



Hipolipemiantes

Esta revisión de medicamentos obedece a la importancia y repercusión que en la actualidad tienen las dislipemias como factor de riesgo importante de las cardiopatías.

Los medicamentos hipolipemiantes se encuentran en la actualidad entre los más usados con cargo al Servicio Murciano de Salud. Los hipolipemiantes más usados son las estatinas, sobre todo la atorvastatina, seguidas de los fibratos, también merece mención ezetimiba, principio activo novedoso cuyo consumo está aumentando considerablemente.

ANTECEDENTES

En las sociedades occidentales, con un alto índice de envejecimiento de la población, sedentarización y otros hábitos de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, la utilización de medicamentos hipolipemiantes tiene gran importancia, tanto por la repercusión sobre la salud como por la asignación de recursos que se le deben destinar¹.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en la Región de Murcia, al igual que ocurre en el resto de España y en la mayoría de los países industrializados², siendo la dislipemia uno de los principales factores de riesgo de la cardiopatía coronaria.

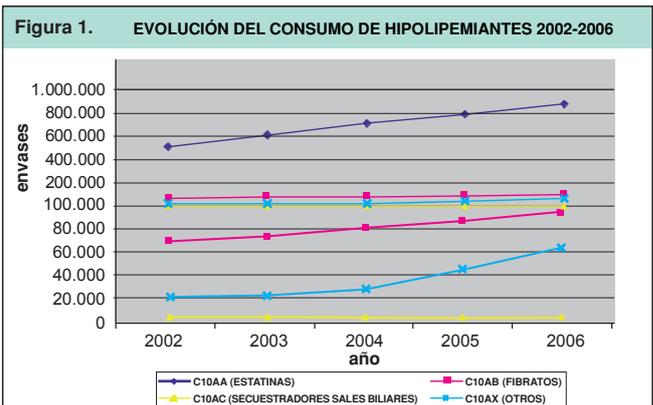
Así, algunos parámetros analíticos como el aumento de colesterol total (CT), la elevación de triglicéridos (TG) o el aumento de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y el descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁴, se han convertido en una medida preventiva de primer orden, para la cual, además de una dieta adecuada y ciertos hábitos de vida saludables, como no fumar y practicar ejercicio físico; se cuenta con un grupo específico de medicamentos, los hipolipemiantes. Estos fármacos reducen los niveles de colesterol, de lipoproteínas de baja densidad y pueden prevenir la formación de lesiones ateroscleróticas, lentificar su proceso y producir su regresión, mejorar la vasodilatación coronaria y reducir la mortalidad por cardiopatía

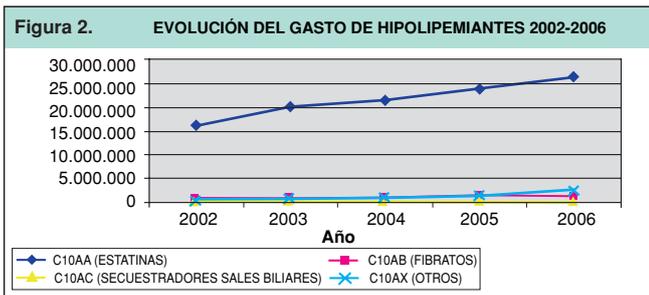
coronaria. El tratamiento con estos fármacos se mantiene indefinidamente, ya que de suspenderse, la colesterolemia vuelve a los niveles previos al tratamiento¹.

CONSUMO

En los últimos años, se ha producido en la Región de Murcia, un aumento del consumo de los medicamentos hipolipemiantes, aproximadamente un 20% en los últimos 3 años, que los ha colocado en el tercer grupo de medicamentos que más gasto generan al Servicio Murciano de Salud (SMS). Los datos de consumo se obtuvieron de la base de datos del Servicio Murciano de Salud, que incluye la información de las prescripciones dispensadas a su cargo.

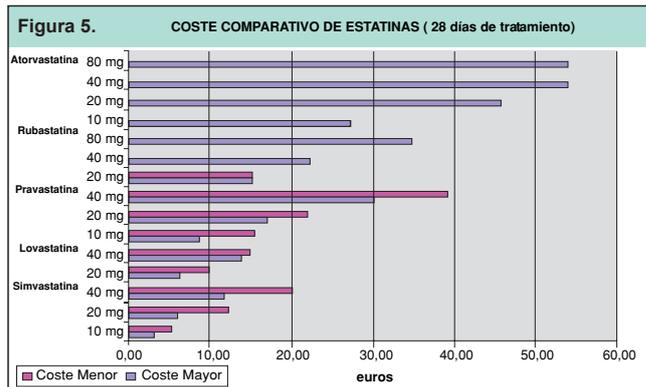
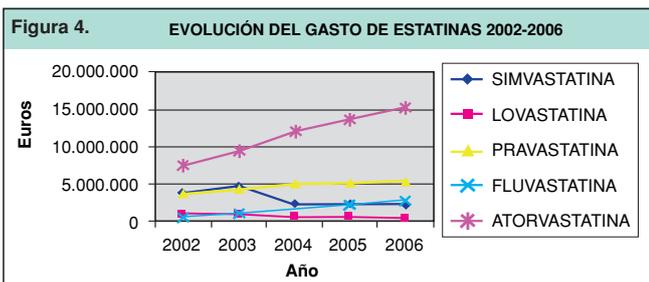
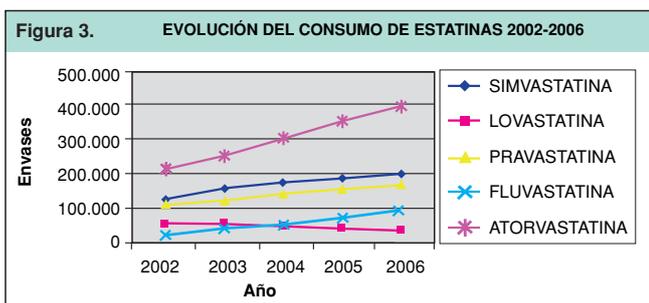
Analizando por subgrupos terapéuticos según la clasificación ATC, las estatinas son con diferencia los hipolipemiantes más dispensados (ver gráfica 1), el 85% aproximadamente y los que más gasto generan, más de 25 millones de euros durante el año 2006 (gráfica 2), le sigue el subgrupo encabezado por ezetimiba, con un incremento importante en el gasto, desde la irrupción en el mercado de este principio activo, aunque su dispensación a cargo del SMS se sitúa por detrás de los fibratos, los cuales son el subgrupo terapéutico de menor gasto, junto con los secuestradores de sales biliares.





La atorvastatina (45%), seguida de la simvastatina (22%) y de la pravastatina (19%), son las estatinas más consumidas en la Región. El estudio de su evolución desde el año 2002 al 2006 (gráfica 3), arroja una curva de crecimiento mayor en el consumo de la atorvastatina sobre las otras estatinas, que presentan un crecimiento mucho más moderado, e incluso decreciente en el caso de la lovastatina. Tanto atorvastatina, simvastatina como pravastatina se encuentran dentro de la Guía Farmacoterapéutica del SMS, destacar que de simvastatina y pravastatina existen presentaciones genéricas, mientras que de atorvastatina no, lo que hace que el gasto atribuible para este principio activo sea mucho mayor, ya que como puede observarse en la gráfica 4, la introducción en el mercado de las presentaciones genéricas provoca un considerable descenso del gasto pese al crecimiento constante del consumo.

Para la comparación de coste entre estatinas (figura 5) se utilizan las dosis de las presentaciones comercializadas,



Nomenclator Digitalis, enero 2007

que en muchos casos no coinciden con la dosis diaria definida (DDD). Se ha calculado el coste para 28 días de tratamiento.

EFICACIA

Los hipolipemiantes⁵ se dividen en varios grupos y de forma general presentan las siguientes indicaciones:

1. Estatinas: reducen en grado variable, la morbi-mortalidad cardiovascular, se han estudiado tanto en prevención primaria (pacientes con hipercolesterolemia sin síntomas de enfermedad coronaria), como en prevención secundaria de enfermedades coronarias. Son también eficaces para reducir la hipercolesterolemia secundaria asociada a diabetes, enfermedad renal, trasplante cardíaco e hipertensión y en la hipercolesterolemia familiar homocigótica.
2. Resinas: actúan a nivel intestinal como hipocolte romiantes.
3. Fibratos: dislipidemia mixta caracterizada por hipertrigliceridemia y/o bajos niveles de HDLc, e hipercolesterolemia primaria cuando las estatinas no resulten adecuadas o existan intolerancias.
4. Ezetimiba: se usa como coadyuvante en el tratamiento de las hiperlipemias en asociación con estatinas.

El estudio de la eficacia en este boletín se ha centrado fundamentalmente en el estudio de las estatinas ya que estas suponen el 85% del consumo actual de hipolipemiantes.

EFICACIA DE LAS ESTATINAS

Los principales ensayos clínicos que miden la reducción de la morbimortalidad se han hecho comparando cada estatina con placebo, y no hay comparaciones entre estatinas a dosis equipotentes. Por otra parte, se han realizado sobre poblaciones de EE.UU. y del norte de Europa, con una inci-

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS HIPERLIPIDEMIAS⁴⁹

Tipo de hiperlipidemia	Fármaco de elección	Fármaco alternativo	Fármacos en combinación
Aumento cLDL	Estatinas	Resinas	Resinas + Estatinas
TG < 200 mg/dl (2.26 mmol/L)		Ezetimiba	Ezetimiba + Estatinas***
Aumento cLDL	Estatinas	Fibratos	Fibratos + Resinas*
Aumento TG (200-400 mg/dl- 2.26-4.52 mmol/L) y/o Disminución cHDL			Estatinas + Fibratos**
Aumento cLDL	Fibratos	Estatinas	Estatinas + Fibratos
Aumento TG (>400 mg/dl- 4.52 mmol/L) y/o Disminución cHDL			
Aumento de TG	Fibratos	Ácidos Grasos Omega-3 (síndromes de hiperquilomicronemia)	

*Asociación permisible si los triglicéridos son menores de 200 mg/dl (2.3 mg/dl) y persiste un cLDL elevado.

**Los efectos secundarios aumentan, por lo que debe extremarse la vigilancia sobre la toxicidad hepática y muscular. En caso de ser imprescindible debería evitarse el gemfibrozilo, por su mayor riesgo de miopatía, siendo el más utilizado fenofibratos.

***Aumenta ligeramente el riesgo de toxicidad hepática respecto a la monoterapia con estatinas.

dencia en cardiopatía isquémica incluso 4 veces mayor que la española⁶; además cada ensayo presenta un diseño diferente por lo que es difícil hacer comparaciones entre estatinas para determinar si son o no igualmente eficaces.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Los estudios principales llevados a cabo en este nivel de prevención son: estudio WOSCOPS⁸, ALLHAT-LLT⁹, ASCOT-LLA¹⁰, AFCAPS/TexCAPS⁷, CARDS¹¹. De todos ellos se extrae una relación clara entre el riesgo coronario inicial y el beneficio en la reducción en términos absolutos de la morbimortalidad. Ninguno de los ensayos clínicos han demostrado una disminución significativa de la mortalidad total.

Cuando el riesgo coronario a los 10 años es del 5% hay que tratar a 90 pacientes durante 5 años para evitar un evento, si es del 10% los pacientes a tratar son 45 y si es mayor a 20% (prevención secundaria) el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) es inferior a 20. Por ello, se puede decir, que sólo en pacientes de alto o moderado riesgo cardiovascular se justificaría el uso de las estatinas en prevención primaria (figura 6).

● El estudio WOSCOPS midió la pravastatina 40 mg/día vs placebo en 6.595 pacientes varones de edades entre 45-64 años, durante 4,9 años y que presentaban un nivel basal de colesterol total (CT) superior a 252 mg/dl, y LDLc mayor a 155mg/dl. En él se observó una reducción de los eventos coronarios mayores en los tratados con pravastatina frente a placebo, reducción relativa (RRR) 31%.

● En el ensayo ALLHAT-LLT fue diseñado para determinar si pravastatina comparada con los cuidados habituales reducía todas las causas de mortalidad no se encontraron diferencias significativas en el grupo de la pravastatina frente al control.

● ASCOT-LLA se diseñó para valorar los beneficios de atorvastatina frente a placebo en pacientes debajo de la media y al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular. El 82% de la población era prevención primaria. El estudio fue planeado para durar 5 años, pero a los 3.3 años fue detenido por haberse detectado una disminución significativa en los eventos coronarios. Atorvastatina redujo los IAM y ACV totales (NNT83), pero la mortalidad total no disminuyó significativamente. El número total de pacientes que sufrieron algún efecto adverso no fue proporcionado.

● En el caso del enfrentamiento de lovastatina 20-40 mg/día frente a placebo se midió en 6.605 pacientes de los cuales sólo el 15% eran mujeres con un CT medio de 221 mg/dl y LDL de 150 mg/dl basal (estudio AFCAPS/TexCAPS), observándose una reducción en la variable principal (angina inestable, infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte súbita coronaria) con un RRR= 37% NNT de 49.

● Finalmente el estudio CARDS en el que se valoraba la prevención primaria en 2.838 pacientes (32% mujeres) diabéticos tipo II con LDL menor de 160 mg/dl, de edades entre 40-75 años, de la atorvastatina 10 mg/día frente a placebo; la duración del ensayo fue de 3,9 años y en él la variable principal (episodio coronario agudo, revascularización coronaria y accidente cerebrovascular) se redujo un 3,2% en riesgo absoluto, los episodios coronarios un 1,9% y los accidentes cerebrovasculares (ACV) en un 1,3%. Estos

resultados son únicamente aplicables a pacientes diabéticos con otro factor de riesgo asociado y con un riesgo estimado de episodios coronarios a los 10 años de entorno al 15%¹³ de ahí la importancia de utilizar tablas de valoración del riesgo cardiovascular para diabéticos¹⁴.

Ensayo	Principio activo	Dosis (mg/día)	n	Media de edad	% Hombres	% Prevención Primaria
WOSCOPS	Pravastatina	40	6.595	55	100	92
ALLHAT-LLT	Pravastatina	40	10.335	66	51	86
AFCAPS	Lovastatina	20-40	6.605	58	85	100
ASCOT-LLA	Atorvastatina	10	10.305	63	81	82
CARDS	Atorvastatina	10	2.838	57	68	100
PROSPER	Pravastatina	40	5.804	76	48	56

¿A qué pacientes tratar en prevención primaria?

Es imprescindible calcular el riesgo cardiovascular (RCV), ya que no está claro el beneficio real derivado de tratar con estatinas a estos pacientes: este beneficio se ha observado en pacientes de riesgo alto o moderado. Para calcular este riesgo (RCV) se dispone de dos tablas, las tablas REGICOR (tablas de Framingham adaptadas a la población española) y las tablas SCORE europeas, versión para países con RCV bajo, estas tablas calculan la probabilidad de desarrollar, en un plazo de 10 años, muerte de origen cardiovascular. Hay voces discrepantes entre la utilización de unas u otras, pero en cualquier caso el hecho de utilizar cualquiera de ellas siempre será mejor opción que poner tratamiento hipolipemiente basándose solo en una analítica.

Los pacientes diabéticos se beneficiarían del tratamiento con estatinas en función de su RCV.

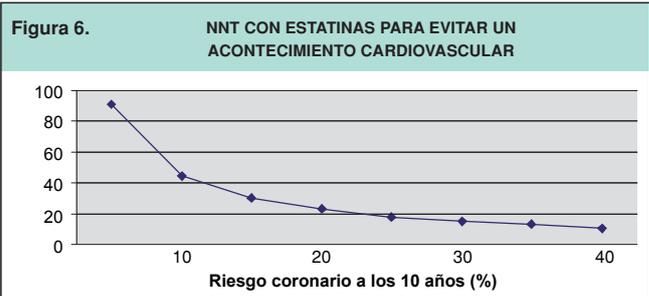
En prevención primaria, el primer tratamiento a implantar siempre son las modificaciones terapéuticas en el estilo de vida.

ENSAYOS MIXTOS DE PREVENCIÓN

PRIMARIA Y SECUNDARIA

Son dos los ensayos principales: el estudio HPS¹⁶ y el PROSPER¹⁷.

● El HPS valoró el efecto de la simvastatina 40 mg/día frente a placebo en prevención primaria y secundaria durante 5 años con pacientes de alto riesgo con un CT medio



basal de 227 mg/dl, obteniéndose una reducción relativa del 37% de los eventos coronarios mayores: IAM y muerte coronaria en el subgrupo de pacientes de prevención primaria, y una reducción de los ACV del 25% a los dos años, mejora ocasionada a costa de los ictus no mortales. En un subanálisis sobre la población diabética de este estudio se observa una disminución del riesgo relativo de eventos coronarios del 27% similar a la global del estudio¹⁸ independientemente del LDLc basal.

● El estudio PROSPER¹⁷ estudió el efecto de pravastatina comparada con placebo en dos grupos de pacientes ancianos, el primer grupo (56%) en prevención primaria. Pravastatina, no redujo los IAM totales ACV totales, mientras que en el grupo de prevención secundaria si se redujeron.

Son susceptibles del tratamiento con estatinas tanto las mujeres como los ancianos con antecedentes de enfermedad cardiovascular (HPS Y PROSPER respectivamente), ya que se ha demostrado una disminución en la morbilidad en la población femenina y de la aparición de eventos vasculares mayores en ambos casos. Por el contrario, en prevención primaria los estudios no proporcionan pruebas consistentes que apoyen la utilización de estatinas en mujeres¹⁵ ni en mayores de 70 años¹⁷. En los ancianos además un estudio reciente confirma la importancia que tienen las concentraciones de HDL como predictoras del riesgo cardiovascular en estos pacientes, y sugiere que el tratamiento con estatinas podría ser especialmente útil en los pacientes con HDL bajo, y probablemente inefectivo en los que presentan un HDL alto⁴⁷.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Gran parte de los estudios miden la eficacia de las diferentes estatinas con placebo: 4S¹⁹ y HPS¹⁶ (simvastatina), LIPID²¹ y CARE²⁰ (pravastatina), MIRACL²³, AVERT²², ALLIANCE²⁴ y GREACE²⁵ (atorvastatina) y otro grupo se centra en el enfrentamiento de dos estatinas: PROVE IT²⁹ REVERSAL²⁷ y CANON²⁶ (atorvastatina vs pravastatina), IDEAL³⁰ y ASAP³¹ (atorvastatina vs simvastatina) y un ensayo: TNT²⁸ establece la eficacia a dosis diferentes 10 y 80 mg/día de atorvastatina.

- El ensayo 4S trato a 4.444 pacientes con IAM o angina previa, con simvastatina 20 y 40 mg/día o con placebo para reducir el CT, al cabo de 5,4 años esté se redujo desde 210-310 mg/dl hasta 115-200 mg/dl; la reducción de la mortalidad total fue del 30%(RRR) tras este periodo, siendo necesario tratar 29 pacientes para evitar una muerte.

- En el ensayo HPS simvastatina 40 mg frente a placebo, se redujo un 13% la mortalidad total en los pacientes con antecedentes cardiacos y la RRR de eventos cardiovasculares a lo largo del estudio se mantuvo en torno al 25%.

- El efecto de pravastatina 40 mg/día frente a placebo se midió en los ensayos CARE y LIPID que demostraron también una disminución de los eventos coronarios mayores, RRR=24% en ambos casos con NNT de 33 y 52 respectivamente; la RRR de la mortalidad coronaria y de la mortalidad total, no alcanzó significación estadística en el caso del ensayo CARE aunque si en el ensayo LIPID.

- Los resultados de los estudios AVERT, MIRACL son modestos, siendo relevante la disminución ligera de sufrir nuevos eventos coronarios en aquellos pacientes tratados tempranamente con atorvastatina 80mg/día frente a los tratados con placebo. El estudio MIRACL fue el primer ensayo que mostró beneficios significativos de la terapia estatínica en tan corto periodo de tiempo, a las 16 semanas de la terapia con atorvastatina 80 mg/día había una reducción del 16% en la variable principal y un 50% en la aparición de ataques frente a placebo ($p=0.045$)³².

- El estudio LIPS compara fluvastatina 80 mg/día frente a placebo en 1.677 pacientes que habían superado con éxito una intervención coronaria. El criterio primario de valoración fue el tiempo sin sufrir un evento coronario

que fue más largo en el grupo de fluvastatina. La reducción del riesgo de la mortalidad total y de los IAM no fueron estadísticamente significativos.

- El estudio GREACE que contaba con 1.600 pacientes estudiados durante 3 años y el ensayo ALLIANCE comparaban atorvastatina a distintas dosis (10-80 mg/día) hasta lograr una fracción de LDL inferior a 100 mg/dl, frente a "cuidado normal" o tratamiento habitual que podía incluir o no tto. hipolipemiante. Se demuestra que la atorvastatina reduce en pacientes con enfermedad coronaria la mortalidad total, la mortalidad coronaria y los accidentes cerebrovasculares.

El estudio CANNON es diseñado para demostrar la no inferioridad de atorvastatina a dosis intensiva (80 mg/día) frente a la pravastatina 40 a dosis moderada, y en el que se manifestó a los 180 días una diferencia significativa a favor de la terapia intensiva sobretodo en pacientes con angina inestable o IAM, en los menores de 65 años, con LDLc mayor o igual a 125 mg/dl.

Los ensayos que arrojaban un beneficio cardiovascular en aquellos pacientes con niveles de colesterol moderado y alto fueron el PROVE IT, REVERSAL Y TNT, ya que hasta el momento el único que en prevención secundaria había patentado el beneficio cardiovascular en los pacientes con niveles basales de colesterol en sangre bajo era el HPS. Estos estudios utilizaban las dosis más altas aprobadas de atorvastatina y se esperaba que confirieran una protección cardiovascular superior comparado con dosis moderadas de 40 mg/día en pacientes con enfermedad arterial coronaria cuando los niveles basales de colesterol eran moderados o altos. En ambos casos la reducción del LDLc era mayor en el caso de la terapia intensiva, reducción del 43% frente al 10% y del 46% frente al 25% respectivamente. Además REVERSAL concluyó que para los pacientes con enfermedad coronaria cardiaca tratados con atorvastatina 80 se detenía la progresión de aterosclerosis mientras que a las dosis de pravastatina este efecto no se observaba. Si bien, posteriormente se ha concluido que son necesarias más pruebas para confirmar la hipótesis de que una disminución de los niveles de LDLc por debajo de 100 mg/dl, en pacientes con antecedentes coronarios, consigue reducciones adicionales de la morbimortalidad cardiovascular^{29,33}.

- El ensayo ASAP, prospectivo, randomizado, y doble ciego, estudio el efecto de hipolipemiantes a dosis agresivas atorvastatina frente a dosis convencionales de simvastatina, en la progresión de la aterosclerosis en hipercolesterolemia familiar. En él se concluyó que la terapia intensiva causaba una regresión del grosor de la íntima media de la carótida, hay que interpretarlo con precaución ya que midió una variable secundaria.
- Finalmente el estudio IDEAL compara atorvastatina con simvastatina en tratamiento escalonado y mide como variable primaria el evento coronario mayor, concluyendo que la reducción en su aparición no es estadísticamente significativa en conjunto, pero si disgregamos esta variable se observa que si hay una diferencia significativa en el IAM a favor de la atorvastatina.

En resumen, en pacientes con historia de enfermedad coronaria con un valor medio de colesterol incluido en un amplio rango (CT: 209-260 y LDLc: 131-187 mg/dL) se dispone de estudios que demuestran disminución de la mortalidad total, de IAM y muerte coronaria frente a placebo para simvastatina 20-40mg/día (4S) y para pravastatina 20-40 mg/día (LIPIDy CARE).

SEGURIDAD

En general las estatinas son fármacos seguros y bien tolerados si se utilizan a las dosis adecuadas. Los efectos adversos más comunes son leves: dolor de cabeza, molestias gastrointestinales, insomnio y erupciones cutáneas.

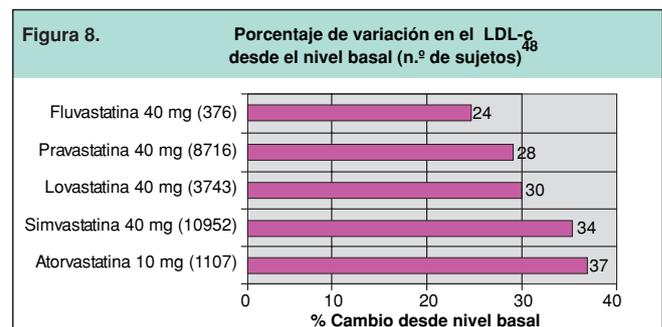
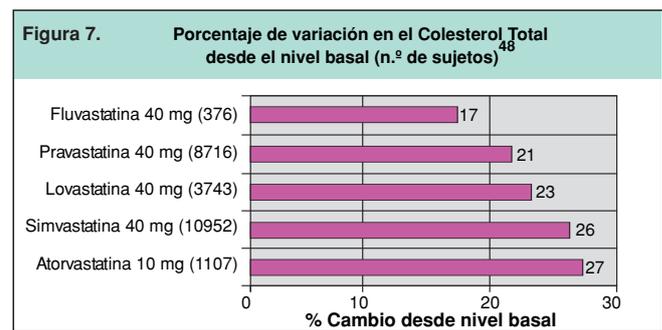
Una de las reacciones adversas de clase más graves acaecidas en este grupo de medicamentos son las miopatías, que incluyen las mialgias: dolor muscular con aumento de creatinfosfokinasa (CPK) entre 3-10 veces el límite superior, la miositis clínicamente importante con valores superiores a 10 y la rabdomiolisis con niveles de CPK por encima de 40 y cursa con lesión muscular que puede ocasionar fallo renal y muerte.

El riesgo de rabdomiolisis es mayor en pacientes con compromiso hepático, con insuficiencia renal, diabetes, hipotiroidismo y medicación concomitante como los fibratos³⁶. La frecuencia de este efecto adverso con atorvasta-

tina se ha estimado en 4,2 casos/100.000 pacientes año³⁷, pero indudablemente el caso más grave fue en el año 2001 con la cerivastatina en la que la FDA registró 31 muertes asociadas directamente al consumo de este medicamento.

Todas las miopatías son reversibles al interrumpir el tratamiento con la estatina³⁴ si bien, en el caso de la rabdomiolisis requiere un tratamiento de urgencia para evitar complicaciones³⁵. Finalmente, la tasa de rabdomiolisis aumenta con la asociación de estatina-fibratos, es mayor en pacientes mayores de 65 años y diabéticos y no disminuye con el tiempo de uso de estatinas o fibratos en monoterapia.

Otro de los principales problemas de seguridad de las estatinas es su hepatotoxicidad, ya que pueden producir una elevación de las transaminasas hepáticas de tres veces el valor normal, con una incidencia de 0,5%-2%⁴⁰. Esta elevación es dosis dependiente y suele aparecer al inicio del tratamiento. El estudio TNT encontró un aumento significativo en la elevación de las aminotransferasas en el grupo de la atorvastatina 80 mg/día frente a la atorvastatina 10 mg/día^{26,28,32} así como en el estudio CANON frente a la pravastatina a dosis estándar. Un reciente metanálisis de datos de seguridad de 49 ensayos clínicos en los que no se incluyó el TNT, mostraba que las dosis intensivas de atorvastatina eran tan seguras como las dosis convencionales tanto en la incidencia de efectos adversos serios y no serios³⁸.



Hay un incremento en el riesgo de efectos adversos cuando se combinan los fibratos y las estatinas³⁶ y con medicamentos cuya vía de metabolización es compartida con las estatinas y a través de citocromo P 450-3A4: ciclosporina, antibióticos macrólidos, medicación antifúngica e itraconazol. También aparece la hepatotoxicidad con mayor facilidad en aquellos pacientes en los que existen factores de riesgo predisponentes del tipo de insuficiencia renal, disfunción tiroidea... a todos ellos es conveniente la monitorización³².

La elevación de las transaminasas es minimizada empezando con la dosis más baja e incrementando cada 4 semanas hasta la dosis eficaz. Es adecuado llevar un control de estas enzimas antes y durante el tratamiento, si en el primer control (antes del inicio de tratamiento) se observa una elevación superior en tres veces al valor normal, el tratamiento está contraindicado, si esta elevación es durante el tratamiento se debe suspender el mismo³⁹.

De los ensayos clínicos también se pueden deducir otros efectos adversos, entre estos destacamos el incremento significativo del número de cánceres del estudio PROSPER, de cáncer de mama en el ensayo CARE, sin embargo, son necesarios estudios de seguimiento a largo plazo y estudios epidemiológicos para confirmar la seguridad de las estatinas respecto a la aparición de cáncer.

Otra reacción de interés es la aparición de impotencia en pacientes en tratamiento con estatinas, debido al amplio uso de este grupo de medicamentos y a la infranotificación que rodea esta reacción, podrían estar afectados un mayor número de pacientes de los detectados. La reacción parece ser reversible en la mayoría de los casos tras la retirada del tratamiento⁴⁶. También se han descrito sospechas de reacciones psiquiátricas (depresión, pérdida de memoria, confusión y reacciones de agresividad) asociadas a estatinas, la hipótesis que podría apoyar esta reacción sería la disminución del colesterol de la membrana de las células cerebrales⁵⁰. Finalmente, se recuerda la importancia de estar alerta y notificar todas las sospechas de reacciones adversas relacionadas.

CONCLUSIONES

1. En prevención primaria, los resultados obtenidos de los ensayos clínicos con estatinas, son de escasa relevancia clínica, este beneficio se ha observado en pacientes de riesgo alto o moderado, y mayoritariamente varones.
2. Dentro de las estatinas se considera de elección la simvastatina porque ha demostrado ampliamente su eficacia en prevención secundaria con beneficio en pacientes diabéticos y con potencia suficiente para ser utilizada en hipercolesterolemias severas, está más experimentada y presenta una excelente relación coste/beneficio.
3. La pravastatina presenta un menor potencial de interacciones, al no metabolizarse a través del citocromo P450, por lo que es una alternativa en pacientes en los que no se pueda emplear simvastatina por interacciones medicamentosas, como los pacientes anticoagulados.
4. Lovastatina presenta una potencia suficiente para considerarla de elección en hipercolesterolemia leve-moderada en prevención secundaria.
5. Atorvastatina es la estatina con mayor capacidad hipolipemiante a las dosis autorizadas, es de elección en hipercolesterolemias severas.
6. Ezetimiba no se pueda considerar como tratamiento de primera opción en la prevención primaria ni secundaria de episodios cardiovasculares, por la ausencia de datos sobre morbilidad y mortalidad, el desconocimiento de su perfil de seguridad y de su eficacia a medio y largo plazo. La ezetimiba es la alternativa en pacientes intolerantes o en los que esté contraindicado el uso de estatinas y en pacientes tratados con dosis altas de estatinas que no alcanzan los niveles de c-LDL deseados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siles Gutiérrez M., Goldalacena Tanco M., Ávila Muñoz L., Crespo Sánchez-Ezuarriaga B. Consumo de hipolipemiantes en España 1987-2000. Ministerio de Sanidad y Consumo. Rev.Esp. Salud Pública Nº2- Marzo-Abril 2001; 75:129-142
2. Estadísticas básicas de mortalidad en la Región de Murcia. Centro Regional de Estadística de Murcia y Servicio de Epidemiología.
3. Tuneu i Valls L, Fernández-Llimos Somoza F, Gastelurrutia Garralda MA. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico sobre Dislipemias. Editora Faus Dador MJ. ISBN: 84-600-9856-7

4. González Martínez A, Cornide I, Ferrer L, Panadero FJ. Revisión de Dislipemias. *Panorama Actual Med.* 2004; 28 (277): 913-1024
5. Florez J., Armijo J.A., Mediavilla A. *Farmacología humana.* 4ª edición Masson, S.A 2003; 55: 972-980.
6. Tunstall-Pedoe H. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-years results from 37 WHO MONICA project populations. *The Lancet* 1999;353:1547-57.
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al; Prevención primaria de los eventos coronarios agudos con lovastatina en varones y mujeres con concentraciones promedio de colesterol. Resultados del AFCAPS/ TexCAPS. *Jama* (ed. Esp.) 1998; 7:305-14.
8. Sphepherd J, Stuart MC, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevención de la cardiopatía coronaria con pravastatina en varones con hipercolesterolemia. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Eng J Med* 1995; 333: 1301-7(WOSCOPS)
9. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT): Major outcomes in moderate to high hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
10. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al ; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Timan GA, Neil HAW, Livingstone SJ et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-96.
12. Pignone M, Phillips C and Mulrow C. Use of lipid drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321:983-6.
13. *Bit de Navarra*, vol 15, nº 1 enero 2007.
14. Marrugat J, Solanas P, Dágostino R, Sullivan L, Ordovas J, Córdón F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev esp cardiol* 2003;56(3):253-61.
15. Selección de Medicamentos 02/05 de Asturias mayo 2005: Estatinas.
16. Herat Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol lowering with simvastatin on stroke and other vascular events in 20,536 with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-767.
17. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in the elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
18. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005-16.
19. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Ensayo aleatorio sobre la reducción del colesterol en 4.444 pacientes afectados de cardiopatía coronaria. *Lancet* (esp) 1994; 26: 159-166(4S)
20. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. Efecto de la pravastatina sobre los eventos coronarios después del infarto de miocardio en pacientes con concentraciones de colesterol de rango normal. The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9
21. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
22. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM et al. Aggressive Lipid-Lowering Therapy Compared with Angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341:70-6.
23. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285: 1711-8.
24. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical Outcomes in Managed-Care Patients with Coronary Heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. The ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-9.
25. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Baysannis EO et al. Treatment with atorvastatin to the National Coronary-heart disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Mewd Res Opin* 2002;18(4): 215-9.
26. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive vs moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *NEJM* 2004;350:1495-1504.
27. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
28. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al for de TNT investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *NEJM* 2005;352:1425-35.
29. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH et al. C-Reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *NEJM* 2005;352:20-8.
30. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olson AG, Tikkanen MJ, Olme I et al. *JAMA* 2005;294:2437-45.
31. Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, et al. *Lancet* 2001;357:577-581.
32. Peter P, Toth MD, PhD. New Insights in the treatment of Dyslipidemia: A focus on cardiovascular event reduction and the antiatherosclerotic effects of atorvastatin. *Current atherosclerosis reports* 2005;7:335-343.
33. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sáciela WJ, Tsai J et al. Statin therapy, LDL cholesterol, c-reactive protein, and coronary artery disease. *NEJM* 2005;352:29-38.
34. Artimage J. Current approaches to lipid-lowering treatment. *Prescriber* 2004;38-46
35. Sauret JM, Marinides G and Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002;65:907-12.
36. Tompson PD, Clarkson P, Karas RH, Statin associated Myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-1690.
37. Law M, Rudnick AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52-60C.
38. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14.236 patients. *Am J Cardiol* 2005, submitted.
39. Maíques Galán A, Franch Taix M y Fluixá Carrascosa C. Estatinas: eficacia, seguridad e indicaciones. *Inf Ter SNS* 2004;28:89-100.
40. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-merz CN, Gruñid SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
41. Ezetimibe a new cholesterol-lowering drug. *DTB* 2004; 42: 65-66
42. Ezetimibe. Informe preliminar del Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Reina Sofia. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía
43. Ficha técnica de Ezetrol, laboratorios Merck Sharp Dohme España, S.A.
44. Sonal Singh, and Yoon K. Loke. Statins and Pancreatitis. A Systematic Review of Observational Studies and Spontaneous Case Reports
45. Informe sobre atorvastatina adaptado al informe de evaluación estructurado del H.U. Virgen del Rocío 2004. Comisión de Farmacia y terapéutica. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío.
46. Carvajal A, Macías D, Sáiz M, Ortega S, Martín Arias L-H, Velasco A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montrastuc L: HMG CoA Reductase Inhibitors Monitoring Systems. *Drug Safety* 2006;29 (2): 143-149.
47. Packard CJ, Ford I, Robertson M, et al. *Circulation* 2005;112:3.058-65.
48. Cholesterol, and statins. *Bandolier extra. Evidence Based health care.* Abril 2004. www.ebandolier.com.
49. Lago Deibe F. Dislipemias. *Guías Clínicas* 2004; 4 (42).
50. Tatley M. y Svage R. Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe. *Drug Safety* 2007;30 (3): 195-201.

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M.ª José Peñalver Jara, M.ª de los Ángeles Brage Tuñón, Oscar Aguirre Martínez, Francisca Ternel Miñarro, Rebeca Gómez Torres, Pilar Jiménez de Zada.

Para cualquier consulta puede dirigirse al:

CENTRO DE INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Teléfono: 968 36 66 45/44- Fax: 968 36 59 40

e-mail: ciemps@lista.carm.es

Dirección: C/ Villaleal 1 bajo, 30.001 Murcia.

ISSN: 1234-5678

IMPRENTA REGIONAL- D.L.: MU-564-2006



Región de Murcia
Consejería de Sanidad
Servicio de Ordenación
y Atención Farmacéutica



Centro de Información
y Evaluación de Medicamentos
y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

