

El tratamiento farmacológico hipolipemiante con estatinas debería ser el más indicado en los individuos con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia

P. Plans Rubió

Direcció General de Salut Pública. Departament de Sanitat. Generalitat de Catalunya. Barcelona.

La prevención y el control de la hipercolesterolemia es una de las intervenciones fundamentales para prevenir la cardiopatía coronaria en la población¹. En los individuos con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia se recomienda utilizar estatinas, fibratos o ambos fármacos. Sin embargo, la utilización de estatinas y fibratos incrementa el riesgo de efectos secundarios debidos a la combinación de estos dos fármacos sobre el organismo², y recientemente el tratamiento con cerivastatina y gemfibrocilo se ha asociado con seis muertes en España y 50 muertes en todo el mundo³.

La cuestión es, entonces: ¿qué tratamiento farmacológico hipolipemiante es el más indicado en los individuos que presentan una dislipemia mixta? La respuesta depende de los objetivos del tratamiento hipolipemiante, el coste-efectividad para prevenir la cardiopatía coronaria de los tratamientos disponibles y el riesgo de efectos adversos asociado con la utilización de uno o más fármacos.

La Conferencia de Consenso del Ministerio de Sanidad, Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y Sociedad Española de Cardiología⁴ recomienda el tratamiento farmacológico hipolipemiante en los individuos que cumplen unos criterios cuantitativos y cualitativos. Según este comité de expertos, el tratamiento farmacológico hipolipemiante es recomendable en los individuos con cardiopatía coronaria y, en los que no la presentan, con un riesgo cardiovascular superior al 20% en 10 años, según los criterios cuantitativos^{5,6}, o bien que presenten una concentración de coleste-

rol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ≥ 190 mg/dl o de 160-189 mg/dl junto con otros dos factores de riesgo, según los criterios cualitativos del ATP-II⁷. El riesgo de cardiopatía coronaria en 10 años se debe calcular mediante las tablas de triple entrada (edad, presión arterial sistólica y concentración de colesterol), estratificadas para sexo (varón/mujer), tabaquismo (sí/no) y diabetes mellitus (sí/no) propuestas por la Second Joint Task Force⁵. Estas tablas permiten clasificar a los individuos en las siguientes categorías de riesgo de cardiopatía coronaria en los próximos 10 años: $\leq 5\%$, 5-10%, 10-20%, 20-40% y $> 40\%$ ⁶. Los factores de riesgo que se tiene en cuenta para determinar el cumplimiento de los criterios cualitativos del ATP-II⁷ son la hipertensión (presión arterial $> 140/90$ mmHg), tabaquismo, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) < 35 mg/dl, antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura, y edad superior a los 45 años en los varones y a los 55 años en las mujeres. Se puede utilizar estatinas, fibratos o resinas de intercambio iónico para reducir el colesterol plasmático.

En relación con la prevención secundaria, el comité de expertos de la SEA recomienda el tratamiento farmacológico hipolipemiante en los individuos que cumplen unos criterios cualitativos en función de la concentración de cLDL, cHDL y triglicéridos, determinando para cada grupo de riesgo los tratamientos que se puede utilizar (tabla 1). Según la concentración de cLDL y triglicéridos, los individuos se pueden clasificar en tres grupos: estatinas y estatinas más resinas de intercambio iónico se pueden utilizar en los individuos con una concentración de cLDL ≥ 130 mg/dl y una concentración de triglicéridos < 200 mg/dl; estatinas, fibratos o estatinas más fibratos se pueden utilizar en los

Correspondencia: Dr. P. Plans Rubió.
Direcció General de Salut Pública.
Travessera de Les Corts, 131-159. 08028 Barcelona.

Tabla 1. Tratamiento farmacológico indicado por el comité de expertos de la SEA y Ministerio de Sanidad para la prevención secundaria de la cardiopatía coronaria y recomendaciones basadas en el coste-efectividad que reducen el riesgo de efectos adversos

Colesterol y triglicéridos	Tratamiento indicado por el comité de expertos de la SEA	Tratamiento recomendado según el coste-efectividad
cLDL \geq 130 mg/dl	Estatinas	Estatinas
Triglicéridos < 200 mg/dl	Estatinas + resinas	Estatinas + resinas
cLDL \geq 130 mg/dl	Estatinas	Estatinas
Triglicéridos 200-400 mg/dl	Fibratos	Estatinas + fibratos
	Estatinas + fibratos	
cLDL \geq 130 mg/dl	Fibratos	Fibratos
Triglicéridos > 400 mg/dl	Estatinas + fibratos	Estatinas + fibratos
cHDL < 35 mg/dl	Estatinas	Estatinas
cLDL \geq 130 mg/dl	Fibratos	
Triglicéridos < 200 mg/dl		
cHDL < 35 mg/dl	Fibratos	Fibratos
cLDL < 130 mg/dl		
Triglicéridos > 400 mg/dl		
cHDL < 35 mg/dl	Fibratos	Estatinas
cLDL < 130 mg/dl	Estatinas + fibratos	Fibratos
Triglicéridos < 200 mg/dl		

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; SEA: Sociedad Española de Arteriosclerosis.

individuos con una concentración de cLDL \geq 130 mg/dl y una concentración de triglicéridos 200-400 mg/dl, y fibratos y fibratos más estatinas se pueden usar en los individuos con una concentración de cLDL \geq 130 mg/dl y una concentración de triglicéridos > 400 mg/dl. La concentración de cHDL < 35 mg/dl da una mayor prioridad al tratamiento con fibratos que con estatinas más resinas de intercambio iónico en los individuos que presentan una concentración de cLDL \geq 130 mg/dl y una concentración de triglicéridos < 200 mg/dl.

El Adult Treatment Panel de los EE.UU. (ATP-III) publicado en 2001⁸, actualiza las directrices para la prevención y control de la hipercolesterolemia del ATP-I⁹ y ATP-II⁷. En el informe, el ATP-III recomienda el tratamiento farmacológico hipolipemiante en los individuos que cumplen unos criterios cuantitativos y cualitativos. Los primeros se basan en el riesgo de cardiopatía coronaria en 10 años, determinando tres niveles de riesgo: < 10%, 10-20% y > 20%; los segundos se basan, como en el ATP-I y ATP-II, en la concentración de cLDL y la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular. El ATP-III recomienda el tratamiento farmacológico hipolipemiante (tabla 2) en los siguientes grupos de riesgo: *a)* individuos con cardiopatía coronaria, diabetes mellitus u otra enfermedad cardiovascular que presentan una concentración de cLDL \geq 130 mg/dl; *b)* individuos sin cardiopatía coronaria con una concentración de cLDL \geq 130 mg/dl que presentan un riesgo cardiovascular >

20% en 10 años; *c)* individuos sin cardiopatía coronaria con dos o más factores de riesgo y una concentración de cLDL \geq 130 mg/dl que presentan un riesgo de cardiopatía coronaria del 10-20%; *d)* individuos sin cardiopatía coronaria con dos o más factores de riesgo y una concentración de cLDL \geq 160 mg/dl que presentan un riesgo de cardiopatía coronaria < 10%, y *e)* individuos sin cardiopatía coronaria y 0-1 factores de riesgo que presentan una concentración de cLDL \geq 190 mg/dl. Los factores de riesgo que se tienen en cuenta en el ATP-III para determinar en qué individuos es recomendable el tratamiento farmacológico son la hipertensión arterial (presión arterial > 140/90 mmHg), el tabaquismo, el cHDL < 40 mg/dl, los antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura, y la edad superior a los 45 años en los varones y a los 55 años en las mujeres.

El objetivo terapéutico es alcanzar unas concentraciones de cLDL < 100 mg/dl en los primeros dos grupos, < 130 mg/dl en los grupos 3 y 4, y < 160 mg/dl en el grupo 5 (tabla 2). El ATP-III recomienda utilizar estatinas como fármacos de primera elección, y utilizar fibratos, resinas de intercambio iónico o ácido nicotínico cuando las estatinas están contraindicadas o producen efectos secundarios, y cuando el tratamiento con estatinas no permite conseguir el objetivo de reducción del cLDL.

En los individuos con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, el ATP-III recomienda utilizar la concentración de colesterol no HDL para determi-

Tabla 2. Recomendaciones del comité de expertos del Adult Treatment Panel (ATP-III) para el tratamiento farmacológico

Grupos de riesgo	cLDL	Objetivo de reducción de cLDL
Cardiopatía coronaria, diabetes u otra enfermedad cardiovascular	≥ 130 mg/dl	< 100 mg/dl
Sin cardiopatía coronaria y riesgo de cardiopatía coronaria > 20% en 10 años	≥ 130 mg/dl	< 100 mg/dl
Sin cardiopatía coronaria, con ≥ 2 factores de riesgo y riesgo de cardiopatía coronaria 10-20% en 10 años	≥ 130 mg/dl	< 130 mg/dl
Sin cardiopatía coronaria, con ≥ 2 factores de riesgo y riesgo de cardiopatía coronaria < 20% en 10 años	≥ 160 mg/dl	< 130 mg/dl
Sin cardiopatía coronaria y con 0-1 factores de riesgo	≥ 190 mg/dl	< 160 mg/dl

Factores de riesgo: hipertensión arterial (presión arterial > 140/90 mmHg), tabaquismo, cHDL < 40 mg/dl, edad > 45 años en varones y > 55 años en mujeres, historia familiar de cardiopatía coronaria prematura. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 3. Objetivos de reducción del colesterol del Adult Treatment Panel (ATP-III) en los individuos con hipertrigliceridemia > 200 mg/dl

Grupos de riesgo	Objetivo de reducción del cLDL	Objetivo de reducción del colesterol no HDL
Cardiopatía coronaria, diabetes u otra enfermedad cardiovascular, o riesgo de cardiopatía coronaria > 20% en 10 años	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl
Sin cardiopatía coronaria, con ≥ 2 factores de riesgo y riesgo de cardiopatía coronaria < 20% en 10 años	< 130 mg/dl	< 160 mg/dl
Sin cardiopatía coronaria y con 0-1 factores de riesgo	< 160 mg/dl	< 190 mg/dl

Factores de riesgo: hipertensión arterial (presión arterial > 140/90 mmHg), tabaquismo, cHDL < 40 mg/dl, edad mayor de 45 años en varones y > 55 años en mujeres, historia familiar de cardiopatía coronaria prematura. LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

nar el objetivo de reducción del colesterol y evaluar la efectividad del tratamiento hipolipemiante. La concentración de colesterol no HDL se obtiene sumando la concentración de cLDL y colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL). Los objetivos de reducción del colesterol no LDL se obtienen sumando 30 mg/dl a los objetivos de reducción del cLDL (tabla 3).

El ATP-III considera que el tratamiento con estatinas debe ser el de primera elección en los individuos con hipercolesterolemia y en los que presentan hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, y recomienda utilizar estatinas y fibratos cuando las estatinas no consiguen reducir el cLDL y los triglicéridos. En los individuos que presentan una concentración de triglicéridos de 200-500 mg/dl, la reducción del cLDL es el objetivo fundamental del tratamiento hipolipemiante, mientras que la reducción de los triglicéridos es el objetivo secundario. En los individuos que presentan una concentración de triglicéridos > 500 mg/dl, la reducción de éstos es el objetivo prioritario del tratamiento hipolipemiante, y el tratamiento con fibratos debe ser el de primera elección.

En un estudio de coste-efectividad realizado en 1996 se evaluó la eficiencia de los tratamien-

tos hipolipemiantes con lovastatina, colestiramina y gemfibrocilo para prevenir la cardiopatía coronaria¹⁰⁻¹². Se evaluaron las siguientes dosis: 20, 40 y 80 mg/día de lovastatina, 12 y 24 g/día de colestiramina y 1,2 g/día de gemfibrocilo.

Las estatinas comercializadas en España incluyen lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina. Las estatinas consiguen una reducción de la concentración del cLDL del 20 al 50%, aumentan el cHDL en un 5-15% y reducen los triglicéridos en un 7-30%^{13,14}. Un 5% de pacientes pueden padecer molestias musculares o alteraciones hepáticas. Los fibratos consiguen reducir el cLDL en un 5-20%, incrementar el cHDL en un 10-20% y reducir los triglicéridos en un 20-50%. Los fibratos comercializados en España incluyen el gemfibrocilo y el fenofibrato. Pueden producir efectos adversos en un 5% de los pacientes, como dispepsia y alteraciones hepáticas. Las resinas de intercambio iónico reducen el cLDL en un 15-30% y aumentan el cHDL en un 3-5%. Producen alteraciones intestinales leves en 10-20% de los pacientes.

El análisis de coste-efectividad comparó el coste neto de cada tratamiento con su efectividad en términos de años de vida ganados (AVG). El análisis

Tabla 4. Coste-efectividad de los tratamientos farmacológicos hipolipemiantes

Tratamiento	Edad						
	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69
Varones							
Lovastatina 20 mg	23.689	21.288	20.344	20.684	23.510	28.701	40.487
Colestiramina 12 g	31.561	28.737	27.821	28.584	32.754	40.185	56.823
Lovastatina 40 mg	33.861	30.316	28.739	28.891	32.281	38.697	53.465
Gemfibrocilo 1,2 g	36.710	33.413	32.294	33.086	37.737	46.050	64.660
Colestiramina 24 g	44.677	40.628	39.172	39.993	45.364	55.026	86.717
Lovastatina 80 mg	57.655	51.582	48.688	48.585	53.584	63.290	85.891
Mujeres							
Lovastatina 20 mg	92.847	80.044	69.511	62.566	63.369	69.580	85.538
Colestiramina 12g	120.932	105.583	92.785	84.473	86.727	96.530	120.307
Lovastatina 40 mg	128.115	109.892	95.031	85.195	85.648	93.161	113.033
Gemfibrocilo 1,2 g	139.146	121.403	106.629	97.018	99.459	110.447	137.097
Colestiramina 24 g	167.228	145.689	127.817	116.178	118.855	131.630	162.748
Lovastatina 80 mg	210.753	180.379	155.755	139.440	139.607	150.974	181.558

Coste-efectividad = coste neto (euros) por año de vida ganado. Individuos con una concentración de colesterol de 300 mg/dl (7,8 mmol/l).

de la eficiencia se realizó calculando el coste-efectividad medio y el coste-efectividad incremental, definiendo el coste-efectividad medio como el coste total del tratamiento dividido por su efectividad, y el coste-efectividad incremental como el coste incremental dividido por la efectividad incremental¹⁵. El coste neto (numerador de la razón coste-efectividad) se obtuvo para cada tratamiento restando la reducción de costes de la cardiopatía coronaria derivados del tratamiento preventivo a los costes directos. Los costes directos del tratamiento incluyeron la medicación, las visitas médicas y las pruebas de control. Estas últimas consisten en la determinación de colesterol total, cHDL, cLDL, enzimas hepáticas, glucemia y ácido úrico, así como la mioglobina y creatinfosfocinasa para el tratamiento con estatinas y un recuento sanguíneo para el tratamiento con fibratos. Se consideró que era necesario realizar cuatro visitas médicas y dos controles analíticos durante el primer año de tratamiento, y dos visitas médicas y un control analítico a partir del segundo.

La efectividad de los tratamientos hipolipemiantes (denominador de la razón coste-efectividad) se midió en términos de AVG, utilizando la ecuación de Framingham, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población catalana y la esperanza de vida según la edad y el sexo^{16,17}. Para calcular la efectividad se ha tenido en cuenta que el tratamiento con lovastatina 20, 40 y 80 mg/día puede reducir el colesterol total en un 20, un 28 y un 34%, respectivamente; el tratamiento con 1,2 g/día gemfibrocilo en un 11%, y el tratamiento con 12 y 24 g/día colestiramina en un 10 y un 13%, respectivamente¹⁰⁻¹².

El análisis de coste-efectividad demostró que el orden de mayor a menor eficiencia era el siguiente: 20 mg/día de lovastatina, 12 g/día de colestiramina, 40 mg/día de lovastatina, 1,2 g/día de gemfibrocilo, 24 g/día de colestiramina y 80 mg/día de lovastatina (tabla 4). En los individuos que presentaban una concentración de colesterol de 7,7 mmol/l (300 mg/dl), el tratamiento con 20 mg/día de lovastatina era el más coste-efectivo, con una razón coste/efectividad de 20.344 a 40.487 e (3.385.000 a 6.736.500 ptas.) por AVG en los varones y de 62.566 a 92.847 e (10.410.100 a 15.448.400 ptas.) por AVG en las mujeres.

El análisis del coste-efectividad incremental permitió constatar que el tratamiento hipolipemiante con 20 mg/día lovastatina superaba al tratamiento con 12 g/día colestiramina y 1,2 g/día gemfibrocilo, ya que su coste-efectividad incremental era menor que el coste-efectividad medio del tratamiento con colestiramina y gemfibrocilo, y aventajaba al tratamiento con 24 g/día de colestiramina debido a que se asociaba con una mayor efectividad y un coste menor. El tratamiento con 20 mg/dl lovastatina no superaba al tratamiento con dosis de 40 y 80 mg/día, ya que la utilización de dosis mayores de lovastatina se asocia con una mayor efectividad y coste, con un coste-efectividad incremental mayor que el medio del tratamiento con 20 mg/día. Por esta razón, su utilización está justificada cuando es necesario conseguir una mayor reducción de la concentración de colesterol.

De acuerdo con los resultados del análisis coste-efectividad, el tratamiento con estatinas debería ser el más indicado en los individuos que presentan hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia por

las siguientes razones: *a)* permite conseguir una mayor reducción del cLDL que los fibratos, incrementando el cHDL y reduciendo los triglicéridos; *b)* su coste-efectividad para prevenir la cardiopatía coronaria es mayor que el obtenido para los fibratos, y *c)* los estudios epidemiológicos desarrollados en los últimos 30 años han constatado que el cLDL es el factor de riesgo lipídico más aterogénico, y se asocia de forma causal con la cardiopatía coronaria, con independencia de la presencia de otros factores de riesgo^{18,19}. Únicamente en los individuos que presentan concentraciones elevadas de triglicéridos (> 400 mg/dl, según la SEA y > 500 mg/dl según el ATP-III), el tratamiento con fibratos puede tener una mayor prioridad que el tratamiento con estatinas, ya que en estos individuos la reducción de los triglicéridos tiene una mayor prioridad.

En relación con la prevención secundaria, el tratamiento con estatinas debería ser el más indicado (tabla 1). En los individuos que presentan concentraciones elevadas de triglicéridos, dependiendo del grado de hipertrigliceridemia también estarían indicados los fibratos. El tratamiento combinado de estatinas y fibratos debería evitarse salvo en las dislipemias mixtas que no se controlen con monoterapia.

Bibliografía

1. WHO Expert Committee. Prevention of coronary heart disease. Technical Report Series n.º 678. Geneva: WHO, 1982.
2. Marais GM, Larson KK. Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by combination lovastatin and gemfibrozil therapy. *Ann Intern Med* 1990;112:228-32.
3. Redacción de La Vanguardia. Sanitat detecta 31 pacients catalanes afectats per Lipobay. *La Vanguardia*, 1 de setembre de 2001.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. Control de la colesterolesmia en España, 2000. Instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2000;12:125-2.
5. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
6. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silvershatz HM, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
7. National Cholesterol Education Program. Second report of the expert committee on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation* 1994;89:1333-45.
8. National Cholesterol Education Program. Third report of the expert committee on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. www.nhbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/stp3xsum.pdf
9. The Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol levels in adults. *Arch Intern Med* 1988;148:36-9.
10. Plans-Rubió P. Cost-effectiveness analysis of treatments to reduce cholesterol levels, blood pressure and smoking for the prevention of coronary heart disease. *Pharmacoeconomics* 1998;13:623-43.
11. Plans-Rubió P. Cost-effectiveness of cardiovascular prevention programmes in Spain. *Int J Tech Assess Health Care* 1998;14:320-30.
12. Plans Rubió P, Rovira Forns J. Estudio coste-efectividad de los tratamientos farmacológicos hipolipemiantes. *Med Clí (Barc)* 1995;105:327-33.
13. Grover SA, Abrahamowicz M, Josep L, Brewer C, Canpol L, Suissa S. The benefits of treating hyperlipidemia to prevent coronary heart disease: estimating changes in life expectancy and morbidity. *JAMA* 1992;267:816-22.
14. Institut Català de Farmacologia. Index Farmacològic, 2001. Barcelona: Acadèmia de Ciències Mèdiques, 2001.
15. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 1997.
16. Kannel WB, Gordon T, editors. The Framingham Study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. Department of Health, Education and Welfare publication (NIH) N.º 77-1247. Bethesda: Public Health service, 1977.
17. Glick H, Hayse JF, Thomson D, Epstein RS, Stephenson WP, Oster G. A model for evaluating the cost-effectiveness of cholesterol-lowering treatment. Pennsylvania: Leonard Davis Institute of Health Economics, University of Pennsylvania, 1990.
18. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1971;74:1-12.
19. Austin MA. Plasma triglycerides and coronary heart disease. In: Gotto AM, Lenfant C, Paoletti R, Some M, editors. Multiple risk factors and cardiovascular disease. Boston: Kluwer Academic Press, 1992; p. 229-33.