

# Criterios de utilización de fármacos hipolipemiantes para el tratamiento y control de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular

(Actualización parcial octubre 2015)

<b>Acrónimos/ Siglas utilizados en el texto</b>	
<b>Resumen</b>	
<b>Introducción y Análisis de la situación en la Comunidad de Madrid</b>	
<b>Alcance y objetivos</b>	
<b>Abordaje inicial de las personas con dislipemia</b>	
<b>Prevención primaria</b>	<p>Criterios de selección de personas con riesgo de eventos para la indicación de tratamiento farmacológico.</p> <p>Objetivos de control de colesterol. Criterios para la indicación de tratamiento farmacológico y no farmacológico.</p> <p>Criterios para la indicación de tratamiento farmacológico en pacientes con patología vascular asociada pero sin evento cardiovascular previo</p> <p>Criterios de selección de pacientes para indicación de tratamiento farmacológico. Objetivos de control de colesterol.</p> <p>Estatinas Fibratos Ezetimiba Resinas Ácidos grasos poliinsaturados omega-3</p>
<b>Prevención secundaria</b>	<p>Población general. Diabéticos tipo 2 sin factores de riesgo cardiovascular o lesión de órgano diana. Edad avanzada.</p> <p>Objetivos de control de colesterol. Medidas higiénico-dietéticas. Hipolipemiantes en población general. Hipolipemiantes en mayores. Hipolipemiantes en mujeres. Hipolipemiantes en diabéticos tipo 2.</p> <p>Hipolipemiantes en pacientes con claudicación intermitente de origen aterotrombótico. Hipolipemiantes en pacientes con insuficiencia cardiaca. Hipolipemiantes en pacientes con enfermedad renal crónica.</p> <p>Objetivos de control de colesterol. Hipolipemiantes en pacientes con enfermedad coronaria estable. Hipolipemiantes en pacientes con síndrome coronario agudo. Hipolipemiantes en pacientes con ictus isquémico no cardioembólico.</p>
<b>Características de tratamientos disponibles</b>	
<b>Análisis de costes</b>	
<b>Recomendaciones para la utilización de hipolipemiantes en la Comunidad de Madrid</b>	
<b>Bibliografía</b>	
<b>Anexo 1</b>	Interacciones farmacológicas

### Coordinadores:

Ignacio Morón. Medicina de Familia.  
Blanca Novella.  
Subdirección de Farmacia y PS.  
Marta Alcaraz.  
Subdirección de Farmacia y PS.



**Biblioteca  
virtual**

Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la **Comunidad de Madrid** y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



[www.madrid.org/publicamadrid](http://www.madrid.org/publicamadrid)

### Autores:

(por orden alfabético):

#### Atención Primaria:

Marta Bernaldo de Quirós.  
Farmacia Atención Primaria.  
M<sup>a</sup> José Calvo.  
Subdirección de Farmacia y PS.  
Nuria Fernández de Cano.  
Medicina de Familia.  
Pilar Gil.  
Medicina de Familia.  
Elena Molina.  
Farmacia Atención Primaria.  
M<sup>a</sup> José Montero.  
Farmacia Atención Primaria.  
Miguel Ángel Sánchez.  
Medicina de Familia.  
Ignacio Sevilla.  
Medicina de Familia.  
Manuela Villamor.  
Farmacia Atención Primaria.

#### Atención Hospitalaria:

Roberto Alcázar.  
Nefrología.  
Arturo Corbatón.  
Medicina Interna.  
Patricia de Sequera.  
Nefrología.  
Carmen del Arco.  
Medicina Interna.  
Emilio González.  
Nefrología.  
Javier Ortigosa.  
Cardiología.  
Lorenzo Silva.  
Cardiología.  
José Vivancos.  
Neurología.

### Revisores externos:

(por orden alfabético):

José Antonio Balsa.  
Endocrinología y Nutrición.  
Raquel Barba.  
Medicina Interna.  
Lourdes Barutell.  
Medicina de Familia.  
Alfonso José Cruz.  
Geriatría.  
Isabel Egocheaga.  
Medicina de Familia.  
Carlos Guijarro.  
Medicina Interna. Unidad de Lípidos.  
José María Lobos.  
Medicina de Familia.  
Henar Martínez.  
Farmacia Atención Primaria.  
Teresa Mombiela.  
Medicina de Familia.  
Juan Carlos Obaya.  
Medicina de Familia.  
Guadalupe Olivera.  
Dirección Técnica de Procesos y Calidad.  
Pilar Pérez Cayuela.  
Medicina de Familia.  
Miguel Ángel Rubio.  
Endocrinología y Nutrición.  
Ana María Tato.  
Nefrología.

**Edita:** Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

**ISSN:** 2174-405X

**Disponible en:** <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/hipolipemiantes.aspx>  
<http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017637.pdf>

**Comité Editorial:** Grupo de Trabajo de Recomendaciones en Farmacoterapia.

#### Declaración conflicto de intereses:

Los autores y revisores del documento han realizado la declaración de intereses aprobada por el Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid. Se ha solicitado la declaración de conflicto de intereses a los autores, revisores y coordinadores del documento.

Acrónimos / Siglas utilizados en el texto	
C-HDL	Colesterol HDL
C-LDL	Colesterol LDL
CM	Comunidad de Madrid
DDD	Dosis diaria definida
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EA	Efectos Adversos
EAP	Enfermedad Arterial Periférica
EC	Enfermedad Coronaria
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECV	Enfermedad Cardiovascular
ERC	Enfermedad Renal Crónica
FRCV	Factor de Riesgo Cardiovascular
GPC	Guías de Práctica Clínica
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IC	Insuficiencia Cardíaca
IC95%	Intervalo de confianza 95%
LOD	Lesión de Órgano Diana
NNH	Número de pacientes que hay que tratar durante un tiempo determinado para que uno sufra un evento adverso
NNT	Número de pacientes a tratar durante un tiempo determinado con un fármaco para que uno obtenga efecto beneficioso o evite un evento
RCV	Riesgo Cardiovascular
RAR	Reducción Absoluta del Riesgo
RR	Riesgo Relativo
SCA	Síndrome Coronario Agudo.

La dislipemia es un factor de riesgo cardiovascular que junto con los demás está implicado en la aparición del evento aterosclerótico, por lo que en personas con dislipemia se recomienda que se busquen y aborden todos los factores de riesgo cardiovascular y que se les instruya adecuadamente acerca de los beneficios de la dieta, el ejercicio, el control de la hipertensión arterial y el abandono del tabaco.

El objetivo del tratamiento hipolipemiante es reducir el riesgo de futuros eventos cardiovasculares, por lo que la decisión de iniciar tratamiento va a depender de la estimación individual del riesgo de sufrir un evento cardiovascular en los próximos años.

Los pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular, en los que no es necesario estratificar el riesgo y que requieren un manejo activo de los factores de riesgo cardiovascular, son:

- Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (coronaria o ictus isquémico no cardioembólico). Éstos presentan un riesgo muy elevado de nuevos eventos.
- Pacientes con dislipemia sin eventos previos que tienen un riesgo elevado de futuros eventos: diabéticos tipo 1, diabéticos tipo 2 con algún otro factor de riesgo cardiovascular mayor o lesión de órgano diana, con hiperlipemia grave, claudicación intermitente de origen aterosclerótico y los pacientes con enfermedad renal crónica estadios G3b a G5 (filtrado glomerular menor de 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

Al resto de las personas se les debe estratificar el riesgo cardiovascular para determinar la intensidad del tratamiento en función del riesgo individual encontrado.

## Prevención primaria

### Selección de personas de riesgo

Excepto en los pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular anteriormente mencionados, es necesario identificar mediante tablas de riesgo a aquellas personas con dislipemia sin eventos previos que puedan tener mayor riesgo de un primer episodio cardiovascular en los próximos años:

- En personas menores de 65 años no diabéticos se recomienda calcular el riesgo cardiovascular con la Tabla SCORE 2011 para países europeos de bajo riesgo.
- En personas entre 65 y 74 años y en diabéticos tipo 2 sin factores de riesgo cardiovascular o lesión de órgano diana se recomienda estratificar el riesgo cardiovascular con las tablas de REGICOR.
- En personas mayores de **80 años no hay tablas de riesgo. La decisión de tratar debe individualizarse siempre** y se hará en función de la comorbilidad, la situación funcional, la medicación concomitante, la esperanza de vida y la opinión del paciente.

Las tablas deben usarse según el juicio y conocimiento del médico, valorando las condiciones locales. Debe tenerse en cuenta que interviniendo sobre toda la población con riesgo cardiovascular alto se va a actuar en muchos **sujetos sanos** con factores de riesgo que no van a desarrollar la enfermedad, asumiendo de esta manera que se va a dar tratamiento hipolipemiante a muchas personas que no van a obtener beneficio.

### Objetivo de control de colesterol

En los ensayos clínicos de prevención primaria que demostraron que las estatinas reducían los eventos cardiovasculares, se realizaron utilizando dosis fijas de estatina y sin objetivos de LDL establecidos. No hay evidencia de que la reducción de la morbimortalidad cardiovascular conseguida en estos ensayos estuviera en función de alcanzar o no cifras objetivo de colesterol LDL.

En aquellas personas en las que esté indicado el tratamiento farmacológico no se recomiendan alcanzar valores concretos de LDL colesterol u objetivos determinados.

### Indicación de tratamiento

Las modificaciones del estilo de vida siguen siendo la base del tratamiento de las hipercolesterolemias. En personas con dislipemia sin eventos previos y con riesgo bajo o moderado, deben considerarse antes de iniciar el tratamiento farmacológico, ya que las medidas higiénico-dietéticas han mostrado ser suficientes para reducir la probabilidad de un evento cardiovascular. En pacientes de alto riesgo, en los cuales los beneficios del tratamiento con dieta y ejercicio son más marcados, se considerarán asociadas al tratamiento farmacológico.

Cualquier intervención farmacológica debe estar respaldada por la demostración de evidentes beneficios clínicos y de un claro perfil de seguridad:

- Las estatinas en prevención primaria han demostrado reducir el riesgo de un primer evento coronario. También han demostrado reducir el riesgo de ictus aunque en menor magnitud que los eventos coronarios. Los resultados son contradictorios en cuanto a la reducción de mortalidad coronaria o total.
- Estos resultados proceden de ensayos clínicos realizados en personas con riesgo alto por haberse llevado a cabo en sujetos procedentes de países con una elevada incidencia de cardiopatía isquémica y con 2-3 factores de riesgo cardiovascular adicionales.
- El número de eventos que se reducen y por tanto el beneficio absoluto depende del riesgo basal del paciente.

Teniendo en cuenta lo anterior en **población general** sin evento previo:

- Con **alto riesgo cardiovascular** (SCORE > 5% o REGICOR > 10%) se recomienda iniciar tratamiento con estatinas cuando las medidas higiénico dietéticas o el control de otros factores no reduzcan el riesgo. El tratamiento farmacológico se iniciará a la dosis necesaria para conseguir una reducción porcentual del 30-40% de LDL colesterol sin la necesidad de alcanzar valores concretos u objetivos determinados.
- Con **riesgo moderado**, la decisión de iniciar tratamiento tendrá en cuenta otros factores que pueden elevar el riesgo y que no están contempladas en las tablas de valoración (cifras muy elevadas de colesterol, microalbuminuria, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz y enfermedad arteriosclerótica subclínica).

- Con bajo **riesgo** (SCORE <1% o REGICOR <5%) existe la posibilidad de excesivo uso de fármacos por extrapolación inapropiada de los resultados de los ensayos realizados en varones de alto riesgo, por lo que ante la falta de evidencia **no se recomienda el uso de fármacos hipolipemiantes**.
- En **personas mayores** sin eventos previos con el colesterol elevado y sin otro factor de riesgo cardiovascular no está recomendado el inicio del tratamiento con estatinas salvo que existan otras indicaciones específicas. Sin embargo, no hay límite de edad para el tratamiento ya establecido si la indicación fue correcta, salvo pobre pronóstico vital.

En pacientes dislipémicos con **diabetes**:

- En pacientes dislipémicos con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con algún otro factor de riesgo cardiovascular mayor o lesión de órgano diana se recomienda iniciar tratamiento a las dosis necesarias para conseguir descensos del 40-50%, lo que podría equivaler a un descenso de LDL por debajo de 100 mg/dl.
- En pacientes con diabetes tipo 2 sin ningún otro factor de riesgo cardiovascular mayor ni lesión de órgano diana, pero con REGICOR >10% se recomienda el uso de estatinas a dosis necesaria para conseguir una reducción porcentual del 30-40% de LDL colesterol.

En pacientes con **hiperlipemias graves**:

- Una vez corregidas las causas de hiperlipemia secundaria y descartadas las hiperlipemias familiares, los pacientes con **LDL colesterol persistentemente mayor de 190 mg/dl** pese a la instauración de estilos de vida saludables, son candidatos al tratamiento con estatinas.
- Los pacientes con **hipertrigliceridemia aislada superior a 500 mg/dl** son candidatos al tratamiento con gemfibrozil una vez descartadas las causas de hipertrigliceridemia secundaria.
- En hiperlipemias mixtas, siempre debe priorizarse el tratamiento con estatinas dirigido al control del LDL colesterol, por su importancia para la prevención cardiovascular.

### **Indicación de tratamiento farmacológico en pacientes con dislipemia y patología vascular asociada pero sin eventos cardiovasculares previos**

Se consideran como tales pacientes sin eventos previos con una patología que aumenta el riesgo cardiovascular respecto a la población sana, pero que no presentan tasas de evento coronario ni cerebrovascular equiparables a las encontradas en sujetos que han padecido un evento isquémico mayor.

Las estatinas han demostrado beneficio indiscutible en pacientes con enfermedad coronaria previa, mientras que en otras patologías vasculares, como las que nos vamos a referir a continuación, no se debe extrapolar sin más los resultados encontrados en pacientes coronarios debido al diferente peso que tiene el colesterol en el desarrollo de eventos.

### **Arteriopatía periférica**

- La mayor parte de las Guías de Práctica Clínica, basándose en el alto riesgo inherente a esta condición hacen una recomendación débil para la utilización de fármacos en esta indicación. No obstante, en espera de estudios dirigidos específicamente a estos pacientes, la decisión de tratamiento incluirá el control exhaustivo del tabaquismo. La indicación de estatinas en pacientes con arteriopatía periférica sintomática se hará de forma individualizada.
- Los pacientes con claudicación intermitente de origen aterotrombótico o revascularización, se considerarán directamente pacientes de alto riesgo con indicación de tratamiento hipolipemiente con estatinas. Se recomienda la utilización de simvastatina 40 mg al día
- En pacientes de riesgo cardiovascular moderado se recomienda la medición del índice tobillo brazo para reevaluar el riesgo y considerar la indicación de estatina.

### **Insuficiencia cardiaca**

- Las estatinas no han demostrado reducir morbimortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca, por lo que su utilización no está recomendada salvo que exista otra indicación.

### **Enfermedad renal crónica (ERC)**

- Los pacientes con ERC tienen un riesgo absoluto de sufrir un evento cardiovascular aumentado, fundamentalmente en pacientes con filtrado glomerular menor de 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (ERC estadios G3b a G5); sin embargo, el riesgo no es equiparable al de los pacientes con evento coronario. El riesgo de eventos cardiovasculares también aumenta con la proteinuria, y lo hace de forma independiente al descenso del filtrado glomerular.
- En pacientes dislipémicos sin eventos cardiovasculares previos con ERC estadio G1 a G3a (filtrado glomerular mayor de 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) se recomienda la utilización de estatinas en pacientes de alto riesgo tras la valoración individualizada del RCV, teniendo en cuenta que los pacientes de RCV moderado la presencia de microalbuminuria es un modulador del riesgo.
- En pacientes dislipémicos sin eventos cardiovasculares previos con ERC estadio G3b a G5 (filtrado glomerular menor de 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) estaría indicada la utilización de hipolipemiantes como prevención primaria sin evaluar previamente el RCV. Simvastatina/ezetimiba a dosis fijas de 20 mg/10 mg es la que dispone de mejor evidencia, aunque las estatinas en monoterapia podrían ser una alternativa.
- En pacientes en diálisis o con trasplante renal no se recomienda iniciar el tratamiento hipolipemiente. Si el paciente ya recibía tratamiento antes de entrar en diálisis no se aconseja su suspensión.

## Prevención secundaria

Incluye a todos aquellos sujetos que han sufrido ya un evento cardiovascular y que padecen por tanto la enfermedad, no siendo equiparable el concepto al de prevención primaria en individuos con alto RCV o con patología vascular asociada.

Hay que valorar y controlar de forma estricta los diferentes factores de RCV, el colesterol entre ellos. En estos pacientes es en los que se obtiene mayor beneficio de las intervenciones.

### Objetivo de control de colesterol

No hay ensayos clínicos que hayan demostrado la eficacia de las reducciones de colesterol LDL por debajo de umbrales concretos. Los ensayos clínicos muestran que los tratamientos intensivos con estatinas (dosis altas o dosis moderada más ezetimiba) a dosis fijas sin alcanzar objetivos concretos de LDL reducen el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares en comparación con la utilización de dosis moderadas-bajas de estatinas.

Hay un debate abierto sobre cuál debería ser el objetivo de reducción de c-LDL. Unas guías se posicionan a favor de alcanzar valores concretos de c-LDL; mientras que otras guías prescinden de cifras objetivo y recomiendan porcentajes de reducción respecto al basal de aproximadamente el 50%.

El tratamiento con dosis altas de estatina presenta un mayor riesgo de efectos adversos graves y de abandono de tratamiento por efectos adversos en general. Por lo que a efectos de las recomendaciones de este documento, se consideran pacientes alto riesgo de efectos adversos aquellos con características similares a las que fueron criterios de exclusión de los ensayos clínicos. Son los siguientes:

- Pacientes con múltiples comorbilidades o patologías asociadas graves, incluyendo alteraciones en la función renal, hepática, tiroidea o inmunosupresión.
- Antecedentes de patología muscular o ictus hemorrágico.
- Antecedentes de intolerancia a estatina.
- Elevaciones de transaminasas superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Utilización de medicación concomitante que afecte al metabolismo de las estatinas.
- Mayores de 75 años.

### Indicación de tratamiento farmacológico según tipo de enfermedad cardiovascular

#### Enfermedad coronaria estable.

- Se recomienda la utilización de atorvastatina 80 mg en pacientes con enfermedad coronaria estable que no presenten características que predispongan a efectos adversos por estatinas o riesgo de interacciones
- Las estatinas a dosis moderadas, asociada o no a ezetimiba, se recomiendan: en pacientes que reúnan características que predispongan a efectos adversos por estatinas, en pacientes que no toleren dosis altas de estatinas y en aquellos en los que no se considere adecuado utilizar dosis altas

- No se recomienda el uso de suplementos de omega 3 en pacientes con enfermedad coronaria previa ya que no reduce el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares ni de mortalidad.

#### Síndrome coronario agudo.

- Se recomienda el inicio precoz del tratamiento con atorvastatina 80 mg excepto en los pacientes que presenten características que predispongan a efectos adversos por estatinas o riesgo de interacciones.
- En pacientes con efectos adversos relacionados con las dosis altas de estatina se valorará la reducción de dosis o la utilización de estatinas a dosis moderada asociada a ezetimiba. La asociación de simvastatina 40 y ezetimiba 10 es la que dispone de mejor evidencia

#### Ictus isquémico no cardioembólico.

- En pacientes con antecedentes de ictus isquémico no cardioembólico y colesterol LDL > 100 mg/dl se recomienda iniciar tratamiento con atorvastatina 80 mg siempre y cuando no presenten características que predispongan a efectos adversos por estatinas.

## Características de los tratamientos disponibles

### Estatinas

Son el tratamiento de elección en la mayoría de las personas con indicación de tratamiento.

No hay comparaciones directas a dosis equivalentes de las diferentes estatinas en cuanto a la reducción de morbimortalidad cardiovascular. No hay datos clínicos que sugieran la superioridad de cualquier estatina sobre el resto en la reducción de eventos cardiovasculares a dosis equipotentes.

Son fármacos seguros y bien tolerados. La aparición de **reacciones adversas** es más probable cuando se utilizan a dosis altas o conjuntamente con otros medicamentos que interfieren en su metabolismo.

En caso de **interacciones** potenciales con otros fármacos que toma el paciente se recomienda como alternativa pravastatina o rosuvastatina.

### Fibratos

No son fármacos de primera línea de tratamiento, excepto en pacientes con hipertrigliceridemia grave aislada o en pacientes que no puedan utilizar estatinas.

### Ezetimiba

En monoterapia, a diferencia de las estatinas y fibratos, **no ha demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular** desconociéndose su impacto clínico en la ECV.

### Resinas

No son fármacos de primera línea de tratamiento. Tienen efectos adversos gastrointestinales, leves pero frecuentes, que las hacen difíciles de tolerar y pueden interferir con la absorción de algunos fármacos y elevar los triglicéridos.

## Tratamiento con combinaciones de fármacos hipolipemiantes

- La combinación de un **fibrato con una estatina** consigue un control más completo del perfil lipídico. Sin embargo el control más estricto de la dislipemia diabética combinando un fibrato con una estatina, no proporcionó mayor beneficio en términos de reducción de morbilidad cardiovascular, que simvastatina en monoterapia.  
La combinación incrementa el riesgo de toxicidad muscular. Gemfibrozil no debe combinarse con estatinas por alto riesgo de miopatía grave.
- La **combinación de ezetimiba con estatina** tiene ensayos clínicos que muestran beneficio sobre la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica estadio G3b a G5 y en pacientes con síndrome coronario agudo.
- Los ensayos clínicos con suplementación de ácidos grasos omega 3 en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio **no han demostrado reducir el riesgo de mortalidad ni de nuevos eventos cardiovasculares**.

## Recomendaciones para la utilización de hipolipemiantes en la Comunidad de Madrid

- **En prevención primaria de pacientes no diabéticos, pacientes DM tipo 2 sin ningún otro FRCV mayor ni lesión de órgano diana** cuando su nivel de RCV lo indique según las tablas recomendadas se empleará como primera elección simvastatina 20 mg al día.  
Si la reducción no alcanza el porcentaje recomendado **una vez descartada la falta de adherencia** al tratamiento

farmacológico o a las medidas higiénico-dietéticas, se duplicará la dosis de simvastatina o se iniciará tratamiento con atorvastatina 20 mg.

- En DM **tipo 1 o DM tipo 2 con algún otro FRCV mayor o lesión de órgano diana** se recomienda como tratamiento inicial simvastatina de 40 mg o atorvastatina de 20 mg.  
Si las reducciones no alcanzan el porcentaje recomendado **una vez descartada la falta de adherencia** al tratamiento farmacológico o a las medidas higiénico-dietéticas, se duplicará la dosis de atorvastatina.
- En pacientes con **hiperlipemias graves no genéticas** se recomienda como tratamiento inicial simvastatina 40 mg.  
Si la reducción no alcanza el porcentaje recomendado **una vez descartada la falta de adherencia** al tratamiento farmacológico o a las medidas higiénico-dietéticas, se iniciará tratamiento con atorvastatina 40 mg.
- En paciente con **ERC estadio G3b a G5** se recomienda simvastatina/ezetimiba a dosis fijas de 20 mg/10 mg y atorvastatina 20 mg como alternativa.
- En pacientes con **claudicación intermitente de origen aterotrombótico** se recomienda como tratamiento inicial simvastatina 40 mg.
- En pacientes en prevención secundaria, coronaria o cerebrovascular, se iniciará tratamiento con atorvastatina 80 mg, excepto en aquellos con mayor probabilidad de efectos secundarios o riesgo de interacciones. En éstos se iniciará con atorvastatina 40 mg, simvastatina 40 mg o rosuvastatina 20 mg; como alternativa en pacientes coronarios se valorará la utilización de estatinas a dosis moderada asociada a ezetimiba. La asociación de simvastatina 40 y ezetimiba 10 es la que dispone de mejor evidencia.

## INTRODUCCIÓN Y ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN EN LA COMUNIDAD DE MADRID

**Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa más frecuente de muerte en España<sup>1</sup>.** Las isquémicas del corazón fueron en 2012 la primera causa de muerte entre los hombres (19.973 defunciones, tasa de 87 por 100.000 habitantes); mientras que las enfermedades cerebrovasculares fueron la principal causa entre las mujeres (17.084 defunciones, tasa 72 por 100.000 habitantes). No obstante en ambos casos se produjo un descenso respecto a años anteriores. En la Comunidad de Madrid (CM), la cardiopatía isquémica sigue siendo la principal causa de muerte en ambos sexos, con una tasa bruta de mortalidad por 100.000 habitantes menor que la media nacional (74/100.000 habitantes vs 48/100.000 habitantes). España, respecto a otros países europeos, sigue siendo de los países con menores tasas de mortalidad cardiovascular y coronaria ajustadas por edad tal y como refleja un reciente informe<sup>2,3</sup> que recoge estadísticas de la enfermedad cardiovascular en Europa.

No obstante, coexisten tasas altas de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos con tasas relativamente bajas de morbimortalidad cardiovascular. El estudio DARIOS<sup>4</sup>, que incluyó a 28.887 participantes, tenía como objetivo analizar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en personas de 35-74 años en 10 comunidades autónomas y determinar el grado de variabilidad geográfica en la distribución de los FRCV. Este estudio mostró una prevalencia de dislipemia (colesterol total 250 mg/dl) del 41%

y más del 75% de la población se alejaba de los puntos de corte de colesterol total <190 mg/dl o de cLDL <115 mg/dl propuestos por las guías. Como dice el estudio en su discusión, estos datos contrastan con la baja incidencia de enfermedad coronaria en nuestro país y la elevada esperanza de vida al nacer de la población española e indican que los mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad coronaria tienen particularidades que deberían estudiarse a fondo y no hacer una traslación simplista de los datos internacionales a nuestra población.

En la CM, las estatinas son uno de los grupos terapéuticos que lideran el gasto farmacéutico de dispensación por receta. En la figura 1 se representa la evolución en el consumo (dosis por mil habitantes y día, DHD) que han tenido todos grupos de fármacos hipolipemiantes en los últimos años. Desde el 2008 se ha producido un incremento global del consumo de estatinas del 59% y se ha incrementado tanto el número de individuos tratados como la dosis que se utiliza por persona. En el 2013, cerca del 90% de las personas que estaban en tratamiento con un hipolipemiante estaban utilizando una estatina, un 5% con fibratos y un 5% con ezetimiba (asociada a no a una estatina). En comparación con el total nacional<sup>5</sup> en 2012 el consumo en DHD de estatinas en monoterapia o en combinación fue un 13% menor en la Comunidad (91,65 vs 79,83).

En cuanto a la selección de estatinas por principio activo, en la figura 2 se puede ver que en 2013 casi la mitad de los envases que se prescriben es de simvastatina, principalmente, la dosis de 20 mg, seguida de atorvastatina, que supone un 34% de las prescripciones.

Figura 1: Evolución del consumo de fármacos hipolipemiantes en los últimos 8 años medido en DHD (DDD por 1.000 habitantes y día) Fuente: FARMADRID

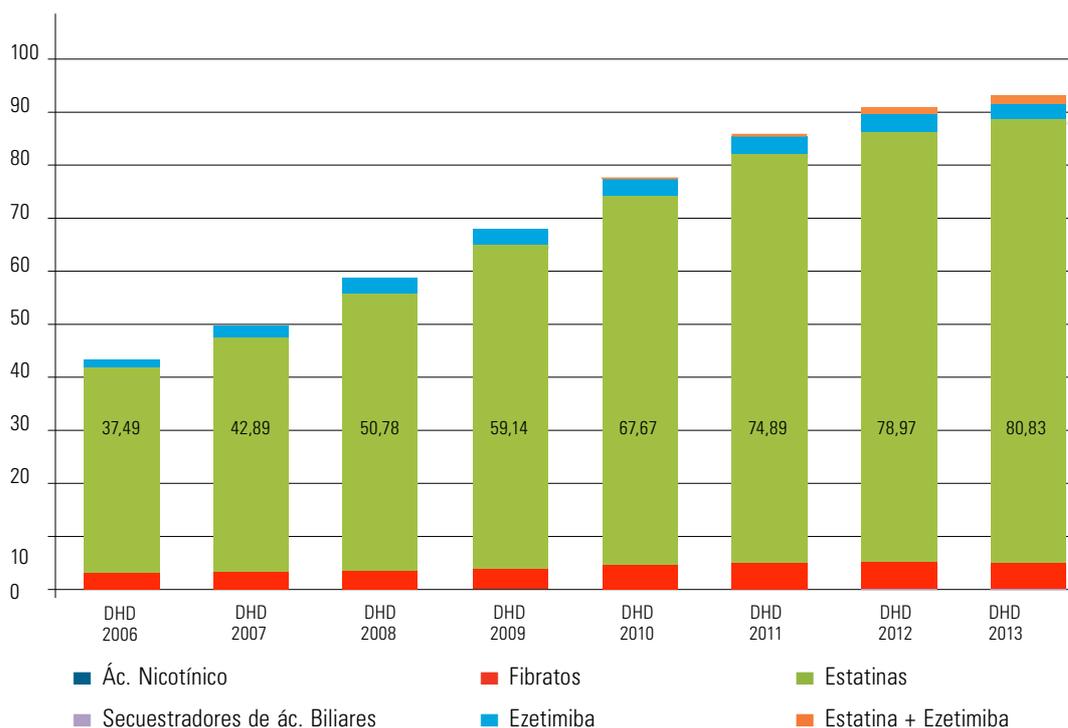
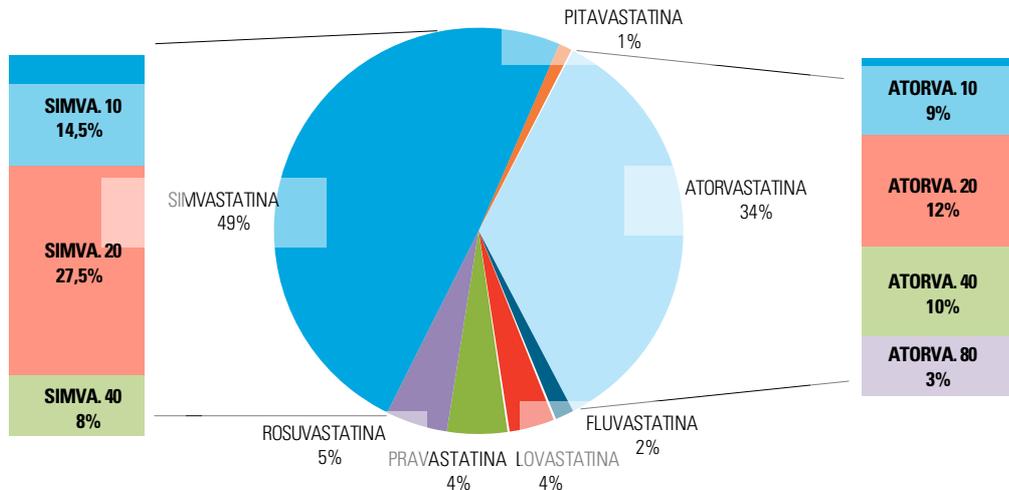


Figura 2: Consumo de envases de estatinas por principio activo y dosis en 2013.



## ALCANCE Y OBJETIVOS

En el tratamiento de la dislipemia se han publicado numerosas guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por sociedades científicas e instituciones con el fin de facilitar al grupo de profesionales a las que están dirigidas las decisiones en el tratamiento. Estas GPC tienen un elevado grado de acuerdo en aquellas situaciones en las que la evidencia es sólida, sin embargo existen importantes controversias en aquellos casos en los que la evidencia no es concluyente ya sea por estudios inconsistentes o porque no se han diseñado para responder a la pregunta.

El objetivo de este documento, no es hacer una nueva GPC, sino fijar criterios para determinar el lugar en la terapéutica de los fármacos hipolipemiantes en adultos para reducir eventos cardiovasculares. Ha sido consensuado por diferentes grupos de profesionales de distintos ámbitos asistenciales y especialidades médicas, adaptando a la Comunidad de Madrid la mejor evidencia científica disponible.

Para ello se ha evaluado la eficacia de los fármacos hipolipemiantes en los distintos grupos de población en función de su riesgo cardiovascular (RCV) y en las distintas indicaciones/ situaciones en las que se utilizan, así como su seguridad y eficiencia en pacientes adultos diagnosticados de dislipemia primaria. Aunque se comentan brevemente, no son objetivo de este documento las hiperlipemias graves de origen genético.

## ABORDAJE INICIAL DEL SUJETO CON DISLIPEMIA

Ante un paciente con hipercolesterolemia debemos:

- Estudiar la causa de la hipercolesterolemia para clasificar al paciente en dislipemia primaria o secundaria.
- Identificar los pacientes con eventos cardiovasculares con el objetivo de reconocer a los pacientes en prevención secundaria.
- Los pacientes con enfermedad coronaria establecida, ictus isquémico no cardioembólico, claudicación intermitente de origen aterosclerótico, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 con algún otro factor de riesgo cardiovascular mayor o lesión de órgano diana, pacientes con hiperlipemia grave y pacientes con enfermedad renal crónica estadios G3b a G5 presentan ya un riesgo elevado sin necesidad de calcular con las tablas de estratificación de riesgo y requieren un manejo activo de los factores de riesgo cardiovascular.
- Al resto de las personas se les debe estratificar el riesgo cardiovascular para determinar el objetivo y la intensidad del tratamiento en función del riesgo individual encontrado.

## PREVENCIÓN PRIMARIA

### 1. Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Criterios de selección de personas con riesgo de eventos para la indicación de tratamiento farmacológico.

**La decisión de iniciar tratamiento para reducir los niveles plasmáticos de colesterol en una persona en prevención primaria va a depender de la estimación del riesgo de sufrir un evento cardiovascular en los próximos años<sup>6,7</sup>.**

El RCV se refiere a la probabilidad que tiene una persona de presentar un primer episodio cardiovascular en un periodo de 5 a 10 años<sup>7</sup>. Se han desarrollado distintos modelos para valorar el RCV en sujetos en prevención primaria. Las tablas deben usarse según el juicio y conocimiento del médico, valorando las condiciones locales. Hay que tener en cuenta que el RCV puede sobreestimarse en países con bajas tasas de mortalidad, como es el nuestro.

Como señala la guía de dislipemia de Osakidetza<sup>7</sup>, al identificar sujetos con RCV alto, por ejemplo con un 20% de riesgo coronario según la tabla de Framingham, es obligado ser consciente de que aunque algunos de estas personas desarrollarán una enfermedad cardiovascular (ECV), otros muchos no lo harán (80 de cada 100). Inevitablemente, interviniendo sobre toda la población con RCV alto se va a actuar en muchos sujetos sanos con factores de riesgo pero que no van a desarrollar la enfermedad, algo equivalente de alguna forma a los falsos positivos de una herramienta diagnóstica. Por tanto, resulta trascendental la decisión sobre el punto de corte (nivel de RCV) a partir del cual debe iniciarse tratamiento farmacológico, asumiendo que se va a dar tratamiento hipolipemiente a muchas personas que no van a obtener beneficio.

**En este documento la decisión sobre la selección de los sujetos susceptibles de recibir tratamiento farmacológico**, se ha tomado de acuerdo con los siguientes criterios:

- que no dejen de beneficiarse del tratamiento las personas con RCV alto,
- que el tratamiento con hipolipemiantes supere en beneficios a los riesgos asociados al mismo,
- y que sea sostenible para el sistema sanitario

Los pacientes con enfermedad coronaria (EC) establecida, ictus isquémico no cardioembólico, claudicación intermitente de origen aterosclerótico, diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con algún otro FRCV mayor o lesión de

órgano diana (LOD), personas con hiperlipemia grave (colesterol total igual o superior a 300 mg/dl o LDL >190 mg/dl) y pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadios G3b a G5, **presentan de por sí un riesgo elevado** sin necesidad de tener que calcularlo con las tablas de estratificación del riesgo.

En personas con dislipemia que no han tenido eventos previos **actualmente en Madrid<sup>8</sup> se recomienda el uso del sistema SCORE 2011 para países de bajo riesgo<sup>9</sup>.**

No obstante el sistema SCORE presenta una serie de limitaciones a tener en cuenta<sup>10</sup>:

1. **Solo se puede aplicar a personas entre 40-65 años.**
2. Mide riesgo de muerte cardiovascular sin tener en cuenta la morbilidad que es el objetivo primario de los grandes ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con medicamentos.
3. **No es adecuada** para calcular el RCV **en diabéticos.**
4. Asume que el riesgo  $\geq 5\%$  de mortalidad cardiovascular es equivalente a  $\geq 20\%$  de RCV sin justificación.
5. Existen modificadores del RCV que pueden matizar la valoración en sujetos de riesgo cardiovascular moderado como por ejemplo: cifras muy elevadas de colesterol, microalbuminuria, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz y evidencia de enfermedad aterosclerótica subclínica.

Por estos motivos y para facilitar la estratificación del riesgo de los sujetos, en este documento hemos diferenciado los siguientes grupos de población:

- Población general.
- Mayores de 65 años.
- Diabéticos.

#### 1.1. Población general

En personas menores de 65 años sin eventos previos, que no sean diabéticos, se recomienda calcular el riesgo cardiovascular con la Tabla SCORE para países europeos de bajo riesgo cardiovascular actualizada a 2011.

Se recomienda estratificar el RCV de los sujetos varones menores de 65 años con la Tabla SCORE para países europeos de bajo riesgo cardiovascular. Esta clasifica a las personas según su **riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años** considerándose de riesgo alto a todos aquellos que tengan riesgo igual o mayor del 5%. Hay versiones electrónicas de la tabla accesibles en [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org) y en el programa AP-Madrid. Estas versiones electrónicas incorporan el valor del HDL colesterol para la estimación del RCV.

## 1.2. Diabéticos tipo 2 sin factores de riesgo cardiovascular o lesión de órgano diana.

En diabéticos tipo 2 sin factores de riesgo cardiovascular o lesión de órgano diana se recomienda estratificar el riesgo cardiovascular con las tablas de REGICOR.

Aunque se ha afirmado que una persona con diabetes tiene un riesgo similar al de un paciente con cardiopatía isquémica, siendo cierto que la diabetes aporta un exceso de riesgo respecto a otros FRCV, esta equivalencia es cuestionada por divergencias en los estudios. Una revisión sistemática publicada en 2009<sup>11</sup> de estudios epidemiológicos que aportaban cifras de riesgo de evento cardiovascular en diabéticos y en los pacientes coronarios, mostró que no había evidencia de que la diabetes pueda considerarse un equivalente de enfermedad isquémica coronaria. En nuestro país, un amplio estudio comparó el riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular entre los diabéticos sin enfermedad coronaria de GEDAPS (n=2260) y los infartados no diabéticos del estudio REGICOR (n=2150). En todos los casos el RCV fue significativamente menor en los pacientes diabéticos, aunque algo más elevado a partir de los 8 años de evolución de la diabetes, pacientes con valores de HbA1c  $\geq 7\%$  y en los pacientes en tratamiento con insulina<sup>12</sup>. Estudios posteriores<sup>13</sup> concluyen que la relación beneficio/riesgo del tratamiento agresivo de los FRCV en diabéticos depende del RCV subyacente, por lo que se recomienda que en éstos se valore de forma individualizada el riesgo antes de prescribir un tratamiento farmacológico.

Las tablas utilizadas en la estratificación del RCV en pacientes diabéticos varían mucho en sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo, y son más precisas las que incluyen variables asociadas a la diabetes<sup>14</sup>. Aún así y dado que la tabla SCORE no evalúa el riesgo en personas con diabetes, y las específicas para DM no están basadas en población española, se recomienda estratificar el RCV con la calibración para España de la tabla Framingham por categorías de eventos coronarios totales con los datos del estudio REGICOR<sup>15</sup>. Esta tabla permite la estratificación del RCV en el diabético y se ha confirmado la validez de esta adaptación a 5 y 10 años<sup>16,17</sup>.

REGICOR permite estimar el riesgo de un acontecimiento coronario (angina, infarto agudo de miocardio (IAM) con o sin síntomas, mortal o no) a 10 años y clasifica a la persona como de riesgo coronario bajo (<5% de tener un episodio a 10 años), moderado (5-9%), alto (10-14.9%) o muy alto (>15%).

### 1.3 Edad avanzada

En personas de edad avanzada sin eventos previos se recomienda la estratificación del riesgo cardiovascular con las tablas de Framingham calibrada para España por la cohorte de REGICOR.

En la primera conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España<sup>18</sup> celebrada en junio de 2007, se reconoce que en el grupo de mayores de 65-70 años se concentra más de la mitad de los casos incidentes de ECV y aproximadamente un 50% tiene enfermedad clínica o subclínica, alcanzando hasta el 80% en los sujetos mayores y diabéticos.

En personas mayores de 65 años **no es posible calcular el RCV utilizando SCORE<sup>19</sup> por lo que** se recomiendan las tablas basadas en la cohorte de Framingham, la calibrada para España por el estudio REGICOR que incluye a personas hasta 74 años. Los datos sobre el riesgo cardiovascular del colesterol en octogenarios y nonagenarios son débiles, y no hay ensayos en mayores de 82 años.

La estratificación de RCV en esta población presenta una serie de limitaciones:

- Mujeres ancianas: las tablas suelen restringirse a riesgo coronario, sin embargo en mujeres ancianas es más frecuente el ictus. La enfermedad cerebrovascular se asocia mejor con las cifras bajas de colesterol HDL<sup>20</sup> (a más alto menor riesgo) que a las cifras elevadas de colesterol LDL (c-LDL) y el colesterol total<sup>21</sup>.
- Las tablas estiman el riesgo a 10 años y se detienen a los 74 años, pero no parece existir relación causal entre el colesterol total y LDL para mayores de esta edad<sup>22</sup>.

En personas mayores de **80 años no hay tablas de riesgo y debe individualizarse siempre la decisión de tratar** en función de la comorbilidad, la situación funcional, la medicación concomitante, la esperanza de vida y la opinión del paciente.

## 2. Objetivos de control de colesterol. Criterios para la indicación de tratamiento farmacológico y no farmacológico.

La dislipemia es un factor de riesgo cardiovascular que junto con los demás está implicado en la aparición del evento aterosclerótico, por lo que en personas con dislipemia se recomienda que se busquen y aborden todos los factores de riesgo cardiovascular y que se les instruya adecuadamente acerca de los beneficios de la dieta, el ejercicio, el control de la hipertensión arterial y el abandono del tabaco.

### 2.1. Objetivos de control de colesterol

Los ECA realizados hasta el momento que demuestran reducción de eventos se han llevado a cabo utilizando dosis fijas de estatinas y no titulando dosis hasta conseguir un objetivo de colesterol total o LDL. No se han realizado ECA en prevención primaria que hayan evaluado el beneficio, en cuanto a disminución de eventos, de reducir los niveles plasmáticos de colesterol hasta alcanzar unas cifras objetivo de LDL. Tampoco se han comparado las estrategias de

administración de dosis fijas de estatinas frente a titular dosis hasta alcanzar el objetivo de c-LDL. Sí se han realizado ECA que comparan estatinas a dosis altas con dosis moderadas-bajas, con el objetivo de comprobar si el tratamiento intensivo da lugar a mayores beneficios clínicos que el tratamiento estándar, pero sólo se han realizado en pacientes con enfermedad coronaria estable<sup>23-25</sup> o con síndrome coronario agudo (SCA)<sup>26</sup>.

Sin embargo algunas guías<sup>9,27</sup> recomiendan, en personas sin evento previos, tratar con estatina hasta alcanzar un objetivo basándose en extrapolaciones de la evidencia. No obstante, otras guías como la NICE<sup>28</sup>, la guía de lípidos de Osakidetza<sup>7</sup> o la de la ACC/AHA de 2013<sup>29</sup> han optado por no recomendar cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria, bastando únicamente utilizar las dosis estándar utilizadas en los ensayos clínicos.

Por lo tanto, con las evidencias disponibles, no se pueden establecer cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria de un evento cardiovascular. **En aquellos casos que sea necesario se recomienda utilizar fármacos a dosis necesaria para conseguir una reducción aproximada del 30-40%, que es la media de descenso de c-LDL conseguida en los ECA con estatinas en prevención primaria, sin perseguir objetivos de colesterol total o c-LDL.**

En el paciente con dislipemia se recomienda que se busquen y aborden todos los FRCV y que se les instruya adecuadamente acerca de los beneficios de la dieta, el ejercicio y abandono del tabaco.

En prevención primaria cualquier intervención farmacológica debe estar respaldada por la demostración de evidentes beneficios clínicos y de un claro perfil de seguridad.

En los ensayos clínicos de prevención primaria que demostraron que las estatinas reducían los eventos cardiovasculares, se realizaron utilizando dosis fijas de estatina y sin objetivos de LDL establecidos. No hay evidencia de que la reducción de la morbi- mortalidad cardiovascular conseguida en estos ECA estuviera en función de alcanzar o no cifras objetivo de c-LDL, el beneficio conseguido fue por la utilización de estatinas en dosis fijas. Por lo que en pacientes en los que esté indicado el tratamiento farmacológico no se recomiendan alcanzar valores concretos de c-LDL u objetivos determinados.

## 2.2. Medidas higiénico-dietéticas

El primer paso en cualquier plan terapéutico de una persona con hipercolesterolemia<sup>30</sup> es la modificación del estilo de vida, que se apoya en tres pilares fundamentales: cambio de los hábitos dietéticos<sup>31,32</sup>, práctica de ejercicio<sup>33</sup> y abandono de

hábitos tóxicos. El abandono del tabaco es probablemente la medida más eficaz para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y las no cardiovasculares<sup>34</sup>.

Se estima que el paso de una dieta rica en grasas saturadas y colesterol a una dieta mediterránea baja en grasas saturadas (<9%) y en colesterol (<300mg/día), puede reducir el c-LDL entre un 10-15%<sup>35-37</sup>. El ECA PREDIMED muestra que una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos reduce la incidencia de eventos cardiovasculares a 5 años en pacientes con FRCV<sup>31</sup>.

En personas sanas, una mayor actividad física se asocia a menor mortalidad global y a una disminución de eventos coronarios<sup>38,39</sup>. Se recomienda la práctica de ejercicio aeróbico 45 minutos al menos 2-3 veces por semana<sup>40</sup>. No obstante debe adaptarse a la situación de cada uno, ser progresivo y constante<sup>41</sup>.

En el adulto obeso<sup>42</sup>, la pérdida de unos 4-6 kg de peso se asocia a una disminución del colesterol total de un 5 a un 8% y el c-HDL incrementa 0,35 mg/dl por cada kilogramo de peso perdido<sup>43</sup>. El beneficio de la dieta sobre el colesterol también se aprecia en las personas mayores.

Las modificaciones del estilo de vida siguen siendo la base del tratamiento de las hipercolesterolemias. En personas con dislipemia sin eventos previos con riesgo bajo o moderado, deben considerarse antes de iniciar el tratamiento farmacológico, ya que las medidas higiénico-dietéticas han mostrado ser suficientes para reducir la probabilidad de un evento cardiovascular. En pacientes de alto riesgo, en los cuales los beneficios del tratamiento con dieta y ejercicio son más marcados, se considerarán asociadas al tratamiento farmacológico.

## 2.3. Utilización de fármacos hipolipemiantes en población general con hipercolesterolemia y sin eventos cardiovasculares previos.

### Estatinas

La eficacia de las estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica está claramente establecida, han mostrado reducir mortalidad total coronaria y morbilidad cardiovascular. Sin embargo los datos disponibles de reducción de morbimortalidad en personas sin eventos previos no son tan contundentes.

La evidencia acerca de la eficacia de las estatinas en prevención primaria procede de ensayos clínicos realizados frente a placebo en los que inicialmente se incluían sujetos sin eventos previos en su mayoría y con cifras de colesterol basal moderadas a altas<sup>44,45</sup>. Posteriormente, los ECA<sup>46-48</sup> han incluido individuos con niveles moderados de colesterol pero

con 2 o 3 FRCV añadidos o bien con eventos previos. **Son por lo tanto personas con riesgo elevado por haberse llevado a cabo en sujetos procedentes de países con una elevada incidencia de cardiopatía isquémica y con 2-3 FRCV adicionales**

El ECA Júpiter<sup>49</sup> con rosuvastatina, incluyó una población sin antecedentes de ECV clínica, con niveles de c-LDL inferiores a 130 mg/dl, y elevación de proteína C reactiva ultrasensible (PCRhs). La edad media de los sujetos fue de 66 años y un 60% de los participantes tenían dos ó más factores de riesgo de los considerados en las guías del NCEP ATP III<sup>50</sup>. Se trataría por tanto de una población de riesgo más elevado que la población general en prevención primaria con las mismas cifras de c-LDL. El estudio finalizó prematuramente cardiovasculares (RAR 1,22% (0,79 a 1,65)), tras una media de seguimiento próxima a los 2 años al advertirse una reducción del riesgo de eventos

Hay dos aspectos importantes a tener en cuenta a la hora de interpretar este ECA, por un lado es la aplicabilidad de los resultados a la población general con dislipemia, ya que la PCRhs no se mide de forma rutinaria en prevención primaria porque hay serias dudas acerca del factor predictivo del RCV<sup>51</sup> clínico. Un ejemplo de ello fue que un **80% de los sujetos preseleccionados no se pudieron incluir en el estudio por tener cifras elevadas de LDL o bajas de proteína C reactiva**. Por otro lado, **se ha visto que los ensayos clínicos que se interrumpen antes de lo previsto sobreestiman el efecto beneficioso** de los tratamientos, especialmente cuando el número de eventos es pequeño, y las reglas de interrupción fijadas a priori en los ECA no reducen este efecto<sup>52,53</sup>.

La utilización de estatinas en prevención primaria reduce el riesgo de un primer evento coronario, tal y como se ha observado de forma consistente en diferentes ECA<sup>44-49</sup> y metaanálisis<sup>54-58</sup>, también reduce el riesgo de ictus, aunque en menor magnitud que los eventos coronarios.

Sin embargo los **resultados son contradictorios en cuanto a la reducción de mortalidad coronaria o total**, según incluyan en los metaanálisis unos ensayos u otros o si excluyen de los ECA considerados de prevención primaria a los pacientes con evento previo.

En general, el beneficio relativo que se obtiene al tratar a una persona que no ha tenido un evento previo con estatinas es similar al obtenido en un paciente que sí lo ha tenido. Reduce aproximadamente un 30% el riesgo de un nuevo evento coronario, cerca del 20% el riesgo de ictus y podría, aunque no lo han demostrado en todos los estudios, reducir el riesgo de mortalidad en casi un 10%<sup>54-57,59</sup>. No obstante, **el número de eventos que se reducen y por tanto el beneficio absoluto, va a depender del riesgo basal del sujeto**. Así, teniendo en cuenta los datos de los ECA realizados en prevención primaria y secundaria se aprecia que por cada 1.000 pacientes tratados durante 5-6 años se evitan de 2 a 7 eventos cardiovasculares graves en prevención primaria, mientras que se eleva a 16-22 en pacientes con eventos previos<sup>28</sup>.

En el año 2012 el Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTT) publica los resultados de un metaanálisis<sup>59</sup> a nivel de paciente en el que incluye 27 ECA tanto de prevención primaria como secundaria. El objetivo es identificar el beneficio del tratamiento con estatinas en función del RCV del paciente y en concreto en pacientes de bajo RCV. Para ello clasifica a los pacientes en función del riesgo de tener, en los próximos 5 años, un evento vascular grave definido como: primer IAM no mortal, mortalidad coronaria, ictus o revascularización coronaria, esta última representa el aproximadamente el 50% de los eventos incluidos en la estratificación del riesgo. Los autores consideran de bajo riesgo aquellos sujetos con menos de un 10% de eventos cardiovasculares mayores en 5 años, **sin embargo esta estratificación del riesgo no es equiparable a ninguna de las tablas de RCV recomendadas, ni los puntos de cortes serían equivalentes a los de SCORE**. De hecho un 17% de los pacientes incluidos en este subgrupo tienen antecedentes de enfermedad cardiovascular y solamente el grupo de menos de 5% de riesgo incluye un 96% de pacientes en prevención primaria.

Pese a los intentos de conocer los beneficios del tratamiento con estatinas a personas en prevención primaria de bajo riesgo, de momento no se han realizado ECA en este grupo de población. Los datos<sup>55,59</sup> publicados agrupan datos procedentes

Autor, año	Definición de prevención primaria por el autor	Nº de ensayos (N)	Eventos coronarios graves <sup>1</sup> . RR (IC 95%)	Ictus
Cochrane <sup>57</sup> , 2013	≤ 10% de los participantes con antecedentes de ECV	19 (56.934)	14 ECA 0.73 (0.67-0.8)	10 ECA 0.78 (0.68-0.89)
Tonelli <sup>55</sup> , 2011	Riesgo de IM a 10 años < 20%	29 (80.711)	13 ECA 0.63 (0.5 -0.79)	14 ECA 0.83 (0.74-0.93)
Brugts <sup>54</sup> , 2009	≥ 80% de los participantes sin ECV establecida	10 (70.388)	8 ECA 0.7 (0.61-0.81)*	9 ECA 0.81 (0.71-0.93)*
Mills <sup>58</sup> , 2008	> 50% de los participantes sin antecedentes de EC	20 (65.261)	17 ECA 0.85 (0.77-0.95)	18 ECA 0.88 (0.78-1.00)

<sup>1</sup> Incluye mortalidad coronaria e IM no mortal. \* Los resultados se presentan como odds ratio.

de subgrupos de pacientes procedentes de los ensayos clínicos antes mencionados.

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es la adherencia y persistencia al tratamiento ya que la mala adherencia es una barrera para que la persona obtenga el máximo beneficio del tratamiento<sup>60,61</sup>. Diferentes estudios muestran que cerca de un 50% de los individuos deja de tomar las estatinas en los 2 primeros años. En prevención secundaria el 27% de los pacientes dejarán de tomar la medicación al año y hasta el 63% en el segundo y en prevención primaria en el segundo año de tratamiento hasta un 77% de los sujetos han dejado de tomar adecuadamente la medicación<sup>60</sup>.

### Fibratos

En el ensayo Helsinki Heart Study<sup>62</sup> se comparó la eficacia del gemfibrozilo frente a placebo en varones entre 40 y 55 años, con dislipemia y sin eventos previos. Tras 5 años de seguimiento el tratamiento con fibrato mostró reducir la incidencia de la variable combinada de mortalidad cardiaca e IAM mortal o no (NNT 71, IC95% [40-344]), pero no encontró diferencias en cuanto a la mortalidad total o por otras causas.

### Resinas

El principal ECA<sup>63</sup> que se ha realizado con una resina en sujetos en prevención primaria fue con colestiramina 24g, en varones entre 35 y 59 años, con c-LDL  $\geq$  190 mg/dL. Se hizo un seguimiento de 7,4 años, tras el cual la **colestiramina demostró que reducía, frente a placebo, la incidencia de la variable combinada de mortalidad coronaria e IAM no mortal**, sin que hubiera diferencias en cuanto a la reducción de mortalidad total.

### Ezetimiba

No hay ensayos clínicos publicados en prevención primaria con ezetimiba en monoterapia ni en asociación con estatina, que evalúen su eficacia en términos de reducción de morbimortalidad cardiovascular.

Teniendo en cuenta los resultados de reducción de eventos de los ECA SHARP<sup>64</sup> e IMPROVE-IT<sup>65</sup>, aunque se realizaron en población distinta a la de los pacientes sin evento, se podría considerar la utilización de la asociación de estatina a dosis bajas y ezetimiba en pacientes con intolerancia demostrada a dosis moderadas de estatina como alternativa al igual que los fibratos.

Se considera que un paciente tiene intolerancia a estatinas<sup>66</sup>: cuando, una vez descartadas otras causas, el paciente no es capaz de tolerar (por efectos adversos o anomalías de laboratorio significativas) al menos 2 estatinas diferentes, una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis; dichos síntomas o anomalías de laboratorio, se resuelven o mejoran significativamente tras la reducción de la dosis o discontinuación de la estatina.

En población general con dislipemia sin eventos previos y con **alto riesgo cardiovascular** (SCORE  $>$ 5% o REGICOR  $>$  10%) se recomienda iniciar tratamiento con estatinas cuando las medidas higiénico dietéticas o el control de otros factores no reduzcan el riesgo. El tratamiento farmacológico se iniciará con la dosis necesaria para conseguir una reducción porcentual del 30-40% de LDL colesterol sin la necesidad de alcanzar valores concretos u objetivos determinados.

En sujetos de **bajo riesgo** existe la posibilidad de excesivo uso de fármacos por extrapolación inapropiada de los resultados de los ensayos realizados en varones de alto riesgo, por lo que ante la falta de evidencia **no se recomienda el uso de fármacos hipolipemiantes**.

En personas de **riesgo moderado**, la decisión de iniciar tratamiento se basará en una evaluación **individualizada** teniendo en cuenta otros factores que pueden elevar el riesgo y que no están contempladas en las tablas de valoración del riesgo (cifras especialmente elevadas de colesterol, microalbuminuria, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz y enfermedad arteriosclerótica subclínica).

La utilización de fibratos y resinas en prevención primaria de riesgo cardiovascular sigue estando controvertida. Gemfibrozilo sería la alternativa a las estatinas en caso de que éstas estuvieran contraindicadas. En caso de intolerancia documentada a dosis moderadas de estatinas se podría considerar la utilización de dosis bajas en asociación con ezetimiba o bien monoterapia con fibratos. La colestiramina podría ser una alternativa aunque con una mala tolerancia e interacciones

No hay datos de eficacia sobre reducción de morbimortalidad con ezetimiba sola o asociada a estatinas. Por lo tanto, teniendo en cuenta que hay controversia acerca de si es mejor recomendar cifras objetivo de c-LDL a alcanzar o simplemente porcentajes de reducción, no parece que haya indicación para la utilización de la asociación de estatina con ezetimiba en la mayoría de los pacientes en prevención primaria.

## 2.4. Utilización de fármacos hipolipemiantes en mujeres

### Estatinas y otros fármacos hipolipemiantes

En el año 2004 se publicó un metaanálisis<sup>67</sup> en el que, entre otros, se valoraba la eficacia de la prevención primaria en mujeres con el colesterol elevado. Ni en mortalidad total, ni en mortalidad cardiovascular, ni en infartos de miocardio, ni en episodios cardiovasculares hubo diferencias significativas frente a placebo. En el año 2006 la publicación del estudio MEGA<sup>68</sup> que incluía un 69% de mujeres japonesas de bajo

riesgo coronario tratadas con pravastatina frente a placebo, no encontró diferencias significativas en la reducción de los episodios coronarios. Lo mismo se puso de evidencia en dos metaanálisis posteriores<sup>54,69</sup> que no pudieron mostrar beneficio de la intervención farmacológica con estatinas en mujeres en prevención primaria, ni tampoco con otros fármacos hipolipemiantes.

No obstante, el Task Force IV Canadiense<sup>70</sup> y las Guías de 2011 para la prevención cardiovascular en mujeres de la Asociación Americana del Corazón<sup>71</sup> recomiendan que se apliquen las tablas y se indique tratamiento farmacológico en función del RCV encontrado como se hace en población general.

Dada la menor mortalidad coronaria y la poca representación de las mujeres en los ECA, no se ha podido demostrar el beneficio del tratamiento en cuanto a reducción de morbimortalidad en prevención primaria. Sin embargo, las mujeres no deben excluirse de tratamiento hipolipemiente, siempre que tengan RCV aumentado calculado con las tablas recomendadas. En todo caso, esta decisión **debe basarse en la estimación del RCV y en el análisis detallado de otras posibilidades de intervención para reducir el riesgo.**

En mujeres no hay datos procedentes de ensayos clínicos que apoyen la utilización de estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, no obstante la indicación de estatina en prevención primaria se recomienda en mujeres de alto riesgo cardiovascular siguiendo las recomendaciones de la población general.

No se deben administrar fármacos hipolipemiantes en el embarazo ni durante la lactancia.

## 2.5. Utilización de fármacos hipolipemiantes en personas mayores

### Estatinas y otros fármacos hipolipemiantes

En los estudios prospectivos realizados hasta la fecha **en mayores de 65 años, la asociación entre hipercolesterolemia y evento cardiovascular no ha sido concluyente**, es decir, no puede asegurarse que en este grupo de población el colesterol sea un FRCV<sup>72,73</sup>. Aunque podría haber otras fracciones que podrían ser mejor predictores del riesgo de cardiopatía isquémica en personas mayores<sup>74</sup> no se han incluido como objetivos de control en los ECA planteados.

El estudio PROSPER<sup>20</sup> es el único ECA específicamente diseñado para sujetos entre 70 y 82 años de alto RCV o con enfermedad vascular previa. Si se extraen solo los datos en prevención primaria, no se encuentran diferencias significativas entre el grupo tratado con estatinas y el grupo placebo, ni en episodios coronarios mayores, ni en episodios cardiovasculares, ni en accidente cerebrovascular<sup>75</sup>. Tampoco

hubo diferencias en la prevención del deterioro cognitivo, aunque sí se encontró una diferencia del 25% en las tasas de cáncer, mayores de forma significativa en el grupo tratado con pravastatina<sup>75</sup>. La FDA<sup>76</sup> en 2012 alerta de la posibilidad de efectos secundarios cognitivos (pérdida de memoria, confusión) generalmente no graves y reversibles tras la suspensión del tratamiento, sin que haya relación entre la edad del individuo, tipo o dosis de estatina o uso de fármacos concomitantes.

A la vista de estos estudios observacionales, y de los ensayos clínicos y metaanálisis realizados para evaluar la eficacia de esta intervención en personas mayores, no hay evidencia para recomendar el inicio de la utilización de estatinas en mayores de 70 años en prevención primaria con el colesterol elevado y sin otro FRCV<sup>20,54</sup> salvo que existan otras indicaciones específicas. No hay evidencia del beneficio del tratamiento farmacológico en personas mayores de 80 años.

No hay estudios de beneficio con otros fármacos hipolipemiantes pero estudios observacionales<sup>77</sup> muestran un deterioro de la función renal clínicamente significativo con el uso de fibratos, por lo que no se recomiendan en esta población.

En personas mayores con el colesterol elevado y sin otro factor de riesgo cardiovascular no está recomendado el inicio del tratamiento con estatinas salvo que existan otras indicaciones específicas. Sin embargo, no hay límite de edad para el tratamiento ya establecido si la indicación fue correcta, salvo pobre pronóstico vital

## 2.6. Utilización de fármacos hipolipemiantes en diabéticos tipo 2 con hipercolesterolemia

### Estatinas

El estudio CARDS<sup>78</sup>, finalizado antes de tiempo, incluyó exclusivamente diabéticos entre 40 y 75 años, sin eventos previos, pero con al menos un factor de riesgo (hipertensión arterial, retinopatía, tabaquismo o micro/macroalbuminuria) en tratamiento con atorvastatina 10 mg o placebo. En el grupo tratado con estatina se produjo una reducción absoluta de riesgo de eventos cardiovasculares graves de un 1,9%, es decir que podría esperarse que el tratamiento con atorvastatina 10 mg evite al menos 37 eventos vasculares mayores por cada 1000 pacientes de características similares tratados durante 4 años. Sin embargo el estudio ASPEN<sup>79</sup>, que incluye diabéticos tipo 2 con y sin eventos coronarios previos, no demostró ningún beneficio de la atorvastatina 10 mg, ni en prevención primaria ni en secundaria, en una variable de resultado que incluía eventos cardiovasculares graves y otra serie de eventos cardiovasculares.

Tampoco los diabéticos del estudio ALLHAT-LLT<sup>47</sup> ni los del estudio ASCOT-LLA<sup>46</sup> demostraron diferencias significativas en

la tasa de eventos frente a placebo. Sólo el subestudio del grupo de diabéticos del estudio HPS<sup>80</sup> (que incluía aproximadamente la misma proporción de sujetos con y sin patología vascular previa) mostró una reducción de RCV con 40 mg de simvastatina de un 22%. Pero no hay que olvidar que se trata de subestudios, por lo tanto la fortaleza de estas evidencias son bajas y la indicación que generan, controvertida.

Un metaanálisis<sup>81</sup> que agrega los datos de pacientes con diabetes procedentes de ECA de prevención primaria y secundaria (no incluye los datos del ECA ASPEN) muestra una reducción de eventos coronarios e ictus, que en términos relativos es similar al conseguido en pacientes no diabéticos, pero no de mortalidad cardiovascular o total.

### Fibratos

En el estudio FIELD<sup>82</sup>, que incluyó a casi 10.000 diabéticos, el fenofibrato no mostró beneficio cardiovascular y sí importantes efectos secundarios y un deterioro del control metabólico y renal en el grupo de tratamiento

### Estatina + fibrato

El estudio ACCORD<sup>83</sup> evaluó si, en el contexto de un buen control de la glucemia, el control más agresivo de la dislipemia combinando un fibrato (fenofibrato 160 mg/día) con simvastatina (20 mg en prevención primaria y 40 mg en prevención secundaria) daba lugar a un mayor beneficio en términos de reducción de eventos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no mortal) que la simvastatina en monoterapia. Se incluyeron 5.518 diabéticos tipo 2 de alto riesgo, bien por haber tenido un evento cardiovascular previo o tener asociados al menos dos FRCV. Tras un seguimiento de casi 5 años se vio que añadir fenofibrato a simvastatina no mostró reducir más los eventos cardiovasculares que la simvastatina en monoterapia.

Un análisis de subgrupos preespecificado realizado en función de las cifras basales de TG y c-HDL sugiere que los pacientes con c-HDL bajo y triglicéridos elevados (TG ≥ 204 mg/dl y c-HDL ≤ 34 mg/dl) podrían beneficiarse del tratamiento con la combinación, ya que se encontró una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares cercana al 30% (HR: 0.69; IC95%: 0,49-0,97). En sentido contrario, se observó heterogeneidad entre sexos, y la combinación se mostró perjudicial para las mujeres.

### Ezetimiba

No hay ensayos clínicos publicados en pacientes diabéticos con este fármaco en monoterapia, ni en asociación con estatina, que evalúen su eficacia en términos de reducción de morbi- mortalidad cardiovascular.

Teniendo en cuenta los resultados de reducción de eventos de los ECA SHARP<sup>64</sup> e IMPROVE-IT<sup>65</sup>, aunque se realizaron en

población distinta a la de los pacientes sin evento, se podría considerar la utilización de la asociación de estatina a dosis bajas y ezetimiba en pacientes con intolerancia demostrada a dosis moderadas de estatina.

Se considera que un paciente tiene intolerancia a estatinas<sup>66</sup>: cuando, una vez descartadas otras causas, el paciente no es capaz de tolerar (por efectos adversos o anomalías de laboratorio significativas) al menos 2 estatinas diferentes, una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis; dichos síntomas o anomalías de laboratorio, se resuelven o mejoran significativamente tras la reducción de la dosis o discontinuación de la estatina.

En pacientes dislipémicos con **diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 con algún otro factor de riesgo cardiovascular mayor o lesión de órgano diana** se recomienda iniciar tratamiento con la dosis necesaria para conseguir descensos del 40-50%, lo que podría equivaler a un descenso de LDL por debajo de 100 mg/dl.

Los pacientes **diabéticos tipo 2 sin ningún otro factor de riesgo cardiovascular ni lesión de órgano diana** se beneficiarían del tratamiento con estatinas en función de su riesgo cardiovascular según las tablas recomendadas para la población diabética. En pacientes que presenten un alto riesgo (superior al 10% en REGICOR) se recomienda el uso de estatinas a dosis necesaria para conseguir una reducción porcentual del 30-40%.

Los fibratos no son tratamiento de primera línea y estarían recomendados sólo como alternativa en pacientes con contraindicación a estatinas. En caso de intolerancia documentada a dosis moderadas de estatinas se podría considerar la utilización de dosis bajas en asociación con ezetimiba.

No se aconseja utilizar la combinación de estatina y fibrato en la mayor parte de pacientes diabéticos. En aquellos pacientes de alto RCV con niveles de TG elevados, antes de añadir un fibrato se deben descartar y/o modificar otras causas de hipertrigliceridemia como son: la falta de ayuno antes de la extracción, mal control glucémico, obesidad, insuficiencia renal, ingesta de alcohol o ciertos fármacos.

## 2.7. Utilización de fármacos hipolipemiantes en pacientes con hiperlipemias graves

Se consideran hiperlipemias grave, debido a su alto potencial de complicaciones arterioscleróticas o de otro tipo que conlleven riesgo vital, aquellas que cursan con los siguientes niveles plasmáticos<sup>9,29</sup>:

- Colesterol total mayor de 300 mg/dl o LDL 190 mg/dl y en general cuando la determinación de colesterol total o LDL sea superior al percentil 95 para su edad y sexo.

- Déficit de HDL colesterol y especialmente niveles por debajo de 25 mg/dl.
- Niveles de triglicéridos superiores a 900 mg/dl, por su alto riesgo de pancreatitis aguda.

En todos estos pacientes, la actitud inicial debe ir encaminada a diagnosticar y tratar causas de hiperlipemia secundaria, como ya se ha señalado en otros apartados de este documento. Entre ellas por su frecuencia destacan el hipotiroidismo, la ingesta alcohólica o el descontrol glucémico, así como determinados tratamientos farmacológicos (inhibidores de la proteasa o esteroides anabolizantes entre ellos).

Debe sospecharse también la existencia de alguna alteración lipídica hereditaria primaria de origen genético, especialmente si el paciente tiene antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz (varones antes de los 55 años o mujeres antes de los 65).

Una vez corregidas las causas de hiperlipemia secundaria y descartadas las hiperlipemias familiares (ver apartado siguiente), los pacientes con c-LDL persistentemente mayor de 190 mg/dl pese a la instauración de estilos de vida saludables, deben ser considerados candidatos al tratamiento con estatinas<sup>9,29</sup>. Son pacientes que no han sido representados en las tablas de riesgo habituales, y con alto riesgo de presentar un evento cardiovascular de manera precoz.

Igualmente, descartadas causas de hipertrigliceridemia secundaria, los pacientes con hipertrigliceridemia aislada superior a 500 mg/dl, pueden ser candidatos al tratamiento con gemfibrozil<sup>84</sup>. En hiperlipemias mixtas, siempre debe priorizarse el tratamiento con estatinas dirigido al control del LDL colesterol, por su importancia para la prevención cardiovascular.

## 2.8. Utilización de fármacos hipolipemiantes en pacientes con hipercolesterolemia grave de origen genético

La Hipercolesterolemia Familiar Monogénica Heterozigota (HFH) cursa con hipercolesterolemia grave por un aclaramiento defectuoso de las partículas LDL. Su transmisión es autosómica dominante, con una prevalencia estimada de 1 caso cada 400- 500 personas en la población general.

La Hiperlipemia Familiar Combinada (HFC) puede cursar con niveles elevados de LDL colesterol, de triglicéridos o ambos. Tiene una presentación fenotípica con gran variabilidad inter e intraindividual: en un mismo individuo y en sus familiares, puede haber variación en los niveles séricos lipídicos a lo largo del tiempo. Se estima una prevalencia poblacional del 1-2%<sup>85</sup>.

Ambas entidades cursan con un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular prematura por lo que éste no debe calcularse mediante tablas de predicción propuestas. **Estos pacientes**

**se consideran pacientes de alto riesgo** y son candidatos a tratamiento precoz e indefinido con fármacos hipolipemiantes, una vez confirmado el diagnóstico<sup>29,86</sup>.

Los pacientes afectados de HFH tienen reconocida la aportación reducida (10%) para sus tratamientos con estatinas y ezetimiba. Es preceptivo el diagnóstico e informe de un especialista del Sistema Nacional de Salud, para el visado de las recetas<sup>87</sup>.

Los criterios de manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes y familias afectadas por hipercolesterolemias graves de origen genético exceden el alcance y objetivos de este documento que está orientado a la población general con hipercolesterolemia poligénica.

Los pacientes con hipercolesterolemia grave de origen genético son pacientes de alto RCV. No deben utilizarse las tablas de predicción, y son candidatos a tratamiento farmacológico. Son beneficiarios de la aportación reducida en sus tratamientos, con visado.

## 3. Indicación de tratamiento farmacológico en pacientes con patología vascular asociada pero sin eventos cardiovasculares previos.

A continuación vamos a referirnos a las indicaciones del tratamiento farmacológico de la dislipemia en aquellos pacientes sin eventos previos con una patología, que si bien puede aumentar el riesgo cardiovascular respecto a la población sana, no presentan tasas de evento coronario ni cerebrovascular equiparables a las tasas encontradas en sujetos que han padecido un evento isquémico mayor. Otro factor a tener en cuenta es que, aunque se trate de situaciones clínicas que confieren un alto riesgo de eventos futuros, el valor predictivo del colesterol<sup>88,89</sup> o de su descenso<sup>63</sup> en el desarrollo o en la prevención de los mismos es menos consistente que en pacientes que han tenido un evento previo.

Se incluye en este apartado pacientes con diferente riesgo de eventos cardiovasculares como son los que tienen enfermedad renal crónica (ERC) en sus diferentes estadios, enfermedad arterial periférica (EAP) o insuficiencia cardíaca (IC) y, por lo comentado anteriormente, los diferenciamos de los pacientes de prevención secundaria. Se consideran pacientes de prevención secundaria a aquellos con enfermedad isquémica del corazón o con enfermedad cerebrovascular. Estas dos ECV son las que producen un mayor número de muertes cardiovasculares y mayores tasas de un nuevo evento isquémico (50%, en el caso del IAM, y del 30%, en el del ictus)<sup>90,91</sup>. Se estima que un 60% de la mortalidad cardiovascular total se produce en estos pacientes: el 31% por enfermedad coronaria (mayor en los varones, con un 39%, que en las mujeres, con un 25%) y el 29% por ictus (mayor en las mujeres, con un 31%, que en los varones, con un 27%).

Las estatinas han demostrado beneficio indiscutible en la prevención cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria previa. Sin embargo, debido al diferente peso que tiene el colesterol en el desarrollo de eventos, no se debe extrapolar los resultados encontrados en pacientes coronarios a los pacientes sin evento cardiovascular previo. Debemos extraer las conclusiones de los ensayos clínicos con hipolipemiantes realizados en pacientes con ERC, EAP o IC, cuyo objetivo sea evaluar la reducción de la incidencia de un primer episodio clínico debido a enfermedad coronaria o ictus isquémico y evitar la progresión y deterioro de la enfermedad que presentan (ERC, EAP o IC), mejorando por tanto en la prevención de la discapacidad y la muerte prematura.

### 3.1. Utilización de hipolipemiantes en pacientes con claudicación intermitente de origen arteriosclerótico.

La enfermedad arterial periférica es una manifestación de la arteriosclerosis sistémica y produce una obstrucción al flujo sanguíneo arterial en las extremidades inferiores, la técnica diagnóstica más sencilla es la medición del índice tobillo brazo (ITB). En condiciones normales el valor es igual o mayor de 1, valores entre 0,41 y 0,90 sugieren obstrucción leve o moderada y de 0,40 ó menores, obstrucción grave. Valores mayores de 1,30 indican una calcificación de los vasos, como puede ocurrir en pacientes diabéticos o con fallo renal. Sin embargo el ITB bajo es una prueba diagnóstica con baja sensibilidad y alta especificidad lo que no permite situarla como una herramienta de screening generalizada, teniendo su mayor papel entre los sujetos de RCV moderado con el objetivo de clasificar de alto RCV al paciente si ITB es inferior a 0.9<sup>92</sup>.

La claudicación intermitente se correlaciona con un aumento de la enfermedad cardiovascular mayor, ictus y coronariopatía, ya que en un periodo de 5 años, aproximadamente el 20% de los pacientes con claudicación intermitente sufrirán un evento cardiovascular no fatal<sup>93</sup>. Es decir, la presencia de claudicación intermitente convierte a la persona que la padece en un paciente de alto riesgo cardiovascular, más aún si se trata de pacientes con antecedentes personales de evento coronario o en pacientes fumadores o diabéticos.

#### Estatinas

**No hay ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar la eficacia de estatinas en variables de morbimortalidad en pacientes con arteriopatía periférica clínica o subclínica desconociendo, por lo tanto los beneficios derivados de este tratamiento.** La información que tenemos acerca de la eficacia de las estatinas procede del análisis de los pacientes con EAP incluidos en ensayos clínicos de eficacia en prevención secundaria o pacientes de alto riesgo.

Una revisión de la Cochrane<sup>94</sup> no encontró asociación entre el tratamiento hipolipemiente y el descenso de la mortalidad total en pacientes con EAP. Sí encuentra diferencias en cuanto a la disminución del evento cardiovascular gracias al subanálisis del ensayo HPS, en el cual uno de los criterios de inclusión era pacientes con claudicación intermitente o que habían sufrido procedimientos de revascularización arterial periférica, amputación o reparación de un aneurisma. En este estudio<sup>95</sup>, el tratamiento con simvastatina 40 mg al día disminuyó la incidencia de eventos vasculares graves (infarto de miocardio, mortalidad coronaria, ictus, revascularizaciones) en un 19% con un NNT a 5 años de 16 (NNT 16, IC95% [12 a 24]) y de eventos coronarios graves (IAM o mortalidad coronaria) en un 21% (NNT 34, IC95% [22 a 74]). En este análisis la mayoría de los pacientes presentaban comorbilidad asociada (diabetes, cardiopatía isquémica, ictus). El beneficio de las estatinas fue mayor en los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, ictus o antecedentes de DM (NNT 15 - 17) que en los pacientes sin ninguno de estos antecedentes en los que la reducción no fue significativa.

#### Fibratos

En cuanto a los fibratos, se ha realizado un ECA<sup>96</sup> en el que la utilización de bezafibrato 400 mg/día no se asoció a una reducción de eventos coronarios e ictus que componían la variable principal combinada. Este estudio se realizó en 1.568 hombres con arteriopatía periférica de miembros inferiores (el 24% tenía además angina, 21% infarto de miocardio previo, 12% historia de ictus), que fueron seguidos durante casi 5 años. No se encontraron diferencias con respecto a placebo en cuanto a los eventos que componían la variable principal, pero sí se asoció a una reducción de eventos coronarios no mortales.

La falta de estudios dirigidos específicamente a este grupo de pacientes, plantea serias dudas acerca de la recomendación del tratamiento farmacológico con estatinas. La mayor parte de las GPC<sup>97,98</sup> basándose en el alto riesgo inherente a esta condición y los análisis de subgrupos hacen una recomendación débil para la utilización de fármacos en esta indicación.

En pacientes con claudicación intermitente de origen aterotrombótico o revascularización, se considerarán directamente pacientes de alto riesgo con indicación de tratamiento hipolipemiente con estatinas y el control exhaustivo del tabaquismo. Se recomienda la indicación de simvastatina 40 mg al día

En pacientes de RCV moderado se recomienda la medición del ITB para reevaluar el RCV y considerar la indicación de estatina.

## 3.2. Utilización de hipolipemiantes en pacientes con insuficiencia cardíaca

### Estatinas

El papel de las estatinas en la insuficiencia cardíaca es controvertido, por un lado estudios observacionales, ensayos clínicos de pequeño tamaño o análisis post-hoc de grandes ECA muestran que las estatinas tienen efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>99-101</sup> por el contrario, dos grandes ensayos clínicos<sup>102,103</sup> que se han realizado en diferentes tipos de pacientes con IC a los cuales se les añadía una estatina a la terapia habitual, no han demostrado reducir ni mortalidad ni morbilidad a pesar de la bajada de LDL colesterol.

Ambos ensayos clínicos se realizaron en pacientes con IC que estaban adecuadamente tratados con medicación que ha demostrado reducir morbimortalidad, a los cuales se les añadía rosuvastatina 10 mg al día o placebo. En el ECA CORONA<sup>102</sup> se reclutaron pacientes con IC sintomática de origen isquémico y con fracción de eyección reducida, mientras que en el GISSI-HF<sup>103</sup> no hubo restricciones por tipo de IC ni función ventricular sistólica izquierda. Por otro lado los pacientes incluidos en el CORONA eran más mayores y más sintomáticos que los del GISSI-HF. Pero en ninguno de los ensayos se encontraron diferencias entre rosuvastatina y placebo en cuanto a la reducción de mortalidad, infarto o ictus en uno de los casos<sup>102</sup> o mortalidad total o ingresos por razones cardiovasculares en el otro<sup>103</sup>.

Dos metaanálisis<sup>104,105</sup> que agrupan ECA de estatinas frente a placebo en pacientes con IC y fracción de eyección reducida, muestra que el uso de estatinas no aumenta la supervivencia ni las complicaciones relacionadas y hay diferencias entre los dos metaanálisis en los resultados de ingresos por empeoramiento de la IC. La mayor parte de los pacientes incluidos en este metaanálisis procedían de los estudios CORONA y GISSI-HF.

Las estatinas no han demostrado reducir morbimortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca, por lo que su utilización no está recomendada salvo que exista otra indicación.

## 3.3. Utilización de hipolipemiantes en pacientes sin evento cardiovascular previo y con enfermedad renal crónica

Los pacientes con ERC tienen un riesgo absoluto de eventos cardiovasculares incrementado, fundamentalmente en pacientes con filtrado glomerular menor de 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (ERC estadios G3b-G5)<sup>106-109</sup>, sin embargo, este riesgo no es equiparable al de los pacientes con evento coronario previo, tal y como muestra un reciente estudio epidemiológico<sup>110</sup> que incluyó una cohorte poblacional de más de un millón de

sujetos seguidos durante dos años. En este estudio, los sujetos con ERC presentaron una tasa de IAM de 6.9 por mil habitantes, IC95% [6.6-7.2] y fueron ligeramente superiores a la de la población diabética (5.4 mil habitantes/año. IC95% [5.2-5.7]) pero muy inferiores a la tasa de IAM en pacientes con IAM previo, que fue de 18.5 por mil habitantes/año, IC 95% [17.4-19.8]. Incluso en el grupo de pacientes con filtrado glomerular menor de 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> la tasa de evento (inferior a 10 por 1.000 personas/año) no alcanzó la de los pacientes con IAM previo.

El riesgo de eventos cardiovasculares también aumenta con la proteinuria, y lo hace de forma independiente al descenso del filtrado glomerular. En un metaanálisis reciente se demostró la asociación de albuminuria superior a 30 mg/g (índice albumina/ creatinina medido en muestra simple de orina) con un mayor riesgo de mortalidad total, de mortalidad cardiovascular, de insuficiencia renal aguda y de progresión de la ERC<sup>108</sup>. Por tanto, en cualquier estadio de ERC, la presencia de proteinuria, fundamentalmente por encima de 300 mg/g, aumenta de forma llamativa el RCV.

## Tratamiento hipolipemiante en la reducción de proteinuria o en la progresión de la enfermedad renal

### Estatinas

El papel de la hiperlipemia en el desarrollo de enfermedad renal<sup>111</sup> es controvertido, así, en el momento actual, no se conoce si la hiperlipemia sería simplemente un marcador de enfermedad subyacente más grave, en lugar de un mediador de progresión.

La evidencia del efecto de estatinas en la pérdida del filtrado glomerular en estudios humanos es bastante débil<sup>112,113</sup>. La GPC de NICE<sup>107</sup> de pacientes con enfermedad renal crónica concluye que no hay evidencia suficiente que apoye el papel de las estatinas con el objetivo renal de reducir la proteinuria o la progresión de la enfermedad renal.

## Tratamiento hipolipemiante en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con proteinuria aislada

### Estatinas

El único ECA publicado del tratamiento con estatinas en pacientes con microalbuminuria y sin hipercolesterolemia, hipertensión arterial ni filtrado glomerular reducido es el PREVENT IT<sup>114</sup> (categoría G1-G2). En este estudio, se aleatorizó a 864 pacientes con microalbuminuria a recibir pravastatina 40 mg o placebo. Los individuos fueron seguidos durante 4 años. **La pravastatina no redujo de forma significativa la morbimortalidad cardiovascular**, aunque este estudio tuvo como principal limitación el número pequeño de episodios

cardiovasculares que tuvieron los pacientes del estudio.

No se disponen de ECA en pacientes con macroalbuminuria aislada que evalúen el beneficio de las estatinas en términos de reducción del evento cardiovascular.

### Fibratos

No hay ensayos clínicos publicados con estos fármacos en pacientes con proteinuria que evalúen su eficacia en términos de reducción de morbi-mortalidad cardiovascular.

### Ezetimiba

No hay ensayos clínicos publicados con este fármaco, ni su asociación con estatina, en pacientes con proteinuria, que evalúen su eficacia en términos de reducción de morbi-mortalidad cardiovascular.

## Tratamiento hipolipemiente en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica sin hemodiálisis ni trasplantados.

### Estatinas

**Tres revisiones sistemáticas<sup>115-117</sup> publicadas que compilan los resultados de subgrupos de pacientes con alto RCV y con enfermedad renal incluidos en los ECA de eficacia de estatinas, muestran que éstas podrían disminuir la mortalidad por todas las causas (RR 0,81, IC95% [0,74 a 0,88]), la mortalidad cardiovascular (RR, 0,78 [IC95%, 0,68 a 0,89]) y eventos cardiovasculares (RR 0,76, IC95% [0,73 a 0,80]). Estos resultados se basan fundamentalmente en el beneficio encontrado en pacientes con ERC estadio G3 (aclaramientos de creatinina inferiores a 60 mg/dl).** Además, estas revisiones presentan una limitación importante a la hora de extrapolar los datos al global de pacientes con ERC ya que los resultados se obtienen en pacientes con alto RCV (criterios de inclusión en el ensayo).

Debido al elevado potencial de efectos secundarios con las dosis altas de estatinas, y la falta de conocimiento sobre la seguridad de estos fármacos, la KDIGO en su GPC<sup>118</sup> sugiere que, en pacientes con ERC estadio G3 o superior se deben recomendar estatinas que hayan sido utilizadas en ensayos clínicos aleatorizados en esta población.

### Estatina + ezetimiba

El principal ECA en pacientes con ERC es SHARP<sup>64</sup>, en el cual se incluyeron 9.270 pacientes de edad media 62 años, sin historia conocida de infarto de miocardio o revascularización coronaria, que fueron aleatorizados a recibir ezetimiba y simvastatina 20 mg o placebo durante 5 años. El 96% de la

población incluida en el ensayo tenía un GFR estimado menor de 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, por lo que los resultados son extrapolables en población con ERC G3b a G5<sup>119</sup>. **El estudio no encontró diferencias en la mortalidad total, aunque sí reducción en los eventos cardiovasculares mayores** (IM no mortal o mortalidad coronaria, ictus no hemorrágico o revascularización arterial) RR 0.83 (IC95% [0.74-0.94]), RAR 2.1% y NNT de 50. Sin embargo, la falta de un grupo con simvastatina en monoterapia, no permite conocer si añadir ezetimiba a simvastatina ofrece alguna ventaja en cuanto a eficacia o seguridad frente a simvastatina.

### Fibratos

No hay ensayos clínicos publicados con estos fármacos en pacientes con enfermedad renal que evalúen su eficacia en términos de reducción de morbi-mortalidad cardiovascular

## Tratamiento hipolipemiente en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis o trasplantados.

### Estatinas

En **pacientes en hemodiálisis** los ECA que se han publicado, 4D<sup>120</sup> y AURORA<sup>121</sup> **no muestran beneficio** en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares. El ECA 4D se realizó en pacientes diabéticos tipo 2 en hemodiálisis y se comparaba la eficacia de atorvastatina 20 mg frente a placebo en la reducción de eventos que componían la variable principal (mortalidad coronaria, IAM, e ictus mortal o no mortal). El segundo, se diseñó para conocer la eficacia de 10 mg de rosuvastatina frente a placebo en la ECV del paciente con insuficiencia renal en hemodiálisis no subsidiarios de trasplante y no se pudo demostrar el beneficio del tratamiento ni en la muerte cardiovascular, infarto no mortal o ictus no mortal, a pesar de la reducción del 43% del colesterol LDL y del 11% de la proteína C reactiva en los pacientes del grupo de la rosuvastatina.

En pacientes trasplantados fluvastatina no logró reducir significativamente los eventos CV, tal y como muestran los resultados del estudio ALERT<sup>122</sup>.

### Estatina + ezetimiba

En el estudio SHARP<sup>121</sup> la ezetimiba asociada a estatina no mostró beneficios en términos de reducción de morbimortalidad cardiovascular en el paciente que ya estaba en diálisis, pero sí en el paciente que recibía la medicación previamente y entró en diálisis durante el estudio.

### Fibratos

No hay ensayos clínicos publicados con estos fármacos en pacientes con ERC en hemodiálisis o trasplantados que

evalúen su eficacia en términos de reducción de morbi-mortalidad cardiovascular. El estudio FIELD, realizado en diabéticos mostró elevación de la creatinina plasmática, por lo que hay que utilizarlos con precaución en pacientes con ERC ya que no son dializables.

En pacientes sin eventos cardiovasculares previos con ERC estadio G1 a G3a (filtrado glomerular mayor de 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) se recomienda la utilización de estatinas en pacientes de alto riesgo tras la valoración individualizada del RCV, teniendo en cuenta que en pacientes de RCV moderado la presencia de microalbuminuria es un modulador del riesgo.

En pacientes dislipémicos sin eventos CV previos con ERC estadio G3b a G5 (filtrado glomerular menor de 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) estaría indicada la utilización de hipolipemiantes como prevención primaria sin evaluar previamente el RCV. Simvastatina/ezetimiba a dosis fijas de 20 mg/10 mg dispone de mejor evidencia, aunque las estatinas en monoterapia podrían ser una alternativa.

En pacientes con microalbuminuria aislada (inferior a 300 mg/g) las estatinas no reducen morbimortalidad cardiovascular y se desconoce los resultados en pacientes con proteinuria superior a 300 mg/g, por lo que la indicación de estatina en estos pacientes se hará en función del riesgo cardiovascular asociado.

En pacientes en diálisis o con trasplante renal no se recomienda iniciar el tratamiento hipolipemiante. Si el paciente ya recibía tratamiento antes de entrar en diálisis no se aconseja su suspensión.

## PREVENCIÓN SECUNDARIA

### 4. Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. Criterios de selección de pacientes para indicación de tratamiento farmacológico. Objetivos de control de colesterol

La prevención secundaria incluye a todos aquellos sujetos que han sufrido ya un evento coronario o cerebrovascular y que padecen, por tanto, la enfermedad, no siendo equiparable el concepto al de prevención primaria en individuos con alto RCV.

A pesar que la ECV isquémica afecta a todo el lecho vascular, es también cierto que no lo hace de la misma forma en todos los territorios afectados (corazón, cerebro, riñón y sistema arterial periférico), por lo que no es conveniente igualar los beneficios encontrados por los diferentes fármacos en territorios vasculares distintos.

Los pacientes de 80 o más años no están incluidos en la mayoría de los ECA que establecen la indicación de tratamiento farmacológico, por lo tanto en prevención secundaria debe individualizarse siempre la decisión de tratar en función de la comorbilidad, la situación funcional, la polimedicación y la esperanza de vida. No hay límite de edad para el tratamiento ya establecido si la indicación fue correcta, y no deben ser excluidos en prevención secundaria, salvo pobre pronóstico vital.

La enfermedad coronaria es el paradigma de la afectación vascular relacionada con el colesterol, mientras que el ictus lo es con la hipertensión arterial (HTA). Así, se ha demostrado que el riesgo relativo (RR) de la HTA en el ictus es mayor que en la enfermedad isquémica del corazón. Por tanto, los beneficios encontrados en la disminución del riesgo coronario con los hipolipemiantes no son tan significativos en la disminución de la enfermedad isquémica en otros lechos vasculares.

Dicho esto, hay que hacer hincapié en la necesidad de valorar y controlar de forma estricta los diferentes FRCV, el colesterol entre ellos, ya que es en estos pacientes, donde los beneficios de las intervenciones son más coste-efectivas.

#### 4.1 Objetivos de control de colesterol

Se han realizado ensayos clínicos en pacientes con enfermedad coronaria estable<sup>23-25</sup> que comparan la administración de estatinas en dosis altas o en dosis moderadas-bajas. Menos de la mitad de los pacientes del grupo de tratamiento intensivo consiguieron llegar a las cifras objetivo de 70 mg/dl y eso que partían de cifras de c-LDL bajas (85-120 mg/dl). El ECA Treatment to New Targets (TNT)<sup>25</sup> se diseñó específicamente para evaluar si en sujetos con enfermedad coronaria establecida y niveles de fracción LDL de colesterol ligeramente elevados (hasta 130 mg/dl), la reducción de LDL colesterol hasta 70 mg/dl con atorvastatina a dosis de 80 mg/día se asociaba a una mayor reducción de eventos cardiovasculares en comparación con objetivos de tratamiento de menos de 100 mg/dl, que se alcanzaría con dosis fija de atorvastatina 10 mg/día. Antes de la aleatorización todos los pacientes recibieron atorvastatina de 10 mg, reduciéndose las cifras de LDL de una media de 135 a 98 mg/dl y posteriormente fueron aleatorizados al recibir dosis altas de atorvastatina o seguir con atorvastatina de 10 mg. Las cifras medias de LDL de los pacientes asignados al grupo de intervención con dosis altas fueron de 77 mg/dl.

La generalización del objetivo de 70 mg/dl tiene dos aspectos importantes a considerar, el primero es de seguridad, ya que en estos ensayos en los que se utilizaron dosis altas de estatinas se excluyeron aquellos pacientes con más riesgo de efectos adversos graves. El segundo aspecto a tener en cuenta es que si en el contexto de un ECA un elevado porcentaje de pacientes no alcanza el objetivo, en la práctica esto implica

que en muchos casos se tenga que utilizar la combinación de estatinas con otros fármacos, que no disponen de ECA que avalen su eficacia en cuanto a reducción de eventos ni su seguridad a largo plazo.

Por todo esto, hay un debate abierto sobre cuál debería ser el objetivo de reducción de c-LDL. Unas guías se posicionan a favor de alcanzar valores concretos de c-LDL<sup>9,27</sup> e incluso se discute si estos deben ser inferiores a los actualmente recomendados; mientras que otras guías<sup>28,29</sup> prescinden de cifras objetivo y recomiendan porcentajes de reducción respecto al basal en función del riesgo cardiovascular de los pacientes.

Vamos a abordar a continuación cada una de las enfermedades isquémicas desde el punto de vista de beneficios de los hipolipemiantes

En prevención secundaria, como en primaria, cualquier intervención farmacológica debe estar respaldada por la demostración de evidentes beneficios clínicos y de un claro perfil de seguridad.

## 4.2. Utilización de hipolipemiantes en pacientes con enfermedad coronaria estable

### Estatinas

La evidencia del beneficio de las estatinas se fundamenta en los resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad coronaria estable. A finales de los ochenta, los ensayos clínicos 4S<sup>123</sup>, CARE<sup>124</sup> y LIPID<sup>125</sup> establecieron el lugar fundamental en la terapéutica de las estatinas en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o angina. Estos ECA de gran tamaño y duración entre 5 y 6 años, demostraron frente a placebo, que simvastatina y pravastatina a dosis estándar, disminuían mortalidad total (NNT= 31, IC95% [20-64]. Datos del 4S), coronaria y la morbilidad cardiovascular, siendo esta disminución más importante cuanto mayor era el nivel de colesterol y el riesgo de reinfarto asociado al paciente. A partir de entonces se han publicado distintos **metaanálisis frente a placebo que confirman que el tratamiento con estatinas a dosis estándar reduce el riesgo de mortalidad total (RR 0.79, IC95% [0.70-0.9]), mortalidad cardiovascular (RR 0.75, [IC95% 0.68-0.83]), mortalidad coronaria (RR 0.72, IC95% [0.64-0.80]) así como infarto de miocardio mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria<sup>28,126</sup> en pacientes con enfermedad coronaria previa.**

### ¿Qué dosis de estatina es la más adecuada en pacientes con enfermedad coronaria estable?

Una vez revisada la evidencia que soporta el uso de las estatinas en prevención secundaria del evento coronario debemos revisar los diferentes ensayos clínicos en el que se comparan dosis altas de estatinas frente a dosis estándar en

cuanto a reducción de morbimortalidad cardiovascular.

El objetivo de estos ensayos es comprobar si la mayor reducción de los valores de LDL colesterol que proporcionaría la utilización de dosis altas de estatinas en comparación con dosis moderadas bajas, se traduciría en una reducción relevante de eventos cardiovasculares. Son ensayos clínicos con una duración entre 5 y 7 años, que incluyen pacientes con infarto de miocardio previo o enfermedad coronaria establecida y que están en tratamiento con estatinas a dosis estándar y con niveles adecuados de LDL al inicio de la aleatorización (98-121 mg/dl). En dos de los ensayos<sup>23,25</sup> utilizan como terapia intensiva atorvastatina de 80 mg y en el tercero<sup>24</sup> simvastatina 80 mg y se comparan con atorvastatina de 10 mg o simvastatina de 20 mg.

Los datos agregados<sup>127,128</sup> de los tres ensayos muestran que la terapia intensiva reduce el riesgo de eventos no mortales, fundamentalmente de infarto de miocardio (RR 0.80, IC95% [0.73-0.87]), RAR 1.25% (IC 95%, [0.72-1.77]) y en menor medida de ictus (RR 0.85, IC95% [0.76-0.97]), RAR 0.58%, IC 95% [0.17-0.98]). En cuanto a la mortalidad, los datos disponibles hasta el momento no muestran que las dosis altas de estatinas en comparación con las moderadas reduzcan ni la mortalidad total ni la cardiovascular.

No hay ensayos que comparen directamente dosis altas de estatinas entre sí en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares. Igualmente se desconoce el beneficio adicional que tendría tratar con dosis altas de estatinas frente a dosis de simvastatina 40 mg o atorvastatina 40 mg.

Por el contrario **la terapia intensiva, en estos ensayos, estuvo asociada a un mayor porcentaje de abandonos por efectos adversos<sup>128</sup> (RR 1.45, IC95% [1,34-1.58]), NNH de 40 (IC95%, [52-33]).** Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos en los ECA eran pacientes seleccionados, que habían demostrado previamente que toleraban dosis estándar de estatinas, eran buenos cumplidores y se excluían los pacientes de alto riesgo de efectos adversos.

Por lo tanto, teniendo en cuenta el beneficio demostrado por las dosis estándar, el beneficio añadido que supone utilizar dosis intensivas, así como el riesgo potencial del uso de estatinas a altas dosis, se podría valorar la utilización de dosis altas en pacientes con enfermedad coronaria estable siempre y cuando el paciente no presente características que predispongan a un efecto adverso por estatina<sup>29</sup>:

- Pacientes con múltiples comorbilidades o patologías asociadas graves, incluyendo alteraciones en la función renal, hepática, tiroidea o inmunosupresión.
- Antecedentes patológica muscular o ictus hemorrágico.
- Antecedentes de intolerancia a estatinas.

- Elevaciones de transaminasas superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Utilización de medicación concomitante que afecte al metabolismo de las estatinas (Anexo 1 Interacciones).
- Mayores de 75 años.

### Fibratos

Los principales ECA realizados con fibratos, VA-HIT<sup>129</sup> y BIP<sup>130</sup> se diseñaron con el objetivo de estudiar si una terapia dirigida a aumentar los niveles de HDL y reducir los de triglicéridos podría reducir la incidencia de eventos coronarios. Para ello incluyen pacientes con enfermedad coronaria y niveles bajos de HDL y con cifras de LDL colesterol bajas o ligeramente elevadas. Sin embargo los resultados de los ECA son contradictorios, mientras que gemfibrozilo<sup>129</sup> 1200 mg/día mostró que, tras 5 años de tratamiento, reducía los IAM mortales y no mortales frente a placebo (RR 0.8, IC95% [0.64-0.94]; NNT 23, IC95% [13-77]), en el ECA BIP<sup>130</sup> el bezafibrato 400 mg/d no mostró una reducción significativa de eventos.

### Ácidos grasos poliinsaturados omega-3

El primer ECA<sup>131</sup> en el que se añadían ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 al tratamiento habitual en pacientes con enfermedad coronaria mostró resultados beneficiosos en términos de reducción de eventos cardiovasculares. Este ensayo tiene serias limitaciones que dificultan su extrapolación a la práctica clínica actual. La principal de ellas, es que al inicio del ensayo el porcentaje de pacientes que recibía estatinas para la prevención secundaria del IM era muy pequeño (menor del 5%) y fue creciendo a lo largo de los 3,5 años que duró el ECA, sin que este incremento se ajustara en el análisis, lo cual podría sobreestimar el beneficio absoluto del fármaco. Posteriormente se han publicado otros ECA<sup>132-134</sup> realizados en pacientes con antecedentes de IAM, con tratamiento farmacológico estándar que actualmente requieren estos pacientes, al que se añadía los ácidos grasos omega-3 a diferentes dosis. El resultado de todos ellos se ha publicado agrupado en un metaanálisis<sup>135</sup> que reúne un total de 14 ensayos clínicos doble ciego realizados frente a placebo, 20.485 pacientes, y muestra que **la suplementación con ácidos grasos omega 3 no reduce el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares ni reduce el riesgo de mortalidad.**

### Ezetimiba

No hay ensayos clínicos publicados con este fármaco, ni su asociación con estatina, en pacientes con eventos coronario previos, que evalúen su eficacia en términos de reducción de morbi-mortalidad cardiovascular.

La utilización de atorvastatina 80 mg en lugar de atorvastatina 10 mg o simvastatina 20 mg, ha mostrado reducir el riesgo de reinfarto no mortal y de ictus; sin embargo, presenta un mayor riesgo de efectos adversos graves y de abandono de tratamiento por reacciones adversas en general. Se recomienda la utilización de atorvastatina 80 mg en pacientes con enfermedad coronaria estable que no presenten características que predispongan a efectos adversos por estatinas o riesgo de interacciones.

Las estatinas a dosis moderadas han demostrado una eficacia y seguridad y son el tratamiento de elección, asociadas o no a ezetimiba, en pacientes que reúnan características que predispongan a efectos adversos por estatinas, en pacientes que no toleren dosis altas de estatinas y en aquellos en los que no se considere adecuado utilizar dosis altas.

En pacientes que no toleren estatinas se considerará tratamiento con otros hipolipemiantes de forma individualizada asesorados por profesionales con especial conocimiento en el tratamiento de las dislipemias.

Gemfibrozilo ha mostrado reducir el riesgo de infarto en pacientes con enfermedad coronaria y cifras de LDL colesterol bajas o ligeramente elevadas. No se puede considerar los fibratos fármacos de primera línea en el tratamiento hipolipemiente de los pacientes con enfermedad coronaria previa.

No se recomienda el uso de omega 3 en el tratamiento hipolipemiente de los pacientes con enfermedad coronaria previa.

### 4.3. Utilización de hipolipemiantes en pacientes con síndrome coronario agudo

El período inmediato después del SCA representa un estadio crítico de la cardiopatía coronaria con un alto riesgo de nuevos eventos y muerte debido a las oclusiones del vaso de las placas coronarias vulnerables. Datos experimentales in vitro indican que las estatinas, además de su efecto reduciendo los niveles de LDL, podrían tener efectos beneficiosos inmediatos al mejorar la función endotelial de las arterias, estabilizar las placas, disminuir la agregabilidad plaquetaria y la formación de trombos y reducir la inflamación vascular.

La duda que se plantea en estos pacientes es si el tratamiento intensivo precoz con estatinas supone beneficios en cuanto a reducción de morbimortalidad cardiovascular. Entre los estudios dirigidos a responder a esta pregunta destacan los ECA MIRACL<sup>136</sup>, A to Z<sup>137</sup>, PROVE-IT<sup>26</sup>, IMPROVE-IT<sup>65</sup> y una revisión sistemática de la Cochrane<sup>138</sup>.

- El ensayo MIRACL<sup>136</sup> se diseñó para comprobar la hipótesis de que el tratamiento con atorvastatina 80 mg al día,

iniciado poco después de la aparición de los síntomas de una angina inestable o un IAM sin onda Q reduce los eventos isquémicos recurrentes y la mortalidad en la fase inmediata tras la aparición de los síntomas. Se incluyen 3086 pacientes y tras 16 semanas de seguimiento encuentra que la atorvastatina reduce la variable principal (combinación de muerte, IAM no mortal, parada cardíaca con resucitación, isquemia cardíaca sintomática recurrente que requiere rehospitalización) en comparación con placebo, aunque en el límite de la significación (RR 0.84, IC 95% [0.7-1.00],  $p=0.048$ ). La reducción se debe fundamentalmente a la disminución del riesgo de angina recurrente que requiere hospitalización y no es concluyente ya que el intervalo de confianza incluye el uno.

- En ese mismo sentido el ensayo A to Z<sup>137</sup> tiene como objetivo evaluar la eficacia de una estrategia temprana de tratamiento consistente en iniciar con simvastatina 40 mg al día durante un mes, seguido de simvastatina 80 mg en comparación con iniciar con placebo durante 4 meses seguido de simvastatina 20 mg. Incluyen 4497 pacientes entre 21 y 80 años, con SCA con o sin elevación ST, sin tratamiento previo con estatinas. La variable principal es la combinación de muerte cardiovascular, IM no mortal, ictus o readmisión por SCA. **Tras dos años de seguimiento el tratamiento precoz e intensivo con estatinas no muestra mayor beneficio que el tratamiento menos intenso (HR 0,89 IC 95% [0,77-1,04]).**
- Se ha realizado una revisión sistemática Cochrane<sup>138</sup> que reúne 18 ensayos, 14.303 pacientes que presentan un SCA, en los cuales se comparan estatinas administradas de forma precoz, frente a placebo o tratamiento habitual con el objetivo de evaluar los beneficios y los riesgos de esta estrategia al mes, a los 3-6 meses y al año. **Los resultados del metaanálisis no mostraron reducción estadísticamente significativa de los eventos (muerte, infarto de miocardio o ictus) en los pacientes tratados precozmente con estatina al mes, a los 4 meses y al año. La única reducción significativa fue en el riesgo de angina inestable a los 4 meses y en los procedimientos de revascularización a los 12 meses.**
- El ensayo PROVE-IT<sup>26</sup>, que se diseñó con el objetivo de comprobar si el tratamiento precoz con dosis moderadas de estatina (pravastatina 40 mg) no era clínicamente inferior que un tratamiento más intensivo con estatina (atorvastatina 80 mg) en términos de prevención de mortalidad y eventos cardiovasculares mayores en pacientes con SCA, mostró tras dos años de seguimiento que el tratamiento con atorvastatina 80 mg reducía la incidencia de eventos que componen la variable principal combinada (muerte por cualquier causa, IAM, angina inestable que requiere rehospitalización, procedimientos de revascularización) principalmente gracias a la reducción de angina recurrente y las revascularizaciones. Esta diferencia fue significativa a partir de los 6 meses de tratamiento.

- El ECA IMPROVE-IT<sup>65</sup> tenía como objetivo estudiar el beneficio extra que aporta añadir ezetimiba al tratamiento con simvastatina 40 mg en pacientes con SCA de alto riesgo con cifras basales de c-LDL inferiores a 100 mg/dl. Tras una media de 6 años de seguimiento el tratamiento combinado mostró, en comparación con la monoterapia con simvastatina 40 mg, un beneficio modesto (32.7% vs 34,7%; HR 0.94, IC 95% [0.89-0.99]) en la reducción de eventos que componían la variable principal combinada (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria o ictus).

**En SCA el inicio precoz del tratamiento con estatina a altas dosis reduce el riesgo de isquemia recurrente y puede reducir los procedimientos de revascularización, pero no confiere beneficio en cuanto a reducción de IAM o ictus.**

En cuanto a la mortalidad la terapia intensiva con estatinas no ha demostrado disminuirla a corto plazo y podría ser aparente en tratamientos a largo plazo (2 años).

Las dosis altas de estatinas incrementan los efectos adversos hepáticos y musculares y los abandonos de tratamiento por efectos adversos. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos en los ECA eran pacientes seleccionados puesto que se excluían los pacientes de alto riesgo de efectos adversos o interacciones farmacológicas.

Por lo tanto, teniendo en cuenta el beneficio añadido que supone utilizar dosis intensivas, así como el riesgo potencial del uso de estatinas a altas dosis, se considera la utilización de dosis altas en pacientes con SCA siempre y cuando el paciente no presente características que predispongan a un efecto adverso por estatina<sup>29</sup>:

- Pacientes con múltiples comorbilidades o patologías asociadas graves, incluyendo alteraciones en la función renal, hepática, tiroidea o inmunosupresión.
- Antecedentes patología muscular o ictus hemorrágico.
- Antecedentes de intolerancia a estatina.
- Elevaciones de transaminasas superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Utilización de medicación concomitante que afecte al metabolismo de las estatinas (Anexo 1 Interacciones).
- Mayores de 75 años.

En pacientes con síndrome coronario agudo se recomienda el inicio precoz del tratamiento con atorvastatina 80 mg excepto los pacientes que presenten características que predispongan a efectos adversos por estatinas o riesgo de interacciones.

En pacientes con efectos adversos relacionados con las dosis altas de estatina se valorará la reducción de dosis o la utilización de estatinas a dosis moderada asociada a ezetimiba. La asociación de simvastatina 40 y ezetimiba 10 es la que dispone de mejor evidencia

## 4.2. Utilización de hipolipemiantes en pacientes con ictus isquémico no cardioembólico

### Estatinas

A pesar de las dudas sobre si el colesterol es un factor de riesgo para el ictus (especialmente en pacientes con más de 60 años) y si los niveles de lípidos plasmáticos son capaces de predecir el ictus<sup>124,139</sup> varios metaanálisis han reflejado el efecto positivo de las estatinas en la prevención primaria del ictus en pacientes con enfermedad coronaria<sup>140-142</sup>.

**Hasta el momento, sólo el ECA SPARCL<sup>143</sup>, se ha diseñado con el objetivo de determinar la eficacia del tratamiento con estatinas en personas con ictus reciente pero sin antecedentes de enfermedad coronaria.** Se realizó con dosis altas de atorvastatina (80 mg al día). Incluyeron un total de 4.731 pacientes, edad media 63 años, con ictus o accidente isquémico transitorio en los 6 meses anteriores, sin pruebas de enfermedad coronaria y c-LDL > 100 mg/dl (media de colesterol LDL de 132 mg/dl). Se excluyeron del estudio a los pacientes con presunto accidente cerebrovascular cardioembólico, incluidos los que presentaban fibrilación auricular, pacientes con hemorragia subaracnoidea y todos aquellos con características que predisponen a efectos adversos con estatinas. Tras casi 5 años de seguimiento, los resultados muestran que, **en comparación con placebo, la atorvastatina 80 mg/día disminuye la incidencia de ictus en un 1,9% en términos absolutos (NNT 52, IC95% [26-1.303]) y un 22% en términos relativos (HR 0,84, IC95% [0,71-0,99]). También se redujeron los eventos cardiovasculares mayores, pero no la mortalidad total o cardiovascular, todas ellas variables secundarias del estudio.** Por el contrario, **hubo un aumento de un 0,9% en términos absolutos de las hemorragias cerebrales (HR 1,6, IC95% [1,09-2,55])** en los pacientes tratados con terapia intensiva y elevación de las transaminasas, a pesar de tratarse de un grupo de pacientes muy seleccionados.

Posteriormente se han publicado **tres metaanálisis<sup>144-146</sup>** que incluyen, además de los datos del SPARCL, datos de subgrupos de pacientes con ictus y/o AIT previos procedentes de ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad coronaria o con alto RCV. Los resultados **van en la misma línea de los obtenidos en el SPARCL, hay una reducción de la recurrencia de ictus isquémico (OR 0,88, IC95% [0,78- 0,99]) y de los eventos cardiovasculares, pero no de la mortalidad total. Este efecto es parcialmente contrarrestado por el incremento de ictus hemorrágico (OR 1,73, IC95% [1,19 - 2,50]).**

Por otro lado, la utilización de dosis altas de estatinas está asociada a una mayor incidencia de efectos adversos graves y a un mayor porcentaje de abandonos por efectos adversos. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos en los ECA eran pacientes seleccionados y se

excluyeron los pacientes de alto riesgo de efectos adversos.

Por lo tanto, el beneficio añadido que supone utilizar dosis intensivas, así como el riesgo potencial del uso de estatinas a altas dosis, se considera la utilización de dosis altas siempre y cuando el paciente no presente características que predispongan a un efecto adverso por estatina<sup>29</sup>:

- Pacientes con múltiples comorbilidades o patologías asociadas graves, incluyendo alteraciones en la función renal, hepática, tiroidea o inmunosupresión.
- Antecedentes patología muscular o ictus hemorrágico.
- Antecedentes de intolerancia a estatina.
- Elevaciones de transaminasas superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Utilización de medicación concomitante que afecte al metabolismo de las estatinas (Anexo 1 Interacciones).
- Mayores de 75 años.

### Fibratos

Se dispone de poca información acerca de su eficacia en la prevención secundaria de ictus y ésta se basa, principalmente, en dos ensayos clínicos de clofibrato frente a placebo. Ambos ensayos están incluidos en una revisión Cochrane<sup>146</sup> la cual mostró que no había reducción del riesgo de un nuevo evento cerebrovascular (OR 1.48, IC95% [0.94 a 2.30]).

En pacientes con antecedentes de ictus isquémico no cardioembólico y colesterol LDL > 100 mg/dl, la atorvastatina de 80 mg ha mostrado que reduce la recurrencia de ictus isquémico y el riesgo de los eventos cardiovasculares. En estos pacientes se recomienda iniciar tratamiento con dosis altas de estatina (atorvastatina 80 mg) siempre y cuando no presenten características que predispongan a efectos adversos por estatinas.

No hay evidencia de los beneficios de la utilización de estatinas en pacientes mayores de 80 años, ni en pacientes con cifras menores de LDL, ni con dosis menores de estatina.

No se recomienda el uso de fibratos en el tratamiento hipolipemiente de la prevención secundaria del ictus.

## CARACTERÍSTICAS DE LOS TRATAMIENTOS DISPONIBLES

### 1. Inhibidores hidroximetilglutaril coA reductasa (estatinas)

Las estatinas inhiben la enzima hidroximetilglutaril CoA reductasa, implicada en la síntesis de colesterol endógeno lo que se traduce en una disminución de los niveles plasmáticos

de c-LDL. Son los fármacos que más reducen las cifras de c-LDL<sup>147</sup>, entre 20% y 60%. Elevan modestamente el c-HDL (5-10%) y su acción sobre éste no es dosis dependiente y no se correlaciona con los niveles iniciales. Producen un descenso moderado de los triglicéridos (10-35%).

Se han descrito numerosos efectos pleiotrópicos (independientes de la disminución del c-LDL) de las estatinas: sobre la función endotelial, antioxidantes, estabilizadores de la placa arterial y antiinflamatorios entre otros. En un análisis de metaregresión<sup>148</sup> incluyendo estudios con distintos tipos de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, las líneas de regresión con o sin estatinas eran similares. Y demostraron relación entre la reducción del LDL colesterol y los eventos cardiovasculares. Los efectos pleiotrópicos no aportan probablemente un efecto clínicamente significativo adicional al de la reducción de colesterol.

No hay comparaciones directas a dosis equivalentes de los diferentes tipos de estatina en cuanto a la reducción de morbilidad cardiovascular en pacientes sin eventos previos y las comparaciones indirectas sugieren que no hay diferencias significativas entre las estatinas más potentes y las menos potentes<sup>55</sup> en cuanto a reducción de eventos. **No se incluyen en estos análisis fluvastatina y pitavastatina por no tener ECA publicados de morbilidad.**

En cuanto a la reducción de las cifras de colesterol, los resultados de los ensayos clínicos y metaanálisis<sup>149-151</sup> muestran que por miligramo la rosuvastatina es la estatina que más porcentaje de LDL colesterol reduce a las dosis autorizadas. Esto es referido al promedio en una población, ya que la respuesta a las estatinas tiene una gran variabilidad interindividual. En general, las estatinas, administradas a dosis terapéuticamente equivalentes alcanzan reducciones similares de colesterol; la reducción de c-LDL se aumenta al incrementar la dosis de estatina, aunque doblar la dosis de estatina da como resultado una reducción adicional de LDL entre un 5 y un 7%. La elevación de c-HDL y la reducción de los niveles de triglicéridos son similares a dosis equivalentes para los diferentes principios activos.

**Las estatinas deben administrarse por las noches en monodosis** ya que la síntesis máxima de colesterol es por la noche y se ha demostrado su mayor eficacia en la clínica<sup>152</sup>. Una vez alcanzadas las dosis clínicamente eficaces y bien toleradas no debe suspenderse el tratamiento.

Pravastatina o rosuvastatina son una alternativa para aquellos pacientes en los que puedan preverse interacciones con otros fármacos (Anexo 1 Interacciones).

Respecto a la potencia, en términos de reducción porcentual del c-LDL conseguido con diferentes estatinas y a distintas dosis, no toda la literatura científica es unánime. Probablemente debido a la importante variabilidad interindividual reflejada en los ensayos clínicos. Los resultados

de las diferentes metaanálisis y ECA, recogidos en las GPC son por tanto una estimación media y no coinciden entre ellas.

## Seguridad

Las estatinas son fármacos seguros y generalmente bien tolerados. La aparición de reacciones adversas es más probable que se produzca cuando se utilizan a dosis altas o de forma concomitante con algunos medicamentos<sup>153</sup> que pueden interferir en su metabolismo y elevar los niveles plasmáticos.

La utilización de dosis altas de estatinas se ha relacionado con un incremento en la incidencia de efectos adversos que dan lugar a que el paciente abandone el tratamiento (NNH 47, IC95% [35-69]) en comparación con dosis menores<sup>154,155</sup>. Si el paciente no tolera las dosis altas de estatinas se debe tratar con la dosis máxima tolerada ya que cualquier dosis de estatina reduce el RCV.

- **Toxicidad muscular**, es un efecto adverso de clase de las estatinas. Las mialgias son relativamente frecuentes, entre el 5-10% de los pacientes en tratamiento con estatinas, aunque es posible que en muchos de ellos no esté relacionado con la utilización de estatinas al menos cuando se utilizan a dosis medias. Sin embargo la incidencia de reacciones más graves miopatía/miositis y rhabdomiolisis es poco frecuente a dosis estándar. Este riesgo se incrementa cuando se utilizan dosis altas, en pacientes con factores de riesgo y cuando las estatinas se utilizan en combinación con otros medicamentos que interaccionan con las estatinas o bien que dan lugar a efectos de miotoxicidad. Se debe tener especial precaución en pacientes con factores predisponentes de rhabdomiolisis:
  - Personas mayores (edad >80 años).
  - Insuficiencia renal.
  - Hipotiroidismo no controlado.
  - Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
  - Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato.
  - Alcoholismo.

En un análisis publicado de las notificaciones de sospechas de efectos adversos musculares relacionadas con el uso de estatinas en el periodo 2005-2011 (casi 150.000 notificaciones) al sistema de farmacovigilancia de la FDA<sup>156</sup>, se observó que, en general, a mayor potencia de la estatina, mayor riesgo de efectos adversos musculares. La estatina asociada a mayor riesgo de efectos adversos musculares fue rosuvastatina; atorvastatina y simvastatina mostraron un riesgo intermedio, mientras que pravastatina y lovastatina presentaron las menores tasas. La excepción fue fluvastatina, que, siendo la estatina menos potente, se asoció a un mayor riesgo de efectos adversos musculares, sólo superado por el riesgo asociado a rosuvastatina.

Recientemente la FDA<sup>157</sup> y MHRA<sup>158</sup> han limitado las indicaciones de la dosis de 80 mg de simvastatina a pacientes seleccionados. Estas alertas han sido motivadas por el hallazgo encontrado en el ensayo SEARCH<sup>24</sup> en el que hubo una mayor incidencia de miopatía, fundamentalmente en el primer año de tratamiento, en los pacientes tratados con simvastatina de 80 mg en comparación con los que estaban tratados con simvastatina de 20 mg (0.9% vs 0.03%). Mientras que la FDA recomienda no iniciar nuevos tratamientos con simvastatina de 80 mg, los ingleses admiten que se pueda utilizar la dosis de 80 mg en pacientes de alto RCV haciendo un seguimiento de la seguridad del tratamiento.

Si aparecen efectos adversos musculares relacionados con el tratamiento con estatina y elevación de CPK mayor de 5-10 veces el valor normal hay que suspender la estatina. Si desaparecen las alteraciones y después de reconsiderar la indicación, puede reintroducirse en menor dosis o bien cambiar a otra estatina.

- **Efectos adversos hepáticos.** Las elevaciones moderadas (menos de 3 veces el límite superior de la normalidad) de las transaminasas séricas, aparecen normalmente al poco tiempo de comenzar el tratamiento. En general son transitorias, no suelen acompañarse de otros síntomas y no suele ser necesaria la interrupción del mismo.

El tratamiento con terapia intensiva en comparación con dosis moderadas de estatinas se ha asociado con un incremento del riesgo de elevaciones de transaminasas, aunque no se ha asociado a un incremento de enfermedad hepática. Puede encontrarse elevaciones mayores de 3 veces el límite superior de la normalidad en el 1% de pacientes a dosis bajas o intermedias, y en el 2-3 % de aquellos con dosis altas.

Las estatinas están contraindicadas en enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas cuando su nivel se encuentre 3 veces por encima del límite superior de la normalidad.

En el caso de elevaciones persistentes de las transaminasas 3 veces por encima del valor normal, si se confirma la relación con la estatina, no debe reintroducirse.

- **Riesgo de ictus hemorrágico:** En un análisis post-hoc<sup>143,159</sup> por los subtipos de ictus realizado del ECA SPARCL, cuyo objetivo era estudiar la eficacia de la terapia intensiva con estatina en prevención secundaria de ictus, encontró un aumento ictus hemorrágico (HR 1.6, IC95% [1.08-2.55]) en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina

80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el riesgo potencial de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento. Los metaanálisis<sup>144-146</sup> que, junto con el SPARCL, incluyen datos de subgrupos de pacientes con ictus y/o accidente isquémico transitorio previo procedentes de ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad coronaria o con alto RCV (fundamentalmente el HPS), encuentran un incremento de ictus hemorrágico en la misma línea de los obtenidos en el SPARCL.

Por el contrario, los últimos metaanálisis publicados<sup>161</sup> independientemente de la dosis de estatina o la indicación, no muestran que el tratamiento con estatinas esté asociado a un incremento del riesgo de ictus hemorrágico.

- Incremento del **riesgo de diabetes.** Las estatinas pueden incrementar el riesgo de aparición de diabetes mellitus en pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad, por lo que es necesario monitorizar a estos pacientes. No obstante, el balance beneficio-riesgo de las estatinas se mantiene claramente favorable: un nuevo caso de DM por cada 225 pacientes, superado por el beneficio de evitar 5,4 eventos cardiovasculares por cada 225 pacientes<sup>162</sup>.

Después de la publicación de un metaanálisis<sup>162</sup> en el que se observó que el tratamiento con estatinas se asociaba con un ligero incremento de la aparición de diabetes, la Agencia Europea del Medicamento ha llevado a cabo una evaluación de este riesgo basada en todos los datos disponibles. Tras el análisis<sup>163</sup> se ha concluido que existe suficiente evidencia que apoya la relación causal entre el uso de estatinas y la aparición de diabetes. Sin embargo, este riesgo aumentado parece circunscribirse predominantemente a pacientes con riesgo de desarrollar diabetes (glucemia en ayunas aumentada antes de iniciar el tratamiento, historia de hipertensión arterial, aumento de triglicéridos o elevado índice de masa corporal) y por ello que se recomienda controlar a estos pacientes. A pesar de que se ha concluido que el riesgo de desarrollar diabetes está incrementado en pacientes susceptibles, los estudios disponibles muestran claramente que el beneficio del uso de estatinas en la reducción de acontecimientos cardiovasculares mayores, se mantiene en este tipo de pacientes.

Un análisis combinado<sup>164</sup> de los datos de cinco ensayos mostró que las estatinas a dosis altas se asoció con un mayor riesgo de aparición de diabetes en comparación con dosis moderadas.

## 2. Fibratos

### Monoterapia

Los fibratos activan los PPAR-alfa lo que produce un descenso de la producción y un aumento de la eliminación de las VLDL. Los fibratos inhiben también la enzima hidroximetilglutaril CoA reductasa con menor intensidad que las estatinas.

Producen un descenso del colesterol total del 10% y de un 10-20% del LDL colesterol. Descienden los triglicéridos entre un 20 y un 60% y elevan el HDL alrededor de un 15%.

Un metaanálisis<sup>165</sup> que agrupa 18 ECA frente a placebo que recogen variables de morbimortalidad, muestra que en el conjunto de los pacientes, tanto de prevención primaria como secundaria, el tratamiento con fibratos podría reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. Esta disminución es debida, fundamentalmente, a la reducción de eventos coronarios, aunque la magnitud de la misma es menor que la lograda con estatinas. Tal y como recomienda la Agencia Europea del Medicamento en una evaluación de la relación beneficio riesgo de éstos fármacos<sup>166</sup>, **los fibratos no son fármacos de primera línea de tratamiento, excepto en pacientes con hipertrigliceridemia grave o en pacientes en prevención primaria que no puedan utilizar estatinas.**

#### Estatinas + fenofibrato o bezafibrato:

La combinación de un fibrato a una estatina consigue un control más completo del perfil lipídico ya que además de reducir los niveles de c-LDL, disminuye los triglicéridos y eleva el colesterol HDL. Sin embargo, como se ha mostrado en el ECA ACCORD<sup>65</sup>, el control más estricto de la dislipemia diabética combinando un fibrato con una estatina, no dio lugar a un mayor beneficio en términos de reducción de morbimortalidad cardiovascular, comparado con el control de los niveles de LDL obtenido con una estatina.

### Seguridad

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia), aumentan del riesgo de coleditiasis, por lo que se debe tener precaución en pacientes que ya la tienen. Al igual que las estatinas pueden producirse elevaciones moderadas de transaminasas (menos de 3 veces el límite superior de la normalidad). Pueden darse casos de toxicidad muscular aunque la incidencia de reacciones más graves miopatía/miositis y rabdomiolisis es poco frecuente

La combinación de fibrato y estatina incrementa el riesgo de toxicidad muscular. **Gemfibrocilo no debe combinarse estatinas por alto riesgo de miopatía grave.** La utilización de la combinación de estatinas y fenofibrato o bezafibrato requiere la observación de ciertas precauciones y la monitorización analítica de CPK al inicio del tratamiento y tras la introducción posterior de cualquier otro medicamento. **Debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal o tiroidea, no alcanzar dosis máxima de estatina y separar su administración al menos 8-12 horas.**

### 3. Ezetimiba

Este fármaco inhibe selectivamente el transportador implicado en la absorción intestinal del colesterol procedente de la dieta

y de la síntesis hepática, así como de los esteres vegetales de colesterol. No posee efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares o vitaminas liposolubles<sup>167</sup>. Se administra en dosis única diaria de 10 mg.

**Dosis superiores no aumentan su eficacia.**

#### Monoterapia

Se ha visto en los ensayos clínicos a corto plazo frente a placebo que desciende el colesterol LDL un 18,6% (IC 95% [19,7% a 17,4%])<sup>168</sup>. Este descenso produce un aumento de la actividad de la HMG-CoA sintetasa y reductasa, por lo que su efecto es mayor cuando se administra con una estatina.

En **monoterapia** y como adyuvante a la dieta, únicamente está autorizado en sitosterolemia homocigótica o en pacientes con hipercolesterolemia primaria en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera. A diferencia de las estatinas y fibratos, **no ha demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular en monoterapia**, desconociéndose su impacto clínico en la ECV.

#### Combinación con estatinas

En **combinación** producen un descenso de colesterol de un 13,9% (IC 95% [14.9-13]) adicional sobre el efecto obtenido con las estatinas<sup>168</sup>.

La **combinación con estatina** está indicada en ficha técnica en pacientes en los que no se alcanza la disminución deseada de c-LDL a pesar de haber llegado a dosis máximas de estatinas toleradas. Sin embargo, **no hay ensayos clínicos que demuestren beneficio añadido de la asociación sobre la reducción de eventos cardiovasculares clínicamente relevantes más allá del demostrado por la estatina, excepto en pacientes con enfermedad renal crónica estadio G3b a G5<sup>169,170</sup> y en pacientes con SCA<sup>65</sup>.**

Por otro lado, se han realizado ensayos clínicos que estudian el efecto de la combinación de ezetimiba con estatinas en la reducción de morbimortalidad cardiovascular en situaciones en las que no se ha demostrado claramente la eficacia de las estatinas en un intento de encontrar nuevas indicaciones para el fármaco. Este es el caso del ECA SEAS<sup>171</sup>, realizado en pacientes con estenosis aórtica leve a moderada sin indicación para tratamiento hipolipemiante, en el que tras más de 4 años de seguimiento no se encontró beneficio del tratamiento combinado frente a placebo en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares que componían la variable principal (acontecimientos relacionados con la enfermedad valvular y acontecimientos relacionados con la enfermedad aterosclerótica) ni sobre la progresión de la estenosis.

### Seguridad

Es un fármaco bien tolerado. Los efectos secundarios más comunes incluyen dolor de cabeza, dolor abdominal y diarrea.

Utilizado en monoterapia se han notificado casos de mialgia y muy raramente casos de rhabdomiolisis.

En combinación con estatinas tiene un perfil de efectos adversos similar al de las estatinas.

#### 4. Resinas secuestradoras de ácidos grasos

##### Eficacia

Estos fármacos actúan como secuestradoras de los ácidos biliares, impidiendo que se unan al colesterol y evitando así su absorción a nivel intestinal.

Producen un descenso medio del 18% del colesterol total y del 24% del LDL. Aumentan entre un 6 y un 8% el HDL, pero con el inconveniente de incrementar los triglicéridos un 10%.

##### Seguridad

Destacan por su seguridad, ya que su absorción sistémica es inferior al 1%, pero presentan **efectos secundarios gastrointestinales, (estreñimiento, borborismos, sensación de plenitud) en general leves pero bastante frecuentes, que las hacen difíciles de tolerar.**

Se deben ingerir con **líquidos** antes de las comidas y **pueden interferir con la absorción de algunos fármacos**, motivo por el que deben administrarse separadas de otros medicamentos al menos 4 horas.

Las resinas no son fármacos de primera línea de tratamiento y al igual que los fibratos se recomienda su uso en pacientes en prevención primaria que no puedan utilizar estatinas.

#### 5. Ácidos grasos poliinsaturados omega-3

##### Eficacia

Los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3, ácido eicosapentanoico (EPA), docosahexanoico (DHA) son ácidos grasos esenciales presentes en diversos tipos de pescados. A corto plazo se conoce que reducen los niveles de triglicéridos, que pueden aumentar los niveles de LDL-colesterol en algunos pacientes con hipertrigliceridemia y que producen pequeños incrementos de HDL-colesterol, significativamente menores que los que se observan tras la administración de fibratos<sup>172</sup>.

La administración del fármaco se ha relacionado con la elevación de la síntesis de óxido nítrico, la mejora de la función endotelial y la disminución de la progresión de la placa de ateroma, estabilizándola. También se asocia a una disminución de la agregación plaquetaria, aumento de la fibrólisis y descenso del tromboxano A2 (produciendo un incremento del tiempo de hemorragia). Las indicaciones oficiales<sup>172</sup> del medicamento comercializado en España son:

- Hipertrigliceridemia endógena, como suplemento de la dieta, cuando las medidas dietéticas por sí solas resultan insuficientes para generar una respuesta adecuada: tipo IV en monoterapia, tipos IIb/III, añadidos a estatinas, si el control de triglicéridos es insuficiente.
- En la prevención secundaria de un infarto de miocardio, como tratamiento adyuvante, en combinación con otros fármacos de referencia.

**Para esta última indicación del fármaco no está financiado por el Sistema Nacional de Salud.**

Tal y como se ha comentado en el apartado de **prevención secundaria**, la evidencia disponible hasta el momento muestra que la suplementación con ácidos grasos omega 3 en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio **no ha demostrado reducir el riesgo de mortalidad ni de nuevos eventos cardiovasculares**<sup>135</sup>.

##### Seguridad

**Los efectos secundarios más frecuentes son molestias gastrointestinales** con reflujo y eructos con sabor y olor a pescado, náuseas y distensión abdominal. Pueden también provocar acné y eczema cutáneo. La administración de 4 g de EPA/DHA se ha asociado con un aumento moderado de hemorragia.

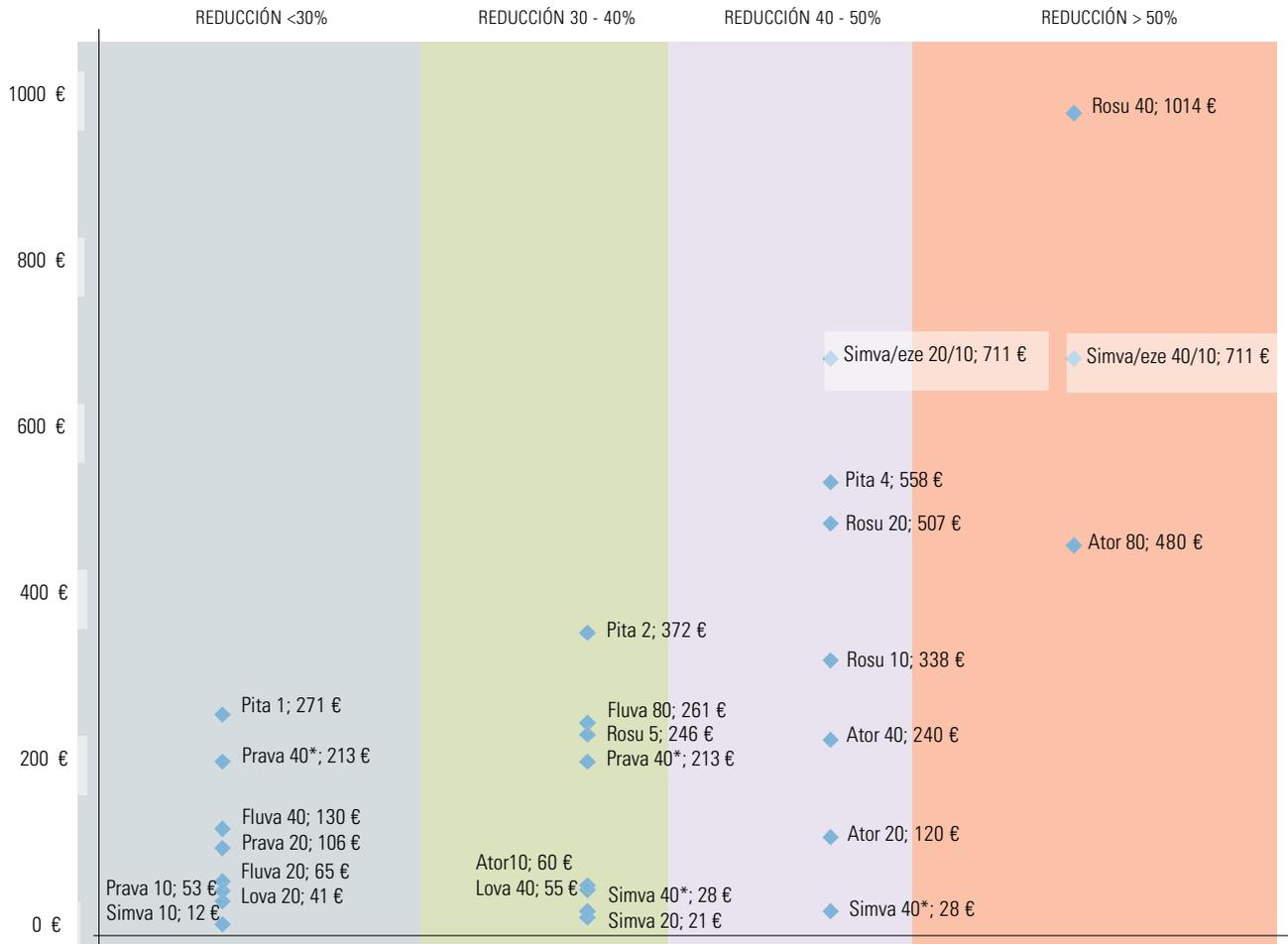
Tras su administración es necesario monitorizar INR y transaminasas si se utiliza a dosis altas. No se debe administrar en hipertrigliceridemia exógena, niños, embarazo o lactancia.

#### ANÁLISIS DE COSTES

No se dispone de ensayos clínicos en prevención primaria, que comparen estatinas a dosis equipotentes en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares. Solo se han publicado ensayos en prevención secundaria, que comparan dosis altas de estatinas (simvastatina 80 mg, atorvastatina 80 mg) frente a estatinas a dosis bajas o moderadas (simvastatina 20 mg, atorvastatina 10 mg).

No hay evidencia científica que apoye ni por reducción de eventos, ni por seguridad, la selección de un principio activo determinado, por lo tanto a continuación se muestra el coste anual de las diferentes estatinas en función de los intervalos de reducción de LDL extraídos de los diferentes metaanálisis y datos de los ensayos clínicos<sup>29,149-151</sup>. Para el coste medio anual se han empleado los precios de las diferentes especialidades a marzo de 2014.

En esta gráfica se puede visualizar fácilmente las moléculas de menor coste anual a igual porcentaje de reducción de LDL. No se dispone de ensayos clínicos en prevención primaria, que comparen estatinas a dosis



\* Los datos procedentes de la literatura científica no son coincidentes.

## RECOMENDACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE HIPOLIPEMIANTE EN LA COMUNIDAD DE MADRID

**Las estatinas se consideran los fármacos de elección** para el tratamiento de la dislipemia. Estas recomendaciones están basadas en la eficacia clínica demostrada en ECA en cuanto a disminución de evento y mortalidad cardiovascular en los grupos de población de alto RCV, los análisis de seguridad existentes en función de las características del paciente y el análisis de coste.

Se consideran como tratamiento de elección los siguientes:

- **En prevención primaria de pacientes no diabéticos, pacientes DM tipo 2 sin ningún otro FRCV mayor ni lesión de órgano diana** cuando su nivel de RCV lo indique según las tablas recomendadas se empleará como primera elección simvastatina 20 mg al día.

Si la reducción no alcanza el porcentaje recomendado una vez descartada la falta de adherencia al tratamiento farmacológico o a las medidas higiénico-dietéticas, se duplicará la dosis de simvastatina o se iniciará tratamiento con atorvastatina 20 mg.

- **En DM tipo 1 o DM tipo 2 con algún otro FRCV mayor o lesión de órgano diana** se recomienda como tratamiento inicial atorvastatina 20 mg o simvastatina 40 mg.

Si las reducciones no alcanzan el porcentaje recomendado una vez descartada la falta de adherencia al tratamiento farmacológico o a las medidas higiénico-dietéticas, se duplicará la dosis de atorvastatina.

- En pacientes con hiperlipemias graves no genéticas se recomienda como tratamiento inicial simvastatina 40 mg.

Si la reducción no alcanza el porcentaje recomendado una vez descartada la falta de adherencia al tratamiento farmacológico o a las medidas higiénico-dietéticas, se iniciará tratamiento con atorvastatina 40 mg.

- En paciente con **ERC estadio G3b a G5** se recomienda simvastatina/ezetimiba a dosis fijas de 20 mg/10 mg y atorvastatina 20 mg como alternativa.

- En pacientes con **claudicación intermitente de origen aterotrombótico** se recomienda como tratamiento inicial simvastatina 40 mg.

- En pacientes en **prevención secundaria, coronaria o cerebrovascular** se iniciará precozmente tratamiento con atorvastatina 80 mg, excepto en aquellos con mayor probabilidad de efectos secundarios o riesgo de interacciones. En éstos se iniciará con atorvastatina 40 mg, simvastatina 40 mg o rosuvastatina 20 mg; como alternativa en pacientes coronarios se valorará la utilización de estatinas a dosis moderada asociada a ezetimiba. La asociación de simvastatina 40 y ezetimiba 10 es la que dispone de mejor evidencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. INE. Defunciones según la causa de muerte. Año 2012, [www.ine.es/prensa/np830.pdf](http://www.ine.es/prensa/np830.pdf).
2. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, 2012.
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013; 34: 3028–3034.
4. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 295–304.
5. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. Agencia Española del Medicamento, <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/hipolipemiantes-2000-2012.pdf> (accessed 6 February 2014).
6. Brotons Cuixart C, Mauricio D, Rodríguez Artalejo F, et al. Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 435–438.
7. San Vicente Blanco R, Perez Irazusta I, Ibarra Amarica J, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular, [www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_433\\_Lipidos\\_compl\\_cast.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_433_Lipidos_compl_cast.pdf).
8. Dirección General de Salud Pública y Alimentación. Plan de Salud Cardiovascular de la Comunidad de Madrid. Comunidad de Madrid, 2007.
9. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
10. Simón BB, Sánchez IP, Buitrago F, et al. Comparación entre la tabla del SCORE y la función de Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular en una población urbana seguida durante 10 años. *Med Clin Barc* 2006; 127: 368–73.
11. Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2009; 26: 142–148.
12. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care* 2010; 33: 2004–2009.
13. Timbie JW, Hayward RA, Vijan S. Variation in the net benefit of aggressive cardiovascular risk factor control across the US population of patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1037–1044.
14. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, et al. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. *Diabetologia* 2009; 52: 2001–2014.
15. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 253–261.
16. Marrugat J, Subirana I, Comín E, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 40–47.
17. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 385–394.
18. Guijarro Herraiz C, Brotons Cuixart C, Camaralles Guillen F, Medrano Albero M.J., Moreno Gonzalez J.L. Del Río Ligorit A; Pintó Sala X; Rodríguez Mañas L; Suárez Fernández C; Villar Alvarez F. Primera Conferencia Española de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica. Prevención cardiovascular. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/conferenciaPPS/conferencia.htm> (2007).
19. Lobos-Bejarano JM, Royo-Bordonada MA, Brotons-Cuixart C. Uso de

- tablas de riesgo cardiovascular en personas mayores. *Med Clínica* 2005; 125: 438; author reply 438–439.
20. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
  21. Aronow WS, Ahn C. Risk factors for new coronary events in a large cohort of very elderly patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 864–866.
  22. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA J Am Med Assoc* 1994; 272: 1335–1340.
  23. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2005; 294: 2437–2445.
  24. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–1669.
  25. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
  26. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
  27. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
  28. NICE. CG 181. Lipid modification Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Full Clinical guideline Methods, evidence and recommendations. London: Royal College of General Practitioners (UK), <http://www.nice.org.uk/guidance/NBK55501/> (2014, accessed 5 August 2014).
  29. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013.
  30. Knuops KTB, Groot de LC, Fidanza F, et al. Comparison of three different dietary scores in relation to 10-year mortality in elderly European subjects: the HALE project. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 746–755.
  31. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279–1290.
  32. Rees K, Dyakova M, Wilson N, et al. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD002128.
  33. Williams PT, Thompson PD. Walking Versus Running for Hypertension, Cholesterol, and Diabetes Mellitus Risk Reduction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1085–1091.
  34. Banegas JR, Díez Gañán L, González Enríquez J, et al. La mortalidad atribuible al tabaquismo comienza a descender en España. *Med Clínica* 2005; 124: 769–771.
  35. Gomez-jerique J, Fuentes, J. A.G, de la Camara, A.G. Dieta y riesgo cardiovascular en España (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clínica* 2000; 115: 726–729.
  36. Mantilla T, Álvarez A, Blasco M, et al. Dislipemias: manejo de las dislipemias en atención primaria, <http://www.elmedicointeractivo.com/ap1/emiold/documentos/anuarioiap2001/106-114.pdf> (2007).
  37. Alfonso F, Segovia J, Heras M, et al. Prevención cardiovascular: ¿siempre demasiado tarde? *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 291–298.
  38. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, et al. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1987; 8: 253–287.
  39. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 612–628.
  40. Stensel D. Primary prevention of CVD: physical activity. *Clin Evid* 2007; pii:0218.
  41. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002; 347: 716–725.
  42. Douketis JD, Macie C, Thabane L, et al. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes* 2005; 29: 1153–1167.
  43. Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V. Viscous fibers, health claims, and strategies to reduce cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 401–402.
  44. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, 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; 333: 1301–1307.
  45. Downs JR, Clearfield M, Weis S, 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 J Am Med Assoc* 1998; 279: 1615–1622.
  46. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, 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: 1149–1158.
  47. ALLHAT Collaborative Research Group. 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 J Am Med Assoc* 2002; 288: 2998–3007.
  48. 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.
  49. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
  50. Center for Drug Evaluation and Research. FDA U.S. Food and Drug Administration. Crestor. Medical Review(s)., <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (2010).
  51. Kaul S, Morrissey RP, Diamond GA. By Jove! What is a clinician to make of JUPITER? *Arch Intern Med* 2010; 170: 1073–1077.
  52. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 407–415.
  53. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA* 2010; 303: 1180–1187.
  54. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376.
  55. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can* 2011; 183: E1189–1202.
  56. Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1024–1031.
  57. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2013; 1: CD004816.
  58. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis

- involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1769–1781.
59. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590.
  60. Hinchliffe A. SEWC. South East Wales Cardiac Network - Patient adherence to treatment with Statins for the prevention of cardiovascular disease, <http://www.wales.nhs.uk/sites3/docmetadata.cfm?orgid=490&id=170387> (accessed 9 August 2012).
  61. NICE. CG76 Medicines adherence: full guideline. NICE, <http://www.nice.org.uk/> (accessed 9 August 2012).
  62. Frick MH, Elo O, Haapa K, 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: 1237–1245.
  63. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA J Am Med Assoc* 1984; 251: 351–364.
  64. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
  65. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
  66. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci AMS* 2015; 11: 1–23.
  67. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA J Am Med Assoc* 2004; 291: 2243–2252.
  68. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155–1163.
  69. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, et al. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010; 138: 25–31.
  70. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009; 25: 567–579.
  71. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1243–1262.
  72. Psaty BM, Koepsell TD, Manolio TA, et al. Risk ratios and risk differences in estimating the effect of risk factors for cardiovascular disease in the elderly. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 961–970.
  73. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 351–355.
  74. Clarke R, Emberson JR, Parish S, et al. Cholesterol fractions and apolipoproteins as risk factors for heart disease mortality in older men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1373–1378.
  75. Packard CJ, Ford I, Robertson M, et al. Plasma lipoproteins and apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk and treatment benefit in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation* 2005; 112: 3058–3065.
  76. FDA. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. U.S. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm> (2012, accessed 27 March 2007).
  77. Zhao YY, Weir MA, Manno M, et al. New fibrate use and acute renal outcomes in elderly adults: a population-based study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 560–569.
  78. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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: 685–696.
  79. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29: 1478–1485.
  80. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
  81. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
  82. Keech A, Simes RJ, Barter P, 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: 1849–1861.
  83. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.
  84. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 2292–2333.
  85. Mantilla Morató T, Alonso R, Mata P. Diagnóstico y tratamiento de las hiperlipemias familiares. *Atencion Primaria Soc Esp Med Fam Comunitaria* 2004; 34: 557–564.
  86. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701.
  87. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, Boletín Oficial del Estado número 264, del 4 de noviembre de 2003.
  88. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA J Am Med Assoc* 1987; 257: 2176–2180.
  89. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979; 90: 85–91.
  90. Gil M, Martí H, Elosúa R, et al. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 349–356.
  91. Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, et al. Estimación de la incidencia poblacional y la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica en 2002. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 573–580.
  92. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1463–1469.
  93. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381–386.
  94. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. Reducción del nivel de lípidos para la enfermedad arterial periférica de los miembros inferiores (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database Syst Rev Online* 2007; CD000123.
  95. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg Off Publ Soc Vasc Surg Int Soc Cardiovasc Surg North Am Chapter* 2007; 45: 645–654; discussion 653–654.
  96. Meade T, Zuhrie R, Cook C, et al. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 1139.
  97. Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades

- Arteriales Periféricas, de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades arteriales periféricas. *Rev Esp Cardiol*; 65: 172.e1–e57.
98. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1555–1570.
  99. Xu M, Yuan G, Wei F. Effect of atorvastatin in patients with chronic heart failure – insights from randomized clinical trials. *Arch Med Sci* 2010; 6: 866–873.
  100. Dobre D, Rossignol P, Murin J, et al. Statin therapy and clinical outcomes in myocardial infarction patients complicated by acute heart failure: insights from the EPHEUS trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 221–227.
  101. Gastelurrutia P, Lupón J, de Antonio M, et al. Statins in heart failure: the paradox between large randomized clinical trials and real life. *Mayo Clin Proc Mayo Clin* 2012; 87: 555–560.
  102. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–2261.
  103. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231–1239.
  104. Lipinski MJ, Cauthe CA, Biondi-Zoccai GGL, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1708–1716.
  105. Zhang S, Zhang L, Sun A, et al. Efficacy of statin therapy in chronic systolic cardiac insufficiency: a meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 478–484.
  106. Go AS, Bansal N, Chandra M, et al. Chronic Kidney Disease and Risk of Presenting with Acute Myocardial Infarction versus Stable Exertional Angina in Adults with Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1600–1607.
  107. NICE. CG 182: Chronic kidney disease (partial update). Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Methods, evidence and recommendations. London: Royal College of Physicians, <http://www.nice.org.uk/> (2014).
  108. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–2081.
  109. Wen CP, Cheng TYD, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008; 371: 2173–2182.
  110. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380: 807–814.
  111. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, et al. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1402–1407.
  112. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 336: 645–651.
  113. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol JASN* 2006; 17: 2006–2016.
  114. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809–2816.
  115. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 263–275.
  116. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, et al. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 251–262.
  117. Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1807–1817.
  118. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Kidney Int Suppl* 2014; 3.
  119. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. New Drug Application 21-687/S-039: VYTORIN® (ezetimibe/simvastatin), [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
  120. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.
  121. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407.
  122. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
  123. 4S Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
  124. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, 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: 1001–1009.
  125. LIPID Study Group T. 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: 1349–1357.
  126. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events - NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries - NCBI Bookshelf, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62291/> (accessed 17 April 2012).
  127. Spector R, Snapinn SM. Statins for secondary prevention of cardiovascular disease: the right dose. *Pharmacology* 2011; 87: 63–69.
  128. High dose versus standard dose statins in stable coronary heart disease. *Ther Initiat Evid Based Drug Ther*, <http://ti.ubc.ca/TherapeuticsLetter> (2012).
  129. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, 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: 410–418.
  130. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 21–27.
  131. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
  132. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c6273.
  133. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015–2026.
  134. Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122: 2152–2159.
  135. Kwak SM, Myung S-K, Lee YJ, et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 686–694.
  136. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2001; 285: 1711–1718.
  137. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed

- conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2004; 292: 1307–1316.
138. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2011; CD006870.
  139. Patel A, Woodward M, Campbell DJ, et al. Plasma lipids predict myocardial infarction, but not stroke, in patients with established cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 1910–1915.
  140. O'Regan C, Wu P, Arora P, et al. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med* 2008; 121: 24–33.
  141. Henyan NN, Riche DM, East HE, et al. Impact of statins on risk of stroke: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1937–1945.
  142. Atkins D, Psaty BM, Koepsell TD, et al. Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1993; 119: 136–145.
  143. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559.
  144. Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke J Cereb Circ* 2008; 39: 497–502.
  145. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453–463.
  146. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2009; CD002091.
  147. Miguel García F, García Ortiz A, Montero Alonso MJ. Prevención primaria con estatinas, consensos y tablas de riesgo. *Atencion Primaria Soc Esp Med Fam Comunitaria* 2005; 36: 31–38.
  148. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, et al. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1855–1862.
  149. Weng T-C, Yang Y-HK, Lin S-J, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 139–151.
  150. Smith MBMEB, Lee NJNJ, Haney EE, et al. Drug Class Review: HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Fixed-dose Combination Products Containing a Statin: Final Report Update 5. Portland (OR): Oregon Health & Science University, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21089253> (2009, accessed 4 March 2012).
  151. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, et al. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010; 105: 69–76.
  152. Wallace A, Chinn D, Rubin G. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 327: 788.
  153. Drugs for lipids. *Treat Guidel Med Lett* 2008; 6: 9–16.
  154. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007; 29: 253–260.
  155. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011; 32: 1409–1415.
  156. Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, et al. A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class. *PLoS One* 2012; 7: e42866.
  157. FDA. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm> (accessed 17 September 2012).
  158. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk). Simvastatin: increased risk of myopathy at high dose (80 mg). <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON085169> (accessed 17 September 2012).
  159. Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2009; 72: 1448; author reply 1448–1449.
  160. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke J Cereb Circ* 2012; 43: 2149–2156.
  161. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011; 124: 2233–2242.
  162. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet* 2010; 375: 735–742.
  163. Pharmacovigilance Working Party, European Medicines Agency. HMG-CoA reductase inhibitors – Risk of new onset diabetes, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500120115.pdf) (2012).
  164. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc* 2011; 305: 2556–2564.
  165. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–1884.
  166. Press release. European Medicines Agency recommends use of fibrates as second-line treatment. European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu> (2010).
  167. Dujovne CA, Ettinger MP, McNear JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1092–1097.
  168. NICE. TA132 Hypercholesterolaemia - ezetimibe: guidance, <http://publications.nice.org.uk/ezetimibe-for-the-treatment-of-primary-heterozygous-familial-and-non-familial-ta132> (accessed 9 October 2012).
  169. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, et al. Effectiveness of Combination Therapy With Statin and Another Lipid-Modifying Agent Compared With Intensified Statin Monotherapy: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2014.
  170. Monroe AK, Gudzone KA, Sharma R, et al. Combination Therapy Versus Intensification of Statin Monotherapy: An Update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK189822/> (2014, accessed 27 March 2014).
  171. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–1356.
  172. Agencia Española de Medicamentos y PS. Ficha técnica Omacor. Lab. Pronova Biopharma Norge As, <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detallesForm&version=new> (2010).

## Anexo 1 INTERACCIONES

Las estatinas presentan gran afinidad por la HMCoA reductasa sin actuar sobre otras enzimas o receptores por lo que no van a afectar a la actividad de otros fármacos. Sin embargo, cuando se administran conjuntamente con otros medicamentos su actividad sí se puede ver afectada. Esto ocurre fundamentalmente cuando se interfiere en su metabolismo, de manera que, si éste se ve reducido aumentan sus concentraciones plasmáticas y podrían producirse problemas de toxicidad, generalmente musculares. No todas las estatinas van a interactuar con los mismos fármacos, ni en la misma magnitud, ni todos los pacientes se van a ver afectados de la misma manera. De forma general:

- La actividad farmacológica de simvastatina y lovastatina se van a ver afectada por fármacos que inhiban o induzcan su metabolismo a través del citocromo P-450, mayoritariamente el 3A4 (CYP3A4). Los niveles de atorvastatina también se van a ver afectados por estos fármacos aunque en menor medida que con simvastatina.
- Fluvastatina se va a ver afectada por fármacos que inhiban o induzcan la actividad del CYP2C9.
- Pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina no parece que se vean afectadas por fármacos inductores o inhibidores de la actividad del citocromo P450, pero sí por fármacos inductores o inhibidores del transportador de membrana OATP1B1, que favorece la entrada de la estatina al hepatocito.

Fármacos	Mecanismo	Estatina afectada	Recomendación	Efecto	
Gemfibrozilo		Todas	Evitar gemfibrozilo	Aumento del riesgo de efectos adversos (miopatía)	
Macrólidos Antifúngicos azólicos Danazol	Inhibidores potentes CYP3A4	Simvastatina Lovastatina	Contraindicado mientras dure el tratamiento con el fármaco inhibidor		
		Atorvastatina	Evitar administración conjunta. Si no es posible reducir dosis de atorvastatina		
Amiodarona Antagonistas del calcio	Inhibidores moderados CYP3A4	Simvastatina Lovastatina	Con diltiazem D. Máxima simvastatina 40 mg Con amiodarona, amlodipino o verapamilo D. Máxima simvastatina 20 mg, lovastatina 40 mg		
		Atorvastatina	Precaución		
Zumo de pomelo Cilostazol	Inhibidor CYP3A4	Simvastatina, atorvastatina lovastatina	Contraindicado el zumo de pomelo Precaución cuando se administren conjuntamente con cilostazol		
Ciclosporina	Inhibidor CYP3A4, OATP1B1	Todas	Rosuvastatina y Pitavastatina: Contraindicadas Lovastatina: D. Máxima 20 mg Simvastatina y atorvastatina: D. Máxima 10 mg Pravastatina y fluvastatina: precaución		
Eritromicina		Pitavastatina Pravastatina	Evitar administración conjunta. Precaución		
Dronedarona	Inhibidor CYP3A4, OATP1B1	Todas	Precaución. Reducir dosis estatina		
Fluconazol	Inhibidores CYP2C9	Fluvastatina	Precaución		
Colchicina	Competencia CYP 3A4 y Pgp	Simvastatina, lovastatina, atorvastatina y fluvastatina	Precaución		
Rifampicina, carbamecepin a barbitúricos	Inductores CYP3A4	Simvastatina, atorvastatina, lovastatina	Podría ser necesario ajustar dosis de la estatina		Podrían reducir la eficacia estatina
Resinas	Reducción absorción	Todas	Separar administración hipolipemiantes		
ACO dicumarínicos		Todas	Monitorizar INR		Alteraciones INR
Digoxina		Atorvastatina (principalmente a dosis altas)	Monitorizar digoxina	↑ Toxicidad digoxina	

Macrólidos: Eritromicina, claritromicina, telitromicina.

Antifúngicos azólicos: fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol. Precaución con voriconazol

Antagonistas del calcio: amlodipino, verapamilo, diltiazem

## Interacciones entre estatinas e inhibidores de proteasa para el tratamiento del VIH y el virus de la hepatitis C y entre estatinas y antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento del virus de la hepatitis C.

La administración conjunta de estatinas e inhibidores de la proteasa (IP) o de antivirales directos para el tratamiento del virus de la hepatitis C puede dar lugar a incremento del riesgo de toxicidad de la estatina, principalmente reacciones adversas musculares.

Estatina	IP/ AAD	Recomendación estatinas
Simvastatina y lovastatina	Inhibidores de la proteasa del VIH Boceprevir Telaprevir Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir	Contraindicadas
	Simeprevir Daclatasvir Sofosbuvir/ledipasvir	Precaución
Atorvastatina	Tipranavir + ritonavir Telaprevir Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir	Contraindicada
	Lopinavir + ritonavir	No exceder 20 mg diarios de atorvastatina
	Darunavir + ritonavir Fosamprenavir Fosamprenavir + ritonavir Saquinavir + ritonavir Nelfinavir Boceprevir	No exceder 40 mg diarios de atorvastatina
	Simeprevir Daclatasvir Sofosbuvir/ledipasvir	Precaución
Pravastatina	Boceprevir Telaprevir Simeprevir Daclatasvir Sofosbuvir/ledipasvir	Precaución
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir	Reducir dosis pravastatina al 50%
Fluvastatina	Telaprevir Simeprevir Daclatasvir Sofosbuvir/ledipasvir	Precaución
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir	No recomendada
Rosuvastatina	Sofosbuvir/ledipasvir	Contraindicada
	Atazanavir ± ritonavir Lopinavir + ritonavir Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	No exceder de 10 mg diarios de rosuvastatina
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir	No exceder de 5 mg diarios de rosuvastatina
	Darunavir + ritonavir Tipranavir + ritonavir Telaprevir Simeprevir Daclatasvir	Precaución
Pitavastatina	Telaprevir Simeprevir Daclatasvir	Precaución
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir	No recomendada

FDA drug safety communication: interactions between certain HIV or hepatitis C drugs and cholesterol-lowering statin drugs can increase the risk of muscle injury. U.S. Food and Drug Administration Web site. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm295591.htm> - Fichas técnica de los principios activos de las estatinas, telaprevir, boceprevir, simeprevir, daclatasvir, Harvoni®, Viekirax®, Exviera®.

El presente documento aborda el tratamiento de la dislipemia como factor de riesgo implicado, junto con otros, en la aparición de eventos cardiovasculares. Para ello se revisa la valoración del riesgo que tiene un paciente de sufrir un evento cardiovascular en los próximos años. La decisión de iniciar tratamiento con estatinas y la intensidad del tratamiento, dependerá del riesgo cardiovascular individual de la persona. Todo ello sin olvidar la importancia de tratar otros posibles factores de riesgo, de las medidas higiénico-dietéticas como parte integrada en el tratamiento y de asegurarse que el paciente cumpla adecuadamente con la medicación prescrita.



**Comunidad de Madrid**

[www.madrid.org](http://www.madrid.org)