



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE

Cardiología

MONOGRAFÍAS

Volumen 1, Número 1, Octubre 2013

Control lipídico en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Limitaciones actuales y estrategias para superarlas

COORDINADOR

José R. González-Juanatey

MONOGRAFÍAS

© Copyright 2013 Sociedad Española de Cardiología

Edita la Sociedad Española de Cardiología
Edición y Administración: Elsevier España, S.L.
Travesera de Gracia, 17-21, 08021 Barcelona
Tel. 932 000 711

José Abascal, 45, planta 3ª, 28003 Madrid.
Tel. 914 021 212

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ELSEVIER ESPAÑA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Monografías con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Elsevier ni la Sociedad Española de Cardiología tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional.
Sección Ciencias de la Salud

Impreso en España.

Depósito legal: B. 23053-2013

ISSN: 2340-7352

Papel ecológico libre de cloro.

Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.

MONOGRAFÍAS

Volumen 1, Número 1, Octubre 2013

Control lipídico en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Limitaciones actuales y estrategias para superarlas

Coordinador: *José R. González-Juanatey*

Sumario

Introducción	1
<i>José R. González-Juanatey</i>	
Control lipídico en pacientes de alto riesgo cardiovascular en España. Situación actual, barreras y propuestas de mejora	3
<i>Fernando Otero-Raviña</i>	
De las recomendaciones de las guías a la práctica clínica: objetivos de control y estrategias hipolipemiantes	11
<i>Eduardo Alegría-Ezquerro, Eduardo Alegría-Barrero y Ana Alegría-Barrero</i>	
Coste-efectividad del tratamiento hipolipemiente. Consideraciones farmacoeconómicas para el día a día	18
<i>Adalberto Serrano Cumplido y Alberto Cordero Fort</i>	

Esta monografía ha sido patrocinada por AstraZeneca.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Aunque se espera que el material publicitario se atenga a las normas éticas (médicas), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni aval alguno de calidad o de valor de los productos ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante sobre él.

Introducción

José R. González-Juanatey

Servicio de Cardiología y UCC, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

En los 2 últimos años, con la publicación de las guías europeas sobre manejo de las dislipemias^{1,2} y sobre prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV)^{3,4}, se ha producido un avance muy importante en el abordaje de un problema tan serio como es la reducción de los valores lipídicos con el objetivo de disminuir la incidencia de ECV⁵. La actualización de dichas guías, tras una detallada revisión, ha sido excelentemente acogida en la comunidad científica y no hay duda de que en la práctica clínica hay un buen conocimiento de sus recomendaciones; sin embargo, también es evidente que su cumplimiento, en cuanto a consecución de los objetivos lipídicos, todavía tiene un amplio margen de mejora.

En este sentido, si las encuestas EUROASPIRE I, II y III⁶ habían evidenciado que, a pesar del incremento de hipolipemiantes, la mitad de los pacientes no conseguía el control recomendado de sus valores lipídicos, el estudio EUROASPIRE IV, presentado muy recientemente en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, ratifica que, aun cuando el 87% de los pacientes de muy alto riesgo sigue tratamiento hipolipemiante, solo el 15% alcanza los objetivos establecidos por las guías (< 70 mg/dl de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad), e incluso en España, que es el país con los mejores datos de Europa, este porcentaje no supera el 40%. Asimismo, un subanálisis del estudio CIBAR⁷, realizado por el Grupo Barbanza y comunicado también en el último congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, constató que el cumplimiento de las recomendaciones de las guías de práctica clínica representa un factor protector para mortalidad cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

En definitiva, no cabe duda de la necesidad de seguir insistiendo en el conocimiento y cumplimiento de las recomendaciones de las guías para conseguir el control lipídico y, por ende, una reducción en la morbilidad y mortalidad de los pacientes de alto riesgo cardiovascular. En esta monografía se hace un primer trabajo sobre la situación actual de dicho control en nuestro país, analizando las posibles barreras y posibilidades de mejora; posteriormente se desarrollan detalladamente los objetivos terapéuticos y las estrategias hipolipemiantes, tanto en lo referente a los estilos de vida como al tratamiento farmacológico, establecidos en las guías europeas y, por último, se trata un tema siempre de suma importancia a la hora de tomar decisiones en política sanitaria, pero todavía más en la coyuntura actual, como es el análisis de coste-efectividad para la elección de los tratamientos más adecuados en estos pacientes.

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

■ Bibliografía

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, 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;32:1769-818.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1168.e1-60.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, 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). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.

4. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:e1-66.
5. Wijeyesundera HC, Machado M, Farahati F, Wang X, Witteman W, Van der Velde G, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. *JAMA*. 2010;303:1841-7.
6. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929-40.
7. Vidal-Pérez R, Otero-Raviña F, Franco M, Rodríguez JM, Liñares R, Esteban R, et al. Determinants of cardiovascular mortality in a cohort of primary care patients with chronic ischemic heart disease. BARBANZA Ischemic Heart Disease (BARIHD) study. *Int J Cardiol*. 2013;167:442-50.

Control lipídico en pacientes de alto riesgo cardiovascular en España. Situación actual, barreras y propuestas de mejora

Fernando Otero-Raviña

Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria, Servizo Galego de Saúde, Santiago de Compostela, A Coruña, España

■ Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan la primera causa de muerte en el ámbito mundial y, entre ellas, la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular son los dos procesos que más muertes causan cada año¹. Lo mismo sucede en la Unión Europea² y en nuestro país, donde las ECV siguen constituyendo la primera causa de muerte, representando en el año 2011 el 30,5% de todos los fallecimientos³ y, de entre ellas, la cardiopatía isquémica, con 34.837 muertes, es la que más mortalidad causa (29,4%), por delante de las enfermedades cerebrovasculares (24,4%) y la insuficiencia cardíaca (14,4%) (fig. 1)⁴. En cualquier caso, la tendencia temporal de la mortalidad (tasa ajustada por edad) por ECV en su conjunto, así como por separado, en cuanto a cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardíaca, es descendente durante los últimos 40 años⁵ y, concretamente, desde el año 2000 se han reducido en casi un 5 y un 2%, respectivamente, los fallecimientos por ECV y por cardiopatía isquémica⁴.

Por otra parte, las ECV son la segunda causa de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD); concretamente en el año 2006 en España se perdieron 618.200 AVAD, de los que el 84% se ocasionó por muerte prematura (AVP) y el 16% restante por discapacidad, representando en total el 12,3% de todos los AVAD y el 24,4% de todos los AVP en nuestro país. Entre las ECV, la cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares son las que conllevan mayor carga de enfermedad, con el 4,5 y el 2,9%, respectivamente, de todos los AVAD, lo que supone, asimismo, ser, respectivamente, la tercera y sexta causas de pérdida de AVAD y la primera y segunda causas de mortalidad entre todas las entidades individuales⁶.

En este sentido, a pesar de que en España las altas hospitalarias se reducen anualmente durante la última década, todo lo contrario ocurre con los ingresos motivados por enfermedades del aparato circulatorio, que aumentan ininterrumpidamente desde 1975⁵, causando en 2011 más de 600.000 ingresos, así como el mayor número de estancias hospitalarias (15%)⁷. Este importante incremento, tanto en casos totales como nuevos, se sustenta en el aumento de las tasas de morbilidad por cardiopatía isquémica, por enfermedad cerebrovascular y por el resto de ECV^{5,7}, y las causas de esta evolución pueden ser varias, como el gran desarrollo experimentado en las últimas décadas en lo que respecta a nuevas técnicas diagnósticas y a procedimientos terapéuticos, lo cual contribuye a mejorar notablemente la supervivencia y, con ello, los reingresos, así como las intervenciones de prevención cardiovascular, tanto primaria como secundaria^{8,9}.

■ Riesgo cardiovascular

La prevención comprende una serie de acciones coordinadas, dirigidas a eliminar o minimizar el impacto de las ECV y la discapacidad que lleva asociadas, basándose en la epidemiología cardiovascular y en la medicina basada en la evidencia¹⁰. Aunque debería comenzar en el embarazo

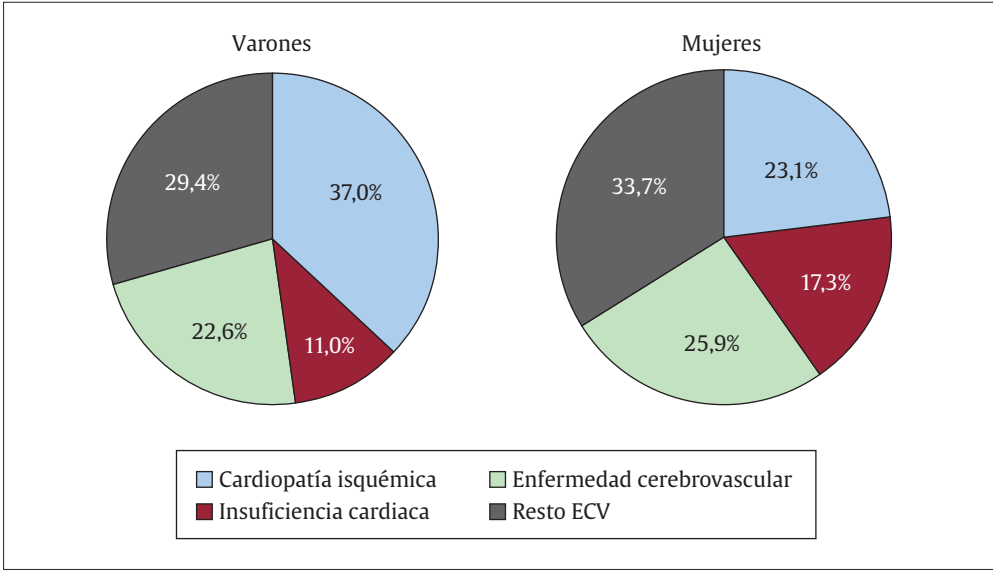


Figura 1 Mortalidad proporcional por enfermedades cardiovasculares (ECV) en el año 2011 en varones y mujeres⁴.

y mantenerse durante toda la vida, en la práctica, la prevención se dirige a personas con ECV ya establecida (prevención secundaria) o a personas con varios factores de riesgo y, por tanto, elevada probabilidad de sufrir un primer episodio (prevención primaria); sin embargo, debido a la progresión del proceso aterosclerótico, conocido como *continuum cardiovascular*, en la prevención de la ECV se deben considerar dos estrategias: la poblacional y la de alto riesgo¹¹, basándose esta última en la identificación de sujetos que ya padecen la enfermedad y sus familiares, para controlar los factores que aumentan el riesgo^{11,12}.

En consecuencia, es esencial la identificación del paciente de alto riesgo; para ello se han elaborado distintas escalas de valoración global del riesgo: la primera fue la de Framingham¹³, posteriormente desarrollada, aunque tenía la limitación de la sobrestimación del riesgo en algunos países, por lo que se generaron escalas validadas específicamente para poblaciones concretas, como la europea (SCORE)¹⁴ o la española (REGICOR)¹⁵.

Las guías publicadas en 2001 por el U.S. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATPIII)¹⁶, en su actualización de 2004¹⁷ establecen cuatro categorías de riesgo: muy alto, cuando el paciente tiene enfermedad arterial coronaria conocida o equivalente de riesgo (aterosclerosis no coronaria o diabetes mellitus [DM]) y/o factores de riesgo que representan una estimación superior al 20% a los 10 años, según la escala de Framingham¹³; moderadamente elevado, cuando tiene dos o más factores de riesgo, con un riesgo a los 10 años de entre el 10 y el 20%; moderado, con dos o más factores y estimación de riesgo < 10%, y bajo, cuando tiene uno o ningún factor de riesgo, con riesgo < 10%.

Por su parte, la Sociedad Europea de Cardiología, en la última actualización de las guías sobre prevención de la ECV¹⁸ y sobre manejo de las dislipemias¹⁹, sigue aconsejando la utilización de la escala SCORE, que estima el riesgo a 10 años de un primer episodio aterosclerótico mortal, incorporando una tabla con ajuste del riesgo teniendo en cuenta el valor del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), y propone considerar como de riesgo bajo a los individuos con SCORE < 1%, y moderado si está entre el 1 y el 5%; cuando el riesgo esté entre el 5 y el 10% o tenga algún factor individual de riesgo muy elevado, como la dislipemia familiar o la hipertensión.

sión grave, o DM sin otros factores de riesgo o enfermedad renal crónica moderada, se considerará de alto riesgo, y será de muy alto riesgo cuando el SCORE supere el 10% o bien sean pacientes con ECV documentada, con DM con algún factor de riesgo o con lesión de órgano diana, o con enfermedad renal crónica (tabla 1).

■ Dislipemia y enfermedad cardiovascular

El estudio INTERHEART²⁰ concluyó que la dislipemia es el factor que más contribuye de forma global al riesgo cardiovascular; asimismo, el estudio MONICA⁹ evidenció que, del 44% del descenso de la mortalidad atribuido a la modificación de factores de riesgo, el 24% se debía a la reducción del colesterol sérico, y en España, Flores-Mateo et al⁸ concluyeron que un 31% del descenso de la mortalidad se debía a los cambios en el colesterol total.

Aunque parece evidente que a efectos pronósticos la elevación del colesterol total y del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) son las dislipemias que se correlacionan más directamente con el riesgo de sufrir cardiopatía isquémica²⁰ y con la incidencia de complicaciones cardiovasculares, siendo la concentración sérica de cLDL el objetivo de control de la hipercolesterolemia^{16,17}, no es menos cierto que se han observado complicaciones cardiovasculares a pesar del control intensivo de dichos factores de riesgo, lo que se conoce como riesgo residual lipídico y se concreta en valores bajos de cHDL y/o elevados de triglicéridos^{16,21}; de hecho, las guías europeas de hipertensión tienen en cuenta, para la estratificación del riesgo, no solo los valores de colesterol total, sino también los de cHDL, cLDL y triglicéridos²².

■ Objetivos de control lipídico

Hasta que se publicaron en 2011 las guías europeas sobre manejo de las dislipemias¹⁹, su control y tratamiento se basaba en las guías del NCEP-ATP^{16,17} y en las directrices de la American Heart Association/American College of Cardiology²³; sin embargo, en los 2 últimos años las guías europeas han sido asumidas por la mayoría de las sociedades científicas y han superado en penetración a las americanas.

En este sentido, basándose en los resultados de ensayos clínicos²⁴, el principal objetivo en el manejo de las dislipemias sigue siendo el control del cLDL, estableciendo para los pacientes de riesgo alto un objetivo < 100 mg/dl, y para los de riesgo muy alto, < 70 mg/dl o, en caso de gran dificultad para alcanzarlo, una reducción de, al menos, el 50% de los valores basales. Aunque la apolipoproteína

Tabla 1 Niveles de riesgo cardiovascular total¹⁸

Riesgo muy alto	ECV documentada DM-1 o DM-2 con uno o más factores de riesgo cardiovascular o lesión de órganos diana Pacientes con ERC grave (TFG < 30 ml/min) Estimación SCORE ≥ 10%
Riesgo alto	Factores de riesgo muy elevados (dislipemia familiar, HTA grave) DM-1 o DM-2 sin factores de riesgo cardiovascular ni lesión de órganos diana ERC moderada (TFG 30-59 ml/min) Estimación SCORE 5-10%
Riesgo moderado	Estimación SCORE 1-5%
Riesgo bajo	Estimación SCORE < 1%

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; TFG: tasa de filtrado glomerular.

B es un indicador de riesgo comparable al cLDL, su determinación no se realiza habitualmente en todos los laboratorios, pero si se hace, el objetivo de control será < 100 y < 80 mg/dl para los pacientes de alto y muy alto riesgo, respectivamente, y si los triglicéridos están muy elevados y se utiliza el colesterol no unido a HDL, los objetivos serán < 130 y < 100 mg/dl, respectivamente¹⁹ (tabla 2).

Por otra parte, aunque el cHDL es un factor independiente de riesgo, de momento no se han determinado objetivos específicos para cHDL o triglicéridos en ensayos clínicos, por lo que se consideran objetivos secundarios conseguir valores de cHDL > 40 mg/dl en varones y 45 mg/dl en mujeres, así como < 150 mg/dl para los triglicéridos¹⁸.

■ Situación actual del control lipídico en España

En los últimos 25 años se han publicado numerosos informes que pretenden establecer la prevalencia de dislipemia en España. En un estudio realizado en 1989 para el conjunto de la población española²⁵ se observó que el 18% de los sujetos entre 35 y 64 años tenían unos valores de colesterol total > 250 mg/dl, siendo > 200 mg/dl en el 58%. Posteriormente, en un metanálisis de 48 trabajos realizados entre 1990 y 2003²⁶, el porcentaje de españoles con colesterol total > 250 mg/dl alcanzaba el 23%. En el estudio ERICE²⁷, que analizó la prevalencia de factores de riesgo revisando datos de 8 estudios epidemiológicos realizados entre 1992 y 2001 en población mayor de 20 años, el 19% de los varones y el 21% de las mujeres tenían un colesterol total > 250 mg/dl, mientras que en el estudio DARIOS²⁸, realizado con la misma metodología, sobre 11 estudios desarrollados en la primera década del siglo XXI con sujetos entre 35 y 74 años, se constató que la dislipemia con colesterol total > 250 mg/dl superaba el 40%. Por su parte, en el estudio ENRICA²⁹, realizado en individuos mayores de 18 años en el ámbito nacional entre 2008 y 2010, el 22% de la población tenía un colesterol total > 240 mg/dl.

En definitiva, aunque parece que la prevalencia de la dislipemia aumenta en los últimos años⁵, los distintos estudios que se comparan, a pesar de que tienen metodologías semejantes, son heterogéneos, con sujetos de distintas edades y no analizan siempre el mismo umbral de colesterol, por lo que tampoco es evidente una sustancial variación en las dos últimas décadas.

Por lo que se refiere a los pacientes de riesgo, varios estudios realizados en los últimos años del siglo XX, en pacientes con cardiopatía isquémica crónica seguidos en atención primaria³⁰⁻³², informaban de controles muy limitados del cLDL, solo entre el 5 y el 10% lo tenían < 100 mg/dl, mientras que entre el 20 y el 30% lo tenían < 130 mg/dl, y más del 80% de los pacientes tenía algún parámetro lipídico fuera de control. En la misma época, el estudio EMOSCOL³³ incluía 4.400 pacientes con cardiopatía isquémica crónica que no cumplían objetivos de control lipídico, y tras 6 meses de seguimiento constataba que solo el 34 y el 45% tenían el colesterol total y el cLDL < 200 y 130 mg/dl, respectivamente. En el año 1998, un registro multicéntrico nacional³⁴ estudió a más 3.000 pacientes que ingresaban por infarto de miocardio, y observó que el 74% estaba

Tabla 2 Objetivos de control lipídico. Guías europeas¹⁹

	cLDL	c-no-HDL	Apo B
Riesgo muy alto	< 70 mg/dl o reducción 50% basal	< 100 mg/dl	< 80 mg/dl
Riesgo alto	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl	< 100 mg/dl
Riesgo moderado	< 115 mg/dl	< 145 mg/dl	

Apo: apolipoproteína; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad.

diagnosticado de dislipemia y que el 88 y el 58% tenían el cLDL > 100 y de 130 mg/dl, respectivamente; a pesar de todo, solo al 34% se le prescribían hipolipemiantes al alta.

En el primero de los estudios del Grupo Barbanza³⁵, en el año 2000, el 36% de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica tenía valores de colesterol total < 200 mg/dl, y el 40% tenía menos de 130 mg/dl de cLDL. En otro registro del mismo grupo, del año 2002 y con 1.400 pacientes diabéticos³⁶, de los que más de la mitad tenía antecedentes de alguna enfermedad cardiovascular o lesión de órgano diana, el 15% tenía menos de 100 mg/dl de cLDL, porcentaje que alcanzaba el 25% en los pacientes que también tenían antecedentes de cardiopatía isquémica, en los cuales la prescripción de estatinas era del 67%. El mismo porcentaje de tratamiento hipolipemiante lo tenían los pacientes del estudio PRESEAP³⁷, con cardiopatía isquémica, ictus o arteriopatía periférica, consiguiendo en el 40% de los casos bajar de 100 mg/dl el cLDL, porcentaje que llegaba al 49% en los que estaban tratados. En otras series del Grupo Barbanza, de fibrilación auricular³⁸ e ictus³⁹, el porcentaje de pacientes con cLDL < 100 mg/dl fue, respectivamente, del 32 y el 33%.

En los últimos años, ya se evidencian mejores niveles de tratamiento y de control lipídico en pacientes con cardiopatía isquémica estable; así, en el estudio TRECE⁴⁰, con un 68% de prescripción de estatinas, el 43% de los pacientes tenía el cLDL < 100 mg/dl; en el registro CARDIOCARE⁴¹, el 93% de los pacientes tomaba estatinas y el cLDL estaba por debajo de 100 y de 80 mg/dl en el 50 y el 23% de los pacientes, respectivamente. Asimismo, en el estudio CIBAR⁴², el 92% de los 1.108 pacientes incluidos tomaba hipolipemiantes y más de la mitad, concretamente el 52%, tenía el colesterol total < 175 mg/dl; además, había control del cLDL (< 100 mg/dl), cHDL (> 40/45 mg/dl) y triglicéridos (< 150 mg/dl) en el 41, 64 y 78%, respectivamente.

Al margen de los numerosos estudios transversales, hay un interesante estudio longitudinal que analizó a lo largo de 3 años la prescripción de hipolipemiantes y su relación con la consecución de objetivos. Inicialmente estaban tratados con estatinas el 90% de los pacientes y, pese a que se redujo el cLDL un 26%, solo el 26% alcanzó los objetivos, el 13% con el tratamiento inicial y otro 13% tras cambios en él; además, ese porcentaje solo fue del 20% en pacientes de alto riesgo⁴³.

Más recientemente, el estudio DYSIS en España⁴⁴, realizado con 3.600 pacientes tratados con estatinas, evidenció que el 79% de los de alto riesgo mantenía alterado algún parámetro lipídico, cumpliendo objetivos de colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos solo en el 34, 39, 74 y 62%, respectivamente. Y en el estudio ICP-Bypass⁴⁵, con 2.300 pacientes estables, pero con antecedentes de cardiopatía isquémica sometidos a revascularización coronaria, se observó que, aunque el 94% era tratado con estatinas, solo el 25% cumplía objetivos lipídicos; el 55% tenía el cLDL < 100 mg/dl, pero únicamente en el 20% bajaba de 70 mg/dl, y en el 30% de los pacientes, aunque el cLDL era < 100 mg/dl, no estaban controlados el cHDL ni los triglicéridos, lo que constituye el riesgo residual lipídico²¹, que también ha de ser abordado.

■ Barreras y propuestas de mejora

En cualquier caso, es evidente la dificultad que entraña incorporar los resultados de los ensayos clínicos a la práctica clínica diaria, ya que los beneficios observados en ellos se refieren a una población muy concreta, con estrictos criterios de inclusión y exclusión, y no siempre se pueden aplicar a todos los pacientes de riesgo. Quizás por ello, aunque en el *mundo real* parece existir un buen conocimiento de las guías de práctica clínica, el cumplimiento de estas en cuanto a consecución de los objetivos de control lipídico todavía tiene un importante margen de mejora.

En este sentido, las estatinas son fármacos de obligada administración en prevención secundaria^{18,19} y hay numerosos registros que constatan un incremento exponencial en su prescripción en las 2 últimas décadas^{34,36,37,40-43,45-47}, incremento que, evidentemente, no es paralelo al de la consecución de objetivos. Por tanto, hay que pensar que esto se debe a dos motivos: la falta de adherencia terapéutica por parte del paciente –de hecho un tercio de los mismos interrumpe el tratamiento durante el primer año⁴⁸– y la inercia terapéutica, entendida como la ausencia de modificación del tratamiento cuando no se alcanzan los objetivos, a pesar de disponer de alternativas terapéuticas⁴⁹.

Para la mala adherencia hay que buscar una causa multifactorial, con responsabilidad compartida por el propio paciente, que quizás tiene una falta de motivación debido, fundamentalmente, al carácter crónico y asintomático de la enfermedad; por el médico, que quizás no tenga un buen conocimiento de las guías de práctica clínica y que, posiblemente, no mantenga una relación óptima con el paciente, de modo que no le transmite los conocimientos precisos sobre la enfermedad y la percepción de riesgos, y por el sistema de salud, que no permite que el médico pueda utilizar todo el tiempo necesario para educar y motivar al paciente, además de establecer un coste de los fármacos, que en determinadas situaciones puede retrasar su adquisición.

En consecuencia, las guías recomiendan establecer regímenes medicamentosos individualizados, adecuados al estilo de vida del paciente, reducir en lo posible el número de dosis y buscar las alternativas terapéuticas más económicas; implementar programas formales de prevención, implicando al paciente, dialogando y dándole instrucciones escritas y verbales; favorecer programas de educación para la salud en el ámbito hospitalario y programas de autoayuda^{18,19,50}. En este sentido, el proyecto EUROACTION⁴⁸, coordinado por enfermeras, en pacientes coronarios de alto riesgo y sus familiares, en 1 año constató una significativa mejoría en el control de los factores de riesgo, sin diferencias en la cantidad de fármacos. Y también hay evidencias de la gran utilidad de los programas de integración entre atención primaria y especializada, como el estudio de Falces et al⁵¹, en el que se observó que los pacientes con cardiopatía isquémica incluidos en el grupo de atención integrada mejoraban el control lipídico, en relación con los del grupo de atención convencional, o la experiencia del Grupo Barbanza, como colectivo de médicos de atención primaria coordinados con cardiólogos y motivados en el estudio de las enfermedades cardiovasculares, que en el estudio GALICAP demostraron que los pacientes de su área presentaban un menor riesgo de ingreso o muerte cardiovascular⁵².

Por lo que respecta a la inercia terapéutica, sus causas se pueden buscar en que los médicos sobrestiman su adherencia a las recomendaciones de las guías, tienen una falsa impresión de buen control, así como percepción de poca adherencia por parte del paciente y una deficiente organización⁵³. En el estudio INERCIA se incluyeron 1.450 pacientes con cardiopatía isquémica y tratamiento con estatinas, y se observó que solo el 24% cumplía los objetivos de cLDL y que en el 43% de las visitas se produjo inercia terapéutica, considerada alta en el 30% y muy alta en el 29%, lo que resultó especialmente preocupante, porque el 83% de los médicos reconocía que la dislipemia estaba infratratada, alegando como causas la sobrecarga asistencial (62%), el desconocimiento de las guías (39%), el temor a efectos secundarios (22%) o aspectos organizativos (21%). Además se vio que la asistencia a congresos se correlacionaba con menor inercia, mientras que sucedía lo contrario con la asistencia a sesiones de formación local, lo que se puede interpretar como que los médicos con más experiencia y formación en congresos acuden menos a la formación interna, y es destacable que menos de la mitad reconoce comunicación y coordinación con atención primaria⁴⁹. Todo esto nos debe reafirmar en la necesidad de mantener programas de formación médica continuada, pero, sobre todo, implementar actuaciones desde el sistema, como pueden ser recordatorios desde la propia historia clínica electrónica, incluir a los pacientes en protocolos de enfermería y, fundamentalmente, insistir en el modelo organizativo integrado de atención primaria y especializada.

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

■ Bibliografía

1. World Health Statistics 2013. Geneva: WHO; 2013.
2. European Commission. European social statistics-2013 edition. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2013.
3. Instituto Nacional de Estadística. Anuario estadístico de España 2013. Disponible en: <http://www.ine.es/>

4. Instituto Nacional de Estadística. España en cifras 2013. Disponible en: <http://www.ine.es/>
5. Villar F, Banegas JR, De Mata Donado J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2007.
6. Catalá López F, Álvarez Martín E, Génova Maleras R, Morant Ginestar C. Relación en España entre la investigación sanitaria financiada por el Sistema Nacional de Salud y la carga de enfermedad de la comunidad. *Rev Esp Salud Pública*. 2009;83:137-51.
7. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2011. Disponible en: <http://www.ine.es/>
8. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:988-96.
9. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-98.
10. Last JM. A dictionary of epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
11. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 1985;14:32-8.
12. Prevention of coronary heart disease. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 678. Geneva: WHO; 1992.
13. Truett J, Cornfield J, Kannel WB. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis*. 1967;20:511-24.
14. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
15. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino 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;56:253-61.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
18. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). Quinto grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (constituido por representantes de nueve sociedades y expertos invitados). Desarrollada con la contribución especial de la Sociedad Europea de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:e1-e66.
19. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS). Desarrolladas con la colaboración especial de la Asociación Europea para la Prevención y Rehabilitación Cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1168.e1-e60.
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
21. Fruchart JC, Sacks F, Herman MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102 Suppl:1K-34K.
22. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
23. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
24. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-7.
25. Banegas Banegas JR, Villar Alvarez F, Pérez de Andrés C, Jiménez García-Pascual R, Gil López E, Muñoz García J, et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev Sanid Hig Publica (Madr)*. 1993;67:419-45.
26. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
27. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1030-40.
28. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década de siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295-304.
29. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551-8.

30. Grupo de Investigación del estudio ELIPSE. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en la provincia de Ciudad Real. Efectividad de la terapéutica hipolipemiente en atención primaria. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:321-5.
31. Martínez Hernández AA, Aguilar Leñero MJ, Rabadán Mengíbar M, Hernansanz Iglesias J, González Ramos J, Marín Obáñez A. Prevención secundaria de cardiopatía isquémica a nivel lipídico en atención primaria Aragón. Estudio PRECIAR I. *Rev Esp Salud Pública*. 2001;75:143-50.
32. Grupo PRESENCIAP. Estudio de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en la atención primaria (PRESENCIAP). *Aten Primaria*. 2001;27:29-32.
33. Brotons C, Maiques A, Mostaza J, Pintó X, Vilaseca J; Estudio EMOSCOL. Control lipídico en prevención secundaria: estudio multicéntrico, observacional en atención primaria. *Aten Primaria*. 2004;34:81-8.
34. De Velasco JA, Llargués E, Fitó R, Sala J, Del Río A, De los Arcos E, et al. Prevalencia de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico al alta hospitalaria en el paciente coronario. Resultados de un registro multicéntrico nacional (Programa 3C). *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:159-68.
35. Grupo Barbanza para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares. Características de los pacientes con cardiopatías en un área sanitaria de la provincia de A Coruña. Estudio Barbanza 2000. *Rev Clin Esp*. 2003;203:570-6.
36. González-Juanatey JR, Grigorian-Shamagian L, Juiz-Crespo MA, Sánchez-Loureiro M, Rodríguez-Moldes E, Dopico-Pita J, et al; Grupo Barbanza. Impacto pronóstico de la localización de la enfermedad aterosclerosa previa en pacientes diabéticos. Estudio Barbanza-Diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1168-77.
37. Orozco-Beltrán D, Brotons C, Moral I, Soriano N, Del Valle MA, Rodríguez AI, et al; investigadores del estudio PREseAP. Determinantes del control de la presión arterial y los lípidos en pacientes con enfermedad cardiovascular (estudio PREseAP). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:317-21.
38. García-Castelo A, García-Seara J, Otero-Raviña F, Lado M, Vizcaya A, Vidal JM, et al; Barbanza Group Investigators. Prognostic impact of atrial fibrillation progression in a community study: AFBAR Study (Atrial Fibrillation in the Barbanza Area Study). *Int J Cardiol*. 2011;153:68-73.
39. Vidal-Pérez R, Otero-Raviña F, Domínguez-López J, Fabeiro-Romero D, Gómez-Vázquez JL, De Blas-Abad P, et al. Características clínicas y pronóstico de pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica (estudio ICBAR). *Rev Neurol*. 2011;53:449-56.
40. Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazón P, Aznar J, Bueno H. Control de los factores de riesgo y tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica: registro TRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:807-11.
41. Mazón-Ramos P. Riesgo cardiovascular en el siglo XXI. Cómo detectarlo en prevención primaria. Cómo controlarlo en prevención secundaria. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65 Supl 2:3-9.
42. Vidal-Pérez R, Otero-Raviña F, Franco M, Rodríguez-García JM, Liñares-Stolle R, Esteban-Álvarez R, et al. Determinants of cardiovascular mortality in a cohort of primary care patients with chronic ischemic heart disease. BARBANZA Ischemic Heart Disease (BARIHD) study. *Int J Cardiol*. 2013;167:442-50.
43. García-Ruiz FJ, Marín-Ibáñez A, Pérez-Jiménez F, Pintó X, Nocea G, Ahumada C, et al; REALITY Study Group. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain. The REALITY Study. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 Suppl 3:1-12.
44. González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guíjarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:286-94.
45. González-Juanatey JR, Cordero A, Vitale GC, González-Timón B, Mazón P, Bertomeu V. Magnitud y características del riesgo residual lipídico en pacientes con antecedentes de revascularización coronaria: estudio ICP-Bypass. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:862-8.
46. De Velasco JA, Cosín J, López Sendón JL, De Teresa E, De Oya M, Carrasco JI, et al. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50:406-15.
47. Kotseva K, Wood D, De Backer D, Pyörälä K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929-40.
48. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, et al. Nurse coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1999-2012.
49. Lázaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA. Inercia terapéutica en el manejo extrahospitalario de la dislipemia en pacientes con cardiopatía isquémica. Estudio Inercia. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1428-37.
50. Fuster V. Un problema alarmante en prevención secundaria: bajo cumplimiento (estilo de vida) y baja adherencia (farmacológica). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65 Supl 2:10-6.
51. Falces C, Andrea R, Heras M, Vehi H, Sorribes M, Sanchis L, et al. Integración entre cardiología y atención primaria: impacto sobre la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:564-71.
52. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, et al. Morbidity and mortality among heart failure patients in Galicia, N.W. Spain: the GALICAP Study. *Int J Cardiol*. 2009;136:56-63.
53. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135:825-34.

De las recomendaciones de las guías a la práctica clínica: objetivos de control y estrategias hipolipemiantes

Eduardo Alegría-Ezquerro^{a,*}, Eduardo Alegría-Barrero^b y Ana Alegría-Barrero^c

^aServicio de Cardiología, Policlínica Gipuzkoa, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^bServicio de Cardiología, Hospital de Torrejón de Ardoz, Torrejón de Ardoz, Madrid, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Madrid Montepríncipe, Madrid, España

■ Introducción

De sobra conocida es la importancia de las alteraciones del metabolismo de los lípidos —y más en concreto del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)— en la génesis y evolución de la enfermedad aterotrombótica¹. Igualmente es bien sabido que el tratamiento de las dislipemias (con estatinas en particular) ha demostrado ampliamente efectos muy favorables sobre los desenlaces cardiovasculares (CV) primarios y recidivantes²⁻⁴. La prevalencia de hipercolesterolemia en la población española es alta (v. capítulo anterior) y el esfuerzo terapéutico para controlarla, en concreto la prescripción de estatinas, ha aumentado significativamente. Pese a ello sigue habiendo un amplio margen de mejora en lo tocante a la consecución de los objetivos señalados por las guías, tanto en la prevención primaria como, sobre todo, en la secundaria, en la que el riesgo es mayor y el objetivo más estricto y, por tanto, el control correcto es más difícil.

Para ello disponemos de diversas guías de práctica clínica. La más reciente hasta el momento y más ajustada a nuestro entorno es la “Guía para el manejo de las dislipemias” elaborada por un grupo interdisciplinar de expertos (cardiólogos clínicos, internistas, endocrinólogos, investigadores sobre lípidos, epidemiólogos) seleccionados por la Sociedad Europea de Cardiología y la European Atherosclerosis Society, y publicada en julio de 2011⁵. En diciembre del mismo año apareció en *Revista Española de Cardiología* la versión en español con un comentario anexo^{6,7}. Esta guía ha supuesto un notable avance en el abordaje de un problema con tanta trascendencia clínica y pronóstica como las dislipemias, cuyo tratamiento hasta ahora se había venido fundamentando en las directrices publicadas por el National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults en 2001 (resumen) y 2002 (texto completo)⁸, con una actualización de 2004⁹.

Como era de esperar, la guía europea actualizada tras la revisión a fondo de los datos científicos acumulados en este tiempo ha superado a la estadounidense, y ha sido adoptada con notable entusiasmo por los facultativos de atención primaria y los especialistas. El presente artículo pretende contribuir a la aplicación de dicha guía y se refiere a dos aspectos de indudable interés práctico: los objetivos de control y los tratamientos para conseguirlos.

■ Objetivos terapéuticos

■ Riesgo cardiovascular global

Casi todas las guías sobre prevención de las enfermedades CV en la práctica clínica recomiendan ajustar la intensidad de las intervenciones preventivas al nivel de riesgo. La guía europea, en esta línea, otorga gran relevancia al cálculo del riesgo CV total individual como base de la decisión sobre si iniciar o no tratamiento preventivo y sobre la índole e intensidad de este. El método

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: e.alegría.cardiologia@gmail.com (E. Alegría-Ezquerro).

aconsejado para ello es el baremo SCORE, que cuantifica el riesgo de fallecer por una causa CV en los siguientes 10 años en función de la presencia y grado de diversos parámetros de riesgo tradicionales. Se consideran cuatro categorías de riesgo: muy alto (enfermedad CV establecida clínicamente o por técnicas de imagen, diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1 con afectación orgánica, disfunción renal moderada o grave o riesgo SCORE calculado $\geq 10\%$); alto (algún factor individual muy patológico o riesgo SCORE calculado entre el 5 y el 10%); moderado o intermedio (riesgo SCORE del 1 al 5%), y bajo (riesgo SCORE $< 1\%$)⁵.

■ El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad como diana principal

Los objetivos de tratamiento de las dislipemias se han desarrollado a partir de una abundante colección de datos científicos²⁻⁴. En casi todos los ensayos realizados sobre terapias hipolipemiantes se ha utilizado como variable de eficacia principal el cLDL, al ser la fracción lipídica de la que se dispone de más datos epidemiológicos, patológicos y terapéuticos. De ahí que en las guías europeas se ratifique como diana lipídica primordial en la prevención de las complicaciones aterotrombóticas CV al cLDL⁵.

Se ha calculado que por cada reducción del cLDL de 1,0 mmol/l (~ 40 mg/dl), la morbimortalidad CV se reduce en un 22% y que disminuciones absolutas del cLDL hasta $< 1,8$ mmol/l (~ 70 mg/dl) o relativas del 50% consiguen los máximos efectos preventivos sobre las complicaciones CV⁴. En la mayoría de los pacientes dichas reducciones pueden lograrse con una estatina. Por tanto, para los pacientes del grupo de riesgo CV muy alto queda definido, con rotundidad, como objetivo primordial del tratamiento conseguir cifras de cLDL $< 1,8$ mmol/l (~ 70 mg/dl) o reducirlas al menos un 50% sobre las basales. Los objetivos para personas con riesgo alto se extrapolan de varios ensayos clínicos, considerando en ellos como cifra objetivo de cLDL $< 2,5$ mmol/l (~ 100 mg/dl). Para los pacientes con riesgo moderado se señala como objetivo de tratamiento el valor de cLDL < 3 mmol/l (~ 115 mg/dl). La carencia de datos fiables impide sentar un objetivo concreto para el grupo de riesgo bajo⁵. No se diferencian, como en otras guías, los valores umbral para iniciar tratamiento (no farmacológico o con fármacos) de los objetivos recomendables ni se distinguen objetivos obligados u opcionales.

■ Objetivos secundarios

Al colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (c-no-HDL) o a la cuantificación de las apolipoproteínas (apo) B se les otorga la consideración de objetivos terapéuticos secundarios al no disponerse de ensayos clínicos específicamente diseñados con el fin de disminuir estas dianas. Igual consideración de objetivos secundarios y por la misma razón tienen los triglicéridos, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) o la denominada tríada lipídica aterógena (en la que el aumento de los remanentes de lipoproteínas de densidad muy baja eleva moderadamente las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y cLDL, y disminuye el cHDL)⁵. Todas estas fracciones pueden tomarse en consideración como dianas terapéuticas en algunos casos, como la diabetes, el síndrome metabólico o ciertas dislipemias combinadas.

Las apo B se han analizado conjuntamente con el cLDL en diversos estudios. Parece que ambos valores pueden usarse indistintamente; con las apo B hay menos errores analíticos que con el cálculo del cLDL, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia. Sin embargo, no todos los centros ni todos los países están en condiciones de analizar las apo B; por ello se recomienda que quienes estén acostumbrados a basar sus tratamientos en este parámetro lo sigan haciendo, pero los que no, deben seguir considerando al cLDL como la diana principal. Los objetivos para las apo B en individuos de riesgo CV total muy alto o alto son < 80 y < 100 mg/dl, respectivamente. Los objetivos específicos para el c-no-HDL son 0,8 mmol/l (~ 30 mg/dl) más altos que los correspondientes al cLDL para cada estrato de riesgo. Esta cifra corresponde al colesterol contenido en 1,7 mmol/l (~ 150 mg/dl) de triglicéridos, que es el límite superior recomendado tradicional-

mente (sin muchos datos). No se ha demostrado el rendimiento clínico de ulteriores ajustes del tratamiento hipolipemiante para uno o más de los objetivos secundarios en pacientes con riesgo CV muy alto una vez alcanzado el objetivo de cLDL.

No se dispone de objetivos validados para el cHDL ni para los triglicéridos. En estudios epidemiológicos se ha observado asociación entre concentraciones bajas de cHDL y pronóstico y en algunos ensayos clínicos su aumento consigue regresión de la aterosclerosis¹⁰. Sin embargo, la ineficacia sobre las variables evolutivas CV de varios fármacos que elevan marcadamente el cHDL en algunos ensayos recientes ha enfriado el interés sobre esta diana¹¹.

La lipoproteína(a) se considera un parámetro lipídico que hay que analizar solo en personas con vasculopatía prematura o antecedentes familiares. Su utilidad es más académica que real, pues apenas hay posibilidades de reducir sus valores (quizá la niacina, aunque no hay datos).

La guía europea no recomienda la proteína C reactiva (PCR) como objetivo específico en prevención secundaria, si bien deja abierta la posibilidad de aplicar el criterio clínico ayudado por este parámetro a la hora de decidir la indicación de estatinas en prevención primaria en pacientes de riesgo intermedio. Esta recomendación se fundamenta en análisis secundarios de ensayos en prevención secundaria¹² y del estudio JUPITER en prevención primaria¹³, que pusieron de manifiesto que los pacientes que alcanzaban cifras < 2,0 mmol/l (~ 80 mg/dl) de cLDL y < 2,0 mg/l de PCR tenían las tasas más bajas de complicaciones CV.

■ Estrategias hipolipemiantes

■ Estilo de vida

La alimentación correcta, la actividad física habitual y otros hábitos saludables tienen notable influencia sobre el proceso aterosclerótico. En las guías europeas se recomiendan entusiásticamente y con bastante detalle, en especial la dieta, señalando los alimentos con efectos favorables sobre cada una de las fracciones lipídicas. Sin embargo, las guías son inexplicablemente tibias para recomendar explícitamente la dieta mediterránea, probablemente la más poderosa al respecto¹⁴.

Es encomiable que los expertos europeos por primera vez tomen postura frente a los innumerables “nutracéuticos”, que se promocionan como eficaces para las dislipemias o para la disminución del riesgo CV y se consumen inmoderadamente. Las guías recomiendan (como complementarios y no como sustitutos de las estatinas si estas están indicadas) solo unos pocos; entre ellos, los alimentos enriquecidos con fitosteroles (1-2 g/día) para las personas con colesterol total y cLDL elevados en quienes la valoración del riesgo CV total no justifique la indicación de estatinas⁵.

Las guías no detallan cuánto tiempo cabe esperar para comprobar el efecto de las medidas de estilo de vida hasta empezar con tratamiento farmacológico en los casos en los que la indicación de este no sea perentoria. La medida clínica debe guiar, pues, esta decisión particular.

■ Estatinas

En concordancia con la consideración de objetivo primordial de la reducción intensiva de los valores de cLDL, se otorga al tratamiento con estatinas potentes y a dosis altas la categoría de tratamiento preventivo de primer orden para cualquier dislipemia en pacientes con antecedentes CV o de riesgo muy alto o alto⁵. Esta recomendación se basa en la sobreaabundante evidencia del efecto preventivo de estos fármacos en la prevención de complicaciones CV en todos los estratos de riesgo²⁻⁴.

Los autores de las guías recomiendan encarecidamente a los médicos que prescriban las estatinas con largueza, hasta las dosis más altas permitidas o tolerables, e intenten resueltamente alcanzar los objetivos de cLDL prefijados para cada paciente. Para ello puede resultar útil la tabla 1, que detalla los porcentajes de reducción del cLDL requeridos en función de la cifra de cLDL de inicio y el objetivo perseguido⁵.

Tabla 1 Tratamiento para objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)⁵

Valor cLDL inicial (mg/dl)	Reducción necesaria para alcanzar objetivo cLDL (%)		
	~ 70 mg/dl	~ 100 mg/dl	~ 115 mg/dl
> 240	> 70	> 60	> 55
200-240	65-70	50-60	40-55
170-200	60-65	40-50	30-45
150-170	55-60	35-40	25-30
130-150	45-55	25-35	10-25
110-130	35-45	10-25	< 10
90-110	22-35	< 10	–
70-90	< 22	–	–

En cuanto a la estatina concreta que hay que prescribir en cada caso, es lógico que las guías sean eclécticas. Las diferencias farmacocinéticas entre las diversas estatinas (tabla 2) influyen poco a la hora de su indicación; solo se tienen en cuenta por la posibilidad de interacciones y para su aplicación en pacientes con insuficiencia hepática o renal. La mayoría de las estatinas, excepto pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina, se metabolizan a través del complejo del citocromo P450. La fluvastatina, la atorvastatina y la pitavastatina se eliminan preferentemente por vía hepática.

Tabla 2 Propiedades farmacocinéticas de las diversas estatinas

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pitavastatina	Pravastatina
Origen	S	S	M	S	M-S
Profármaco	No	No	Sí	No	No
Biodisponibilidad (%)	12	24	< 5	51	17
Alimentos (%)*	↓ 13	↓ 20	↑ 50	0	↓ 30
Metabolismo CyP450	3A4	2C9	3A4	No	No
Semivida (h)	14	1,2	3	11	1,8
Excreción renal (%)	2	6	10	< 5	20
Rango dosis (mg/día)	10-80	20-80	10-80	01-4	10-40

CyP: citocromo P; M: microbiano; M-S: semisintético (origen microbiano); S: sintético.

*Efecto sobre la absorción (↓: reducción; ↑: aumento) en presencia de alimentos.

Tabla 3 Eficacia reductora del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de las diferentes dosis de las diversas estatinas

Estatina y dosis (mg/día)							
Rosuvastatina	Atorvastatina	Simvastatina	Pitavastatina	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina	↓ cLDL aproximada
-	-	10	1	20	20	40	30%
-	10	20	2	40	40	80	38%
5	20	40	4	80	80	-	41%
10	40	-	-	-	-	-	47%
20	80	-	-	-	-	-	55%
40	-	-	-	-	-	-	63%

De las propiedades farmacodinámicas apenas si se toman en consideración las posibles acciones extralipídicas (antiinflamatoria, antitrombótica). Las estatinas tienen efecto de clase en cuanto a la reducción del cLDL, pero quizá no tanto en cuanto a sus efectos sobre otros lípidos; tampoco es equiparable la solidez de los datos disponibles sobre los beneficios preventivos de unas estatinas respecto a otras. La propiedad más importante en términos clínicos es la potencia real (porcentaje de reducción del cLDL comparativo entre las diversas dosis de cada uno de los miembros de esta familia de fármacos), no la “potencia farmacológica” (miligramos de la sustancia que consiguen un efecto). Por lo tanto, el considerando prioritario en la selección de la estatina debe ser la necesidad de alcanzar los objetivos de cLDL. En la tabla 3 se resumen las reducciones porcentuales esperables con las diferentes dosis comercializadas de las diversas estatinas; apréciense que en los pacientes en quienes se necesiten reducciones del cLDL importantes (rondando o superiores al 50%), solo las estatinas más potentes —en especial la rosuvastatina— las lograrían.

Los efectos adversos de las estatinas son escasos y se concretan en tres principales: *a*) elevación de las enzimas hepáticas; *b*) mialgias y miositis, y *c*) inducción de diabetes en personas predispuestas¹⁵. Los dos primeros son poco frecuentes y se diagnostican por elevaciones de transaminasas y creatinina (CK), respectivamente (v. en apartado siguiente la actuación en cada caso). En cuanto a la diabetes, el riesgo relativo es de escasa magnitud y, desde luego, queda sobradamente compensado por la prevención de complicaciones CV^{3,15,16}.

Los efectos adversos de las estatinas son escasos y se concretan en tres principales: *a*) elevación de las enzimas hepáticas; *b*) mialgias y miositis, y *c*) inducción de diabetes en personas predispuestas¹⁵. Los dos primeros son poco frecuentes y se diagnostican por elevaciones de transaminasas y creatinina (CK), respectivamente (v. en apartado siguiente la actuación en cada caso). En cuanto a la diabetes, el riesgo relativo es de escasa magnitud y, desde luego, queda sobradamente compensado por la prevención de complicaciones CV^{3,15,16}.

■ Otros fármacos hipolipemiantes

Los restantes fármacos hipolipemiantes podrían clasificarse en dos grupos: los que contribuyen a conseguir los objetivos previstos de cLDL en asociación con las estatinas (o su sustitución en los raros casos de intolerancia), y los utilizados para los objetivos secundarios de aumentar el cHDL

Rosuvastatina Simvastatina

S M-S

No Sí

20 < 5

0 0

No 3A4

19 2

10 13

5-40 10-40

o bajar los triglicéridos. Las indicaciones de estos tratamientos hipolipemiantes combinados se circunscriben a casos especiales en los subgrupos de riesgo más alto.

Para las personas con intolerancia a las estatinas, las guías recomiendan los quelantes de ácidos biliares o la niacina y, en menor medida, los inhibidores de la absorción. Para la hipertrigliceridemia se aconsejan los fibratos, si bien con poco énfasis dados los decepcionantes resultados de los estudios más recientes, que han puesto de relieve su cuestionable seguridad y la escasa o nula reducción de la mortalidad y las complicaciones CV a largo plazo que consiguen. La niacina se considera el fármaco de elección para elevar el cHDL, aunque esta recomendación ha quedado barrida por el fracaso de los dos estudios con este fármaco que entonces estaban en marcha (AIM-HIGH y HPS2-THRIVE)¹⁷. Para las dislipemias mixtas se aconsejan varias combinaciones de fármacos; la asociación de estatinas con fibratos debe plantearse solamente en casos concretos y con gran cautela por la posibilidad de efectos adversos graves¹⁸.

■ Aplicación a la práctica

Iniciar la terapia hipolipemiente no es difícil. Los pasos sucesivos serían: *a*) decidir si el paciente precisa una estatina (según el nivel de riesgo y la cifra de cLDL); *b*) sentar el objetivo de cLDL que se debe alcanzar; *c*) calcular el porcentaje de reducción que se precisa para alcanzar dicho objetivo en función de la cifra de partida (tabla 1); *d*) elegir la estatina más adecuada para conseguir la reducción porcentual requerida (tabla 3); *e*) ajustar la dosis y vigilar posibles problemas de toxicidad, y *f*) sopesar la conveniencia o necesidad de tratamientos combinados o alternativos.

El seguimiento analítico para vigilar la posible toxicidad muscular o hepática de las estatinas es también sencillo. Las enzimas hepáticas se deben medir antes del inicio del tratamiento, a las 8 semanas de comenzar o de aumentar las dosis y luego anualmente. No debe quitarse ni reducirse el tratamiento si se elevan menos del triple por encima del límite superior del rango de normalidad; si superan este dintel se puede disminuir las dosis, cambiar de estatina o suspender temporalmente el tratamiento y reanalizar las enzimas al mes⁵.

La CK total debe medirse al inicio del tratamiento; después, solo si hay mialgia (aunque en pacientes con disfunción renal sería prudente medirla anualmente de forma sistemática). El dintel para suspender el tratamiento es una elevación del quintuplo o más por encima del límite superior del rango de normalidad o una elevación menor en pacientes con síntomas; los análisis de control se realizan cada 2 semanas hasta la normalización⁵. De todas maneras, es plausible que las determinaciones de CK no den idea exacta de la posible afectación muscular por las estatinas. Hay varias alternativas para mitigar los síntomas musculares en pacientes en quienes interese mantener el tratamiento con estatinas a toda costa: cambiar la estatina por otra con diferente perfil farmacocinético; dosificación a días alternos; administración complementaria de coenzima Q-10; suplementos de vitamina D¹⁹.

Las interacciones de las estatinas con fármacos corrientes son poco relevantes y se refieren casi exclusivamente a la simvastatina, cuya dosis no debe superar los 10 mg/día en pacientes que lleven tratamiento concomitante con amiodarona, verapamilo o diltiazem, y los 20 mg/día si se asocia con amlodipino.

Las guías europeas detallan las recomendaciones de tratamiento en diferentes situaciones en las que la dislipemia es secundaria o en colectivos particulares. Las enfermedades asociadas son habituales en los pacientes con dislipemia y viceversa; esta interrelación en ocasiones matiza la índole y la intensidad del tratamiento hipolipemiente. Ni la edad ni el sexo modifican las pautas terapéuticas sustancialmente. En la insuficiencia renal, algunas estatinas precisan ajustes de dosis. En los síndromes coronarios agudos es necesario utilizar desde el principio estatinas potentes a dosis altas con independencia de los valores de cLDL de partida. No se recomienda la prescripción primaria de estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica ni en las valvulopatías.

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

■ Bibliografía

1. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:431-8.
2. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
3. Jukema JW, Cannon CP, de Craen AJ, Westendorp RG, Trompet S. The controversies of statin therapy: weighing the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:875-81.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.
5. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, 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;32:1769-818.
6. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:1168.e1-e60.
7. Anguita M, Alegría E, Barrios V, Casasnovas JA, Escobar C, León M, et al. Comentarios a las guías de práctica clínica sobre manejo de las dislipemias de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis 2011. Un informe del Grupo de Trabajo del Comité de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:1090-5.
8. 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;106:3143-421.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:720-32.
10. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet.* 2012;380:572-80.
11. Wright RS. Recent clinical trials evaluating benefit of drug therapy for modification of HDL cholesterol. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28:389-98.
12. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352:20-8.
13. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk $\geq 5\%$ or Framingham risk $> 20\%$: post hoc analysis of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur Heart J.* 2011;32:75-83.
14. Estruch R, Ros E, Salas-Salvador J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279-90.
15. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246,955 participants from 135 randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:390-9.
16. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2013;111:1123-30.
17. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ERniacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J.* 2013;34:1279-91.
18. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H, et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol.* 2012;110:1296-301.
19. Reinhart KM, Woods JA. Strategies to preserve the use of statins in patients with previous muscular adverse effects. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69:291-300.

Coste-efectividad del tratamiento hipolipemiente. Consideraciones farmacoeconómicas para el día a día

Adalberto Serrano Cumplido^{a,*} y Alberto Cordero Fort^b

^aCentro de Salud Repelega, Portugalete, Vizcaya, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

■ Introducción

La enfermedad de origen cardiovascular sigue siendo la primera causa de muerte en nuestro entorno. En el ámbito europeo hemos asistido, a lo largo de los últimos 30 años, a un paulatino descenso en la mortalidad coronaria, y se estima que en la última década la mortalidad de origen coronario ha descendido en España a un ritmo del 3,9% anual en el caso de los varones y del 4,6% en el de las mujeres¹. En este avance tan relevante ha tenido un papel decisivo el control de los factores de riesgo cardiovascular por un mejor abordaje, tanto técnico como farmacológico, en los pacientes con o sin complicaciones cardiovasculares (CV) previas². El tratamiento de la hipercolesterolemia ha sido decisivo en la reducción de la enfermedad CV³ y presenta peculiaridades respecto al resto de factores de riesgo, como el hecho de que la reducción de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se correlacione con la reducción de complicaciones CV sin que exista un umbral inferior a partir del cual se eleve el riesgo CV, es decir, no hay efecto de “curva en J”⁴, o que la reducción de cLDL con tratamientos intensivos de estatinas sea la única medida que ha demostrado regresión de las placas coronarias^{5,6}. Por tanto, el control de los valores séricos de cLDL es un objetivo de primer orden en la prevención CV y tiene un gran impacto en el pronóstico vital; esto conlleva el compromiso de su correcta implementación, pero siempre que se haga en el contexto de las situaciones clínicas y mediante las estrategias que disponen de sólida evidencia científica. Los análisis de coste-efectividad suponen un argumento relevante en la toma de decisiones para las medidas de salud pública y otras regulaciones sanitarias.

■ Hipolipemiantes en la prevención cardiovascular

No existe duda alguna de la relación que hay entre los valores de colesterol, el desarrollo de la aterosclerosis y la aparición de episodios CV. Además, el control estricto de los valores de cLDL ha demostrado claros beneficios en la disminución de los episodios CV y disminuciones aún más intensas conllevan beneficios adicionales⁷, de ahí el paradigma de “cuanto más bajo, mejor”.

Abordar el riesgo CV absoluto en un paciente ha mostrado ser más coste-efectivo que el abordaje individual de cada uno de los factores de riesgo por separado⁸⁻¹⁰. Por ello, las guías europeas sobre el manejo de la dislipemia¹¹ sitúan al cLDL como el primer objetivo en el abordaje de las dislipemias, marcando sus valores en función del riesgo CV del paciente. Pese a todo ello, en los ensayos clínicos hay un porcentaje nada desdeñable de sujetos que toman inadecuadamente el tratamiento que se estudia, mientras que un número de sujetos asignados al grupo placebo acaban tomando alguna estatina¹²⁻¹⁵ (tabla 1), por lo que cabe suponer que el beneficio de las estatinas pudiera ser superior al mostrado en los ensayos clínicos. Este problema es aún más

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adal1953@hotmail.com (A. Serrano Cumplido).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes que siguen tomando el tratamiento asignado y los que toman estatinas en el grupo placebo al final de los ensayos clínicos

Estudio	Tratamiento activo (% cumplidores)	Grupo placebo (% toman estatinas)
JUPITER	75	-
MIRACL ¹²	86	2
CARDS ¹³	85	9
ASCOT-LLA ¹⁴	87	9
SHARP ¹⁵	68	14

acuciante en la práctica clínica habitual, puesto que únicamente el 62,4% de los pacientes tratados con estatinas tiene un buen cumplimiento terapéutico (tomar entre un 80-100% de las dosis prescritas) tras 1 año de tratamiento¹⁶. Dado que el principal motivo para suspender el tratamiento es la aparición de efectos adversos¹⁷, por la estatina o por interacciones de esta con otros fármacos, será necesario individualizar el tratamiento en función de las características y respuesta del paciente, siendo coste-efectiva la puesta en marcha de las actividades que fomenten una buena cumplimentación^{18,19}.

■ Elección del tratamiento hipolipemiente más adecuado

Las estatinas son los fármacos considerados de primera elección en el manejo de la dislipemia para la prevención del riesgo CV y, hasta el momento, la recomendación es realizar el tratamiento con la dosis más alta de estatina tolerada para conseguir el objetivo de cLDL indicado en función del riesgo CV de cada paciente¹¹. Características como la eficacia (que nos permita alcanzar el objetivo de cLDL recomendado por las guías), la aparición de episodios adversos (que nos puede obligar a cambiarla por otra o a bajar la dosis utilizada), las posibles interacciones con otros fármacos, las circunstancias clínicas del paciente (que nos limiten el empleo de alguna de las estatinas a la dosis precisa) y, finalmente, su precio nos hará decantarnos por el empleo de una u otra estatina.

A pesar de que el gasto ocasionado por los cuidados relacionados con la salud tiene una gran aceptación social, actualmente hay una inquietud sobre el gasto originado por los sistemas de salud, especialmente por el gasto en farmacia. El ascenso creciente del gasto es debido, principalmente, al desarrollo de nuevas tecnologías y fármacos más eficaces, además de la existencia de una población más envejecida con acumulación de problemas crónicos, para cuyo abordaje existen cada vez más posibilidades terapéuticas. Las posibles soluciones para este gasto creciente pasan por inculcar prácticas de prevención primaria desde la infancia, modificar la forma de envejecer de la población, aportar cuidados específicos a los enfermos crónicos y valorar convenientemente el coste-efectividad de las actuaciones practicadas o que se vayan a incorporar²⁰.

El intento de abaratar el gasto nos puede llevar, en el caso de las estatinas, a indicar opciones más baratas pero con menor eficacia, lo que conduce a un peor control del cLDL y, por lo tanto, a un aumento en la incidencia de episodios CV. Cuando se ha planteado cambiar el tratamiento con atorvastatina por otra estatina más barata, como era la simvastatina, se observó que en un 36% de los pacientes en los que se produjo el cambio, este se hizo a una dosis inapropiada de simvastatina, lo que provocó que el porcentaje de pacientes con cLDL controlado fuera significativamente menor en el grupo de simvastatina (69,1%) frente al grupo que continuó con

$$\text{ICER} = \frac{\text{Coste}_{\text{nuevo}} - \text{Coste}_{\text{referencia}}}{\text{Efectividad}_{\text{nuevo}} - \text{Efectividad}_{\text{referencia}}}$$

Figura 1 Definiciones relacionadas con los estudios de coste-efectividad. AVAC: parámetro que engloba la eficacia de un fármaco y la percepción del estado de salud por parte del paciente. Valora el conjunto de la cantidad de años ganados en función de su calidad. AVAC: años de vida ajustados por calidad; ICER: *incremental cost-effectiveness ratio*.

atorvastatina (74,6%), mientras que al cambiarla a dosis equipotente el porcentaje de pacientes controlados fue similar en ambos grupos²¹.

No hay duda de que el ajuste de precio provocado tras la introducción de los fármacos genéricos ha producido un ahorro del gasto, aunque no se ha demostrado el beneficio clínico real de esta estrategia. Puesto que en los sujetos con riesgo CV bajo (< 10% a 10 años según la ecuación de Framingham) se produce una reducción relativa del riesgo similar a la conseguida en los de alto riesgo²², este colectivo de pacientes no debe ser infravalorado ni infratratado a la hora de iniciar el tratamiento hipolipemiente. Por ello, algunos grupos han propuesto tratar incluso a los varones de bajo riesgo CV > 50 años de edad y mujeres > 60 años²³, apoyándose en el bajo coste que están alcanzando algunas de las estatinas disponibles²⁴. Así, cuando precisemos descensos de cLDL inferiores al 30% la elección se ha de decantar por la estatina más barata, mientras que en los sujetos de alto y muy alto riesgo CV en los que precisamos grandes descensos del cLDL, tendremos que inclinarnos por las de mayor eficacia²⁵.

Seguir las directrices sobre el manejo de la dislipemia es una acción coste-efectiva, aunque con un coste diferente según la guía que apliquemos; las guías europeas son las que muestran mejor perfil coste-beneficio²⁶. Por otro lado, marcar objetivos claros en los valores de cLDL mejora la cumplimentación terapéutica por parte del paciente²⁷, lo que conlleva una mejora en el beneficio y en los resultados sobre coste-efectividad.

■ Estudios de coste-efectividad

En principio, la aplicación de cualquier novedad implica un incremento del coste. Sin embargo, es preciso sopesar este incremento del coste frente a la reducción adicional de complicaciones aportada por la nueva actuación. En relación con el uso de hipolipemiantes, tendremos que diferenciar los datos que se refieren al precio de la actuación y nos muestran la opción más barata para un determinado descenso del cLDL²⁸ frente a lo que se identifica como un estudio de coste-efectividad²⁹.

En los estudios de coste-efectividad se valora el incremento del coste, definido por el ICER (*incremental cost-effectiveness ratios* o ratios de coste-efectividad incremental) en función de los QALY (*quality-adjusted life year* o años de vida ajustados por la calidad de la misma [AVAC]) ganados y, todo ello, valorado en un periodo de tiempo determinado (fig. 1). Estos estudios son análisis teóricos basados en el conocimiento de la eficacia del tratamiento (en este caso, el descenso conseguido sobre el cLDL), el beneficio teórico logrado sobre la aparición de episodios CV, la valoración del coste de los episodios teóricamente evitados, la valoración teórica de los episodios adversos que pudieran surgir y el coste producido, tanto por su seguimiento como por su control y, finalmente, el precio de los medicamentos, todo ello extrapolado a un intervalo de tiempo determinado.

En la práctica clínica habitual pretendemos que la supervivencia de los pacientes se prolongue durante largos intervalos de tiempo y preferentemente con una buena calidad de vida; a pesar de ello, los ensayos clínicos suelen tener una duración de 5 años y las ecuaciones de riesgo

CV habitualmente empleadas calculan el riesgo a 10 años vista. Disponemos de ecuaciones de cálculo de riesgo a 30 años que nos hace plantear la necesidad de usarlas en la valoración del riesgo CV³⁰ y, de la misma manera, valorar el coste de por vida de las nuevas actuaciones frente a las ya aceptadas, puesto que el tiempo durante el que extendamos la valoración modificará el resultado de esta, de manera que una actividad eficaz y eficiente mostrará mayor beneficio cuanto más nos acerquemos al tiempo real de su utilización³¹.

La Agencia Europea del Medicamento no contempla los estudios de coste-efectividad en la aprobación ni seguimiento de los fármacos aprobados, si bien estos estudios tienen su utilidad en conocer la repercusión teórica en la economía de los sistemas que asumen el gasto en salud, y son el sistema y la sociedad los que deberán decidir qué parte de su economía están dispuestos a invertir en materia sanitaria, algo cuestionado en todos los países y sistemas de salud³². En España se acepta que el coste de una nueva actividad en materia de salud por debajo de 30.000 euros por AVAC ganado es coste-efectiva³³.

A lo largo de las últimas décadas se han venido realizando estudios de coste-efectividad para mostrar en qué grupo de pacientes la actuación, fundamentalmente con estatinas, es coste-efectiva. Esta valoración se ha centrado, fundamentalmente, en pacientes en prevención primaria, puesto que en los pacientes que han sufrido episodios CV previos, la acción hipolipemiente ha de ser intensa, precoz y mantenida en el tiempo.

La evidencia muestra que el abordaje intensivo y precoz de los valores de cLDL en los pacientes de alto y muy alto riesgo CV en prevención primaria presenta grandes beneficios en la reducción del riesgo CV. El dilema surge cuando, para conseguir grandes reducciones en los valores de cLDL, incluso por encima del 50%, se precisa del empleo de estatinas más eficaces, pero que aún mantienen precios más elevados que otras de menor eficacia.

En muchos países se han desarrollado estudios de coste-efectividad para desentrañar si pudiera existir beneficio con el empleo de opciones hipolipemiantes más eficaces en el descenso del cLDL frente a actuaciones ya aceptadas y que en los últimos años habían sufrido procesos de abaratamiento tras la aparición de fármacos genéricos. Las autoridades sanitarias europeas solicitaron datos específicos sobre los beneficios aportados por la rosuvastatina en los sujetos de alto riesgo CV incluidos en el estudio JUPITER (Framingham > 20% o SCORE \geq 5%). De los 17.802 sujetos incluidos en el estudio JUPITER, 1.558 tenían un riesgo > 20% cuando se calculaba por la ecuación de Framingham, 6.307 tenían alto riesgo CV con SCORE \geq 5% si se utilizaba la ecuación original que limita su cálculo entre los 45 y 64 años de edad, y 9.302 cuando se extrapolaba el incremento del riesgo aportado por los años por encima de los 64 años en los sujetos que sobrepasaban esa edad en lo que se denominó SCORE \geq 5% extrapolado por la edad. Los datos mostraron que el empleo de 20 mg de rosuvastatina provocó una disminución del objetivo primario (infarto de miocardio, ictus y muerte CV) de un 50% en los pacientes de alto riesgo con Framingham > 20% (HR: 0,50; IC del 95%, 0,27-0,93), de un 43% en aquellos con SCORE \geq 5% extrapolado a los años por encima de los 64 años de edad (HR: 0,57; IC del 95%, 0,43-0,78) y de un 53% cuando se valoraban los sujetos con SCORE \geq 5% utilizando el cálculo a los 64 años incluso en los sujetos que superaran esa edad (HR: 0,47; IC del 95%, 0,32-0,68)³⁴.

A raíz de estos resultados se realizaron estudios de coste-efectividad en diferentes países con estilos de vida, tipo de alimentación, valores poblacionales de cLDL e incidencia de cardiopatía isquémica muy diferentes. Por ejemplo, en la población sueca, aplicando las características del estudio JUPITER, se observó que entre los de alto riesgo (Framingham > 20%), el empleo de rosuvastatina a la dosis de 20 mg/día es coste-efectiva comparada con la opción de no utilizar tratamiento farmacológico³⁵. Otro análisis de coste-efectividad se llevó a cabo en México y comparó rosuvastatina a la dosis de 5 mg con 20 mg de atorvastatina, 10 mg de pravastatina y 20 mg de simvastatina, en sujetos de edades comprendidas entre los 45 y los 75 años y con un horizonte temporal de 20 años o a lo largo del resto de la vida. La principal conclusión fue que el empleo de 5 mg de rosuvastatina era coste-efectivo en los sujetos con hipercolesterolemia, especialmente en el grupo de pacientes de edades comprendidas entre 55 y 75 años³⁶.

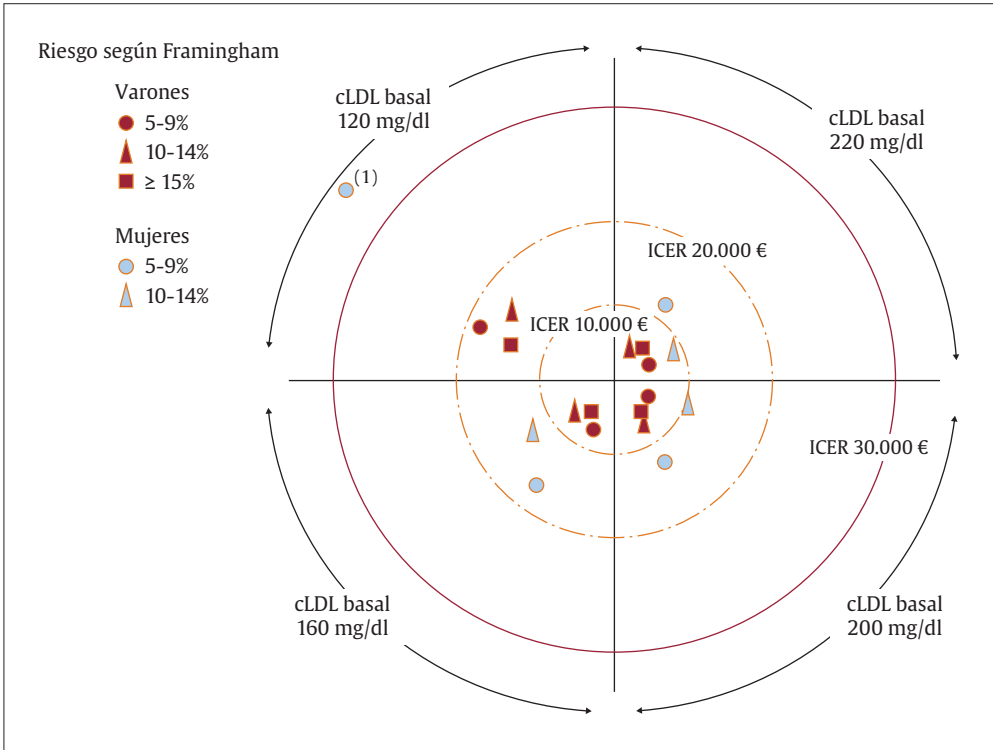


Figura 2 Incremental cost effectiveness ratio (ICER) o coste por años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganado, en prevención primaria en España, comparando rosuvastatina frente a atorvastatina genérica. Se observa que casi todas las opciones planteadas, tanto en varones como en mujeres, tienen un ICER por AVAC ganado claramente por debajo de 30.000 euros, límite de coste-efectividad establecido en España. *La única opción por encima de los 30.000 euros es la de las mujeres con riesgo según Framingham entre el 5 y el 9% y con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) basal de 120 mg/dl. Modificado de Barrios et al³⁹.

Sin embargo, los estudios de coste-efectividad tienen ciertas limitaciones³⁷ y una de ellas es que los datos no son extrapolables de un país a otro³⁸ por variar los precios de los fármacos, los costes de los controles y del tratamiento de los episodios CV o la persistencia de secuelas y su tratamiento.

En España se planteó un estudio de coste-efectividad sobre el empleo de rosuvastatina comparada con la atorvastatina genérica en pacientes de alto riesgo CV en prevención primaria o pacientes en prevención secundaria, con edades comprendidas entre los 40 y los 65 años, utilizando las dosis de las estatinas necesarias para alcanzar los objetivos marcados por las guías (cLDL < 100 mg/dl en los pacientes de alto riesgo o cLDL < 70 mg/dl en aquellos en prevención secundaria)³⁹. Se diseñó un modelo de Markov (útil en la valoración de la evolución de las enfermedades que tienen estados de salud que cambian en el tiempo por episodios debidos a la exposición a riesgos)⁴⁰ adaptado a las características españolas. Se valoró la posible aparición de episodios y sus costes y los de sus secuelas, todo ello en función de la valoración de los costes en España. Se valoró la diferencia de los costes entre rosuvastatina y atorvastatina genérica en función de los precios aprobados en España y con un horizonte temporal de 20 años. Los resultados mostraron que en prevención secundaria, con un objetivo de cLDL < 70 mg/dl, el empleo de rosuvastatina era coste-efectivo comparado con

el de la atorvastatina genérica en todos los pacientes fumadores con cLDL basales > 120 mg/dl, y los datos eran válidos tanto para varones como para mujeres. En el caso de los pacientes no fumadores en prevención secundaria, la rosuvastatina se mostró coste-efectiva en todos los varones y en la práctica totalidad de las mujeres, a excepción de las mujeres con 65 años de edad y cLDL basales < 220 mg/dl y las de 60 años de edad con cLDL basal de 120 mg/dl. Al valorar a los pacientes de alto riesgo en prevención primaria se observó que el empleo de rosuvastatina era coste-efectivo en los varones con riesgo CV calculado \geq 5% según Framingham con valores de cLDL basal \geq 120 mg/dl y en la mayoría de las mujeres, a excepción de aquellas con riesgo CV entre el 5 y el 9% según Framingham, con un cLDL basal de 120 mg/dl, siendo coste-efectivo en aquellas con riesgo CV entre el 5 y el 9%, con valores de cLDL \geq 160 mg/dl (fig. 2).

■ Conclusiones

El abordaje de la dislipemia en pacientes de alto riesgo CV ha mostrado claros e importantes beneficios en la reducción de episodios CV y de sus secuelas. El abordaje apoyado en las guías de manejo de la dislipemia es una actividad coste-efectiva, especialmente cuando la guía elegida es la europea. La elección adecuada del paciente susceptible de beneficiarse del tratamiento hipolipemiante, fomentando la cumplimentación terapéutica, ha mostrado ser coste-efectiva. Hay datos, mediante el abordaje teórico de estudios de coste-efectividad, de que la utilización de rosuvastatina en pacientes de alto riesgo es coste-efectiva, frente a la atorvastatina genérica, en una mayoría de los pacientes, cuando el horizonte temporal se contempla a 20 años o de por vida, siendo más coste-efectiva cuando el paciente presenta mayor riesgo CV y valores basales más elevados de cLDL.

■ Conflicto de intereses

Ninguno.

■ Bibliografía

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *Eur Heart J*. 2013. doi: 10.1093/eurheartj/eh159.
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-98.
3. Wijeyundera HC, Machado M, Farahati F, Wang X, Witteman W, Van der Velde G, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. *JAMA*. 2010;303:1841-7.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
5. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;295:1556-65.
6. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078-87.
7. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
8. Zannad F, Dallongeville J, Macfadyen RJ, Ruilope LM, Wilhelmssen L, De Backer G, et al. Prevention of cardiovascular disease guided by total risk estimations - challenges and opportunities for practical implementation: highlights of a CardioVascular Clinical Trialists (CVCT) Workshop of the ESC Working Group on CardioVascular Pharmacology and Drug Therapy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011. doi: 10.1177/1741826711424873.
9. Cobiac LJ, Magnus A, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Improving the cost-effectiveness of cardiovascular disease prevention in Australia: a modelling study. *BMC Public Health*. 2012;12:398.
10. Capewell S, Hayes DK, Ford ES, Critchley JA, Croft JB, Greenlund KJ, et al. Life-years gained among US adults from modern treatments and changes in the prevalence of 6 coronary heart disease risk factors between 1980 and 2000. *Am J Epidemiol*. 2009;170:229-36.

11. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. 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;32:1769-818.
12. 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.
13. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, 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.
14. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
15. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson 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;377:2181-92.
16. Pittman DG, Fenton C, Chen W, Haffner S, Pendergrass M. Relation of statin nonadherence and treatment intensification. *Am J Cardiol*. 2012;110:1459-63.
17. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6:208-15.
18. Lindgren P, Eriksson J, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlof B, et al. The economic consequences of non-adherence to lipid-lowering therapy: results from the Anglo-Scandinavian-Cardiac Outcomes Trial. *Int J Clin Pract*. 2010;64:1228-34.
19. Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS, Swanton K, Shrank WH. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. *Am J Med*. 2013;126:357.e7-357.e27.
20. Mongan JJ, Ferris TG, Lee TH. Options for slowing the growth of health care costs. *N Engl J Med*. 2008;358:1509-14.
21. Rublee DA, Burke JP. LDL-C goal attainment in patients who remain on atorvastatin or switch to equivalent or non-equivalent doses of simvastatin: a retrospective matched cohort study in clinical practice. *Postgrad Med*. 2010;122:16-24.
22. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, 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;380:581-90.
23. Ebrahim S, Casas JP. Statins for all by the age of 50 years? *Lancet*. 2012;380:545-7.
24. Lazar LD, Pletcher MJ, Coxson PG, Bibbins-Domingo K, Goldman L. Cost-effectiveness of statin therapy for primary prevention in a low-cost statin era. *Circulation*. 2011;124:146-53.
25. Morrison A, Glassberg H. Determinants of the cost-effectiveness of statins. *J Manag Care Pharm*. 2003;9:544-51.
26. Ito MK, Nanchen D, Rodondi N, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, et al. Statins for cardiovascular prevention according to different strategies: a cost analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11:33-44.
27. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16:385-92.
28. Ruiz García A, Gordillo López FJ, Arranz Martínez E, Hermosa Hernán JC. Optimización fármaco-económica del tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:119-25.
29. Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2119-26.
30. Marma AK, Berry JD, Ning H, Persell SD, Lloyd-Jones DM. Distribution of 10-year and lifetime predicted risks for cardiovascular disease in US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2006. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:8-14.
31. Greving JP, Visseren FL, de Wit GA, Algra A. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. *BMJ*. 2011;342:d1672.
32. Weinstein MC. How much are Americans willing to pay for a quality-adjusted life year? *Med Care*. 2008;46:343-5.
33. Rodríguez Barrios JM, Pérez Alcántara F, Crespo Palomo C, González García P, De las Heras A, Brosa Riestra M. The use of cost per life year gained as a measurement of cost-effectiveness in Spain: a systematic review of recent publications. *Eur J Health Econ*. 2012;13:723-40.
34. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk $\geq 5\%$ or Framingham risk $>20\%$: post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur Heart J*. 2011;32:75-83.
35. Ohsfeldt RL, Olsson AG, Jensen MM, Gandhi SK, Paulsson T. Cost-effectiveness of rosuvastatin 20 mg for the prevention of cardiovascular morbidity and mortality: a Swedish economic evaluation of the JUPITER trial. *J Med Econ*. 2012;15:125-33.
36. Polanco AC, Ascencio IS, Ruiz C, Pizarro M, Almeida E, Soto H, et al. Cost effectiveness analysis of rosuvastatin 5 mg in the treatment of adult patients with hypercholesterolemia in Mexico. *Value in Health*. 2013;16:A287.

37. Weintraub WS, Cohen DJ. The limits of cost-effectiveness analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:55-8.
38. Lyles A. National versus international generalizations from cost-effectiveness analyses. *Clin Ther*. 2011;33:1444-5.
39. Barrios V, Lobos JM, Serrano A, Brosa M, Capel M, Alvarez SC. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin vs generic atorvastatin in Spain. *J Med Econ*. 2012;15 Suppl 1:45-54.
40. Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, Arrospide A. Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gac Sanit*. 2010;24:209-14.