colonización se extiende a la vagina. La colonización materna es un factor de riesgo reconocido para ocasionar colonización del recién nacido y sepsis neonatal. Es también causa importante de Corioamnionitis y Endometritis postparto.

Se ha señalado una **asociación** entre **colonización vaginal** y parto prematuro, rotura prematura de membranas (RPM), bajo peso al nacer y muerte fetal intrauterina (Feikin DR *et al* 2001). Hay también datos que relacionan la **bacteriuria** por el EGB durante el embarazo, sintomática o no, como la expresión de una intensa colonización vaginal, con el parto prematuro y la RPM.

Además de la colonización vaginal o el aislamiento en un urocultivo del EGB, hay otros factores que aumentan el riesgo del recién nacido de sufrir infección por EGB: prematuridad (<37 semanas), RPM prolongada (>18 h), corioamnionitis, fiebre intraparto (>38°C), y el haber tenido un hijo anterior con infección neonatal por EGB (ya que indicaría que la madre posee bajos niveles de protección frente al EGB).

La transmisión del EGB de la madre al feto ocurre al comienzo del parto o tras la rotura de membranas (Schrag S *et al*, CDC, 2002); por ello es muy baja durante cesáreas programadas que se realizan **antes** del comienzo del parto y con bolsa íntegra.

En España, la tasa de colonización vaginal en embarazadas se sitúa entre el 11 y el 18 % (Masón A *et al*, 2000). La frecuencia de colonización de recién nacidos de madres colonizadas es del orden del 50% y entre el **1 y 2% de los colonizados desarrollan infección**.

En nuestro Hospital la prevalencia de colonización vaginal intraparto en 1003 embarazadas estudiadas fue del 7,1% Ninguno de los recién nacidos de las 72 madres colonizadas presentó infección invasiva por el estreptococo B (Hervas JA, Tesis doctoral, 1991). Dos años después, en 1993, se observó infección neonatal en 1,2 casos por mil recién nacidos vivos (Hervás JA, 1993).

La incidencia anual de la infección neonatal (sin medidas de prevención) alcanza hasta el **3 por mil recién nacidos vivos**, con una mortalidad que en 1970 alcanzaba el 50 % y que se ha reducido como resultado de los avances en neonatología al 4-5%. **Si se instauran programas de prevención, es posible reducir la incidencia de esta infección hasta el 0,26 por mil** (Andreu A *et al*, 1993).

La infección del recién nacido puede ser precoz (en la primera semana de vida) o tardía (hasta los 3 meses). Las infecciones que aparecen en los dos primeros días son, generalmente, el resultado de la exposición a los microorganismos de origen materno (WHO 2002).

**La administración oral de antimicrobianos no debe usarse para tratar a gestantes colonizadas por EGB**, pues no es efectiva para erradicar el estado de portador, probablemente porque la presencia de gram (-) productores de betalactamasa a nivel del intestino grueso inactiva el antibiótico e impide erradicar el EGB de su verdadero reservorio, el recto (CDC, 1996). Sin embargo, sí hay que administrarlos en caso de bacteriuria asintomática, para evitar la progresión a pielonefritis.

Se ha demostrado la eficacia de la penicilina y de la ampicilina como profilaxis intraparto para la prevención de la infección por el estreptococo B de inicio precoz en el periodo neonatal (Schrag.S et al, CDC. 2002; Andreu A et al 2003).

Hasta la fecha no se han observado cepas de EGB con resistencia confirmada a la penicilina o a la ampicilina. Sin embargo hay preocupación por otros microorganismos resistentes a la ampicilina, en especial E. coli (Williams 2002, CDC, 2002).

Aunque el EGB es resistente a los amnioglucósidos, estos antibióticos actúan sinérgicamente con los betalactámicos, lo que permite la utilización de la combinación penicilina-gentamicina como tratamiento de la infección neonatal por EGB.

Ha sido motivo de preocupación, la posibilidad de **aumento de infección neonatal causada por otros patógenos como consecuencia del uso de antibióticos para profilaxis de infección neonatal por EGB**. La mayoría de estudios no han encontrado este efecto, sino que han visto tasas estables (o incluso descensos) de infección neonatal tras el establecimiento de programas de prevención de la infección neonatal por EGB y parece limitado al grupo de recién nacidos **prematuros** o de **bajo peso** (Stoll 2002).

Dada la **gravedad de las sepsis por bacterias gram negativas**, parece prudente: a) **limitar la profilaxis antibiótica a aquellos casos en que sea necesaria**, b) **evitar situaciones en que no esté indicada** (cesárea programada sin comienzo de parto ni RPM), c) **utilizar penicilina en lugar de ampicilina** y d) **evitar tratamientos prolongados con antibióticos** con el único motivo de proteger al recién nacido de la infección por el EGB.

Se han utilizado Guías para la prevención de la transmisión vertical del EGB y así prevenir las infecciones neonatales precoces (Academia Americana de Pediatría 1997. ACOG 2002; CDC 2002; SEGO 2003). Esas guías hacen hincapié en el importante papel de tratar intraparto a las mujeres colonizadas por el estreptococo B.

Se han publicado dos revisiones sistemáticas de estudios controlados (colaboración Cochrane). Una para confirmar los efectos de la administración de antibióticos intraparto sobre la colonización infantil por el EGB, la sepsis precoz y mortalidad neonatal (Smail F, 2000). La otra, para determinar la eficacia y seguridad del uso de antibióticos profilácticos frente a selectivos en recién nacidos a término, asintomáticos, de madres con factores de riesgo de infección neonatal por EGB (Ungerer, 2002-2003).

En la primera revisión, se incluyeron 5 estudios de calidad mediana. Ninguno fue doble ciego (esto puede haber introducido sesgos de selección). Tampoco han empleado placebo. Fueron incluidos todos los estudios randomizados para: Tratamiento o No Tratamiento.

Los métodos para encontrar mujeres colonizadas por EGB variaron considerablemente: un estudio solo incluyó mujeres con parto prematuro o RPM (Boyer 1986); los otros dieron tratamiento antibiótico tanto a mujeres de alto y bajo riesgo. En otros dos estudios los cultivos de *screening* se realizaron precozmente (entre la 31 y 32 semanas). En dos estudios (Morales 1986 y Tapuramu 1989) se identificaron pacientes colonizadas usando un método de *screening* rápido durante el parto, aunque se tardó más de 24 h para obtener los resultados. Los otros tres estudios realizaron los cultivos siguiendo métodos estándar (rectal y vaginal) (Matorras 1981, Boyer 1986, Lasmon 1983). Los otros 2 estudios solo realizaron cultivos vaginales.

El tratamiento antibiótico intraparto en mujeres colonizadas por EGB redujo la tasa de colonización infantil (OR 0,10, 95% : intervalo de confianza: 0,07-0,14) y la infección neonatal precoz (OR 0,17, 95% intervalo de confianza: 0,07-0,39). No se observaron diferencias en la mortalidad neonatal, posiblemente porque hubo un número insuficiente de estudios para detectar una diferencia. El antibiótico más empleado durante el parto en todos los estudios fue la ampicilina 1g/6h ev. Como alternativas se incluyeron la bencilpenicilina o la eritromicina.

Los estudios revisados demuestran la eficacia del tratamiento en mujeres que están recibiendo buenos cuidados obstétricos y reciben tratamiento antibiótico intraparto cuando se sabe que

están colonizadas por el EGB . Estos resultados no son generalizables a la población de mujeres sin cuidados antenatales que llegan al parto sin haberle realizado cultivos o sin tener disponibles los resultados.

La tasa de sepsis por EGB en los Grupos Controles de estos estudios fue del 2-9%. Es tan alta como la tasa media de infección 1-2 % que se ha publicado en recién nacidos de madres colonizadas por EGB. **Conclusión: son necesarias estrategias eficaces para detectar la colonización materna por EGB;** sin embargo el método y momento óptimos para detectar la colonización materna es desconocido.

Dada la elevada frecuencia de **resultados falsamente negativos** de las pruebas basadas en la detección de antígeno de EGB directamente sobre exudados vaginales o rectales, **claramente se desaconseja su uso para el estudio de la colonización intraparto.**

Las nuevas técnicas de diagnóstico molecular (PCR en tiempo real) podrían identificar en el momento del parto las gestantes colonizadas. Sin embargo su alto coste, la necesidad de garantizar su disponibilidad a cualquier hora, todos los días, hacen difícil por ahora su generalización (Schrag. S, CDC, 2002).

Un bajo nivel de anticuerpos maternos (y por tanto en feto y recién nacido) frente al EGB es un factor determinante en el desarrollo de la infección en el recién nacido. Teóricamente sería posible prevenir la infección neonatal del EGB, mediante la **vacunación de las embarazadas**, pero este enfoque, aunque prometedor, no está aún suficientemente contrastado para su utilización clínica.

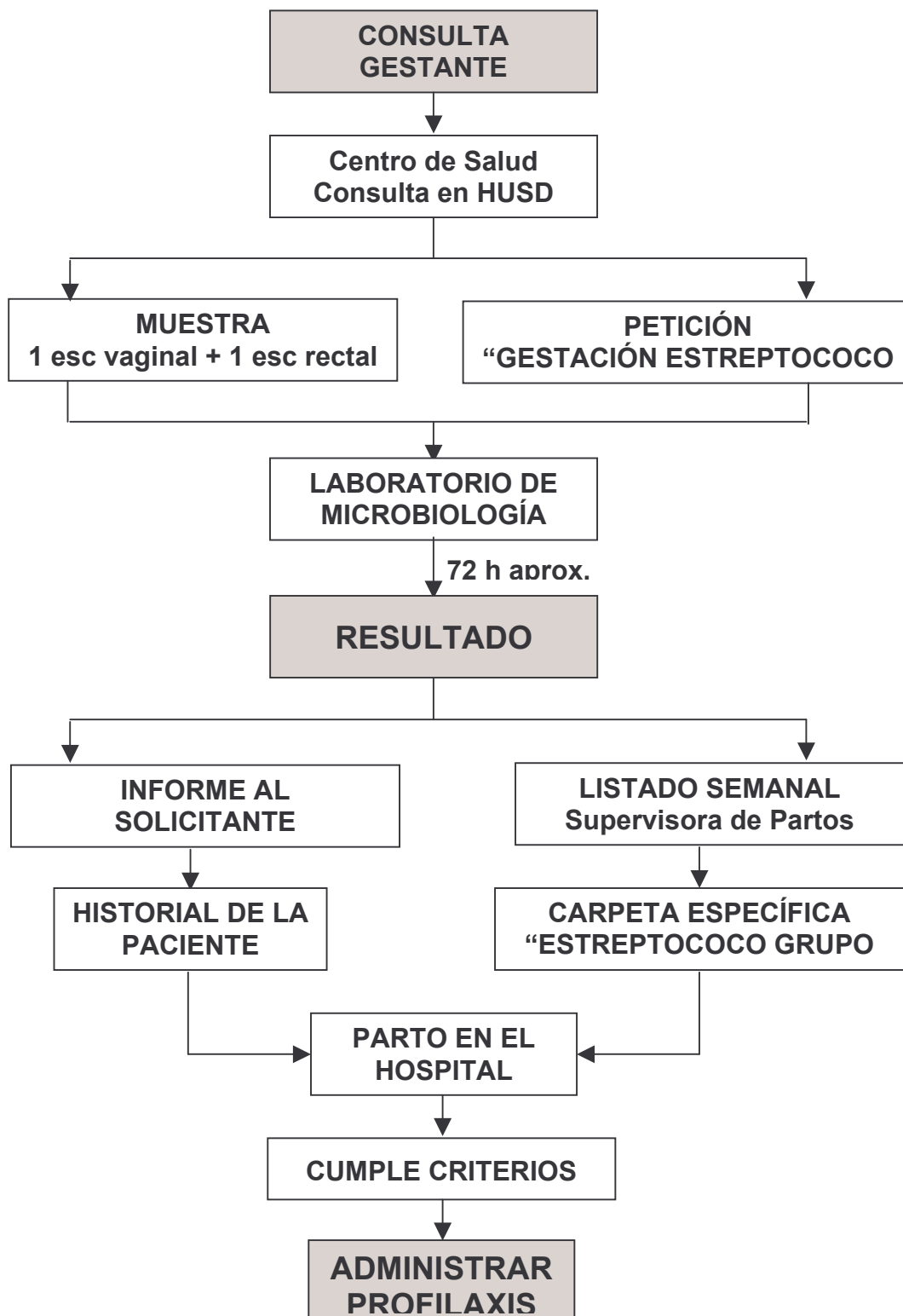


## ANEXO 2. CARACTERÍSTICAS CLINICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS CASOS DETECTADOS EN EL HOSPITAL SON DURETA EN EL PERÍODO 1995-2003.

- Durante este periodo hemos asistido 27.810 partos. Se han diagnosticado 16 casos de sepsis neonatal precoz (durante los primeros 5 días de vida) y 9 casos de sepsis tardía (desde el 6º día de vida hasta los 3 meses). En estos nueve años, la incidencia de sepsis neonatal precoz fue de 0,56 casos/1000 recién nacidos vivos.
- Se han revisado las historias clínicas de las madres y los informes de alta de los niños.
- El 69% de las madres de los recién nacidos que desarrollaron sepsis, no presentaban factores de riesgo intraparto, por lo que no se administró tratamiento antibiótico. Un recién nacido de éstas madres desarrolló, a las 11 h postparto, sepsis y meningitis (hemocultivo y cultivo del LCR positivos, falleciendo a los 18 días de vida.
- Los factores de riesgo observados en 5 parturientas fueron los siguientes:
  - Fiebre intraparto 2 casos.
  - Prematuridad 2 casos.
  - Fiebre más prematuridad 1 caso.
- Patología materna asociada al embarazo: 1 caso de diabetes gestacional; 1 caso de ADVP con embarazo no controlado, 1 caso de hipotiroidismo y 1 caso de bocio multinodular normofuncionante.
- Respecto al tipo de parto: en 9 casos eutócico; en 5 fue asistido con fórceps; en 2 ventosa obstétrica.
- Las tasas de sepsis neonatal por 1000 recién nacidos vivos fueron las siguientes:

Año	Nº partos	RN vivos	Sepsis precoz por EGB	
			Total casos	Casos/1000 RN vivos
1995	3488	3518	3	0,85
1996	3605	3632	2	0,55
1997	3159	3187	2	0,62
1998	2825	2862	4	1,39
1999	3119	3157	1	0,32
2000	3227	3278	0	0
2001	3535	3597	2	0,55
2002	2633	2698	1	0,37
2003	2219	2268	1	0,44

### ANEXO 3 ALGORITMO DEL CIRCUITO DE FUNCIONAMIENTO



## Atención Primaria

# USO RACIONAL DE ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN DE LA MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR

Febrero 2005

*Farmacia Atención Primaria. Àrea de Salut d'Eivissa i Formentera*

### INTRODUCCIÓN

Las estatinas son un grupo de fármacos hipolipemiantes cuya acción principal se debe a la inhibición de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) que interviene en la síntesis hepática de colesterol, originando una disminución de los niveles de colesterol y cLDL y un aumento de los niveles de cHDL (1).

**El objetivo del tratamiento hipolipemiante es reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular que los niveles elevados de lípidos llevan asociada.**

Hay evidencias experimentales que proponen además otros mecanismos responsables del efecto protector vascular, establecidos al margen de la reducción de las cifras de colesterol y que se conocen como efectos pleiotrópicos. Estos efectos incluyen procesos de modulación de la función endotelial, de establecimiento de la placa aterosclerótica, de la respuesta inflamatoria y formación del trombo. La relevancia clínica de estos efectos y su beneficio real están aún por determinar. Por ahora, se podría decir que la mayoría del beneficio clínico demostrado con las estatinas es por la disminución del cLDL (1;2) .

En España, en este momento, hay cinco estatinas comercializadas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina.

### FARMACOCINÉTICA

Las diferentes estatinas muestran diferencias en su vida media, unión a proteínas y vías de eliminación, características que aparecen recogidas en la tabla 1. Su biodisponibilidad puede variar según se administren con o sin alimentos. Las estatinas deben administrarse en una sola toma por la noche antes de la cena, salvo lovastatina que se administrará durante la misma. La única excepción es la atorvastatina, cuya larga vida media permite administrarla en cualquier momento del día. Las diferencias en las propiedades farmacocinéticas no parecen tener gran relevancia clínica, salvo su metabolismo, que condiciona las potenciales interacciones con otros fármacos (1;3) Gracias a su excreción renal limitada, fluvastatina y atorvastatina son las estatinas menos afectadas por las alteraciones en la función renal (1;4).

Tabla1: Características farmacocinéticas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (1;3)

	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Atorvastatina
Vida Media (h)	2-3	1-2	1-2	1-2	20-30
Interacción con alimentos	SI <sup>1</sup>	NO	SI <sup>2</sup>	NO	NO
Metabolismo CYP450	CYP3A4	CYP3A4	NO	CYP2C9	CYP3A4
Unión a proteínas (%)	>95	94-98	43-55	>99	80-90
Excreción renal (%)	10	13	20	6	2

<sup>1</sup> Aumenta la absorción de la estatina al administrarla junto con las comidas. <sup>2</sup> Disminuye la absorción de la estatina al administrarla junto con las comidas. CYP450: citocromo P450 microsomal

## CALCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR E INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

**El cálculo riesgo cardiovascular nos permite establecer, de la forma más razonable y coste-efectiva, las prioridades en la prevención cardiovascular y las decisiones sobre la indicación del tratamiento (5) .**

El riesgo cardiovascular establece la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular) en un determinado periodo, generalmente 10 años. Por otro lado, el riesgo coronario hace referencia sólo a sufrir enfermedad coronaria.

El abordaje más correcto de la prevención cardiovascular requiere una valoración conjunta de los factores de riesgo. Hasta ahora, el método más utilizado para calcular el riesgo se basa en la cohorte del estudio Framingham (6) , aunque están basadas en población norteamericana y **sobreestiman el riesgo cardiovascular** en las personas de países del sur de Europa (con menor incidencia de enfermedad coronaria) (5) . Recientemente se han publicado las tablas de Framingham calibradas para la población española (Registre Gironí de Coronariopaties, REGICOR) (7) además de otras elaboradas a partir de cohortes de países europeos o de bajo riesgo (Systematic Coronary Risk Evaluation, SCORE) (8) . Existen discrepancias entre ellas y hasta que se disponga de los resultados de la validación retrospectiva o su adaptación con los datos de la mortalidad española, la última recomendación del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria es seguir utilizando las tablas de Framingham (1991) para la estimación del riesgo (5) .  
<http://www.papps.org/recomendaciones/expertos.pdf>

Antes de introducir un fármaco hipolipemiante es preciso un periodo previo de medidas higiénico- dietéticas y modificación en el estilo de vida. Las indicaciones para el tratamiento con hipolipemiantes según el PAPPS están descritas en la tabla 2.

Tabla 2: Indicaciones del tratamiento farmacológico de la dislipemia (5) .

	Riesgo cardiovascular (RCV)	Colesterol total (mg /dl)	cLDL (mg /dl)
Paciente con enfermedad cardiovascular		≥ 200	≥130
Paciente con riesgo cardiovascular elevado	≥ 20% <sup>1</sup>	≥ 250	≥ 160*
Paciente DIABÉTICO con riesgo cardiovascular elevado	≥ 30% <sup>1</sup> 20- 30% <sup>1</sup>	200- 249	≥130
Paciente con riesgo cardiovascular moderado	<20% <sup>1</sup>	Individualizar tratamiento farmacológico ≥ 300	≥ 190 <sup>2*</sup>

PAPPS-SEMFYC: Programa de Actividades Preventivas y de promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. cLDL: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad. <sup>1</sup>Los datos se refieren a riesgo coronario. <sup>2</sup>En varones menores de 35 años o mujeres premenopáusicas la cifra de cLDL será > de 220 mg/dl. \* Tras 6 meses de medidas higiénico-dietéticas y de modificaciones del estilo de vida.

## EFFECTO DE LAS ESTATINAS SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

El efecto más importante de las estatinas sobre el perfil lipídico es la reducción del cLDL. Este efecto es dosis dependiente, presentando una eficacia similar cuando se administran a dosis equipotentes (tabla 3) (9;10) . Las estatinas poseen una curva dosis-respuesta no lineal (a dosis altas la curva alcanza una meseta), por lo que su efecto no aumenta proporcionalmente con la dosis y duplicando la dosis se obtiene un 6-7% de reducción adicional del cLDL (9) .

Los estudios con estatinas en su mayoría no tienen un cLDL objetivo de control y la estrategia terapéutica se basa en administrar una dosis fija del fármaco que se mantiene hasta el final del estudio.

Simvastatina, atorvastatina y lovastatina son las estatinas con mayor impacto en la disminución del cLDL.

Según el análisis de los ensayos clínicos, la reducción de cLDL para que se obtengan beneficios relevantes debe ser superior al 20% (10) ..

Respecto a la elevación del cHDL y a la disminución de triglicéridos no parecen existir grandes diferencias entre las diferentes estatinas. Aumentan el cHDL entre el 5-9% y reducen los triglicéridos entre 10-15%, pero puede llegar al 30% utilizando dosis de atorvastatina de 40-80 mg/día (10) .

Tabla3: Reducción del cLDL con las diferentes estatinas y dosis diarias (9) .

Dosis (mg)	5	10	20	40	80
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

*Resultados expresados en %.*

## EFICACIA EN PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El efecto de las estatinas en la prevención de la enfermedad cardiovascular se ha analizado en multitud de ensayos clínicos. La información aportada en estos ensayos clínicos es fundamental para comprender las indicaciones de las estatinas.

### Prevención primaria

Hasta la fecha se han publicado seis grandes ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de las estatinas frente a placebo en la prevención de la aparición de episodios cardiovasculares en pacientes sin enfermedad cardiovascular previa.

**WOSCOPS:** Se analizó la eficacia de **pravastatina** frente a placebo administrada aleatoriamente en hombres *hipercolesterolémicos* (colesterol total entre 250 y 295 mg/dl) *sin previa historia de infarto de miocardio* (IAM). En el grupo tratado con pravastatina se observó que se reducía el riesgo de padecer un IAM no mortal o de morir por enfermedad coronaria. Sin embargo, no encontraron diferencias en la mortalidad coronaria ni en la mortalidad total ni en ictus (11) .

**AFCAPS-** Este estudio demostró los beneficios del tratamiento con **lovastatina** frente a placebo en pacientes con valores de *colesterol moderadamente elevados*. Se observaron diferencias significativas a favor de lovastatina en la reducción de la incidencia de eventos coronarios mayores (IM fatal o no, angina inestable y muerte súbita cardíaca), así como en otras variables secundarias del estudio (revascularizaciones). Tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad coronaria ni total (12) .

**PROSPER-** Analizó la eficacia de pravastatina frente a placebo en pacientes *ancianos (70-82 años) con o sin hipercolesterolemia*. El 56% de estos pacientes pertenecían a prevención primaria ya que el estudio se realizó en una población mixta (ancianos con enfermedad vascular o ancianos con factores de riesgo para desarrollarla). Pravastatina no demostró ser eficaz en reducir los IAM totales o los accidentes cerebrovasculares totales en los pacientes sin enfermedad vascular, aunque si lo hizo en prevención secundaria (13) .

**ALLHAT-LLT:** Estudió la eficacia del tratamiento con pravastatina comparada con los cuidados habituales en pacientes *hipertensos con al menos un factor de riesgo adicional de enfermedad coronaria e hipercolesterolemia moderada*. El 86 % de esta población era prevención primaria y el tratamiento no redujo la mortalidad total, ni los IAM e ictus (14) . Estos resultados podrían explicarse por que el estudio no fue ciego, y en el grupo control el 17 % de los pacientes estaban tomando estatinas al cuarto año lo que podría limitar el poder para discriminar los beneficios en ambos grupos de tratamiento.

**ASCOT:** Valoró los efectos de atorvastatina frente a placebo en pacientes *hipertensos con niveles de colesterol  $\leq 250$  mg/dl y al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular*. Aunque el estudio se diseñó con una duración de 5 años pero a los 3,3 años se interrumpió por haberse detectado una reducción significativa en la variable principal del estudio (IM no fatal y enfermedad coronaria fatal), así como en ictus (15) . Además, atorvastatina tuvo un efecto nulo sobre la mortalidad cardiovascular y total, hecho que puede sorprender teniendo en cuenta el elevado número de factores de riesgo cardiovascular presente en los pacientes incluidos en este estudio. Tampoco demostró su eficacia en los subgrupos de mujeres y pacientes diabéticos (16) .

**CARDS:** Este estudio demuestra que el tratamiento con 10 mg/día de **atorvastatina** disminuyó la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con *diabetes tipo II, sin enfermedad cardiovascular previa, ni cLDL elevado*. El estudio se suspendió 2 años antes de su finalización al haberse cumplido los objetivos especificados en él. La variable principal evaluada del estudio era mixta y estaba definida por la aparición de infarto de miocardio fatal y no fatal o ictus fatal y no fatal o necesidad de revascularización coronaria o angina inestable o parada cardíaca con reanimación (17) .

Es necesario destacar que en prevención primaria, pravastatina (WOSCOP(11) y PROSPER(13) ), lovastatina (AFCAPS(12) ) y atorvastatina (ASCOT(15) , CARDS(17) ) han demostrado proporcionar beneficio en pacientes que no han padecido una enfermedad cardiovascular. Sin embargo, ninguno de estos fármacos ha demostrado su eficacia en la reducción de la mortalidad global en estos pacientes y sólo un estudio demostró eficacia en la reducción de ictus (ASCOT(15) ). Los beneficios de estos fármacos en mujeres y ancianos en prevención primaria están aún por esclarecer.

En prevención primaria, el efecto de las intervenciones farmacológicas está relacionado con el riesgo basal, así cuanto mayor es el riesgo mayor es el beneficio, y en estos casos la decisión de iniciar el tratamiento con estatinas se debe basar en la predicción global del riesgo coronario considerando además otros factores como el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión arterial, la obesidad y el sedentarismo (18) .

No hay que olvidar que las poblaciones incluidas en los ensayos clínicos son diferentes a las de España y otros países con menor incidencia de enfermedad cardiovascular y es probable que al extrapolar los resultados se sobreestimen los beneficios que se obtendrían de la utilización de estatinas (18) .

En pacientes diabéticos, los ensayos clínicos ofrecen resultados diferentes. ALLHAT (14) , PROSPER (13) (en diabéticos mayores de 70 años) y ASCOT (15) no demostraron beneficio. Sin embargo, en el estudio HPS (19) , la simvastatina demostró beneficio en los diabéticos (de los cuales la mitad presentaba enfermedad cardiovascular previa) y en el estudio CARDS (17) la atorvastatina fue eficaz en diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa, y niveles de colesterol normales. Los resultados de estos estudios nos permiten deducir el tratamiento con estatinas reduce de forma significativa la morbimortalidad de pacientes con diabetes que han sufrido ya algún episodio cardiovascular (20) o que su riesgo cardiovascular es elevado. Así parece evidente que la intervención farmacológica en estos pacientes también debe hacerse en base al riesgo cardiovascular y no en base a los niveles de CLDL (21;22) .

### **Prevención secundaria**

En prevención secundaria, los ensayos clínicos han proporcionado gran evidencia de la eficacia de las estatinas en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Estos beneficios se han demostrado en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida previamente a la intervención y con niveles de lípidos que van desde normales hasta hipercolesterolemia (23) (tabla 4).

-4S: Demostró que la administración de **simvastatina** reducía el riesgo de mortalidad por todas las causas, la mortalidad coronaria y la mortalidad cardiovascular total con respecto al grupo placebo en *pacientes afectados por cardiopatía coronaria* (IAM o angina estable previos) y *con niveles plasmáticos medios alto de colesterol* (210-310 mg/dl). Se amplió la duración de este estudio a 8 años, observando que la reducción del riesgo de mortalidad total seguía una tendencia similar con la misma tolerabilidad al tratamiento (24) .

-CARE: Su objetivo fue analizar la eficacia del tratamiento con **pravastatina** para prevenir los eventos cardíacos en pacientes con *enfermedad coronaria y niveles intermedios de colesterol* (CT < 240 mg/dl y cLDL 115-174 mg/dl). La administración de pravastatina consiguió una reducción significativa en la variable principal del estudio, eventos coronarios letales e IAM no fatal, sin embargo, no se observó beneficio en aquellos pacientes cuyos niveles de cLDL fueron inferiores a 125mg/dl. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las variables de mortalidad total y coronaria (25) .

-LIPID: Este ensayo demostró que el tratamiento con **pravastatina** consiguió reducir tanto la mortalidad coronaria (variable primaria) como la mortalidad total (aunque no era variable primaria) en pacientes con *enfermedad coronaria y amplio rango de niveles de colesterol* (155- 271 mg/dl) *incluyendo valores normales*. En este estudio, las reducciones en la incidencia de ictus (variable secundaria) no fueron estadísticamente significativas (26)

- LIPS: Se analizó la eficacia de **fluvastatina** (80 mg) comparado con placebo, en *pacientes con bloqueo coronario tras intervención coronaria*. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la mortalidad total y a los IAM (27) .

-*PROSPER*: El 44% de los pacientes pertenecían al grupo de *prevención secundaria*. Los resultados del estudio en esta rama demostraron una reducción de la variable principal combinada (IAM e ictus) en los pacientes mayores de 70 años. El efecto protector de **pravastatina** en este estudio está limitado a la patología coronaria sin afectar a la cerebrovascular (ictus). Los autores lo achacan a la escasa duración del estudio y el efecto beneficioso sobre el ictus tardaría más en aparecer que los del infarto, sin embargo, otros estudios (ASCOT) han demostrado este beneficio con tres años de seguimiento (13) .

*HPS*: recientemente publicado, y hasta la fecha es el ensayo clínico más extenso. Este estudio analizó el tratamiento con **simvastatina** o placebo, en asignación aleatoria, a *pacientes con enfermedad cardiovascular previa o diabéticos, con edad entre 40-80 años y con colesterol total > 135 mg/dl*. Los resultados demostraron la eficacia de la simvastatina en prevención de eventos cardiovasculares (mortalidad total, mortalidad vascular, en los episodios de enfermedad coronaria y de ictus) en coronopatías sin hipercolesterolemia, en arteriopatías de miembros inferiores y en pacientes diabéticos sin cardiopatía (19) . También demostró beneficio para personas con enfermedad cerebral vascular previa, aunque no presenten signos o síntomas de enfermedad coronaria y en subpoblaciones como mujeres, personas mayores de 70 años y sujetos con valores de cLDL inferiores a 116 mg/dl (23) .

Según los datos procedentes de estos estudios, en prevención secundaria, simvastatina (4S (24) , HPS (19) y pravastatina (LIPID (26) ) han demostrado un efecto significativo en todos los resultados, incluyendo prevención de ictus, mortalidad cardiovascular y total.

Prescribir una estatina en prevención secundaria disminuye el riesgo de IAM, de ictus y de muerte. Esta utilización está justificada por los resultados de los ensayos clínicos y el beneficio es independiente de la edad de los pacientes, sexo o de la presencia o no de diabetes (23) . Sigue siendo objeto de discusión la utilización de estos fármacos en estos pacientes cuando sus colesterolemias son bajas. Sin embargo, tras las evidencias aportadas por el estudio HPS (19) , algunos autores proponen tratar a todos los pacientes que hayan tenido episodios coronarios independientemente de su colesterolemia (23) .

## SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS

### EFFECTOS ADVERSOS

En general se puede afirmar que las estatinas son medicamentos bien tolerados y que la incidencia de efectos adversos es baja cuando se utilizan a las dosis recomendadas. Los efectos adversos observados con estatinas en los ensayos clínicos han aparecido con una frecuencia similar a la del placebo y su verdadera incidencia difícilmente se conoce por que estos estudios se hacen en poblaciones seleccionadas.. Los más frecuentes, son moderados y transitorios: molestias gastrointestinales, dolor de cabeza, insomnio y rash. Los efectos adversos más serios pero menos frecuentes incluyen: miotoxicidad y elevación de las transaminasas (3;28).

**Miotoxicidad**- Los efectos indeseables musculares son comunes a todas las estatinas. Los signos clínicos más frecuentes (1-6%) de toxicidad muscular, comunicados durante los ensayos clínicos, han sido las mialgias, asociadas o no con la elevación de la creatínquinasa (CK) sérica. Se han observado aumentos moderados de esta enzima en el 3-5% de los pacientes que tomaban estatinas y elevaciones de la CK del orden de 10 veces el valor de referencia con una frecuencia de 0,1- 0,5%. En algunos casos, la miopatía puede evolucionar a **rabdomiolisis** que se ha **observado raramente en los ensayos clínicos y su frecuencia ha sido difícil de evaluar**. Se estima entre 0,08-0,5% de los pacientes tratados (3;28;29).

La toxicidad muscular ocurre más frecuentemente cuando las estatinas se utilizan dosis elevadas o por interacciones, en caso de tratamientos combinados con otros fármacos. Existen otras circunstancias que también aumentan el riesgo: edad avanzada, insuficiencia renal o hepática, diabetes mellitus, hipotiroidismo, patología muscular preexistente, abuso de alcohol e intervención quirúrgica reciente (3;4;28).



Cuando el paciente presenta síntomas musculares es necesario determinar la CK y si esta supera 10 veces el límite superior de la normalidad debe suspenderse el tratamiento con el fármaco {Maiques Galán A, Franch Taix M, et al. 2004 34 /id}.

**Elevación de las transaminasas hepáticas:** Aproximadamente entre el 0,5-2% de los pacientes tratados con estatinas tienen elevaciones significativas en las pruebas de función hepática (más de tres veces el límite superior de la normalidad). Este efecto suele aparecer durante los tres primeros meses de tratamiento, es dosis dependiente y revierte con la reducción de la dosis o al suspender el tratamiento. Este aumento de las transaminasas no representa una hepatotoxicidad o daño hepático crónico pero si requiere vigilancia con análisis periódicos durante el seguimiento del tratamiento. La recomendación para repetir el análisis de sangre estaría entre 1,5 y 3 meses del inicio del tratamiento y posteriormente repetir cada 6, 12 meses y siempre que se aumente la dosis de la estatina (10) .

En pacientes con enfermedad hepática, tal como hepatopatía alcohólica o hepatitis vírica debería sopesarse cuidadosamente el riesgo antes de administrar estatinas.

**Efecto carcinogénico:** Los efectos a largo plazo del tratamiento con estatinas son desconocidos. El aumento de la incidencia de cáncer relacionado con la reducción pronunciada de los niveles plasmáticos de colesterol, ha sido un tema de preocupación y controversia. Únicamente en dos ensayos clínicos, CARE (25) y PROSPER (13) (en este de forma estadísticamente significativa), se detectaron más casos de cáncer en pacientes tratadas con pravastatina, frente a los tratados con placebo (21) . Este hecho no se ha constatado en los demás estudios realizados con estatinas (30) , por lo que podría tratarse de un efecto del azar (23) . Dado que la media de duración de los ensayos clínicos realizados con estatinas ha sido de 5 años, serían necesarios ensayos clínicos de duración suficiente o estudios epidemiológicos de seguimiento que permitan establecer la seguridad de estos fármacos a largo plazo.

## INTERACCIONES

Las interacciones medicamentosas más frecuentemente descritas son de tipo farmacocinético, por modificaciones en la biotransformación de estos fármacos. La vía de metabolización que utilizan no es exactamente la misma. Con la excepción de la pravastatina, que sufre una transformación enzimática en el citosol hepático, todas las demás estatinas se metabolizan por el citocromo P450 microsomal. Lovastatina, simvastatina y atorvastatina utilizan la isoenzima CYP3A4 sin embargo, el metabolismo de la fluvastatina depende de la isoenzima CYP2C9. Estas diferencias pueden condicionar que las potenciales interacciones con otros fármacos no sean iguales para todas las estatinas (3) .

La mayoría de las interacciones farmacológicas con importancia clínica pueden atribuirse al uso concomitante de estatinas metabolizadas por CYP3A4 y de otros fármacos que son inhibidores potentes o sustratos de esta enzima y pueden causar una acumulación de estas estatinas y un aumento de los efectos adversos (miopatía). Se trata principalmente de antibióticos macrólidos, antifúngicos azólicos, ciclosporina, ciertos inhibidores de los canales de calcio (verapamilo y diltiazem), nefazodona, amiodarona, los inhibidores de la proteasa sérica del VIH y el zumo de pomelo. En este sentido interaccionan en menor grado o no interaccionan fluvastatina (metabolizada en el citocromo CYP2C9) y pravastatina (que no se metaboliza en el citocromo P450) (28;29) .

También se han descrito casos de rhabdomiolisis por la administración conjunta de estatinas con anticoagulantes cumarínicos y con digoxina (29) .

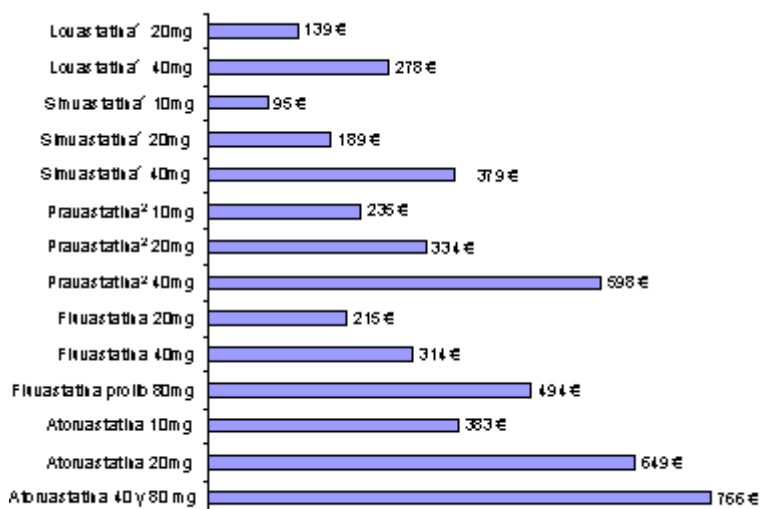
La asociación estatinas y fibratos provoca un aumento del riesgo de miopatía. Debido a la ausencia de ensayos clínicos a largo plazo que analicen los resultados de esta asociación y en caso de requerir este tratamiento, es necesario valorar con cautela el balance riesgo/beneficio de su

utilización, deben emplearse dosis bajas de estatinas y realizar un seguimiento muy estrecho del paciente (10;28) .

## COSTE COMPARATIVO DE ESTATINAS

Simvastatina y lovastatina son las de menor coste gracias a la comercialización de genéricos y a la aplicación de los precios de referencia (ver figura).

COSTE/TRATAMIENTO/AÑO DE ESTATINAS



<sup>1</sup> Precios de referencia 2004. <sup>2</sup> EFG: Especialidad farmacéutica genérica.

## ELECCIÓN DE LAS ESTATINAS

La utilización amplia e inadecuada de estatinas puede tener importantes repercusiones clínicas y económicas para los sistemas sanitarios, por lo que es necesario adecuar su utilización a las indicaciones para las que existe evidencia de beneficio para el paciente. **En prevención secundaria, las estatinas son claramente coste-efectivas y en prevención primaria la eficiencia mejora cuando el tratamiento se dirige a individuos de elevado riesgo.**

La selección entre las diferentes estatinas debe realizarse teniendo en cuenta la obtención de los mejores resultados en eficacia y seguridad al coste más razonable posible.

En la actualidad disponemos de gran variedad de estatinas. **¿Qué ventajas presenta cada una?**

No existen prácticamente ensayos comparativos entre las diferentes estatinas y únicamente podemos basar nuestras recomendaciones en los resultados de los ensayos clínicos realizados frente a placebo.

La **lovastatina** fue la primera en aparecer en el mercado y ha demostrado su eficacia para reducir los eventos cardiovasculares, a un coste razonable.

La **simvastatina** además de haber demostrado beneficio sobre la prevención de eventos cardiovasculares e ictus, han demostrado disminuir la mortalidad tanto cardiovascular como total, con un perfil de seguridad muy aceptable, alta experiencia de uso y una excelente relación coste / beneficio.

La **pravastatina**, también tiene suficiente evidencia de beneficio para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular y, junto con la simvastatina, son las estatinas mejor evaluadas en prevención cardiovascular, aunque es menos potente que ésta para reducir el cLDL a un coste bastante superior. Otra característica que hay que tener en cuenta es que, junto con la **fluvastatina**, son las estatinas con menor potencial de interacciones. Ésta última es la de menor

potencial de reducción de c-LDL, con un coste muy elevado frente a simvastatina y lovastatina a dosis equipotentes.

**Atorvastatina** es la última estatina comercializada y fue el fármaco que generó más gasto al Sistema Nacional de Salud en el 2003 (31) . Ha demostrado al igual que simvastatina y pravastatina beneficio en prevención de IAM e ictus, sin embargo no demostró su eficacia en las variables de mortalidad cardiovascular y total, que si demostraron estas dos últimas. No obstante, debido a su mayor capacidad para reducir el cLDL, sería de elección en hipercolesterolemias severas de pacientes en los que no podemos conseguir una reducción adecuada de los lípidos con las otras alternativas existentes.

**Entre las estatinas se deben seguir considerando de elección las de mayor experiencia de uso y las mejor evaluadas en prevención cardiovascular. Una vez cumplidas las condiciones anteriores, debería tenerse en cuenta el coste. Las dos que aúnan mejor las dos primeras condiciones son simvastatina y pravastatina**, que además son las únicas que han demostrado reducir la mortalidad global (en prevención secundaria; ninguna estatina lo ha demostrado en prevención primaria). **Simvastatina tiene una mayor capacidad de disminución del c-LDL y, actualmente, mucho menor coste que pravastatina a dosis equivalentes.** Con evidencias "parciales" de beneficio tenemos a lovastatina (con una gran experiencia de uso y un coste bastante favorable) y atorvastatina (con menor experiencia de uso y coste alto a dosis por encima de 10 mg, pero de utilidad cuando las alternativas anteriores son insuficientes para alcanzar el objetivo de c-LDL en hipercolesterolemias importantes) (32) . En casos concretos en que las interacciones puedan ser causa de problema, podría valorarse el uso de pravastatina o fluvastatina.

Independientemente de la estatina seleccionada, es importante recordar la importancia de iniciar el tratamiento con las dosis mínimas eficaces, para evitar en lo posible la aparición de efectos adversos.

*CarmenPata. Rafael Torres.  
Àrea de Salut d'Eivissa i Formentera.*

**Febrero 2005**

## Novedades

### PRESCRIPCIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS EN EL ÁREA DE EIVISSA I FORMENTERA

#### Farmacia Atención Primaria. Àrea de Salut d'Eivissa i Formentera

#### INTRODUCCIÓN

El mercado farmacéutico incorpora anualmente nuevos fármacos que, muchas veces, se prescriben sin tener en cuenta que la mayoría no aporta ninguna ventaja al arsenal terapéutico disponible con anterioridad. El registro de un nuevo medicamento, de acuerdo con la normativa nacional y europea, garantiza su calidad, seguridad y eficacia; sin embargo, esto no implica que el nuevo fármaco suponga una aportación relevante en la clínica, ni que el fármaco sea coste/ efectivo o que su perfil de seguridad a largo plazo esté establecido. El objetivo de la evaluación de los nuevos fármacos es conocer su valor terapéutico real, en base a los ensayos clínicos realizados, para informar a los profesionales de forma imparcial e independiente de las ventajas e inconvenientes de estas novedades en comparación con los tratamientos ya existentes, para conseguir un uso racional de los mismos (1).

#### INDICADOR DE NUEVOS FÁRMACOS

La utilización amplia e inadecuada de nuevos medicamentos puede tener importantes repercusiones clínicas y económicas para los sistemas sanitarios. Debido a esto, las gerencias de Atención Primaria de Baleares tienen un indicador de calidad de prescripción de envases prescritos (%) de nuevas alternativas terapéuticas comercializadas durante los últimos tres años. Se excluyen de este indicador aquellos nuevos fármacos que sean de diagnóstico hospitalario y aquellos que supongan un gran avance o una mejora relevante según su grado de innovación terapéutica (GIT). Según los datos obtenidos del análisis de la prescripción de los médicos del área durante los primeros siete meses de este año 2004, el indicador de nuevos fármacos tuvo un aumento considerable en los meses de junio y julio comparado con los datos obtenidos a principios de año (figura1). En la figura 2 aparecen representadas las novedades terapéuticas más prescritas en envases, comparando los meses de enero y julio de 2004. Durante el mes de julio, destaca el incremento de envases de la mayoría de las especialidades farmacéuticas incluidas en este indicador, además de la incorporación de nuevas especialidades farmacéuticas a la prescripción habitual como: escitalopram, olmasartán y ezetimiba.

Fig. 1 Indicador de calidad de nuevas fármacos del área (enero-julio 2004)

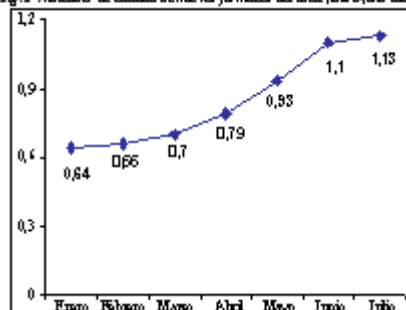
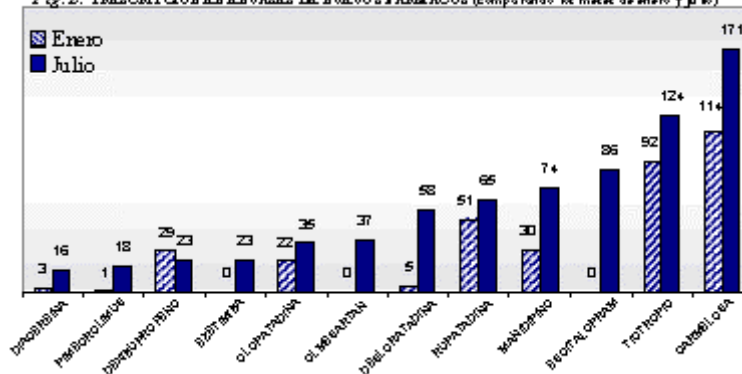


Fig. 2: PRESCRIPCIÓN EN ENVASES DE NUEVOS FÁRMACOS (comparando los meses de enero y julio)



En la tabla 1 (<http://www.elcomprimido.com/TABLA.doc>) aparecen de forma resumida las evaluaciones del grado de innovación terapéutica (GIT) de los fármacos más prescritos en el área, para que puedan servir de apoyo en la toma de decisiones en la prescripción. Esta información procede de las evaluaciones realizadas en nuestro área y de fuentes secundarias de evaluación independientes nacionales e internacionales.

Con la evidencia científica disponible en cada momento en la evaluación de medicamentos es necesario conocer la eficacia, seguridad, posología y coste para clasificarlos posteriormente en alguna de las **siguientes categorías**:

**GRAN AVANCE:** Es eficaz para una situación clínica que no podía ser tratada adecuadamente con las alternativas preexistentes.

**MEJORA RELEVANTE:** El fármaco aporta ventajas evidentes.

**MEJORA MODESTA:** Avance modesto que no requiere modificar la estrategia terapéutica, excepto de forma puntual.

**NO APORTA NADA NUEVO:** El fármaco no aporta ventajas frente a otros ya disponibles para la indicación clínica aprobada.

**INFORMACIÓN INSUFICIENTE:** La bibliografía disponible sobre los estudios clínicos es insuficiente y no permite establecer conclusiones.

*Carmen Pata. Rafael Torres.  
Àrea de Salut d'Eivissa i Formentera.*

**Noviembre 2004**