



ORIGINAL

Eficiencia de las combinaciones a dosis fija de estatina y ezetimiba en el tratamiento de la hipercolesterolemia



Carlos Guijarro ^{a,b,*}, Angel Diaz ^c, Eva Moreno ^d, Paula Gamonal ^e, Maria Soler ^f, Neus Vidal-Vilar ^f y Maria Rosa Fernandez ^g

^a Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^b Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

^c Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de Bembibre, Bembibre, León, España

^d Dirección de la Estrategia para la Seguridad del Paciente del Sistema Sanitario Público de Andalucía, Consejería de Salud y Consumo, Junta de Andalucía, Andalucía, España

^e Laboratorios Servier SL, Madrid, España

^f Outcomes'10 SL, Castellón de la Plana, España

^g Unidad de Cardiología, Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

Recibido el 3 de octubre de 2024; aceptado el 22 de noviembre de 2024

Disponible en Internet el 2 de enero de 2025

PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia;
Hipolipemiantes;
Combinaciones a dosis fijas;
Estatinas de alta intensidad;
Ezetimiba;
Eficiencia;
Sistema Nacional de Salud (SNS) español

Resumen

Objetivo: Estimar el beneficio clínico y económico derivado del incremento del uso de combinaciones a dosis fijas de estatinas de alta intensidad y ezetimiba en el tratamiento de pacientes de alto/muy alto riesgo cardiovascular, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) español.

Métodos: Se comparó un escenario basal (cuotas actuales de mercado) frente a escenarios que incrementaban el uso de las combinaciones fijas (alternativo: incremento del 30%; optimizado: 69%). Se estimó el potencial aumento anual en el número de pacientes controlados, eventos cardiovasculares evitados y ahorro de costes directos médicos asociados, incluyendo coste del tratamiento farmacológico, de seguimiento, y manejo de los eventos cardiovasculares, a lo largo de un horizonte temporal de tres años.

Resultados: A lo largo de los tres años de estudio, en el escenario basal se estimaron un total de 1.552.686 pacientes controlados y 39.449 eventos cardiovasculares, con un coste total para el SNS de 1.841.057.122 €. En el escenario alternativo los pacientes controlados aumentarían un 36,1%, se evitarían 139 eventos cardiovasculares, con un ahorro para el SNS de 36.116.631 €. En el escenario optimizado existiría un aumento del 64% de pacientes controlados y llegarían a evitarse 250 eventos cardiovasculares, con un ahorro para el SNS de 56.415.300 €.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.guijarro@urjc.es (C. Guijarro).

Conclusión: El incremento del uso de las combinaciones de estatina de alta intensidad y ezetimiba en dosis fija en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular puede aumentar el número de pacientes controlados, reducir complicaciones cardiovasculares y producir ahorros económicos desde la perspectiva del SNS.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by/4.0/>).

KEYWORDS

Hypercholesterolemia;
Lipid-lowering therapies;
Fixed-dose combinations;
High intensity statins;
Ezetimibe;
Efficiency;
Spanish National Health System (SNS)

Efficiency of fixed-dose combinations of statin and ezetimibe in the treatment of hypercholesterolemia

Abstract

Objective: To estimate the clinical and economic benefits derived from increasing the use of fixed-dose combinations of high-intensity statins and ezetimibe in patients at high/very high cardiovascular risk, from the perspective of the Spanish National Health System (SNS).

Methods: A baseline scenario (current market shares) was compared with scenarios that increased the use of fixed-dose combinations (alternative: 30% increase; optimized: 69% increase). The potential annual increase in the number of controlled patients, cardiovascular events avoided and the associated savings in direct medical costs were estimated, including the cost of pharmacological treatment, follow-up, and managing cardiovascular events over a three-year time horizon.

Results: Over the three years of the study, the baseline scenario estimated a total of 1,552,686 controlled patients and 39,449 cardiovascular events, with a total cost to the SNS of €1,841,057,122. In the alternative scenario, controlled patients would increase by 36.1%, and 139 cardiovascular events would be avoided, resulting in savings for the SNS of €36,116,631. In the optimized scenario, there would be a 64% increase in controlled patients and 250 cardiovascular events would be avoided, leading to savings of €56,415,300 for the SNS.

Conclusion: Increased use of high-intensity statin and ezetimibe fixed-dose combinations in patients with high/very high cardiovascular risk may increase the number of controlled patients, reduce cardiovascular events and produce economic savings from an SNS perspective.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) se asocia a una gran carga socioeconómica, es una de las principales causas de muerte en España y conlleva un elevado grado de discapacidad^{1,2}. Se estima que el control de los principales factores de riesgo cardiovascular (CV) permitiría disminuir los eventos CV y, por tanto, reducir un 80,0% el impacto de la ECV³.

En este sentido, las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) y de la *European Atherosclerosis Society* (EAS), entre otras, establecen la reducción del nivel de concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) como el principal objetivo de prevención de eventos CV^{4,5}. En concreto, se ha estimado que un descenso de 1 mmol/l supone una reducción del riesgo relativo de eventos CV mayores (MACE) de entre el 19% y el 25%^{6,7}. Asimismo, las guías ESC/EAS recomiendan evaluar el riesgo cardiovascular de forma cuantitativa mediante el *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE), que ha sido actualizado recientemente al SCORE2, y en función de este, establecer el objetivo de reducción de cLDL^{4,8}.

En nuestro país se estima que un porcentaje significativo de pacientes con hipercolesterolemia no alcanza sus

objetivos de control de cLDL⁹. Un estudio en vida real llevado a cabo en nuestro entorno muestra que solo el 31% de los pacientes los alcanzan, lo cual difiere de la percepción de los médicos, que considera que el 62% de los pacientes están controlados⁹.

Actualmente, las estatinas son el fármaco de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia, cuya eficacia en la reducción del cLDL ha sido demostrada en diversos estudios, logrando considerables mejoras en el riesgo de evento CV⁷. Aunque, en ocasiones, estas reducciones no son suficientes, sobre todo en pacientes con alto riesgo, cuyo objetivo es una reducción del cLDL de más del 50,0%⁴. En estos casos se recomienda el tratamiento combinado de estatinas con ezetimiba, ya que la adición de ezetimiba a la monoterapia con distintas estatinas se ha asociado a una reducción adicional en torno al 20,0% en los valores de cLDL¹⁰.

La consecución de un buen control de los niveles de cLDL es clave para evitar o retrasar la aparición de evento CV. Sin embargo, en la práctica existen barreras que dificultan alcanzar el objetivo terapéutico de reducción de cLDL⁴, entre las que destacan la inercia terapéutica y la falta de adherencia. Un alto porcentaje de pacientes con evento CV, que podría alcanzar el 70% en nuestro

Tabla 1 Estimación de la población incluida en el análisis

Descripción	Dato	Año 1	Año 2	Año 3
Población adulta ²⁴	—	40.149.906	40.607.901	41.066.155
Pacientes con HC ¹	50,5%	20.275.702	20.506.990	20.738.408
Pacientes diagnosticados ¹	53,6%	10.867.776	10.991.747	11.115.787
Pacientes que reciben hipolipemiantes ¹	44,1%	4.792.689	4.847.360	4.902.062
Pacientes con HC que reciben hipolipemiantes	—	4.792.689	4.847.360	4.902.062
Pacientes con alto riesgo de evento CV ¹²	16,0%	766.830	775.578	784.330
Pacientes con muy alto riesgo de evento CV ¹²	61,0%	2.923.541	2.956.890	2.990.258
Pacientes con HC que reciben hipolipemiantes con alto y muy alto riesgo de evento CV	—	3.690.371	3.732.467	3.774.588
Pacientes que reciben estatina de alta intensidad en monoterapia ²⁵	22,1%	817.048	826.368	835.694
Pacientes que reciben estatina de alta intensidad en combinación con ezetimiba ²⁵	9,7%	357.966	362.049	366.135
Pacientes con HC con alto y muy alto riesgo de evento CV que reciben estatina de alta intensidad en monoterapia o en combinación con ezetimiba		1.175.014	1.188.418	1.201.829
Prevención secundaria ¹²	54%	634.508	641.746	648.988
Prevención primaria con alto riesgo de evento CV ^a	9,6%	112.313	113.594	114.876
Prevención primaria con muy alto riesgo de evento CV ^a	36,4%	428.193	433.078	437.965

CV: cardiovascular; HC: hipercolesterolemia.

^a Para distribuir el 46,0% de los pacientes en prevención primaria se utilizan los porcentajes de pacientes en alto y muy alto riesgo presentados previamente (16,0% y 61,0%)¹².

país, no intensifican su tratamiento pese a no alcanzar el objetivo terapéutico^{9,11-14}, e incluso mantienen el mismo tratamiento tras sufrir un evento CV¹⁴. Asimismo, diversos estudios identifican la falta de adherencia al tratamiento con estatinas como un factor que genera un aumento de la morbimortalidad CV, donde los pacientes adherentes podrían reducir hasta un 55% el riesgo de evento CV¹⁵⁻¹⁷. Además, existen estudios que concluyen que el aumento del número de comprimidos/cápsulas en el tratamiento influye negativamente en la adherencia^{18,19}, asegurando que cada comprimido/cápsula adicional en el tratamiento hipolipemiente podría reducir un 10% la adherencia del paciente a dicho tratamiento²⁰, y, por consiguiente, llevar a aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

El uso de tratamiento hipolipemiente combinado en dosis fijas (estatina/ezetimiba), en comparación con las dosis libres, aparte del ahorro en el coste farmacológico, podría llevar a mejores resultados en el control de los pacientes con hipercolesterolemia al mejorar, entre otros, su adherencia. De este modo, su uso podría reducir el riesgo de eventos CV, lo que conllevaría reducir la carga socioeconómica de la enfermedad.

Por todo ello, el objetivo principal de este estudio fue estimar la eficiencia de las combinaciones a dosis fijas de estatinas de alta intensidad y ezetimiba en el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes de alto o muy alto riesgo de evento CV, desde la perspectiva del sistema nacional de salud (SNS) español.

Métodos

Se realizó un análisis, a través de un modelo analítico desarrollado en Microsoft Excel, que permite evaluar el beneficio clínico y económico derivado del incremento en

el uso de combinaciones a dosis fijas de estatinas de alta intensidad y ezetimiba para el tratamiento de la hipercolesterolemia. A través de la comparación de diferentes escenarios (en los que el uso de las dosis fijas varía con el tiempo en diferente proporción), se estimó el potencial aumento anual en el número de pacientes controlados, el número de eventos CV evitados y el ahorro de costes a lo largo de un horizonte temporal de 3 años. Los parámetros y las asunciones realizados para el desarrollo del análisis fueron validados por un panel multidisciplinar de expertos en el abordaje de la enfermedad cardiovascular (atención primaria, servicio de cardiología, medicina interna), así como una especialista en seguridad del paciente.

Población

El número de pacientes con hipercolesterolemia que recibe hipolipemiantes se estimó a partir de la población española adulta en cada año de estudio^{21,22}. Se consideró como población diana únicamente a los pacientes con alto y muy alto riesgo de evento CV⁹ que reciben tratamiento con estatinas de alta intensidad en monoterapia o en combinación con ezetimiba²³.

Posteriormente se distribuyó la población diana en subgrupos, considerando que un 54% de esta población eran pacientes en prevención secundaria⁹, y el resto en prevención primaria (46,0%), distribuyéndose estos últimos en pacientes de alto riesgo de evento CV (9,6%) y muy alto riesgo de evento CV (36,4%)⁹ (tabla 1).

A partir de la información contenida en la guía ESC/EAS⁴ y las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología (SEC)²⁴, se asignó el porcentaje de riesgo de evento CV y el cLDL basal de los pacientes, así como sus objetivos de control. Se definieron diferentes perfiles para los pacientes en

Tabla 2 Cuotas de uso utilizadas para la distribución de los pacientes en los diferentes escenarios

Tratamiento	Escenario basal			Escenario alternativo			Escenario optimizado		
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 1	Año 2	Año 3	Año 1	Año 2	Año 3
Rosuvastatina 10 mg + ezetimiba	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Rosuvastatina 20 mg + ezetimiba	0,7%	1,7%	1,7%	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%
Atorvastatina 40 mg + ezetimiba	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
Atorvastatina 80 mg + ezetimiba	0,6%	1,2%	1,2%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
Rosuvastatina 10 mg/ezetimiba	21,8%	21,8%	21,8%	21,8%	21,8%	21,8%	21,8%	21,8%	21,8%
Rosuvastatina 20 mg/ezetimiba	27,7%	27,7%	28,7%	33,8%	38,0%	41,0%	41,7%	46,1%	47,4%
Atorvastatina 40 mg/ezetimiba	10,2%	10,2%	10,2%	10,2%	10,2%	10,2%	10,2%	10,2%	10,2%
Atorvastatina 80 mg/ezetimiba	5,2%	5,2%	5,8%	9,0%	11,7%	13,6%	14,1%	16,8%	17,7%
Rosuvastatina 20 mg	20,3%	19,3%	18,3%	14,2%	10,0%	7,0%	6,3%	2,0%	0,6%
Atorvastatina 80 mg	12,9%	12,3%	11,7%	9,0%	6,3%	4,4%	4,0%	1,2%	0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

prevención primaria de alto riesgo CV (riesgo SCORE: 7,5%; cLDL: 160 mg/dl; objetivos: reducción del 50,0% en el cLDL y ≤ 70 mg/dl), prevención primaria de muy alto riesgo CV (riesgo SCORE: 11,0%; cLDL: 130 mg/dl; objetivos: reducción del 50,0% en el cLDL y ≤ 55 mg/dl) y prevención secundaria (riesgo SCORE: 12,5%; cLDL: 130 mg/dl; objetivos: reducción del 50,0% en el cLDL y ≤ 55 mg/dl). La adecuación a la práctica clínica real de los parámetros considerados para cada subgrupo fue validada por el panel de expertos.

Escenarios

Para captar el beneficio derivado del aumento en el uso de las combinaciones en dosis fijas de estatina de alta intensidad y ezetimiba se comparó un escenario basal con dos escenarios comparativos, a los que llamaremos a partir de ahora escenario alternativo y escenario optimizado.

El escenario basal refleja el uso actual del tratamiento para la hipercolesterolemia en pacientes con alto y muy alto riesgo de evento CV. En el año 1 del análisis, los pacientes se distribuyeron en cada una de las alternativas consideradas en base a sus cuotas de mercado a nivel nacional²⁵. Se asumió que un 5% de los pacientes que recibían estatinas de alta intensidad en monoterapia el año 1 pasaban a recibir terapia combinada con ezetimiba en dosis individuales el año 2 del análisis, y posteriormente en dosis fijas el año 3 del análisis (tabla 2).

Tanto en el escenario alternativo como en el optimizado se consideró un aumento más dinámico en el porcentaje de uso de las combinaciones a dosis fijas de estatina/ezetimiba, directamente desde el primer año del análisis, tras alcanzar previamente control con la estatina y la ezetimiba en dosis individuales. En el escenario alternativo este porcentaje se estableció en un 30,0% (porcentaje de pacientes no controlados con estatinas en monoterapia establecido en las guías de práctica clínica)^{4,26} y en un 69,0% en el escenario optimizado (a partir de un estudio en el que se determinó el porcentaje de pacientes españoles no controlados en vida real)⁹ (tabla 2).

Parámetros de beneficio clínico

Para cada escenario se estableció el número de pacientes controlados y el número de eventos CV haciendo uso

de la eficacia de cada tratamiento (porcentaje de reducción del cLDL)²⁷. Se asumió la misma eficacia para las dosis fijas (estatina/ezetimiba) y las dosis individuales (estatina + ezetimiba). Asimismo, se tuvo en cuenta la adherencia al tratamiento en función del número de comprimidos que lo componían (79% para dosis fijas/monoterapia; 69% para dosis individuales)²⁰ para ajustar las reducciones de cLDL.

El porcentaje de reducción de cLDL ajustado por la adherencia se aplicó a los valores de cLDL basales de cada subgrupo, lo cual estableció su reducción de cLDL. Esta reducción se utilizó para determinar el riesgo de eventos CV anual, ya que por cada 1 mol/dl de cLDL reducido se estimó una reducción anual del riesgo de evento CV del 6,9% en pacientes en prevención primaria y del 4,6% en pacientes en prevención secundaria (ver detalle en la tabla 3).

Además, la reducción de cLDL ajustada por la adherencia permitió conocer el porcentaje de pacientes que alcanzaban los objetivos de control establecidos en las guías de práctica clínica^{4,24}.

Parámetros económicos

Se estimaron los costes directos médicos, incluyendo el coste del tratamiento farmacológico, el coste de seguimiento de los pacientes (visitas y pruebas) y el coste del manejo de los eventos CV.

El coste farmacológico anual para cada alternativa de tratamiento se estimó en base al PVL publicado en la base de datos del colegio oficial de farmacéuticos, BotPlusWeb²⁸. Para las dosis fijas se utilizó el promedio de las diferentes presentaciones, mientras que para las dosis individuales se sumó el precio de referencia de ezetimiba al de la estatina (tabla A1).

El coste de seguimiento de los pacientes se estimó en función de si el paciente estaba o no controlado (alcanza los objetivos de control establecidos en función del subgrupo de pacientes), considerando un uso de recursos diferencial. La frecuencia anual de visitas y pruebas en cada escenario fue estimada por el panel de expertos en base a su experiencia en práctica clínica, considerándose 1,5 visitas al médico de atención primaria anuales en pacientes controlados, y 4 en pacientes no controlados, así como 1,5 y 3,5 analíticas de sangre, respectivamente.

Tabla 3 Estimación de la eficacia del tratamiento

Eficacia de las intervenciones ^{29, a}	Reducción de cLDL (%)
Rosuvastatina 10 mg + ezetimiba	58,3%
Rosuvastatina 20 mg + ezetimiba	63,4%
Atorvastatina 40 mg + ezetimiba	64,0%
Atorvastatina 80 mg + ezetimiba	68,4%
Rosuvastatina 10 mg/ezetimiba	58,3%
Rosuvastatina 20 mg/ezetimiba	63,4%
Atorvastatina 40 mg/ezetimiba	64,0%
Atorvastatina 80 mg/ ezetimiba	68,4%
Rosuvastatina 20 mg	50,9%
Atorvastatina 80 mg	51,8%
Adherencia ²³	Probabilidad de ser adherente
Dosis fijas/monoterapia	79,0%
Dosis individuales	69,0%
Reducción del riesgo de evento CV a 5 años ^{4, b}	Probabilidad ^c
Prevención primaria	30,0%
Prevención secundaria	21,0%

cLDL: *low-density-lipoprotein cholesterol*; CV: cardiovascular.

^a Se considera la misma eficacia en combinaciones libres e individuales.

^b Se utiliza la relación directa entre reducción de cLDL y la disminución del riesgo de evento CV independientemente del tratamiento utilizado.

^c Probabilidad de reducción del riesgo de evento CV a 5 años, la cual se ajustará para obtener la reducción anual (6,9% en prevención primaria y 4,6% en prevención secundaria).

Se estimó un coste agregado por evento CV (6.692,37€). Este se obtuvo ponderando el coste unitario de cada evento considerado y su frecuencia de aparición según datos españoles provenientes del Instituto Nacional de Estadística (INE)²⁹ (infarto agudo de miocardio: 33,3%; angina de pecho: 5,9%; evento cerebrovascular: 60,80%).

Los costes unitarios de las visitas, de las pruebas y de los eventos considerados se extrajeron como el promedio de las tarifas disponibles en la base de datos de costes médicos eSalud³⁰ (€, 2023) y se presentan en la [tabla A1](#).

Análisis

A través de este análisis, se estimó el número de pacientes controlados, el número de eventos CV, así como el coste total (coste farmacológico, de seguimiento y manejo de los eventos CV) anualmente y de manera acumulada para los tres años de estudio en cada escenario. Los resultados del escenario alternativo y el escenario optimizado se compararon con los del escenario basal de forma anual y acumulada.

Resultados

Pacientes controlados

En el escenario basal se estimaron un total de 1.552.686 pacientes controlados a lo largo de los tres años de estudio. En el escenario alternativo el número de pacientes contro-

lados fue de 2.113.982, lo que determina un aumento del 36,1% en el número de pacientes controlados a lo largo del horizonte temporal respecto al escenario basal.

En el escenario optimizado se estimaron un total de 2.547.161 pacientes controlados en 3 años, y suponiendo un aumento del 64,0% en el número de pacientes controlados a lo largo del horizonte temporal respecto al escenario basal ([fig. 1A](#)).

Número de eventos CV

En el escenario basal se estimaron 39.449 eventos CV a lo largo de los tres años de estudio, mientras que en el escenario alternativo se estimaron un total de 39.309 eventos CV, evitando así 139 eventos CV y suponiendo una reducción del 0,4% con respecto al escenario basal.

En el escenario optimizado se estimaron 39.199 eventos CV en los tres años de estudio, evitando así 250 eventos CV respecto al escenario basal, lo que supone una reducción del 0,6% ([fig. 1B](#)).

Coste total

El coste total del escenario base ascendió a 1.841.057.122 € a lo largo de los tres años de estudio, mientras que en el escenario alternativo el coste total ascendió a 1.804.940.491 €, lo que supone un ahorro del 2,0% en el coste total en comparación con el escenario basal.

En el escenario optimizado se estimó un coste total de 1.784.641.822 € en los tres años de estudio, suponiendo un ahorro del 3,1% en el coste total estimado respecto al escenario basal ([fig. 1C](#)).

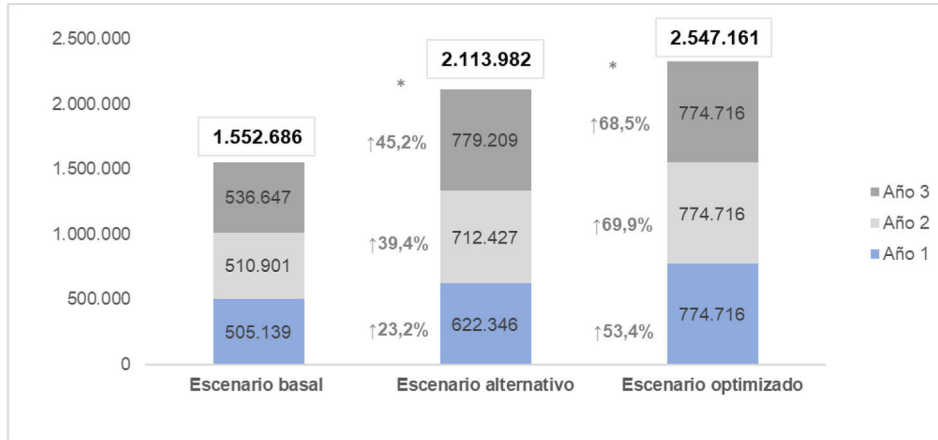
En general, tanto en el escenario alternativo como en el escenario optimizado se observó un aumento del coste farmacológico con respecto al escenario base, derivado del aumento del número de pacientes que recibían terapia combinada. Sin embargo, este aumento del coste se vio compensado por el ahorro generado por el aumento de pacientes controlados (menor coste de seguimiento) y el número de eventos CV evitados (menores costes por eventos CV). En este sentido, el mayor ahorro vendría dado por el coste del seguimiento de los pacientes, de donde se obtiene una diferencia del 13,3% con respecto al escenario alternativo y del 23,7% con respecto al escenario optimizado a lo largo de los tres años de estudio ([tabla 4](#)).

Discusión

El presente estudio ha sido desarrollado con el objetivo de estimar la eficiencia de las combinaciones a dosis fijas de estatinas de alta intensidad y ezetimiba en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Se trata de un ejercicio teórico, desarrollado junto a expertos en base a fuentes bibliográficas, en el que se estiman las consecuencias clínicas y económicas de un aumento del uso del tratamiento hipolipemiente intensivo mediante uso combinado de estatinas y ezetimiba según el control de los valores de cLDL.

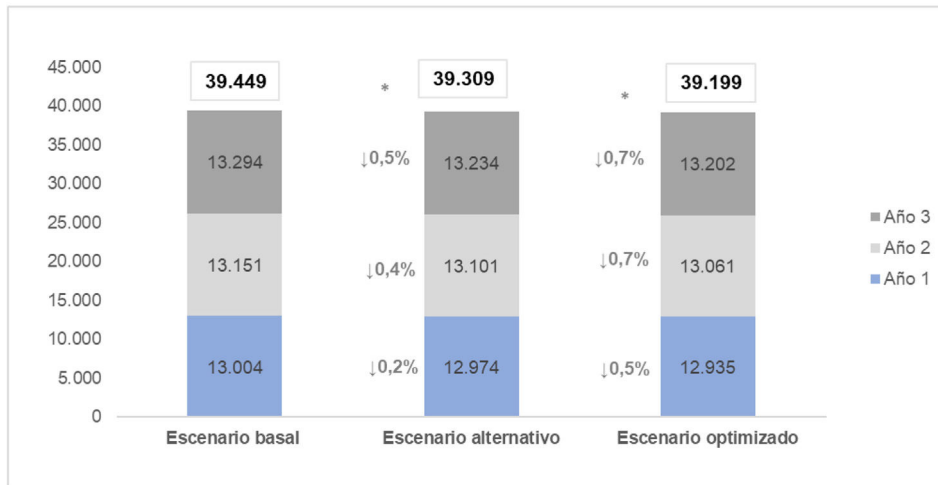
Los resultados muestran que, cuando aumenta el porcentaje de pacientes que reciben dosis fijas de estatinas de alta intensidad y ezetimiba, aumenta el porcentaje de

A. Pacientes controlados



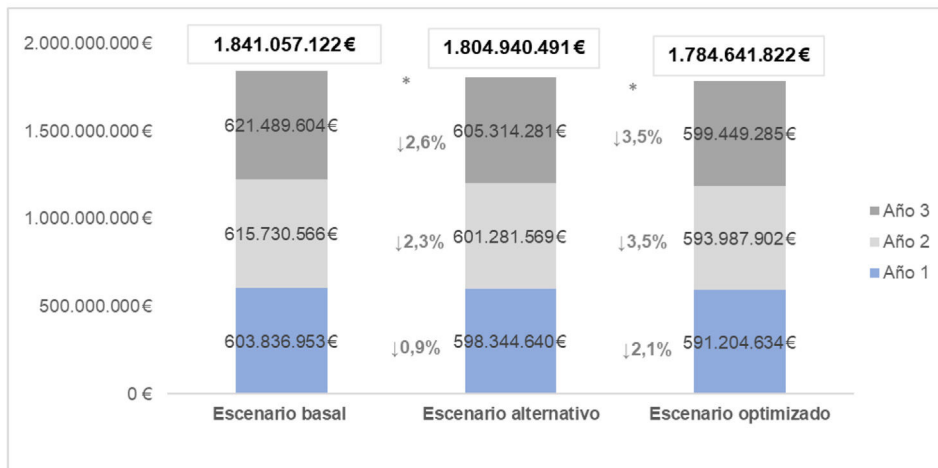
*Aumento porcentual estimado del número de pacientes controlados con respecto al escenario basal

B. Eventos cardiovasculares



*Reducción porcentual estimada del número del número de eventos CV con respecto al escenario basal

C. Costes totales



*Ahorro porcentual estimado de costes con respecto al escenario basal

Figura 1 Resultados del análisis para cada escenario al año y acumulado a los 3 años.

Tabla 4 Resultados desagregados del coste total para cada escenario al año y diferencia con el escenario basal

Coste farmacológico	Escenario basal	Escenario alternativo	Diferencia (%) ^a	Escenario optimizado	Diferencia (%) ^b
Año 1	288.659.667€	302.572.323€	4,8%	320.658.775€	11,1%
Año 2	296.971.969€	315.873.761€	6,4%	334.349.455€	12,6%
Año 3	302.441.131€	326.411.117€	7,9%	341.267.823€	12,8%
<i>Coste de seguimiento</i>					
Año 1	228.147.648€	208.943.174€	-8,4%	183.977.357€	-19,4%
Año 2	230.750.161€	197.730.139€	-14,3%	172.227.028€	-25,4%
Año 3	230.080.349€	190.336.551€	-17,3%	169.828.947€	-26,2%
<i>Coste de eventos CV</i>					
Año 1	87.029.637€	86.829.144€	-0,2%	86.568.502€	-0,5%
Año 2	88.008.436€	87.677.670€	-0,4%	87.411.418€	-0,7%
Año 3	88.968.124€	88.566.613€	-0,5%	88.352.515€	-0,7%

^a Se muestran las diferencias entre el escenario alternativo y el escenario basal, donde valores negativos significa ahorro de costes.

^b Se muestran las diferencias entre el escenario optimizado y el escenario basal, donde valores negativos significa ahorro de costes.

pacientes controlados, y en consecuencia pueden disminuir los eventos CV y generar ahorros globales en los costes desde la perspectiva del SNS. Más específicamente, el escenario alternativo supondría un aumento del 36,1% en el número de pacientes controlados, evitaría 139 eventos CV (-0,4% vs. escenario basal) y supondría un ahorro de 36 millones de euros a lo largo de los tres años de análisis. En el escenario optimizado, se alcanzaría un aumento del 64,0% en el número de pacientes controlados, se evitarían 250 eventos CV (-0,6% vs. escenario basal) y supondría un ahorro de más de 56 millones de euros a lo largo de los tres años de análisis. Este ahorro podría aumentar si consideramos la inminente pérdida de exclusividad de estas combinaciones fijas de estatinas de alta intensidad y ezetimiba, asociada a una potencial entrada de genéricos en el mercado y la consecuencia erosión del precio. En un análisis de sensibilidad en el escenario optimizado —considerando una reducción del 40% en el precio de las combinaciones a dosis fija— se observa una disminución del coste farmacológico, y por tanto el ahorro a lo largo de los tres años podría ascender a cifras de alrededor de 180 millones de euros. Todos estos análisis apoyan la eficiencia de las intervenciones dirigidas a aumentar el uso de las combinaciones fijas de estatina/ezetimiba vs. las dosis individuales.

Por otro lado, la falta de adherencia por parte del paciente debido a la complejidad del tratamiento o al número elevado de «comprimidos» puede dificultar alcanzar los objetivos terapéuticos. Estudios previos han demostrado que las combinaciones fijas mejorarían la adherencia al tratamiento, tanto en los pacientes con hipercolesterolemia (pacientes en tratamiento con una combinación de un solo comprimido tienen un 87% más de probabilidades de ser muy adherentes al tratamiento en comparación con los que tenían prescrita una combinación de dos comprimidos)¹⁷, como en otras patologías^{31,32}. Dentro de la prevención cardiovascular, estudios previos han mostrado mejores resultados en términos de adherencia, incidencia de eventos CV y mortalidad, así como un ahorro en los costes sanitarios en pacientes con hipertensión tratados con combinaciones fijas de diferentes terapias vs. la administración en dosis individuales³³. Existen también otras causas relacionadas con la falta de adherencia, entre las que se encuentran los factores relacionados con el sistema o el

equipo de asistencia sanitaria (déficit de información adaptada al paciente, falta de tiempo para la comunicación con el paciente, monitorización de los tratamientos y del propio paciente), y que han sido previamente reportadas en la literatura³⁴.

Del mismo modo, otra de las causas identificadas en la literatura que dificultan el alcance de los objetivos terapéuticos es la inercia terapéutica, con un claro déficit en la intensificación del tratamiento en pacientes que no alcanzan objetivos de control con la terapia recibida. En España, un estudio estimó que en el 42,8% de las visitas médicas en pacientes con dislipemia y cardiopatía isquémica que cumplían los criterios de cambio de tratamiento se producía inercia terapéutica (considerada en un 29,5% como alta y en un 28,9% como muy alta)¹³. Un factor que contribuye en gran medida a esta inercia terapéutica es una sobreestimación del grado de control de la hipercolesterolemia^{9,35} y/o de la infraestimación del riesgo vascular de los pacientes por parte de sus médicos³⁵. Estudios llevados a cabo en vida real demuestran que estos porcentajes son elevados^{9,11,36,37}, con la consecuencia de un control marcadamente deficiente en el tratamiento hipolipemiente en pacientes de alto riesgo CV. Esta circunstancia puede tener efectos negativos en los pacientes: mayor riesgo de eventos CV, disminución de la calidad de vida y un mayor uso de recursos sanitarios. Si bien España parece posicionarse entre los países europeos que más utilizan la terapia de combinación, aún existe un franco déficit de control²⁵, y es relevante señalar que se han observado diferencias interterritoriales significativas en la consecución de los objetivos de cLDL y en el uso de terapias hipolipemiantes. Estos contrastes a nivel regional sugieren que las diferencias en el acceso y uso de los sistemas de salud, junto con el estado de salud de la población, convierten al lugar de residencia en otro factor determinante adicional³⁸.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar nuestro análisis se basa en la comparación de escenarios hipotéticos. Sin embargo, estos han sido contruidos en base a la literatura, y validados por expertos, con el objetivo de remarcar el aumento del uso de las dosis fijas, construyéndose un escenario basal conservador en el que se considera que únicamente se intensifica la terapia al 5% de los pacientes que no están controlados, y además se añade ezetimiba como dosis individual; un escenario alter-

nativo, acorde con las guías de práctica clínica, donde la terapia se intensifica en dosis fijas al 30% de los pacientes; y un escenario optimizado, que pretende evidenciar los resultados de intensificar la terapia a todos los pacientes que no alcanzan objetivos de control según la literatura, considerando esta intensificación en dosis fijas. En esta línea cabe destacar que existe un número de pacientes que, habiendo mejorado su perfil lipídico, no alcanzan objetivos terapéuticos. La evaluación de los costes y beneficios de tratamientos hipolipemiantes adicionales (muy en especial inhibidores de PCSK9) escapa del objetivo del presente análisis y requiere estudios suplementarios. Por otro lado, la estimación de riesgo vascular tomada como referencia parte de la escala SCORE que se basa en estimaciones de mortalidad, no de morbilidad. No disponemos de datos actualizados sobre el grado de control de la dislipemia a partir de las escalas actualizadas SCORE2 y SCORE-OP, que podrían modificar nuestras estimaciones. No obstante, SCORE y SCORE2²⁶ utilizan los mismos factores de riesgo, por lo que es esperable que los resultados sean similares al menos cualitativamente. En tercer lugar, nuestro estudio no evalúa los beneficios en calidad de vida ni los potenciales beneficios a la sociedad asociados a la reducción de complicaciones cardiovasculares, costes de cuidados y mantenimiento en situación de actividad de los pacientes. Es razonable asumir que el beneficio social global puede ser muy superior al estimado desde la perspectiva de costes del SNS.

Entre las fortalezas de nuestro estudio podemos mencionar que mediante nuestro análisis no solo evaluamos las consecuencias económicas de un aumento en el uso de las dosis fijas, sino también las potenciales consecuencias clínicas (en términos de porcentaje de pacientes controlados, reducción de eventos CV). Asimismo, desde nuestro conocimiento, este estudio es el primero que evalúa el uso de las dosis fijas frente a las dosis individuales, así como su impacto clínico y económico en España. Por último, mencionar que nuestro escenario basal está construido en base a prescripciones en práctica clínica real, lo que hace que nuestros resultados serían plausibles si las mejoras propuestas en el escenario alternativo y optimizado se llevaran a cabo en nuestro entorno.

Conclusiones

El aumento del uso de las combinaciones de estatina de alta intensidad y ezetimiba en dosis fija en pacientes de alto y muy alto riesgo vascular puede aumentar el número de pacientes controlados, reducir complicaciones cardiovasculares y producir ahorros económicos desde la perspectiva del SNS. Estos resultados podrían respaldar la eficiencia de las combinaciones en dosis fijas de estatinas de alta intensidad y ezetimiba en el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes de alto o muy alto riesgo de evento CV.

Conflicto de intereses

Carlos Guijarro declara haber recibido remuneración de Amarin, Amgen, Ferrer, Daiichi Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Sanofi, Servier, en concepto de presentaciones docentes y asesoría. Angel Diaz y Eva Moreno han recibido remuneración de Servier en concepto de asesoría. Paula Gamonal es

empleada de Servier España. Maria Soler y Neus Vidal-Vilar son consultoras remuneradas de Outcomes'10, una empresa especializada en generar evidencia, financiada por Servier para el desarrollo de este análisis. Rosa Fernández declara haber recibido remuneración de Servier, Novartis, Amgen, Sanofi, AstraZeneca y Daiichi Sankyo en concepto de presentaciones docentes y asesoría.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2024.500753>.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta europea de salud en España. 2020 [consultado Sep 2024]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176784&idp=1254735573175
2. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según causa de muerte. 2023 [consultado Sep 2024]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>
3. Liu K, Daviglius ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: The Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation*. 2012;125:996–1004, <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.111.060681>.
4. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2020;60:403.e1–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.031>.
5. Guijarro C, Cosín-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33 Suppl 1:25–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.004>.
6. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: A meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1172–80, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx566>.
7. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289–97, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.13985>.
8. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. Estándares SEA 2022 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34:130–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2021.11.003>.
9. Cosin Sales J, Campuzano R, Diaz-Diaz JL, Escobar Cervantes C, Fernandez Olmo MR, Gomez-Doblas JJ, et al. Impact of physician's perception about LDL cholesterol control in clinical practice when treating patients in Spain. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30 Suppl 1, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwad125.316>.
10. Masana L, Ibarretxe D, Plana N. Máxima reducción de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad alcanzable con combinaciones farmacológicas. Cuando 50 más 20 suma 60. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:342–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.016>.
11. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, Gonzalez-Juanatey JR. Degree of lipid control in patients with coronary

- heart disease and measures adopted by physicians. REPAR Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:931–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2016.02.012>.
12. Diaz Rodriguez A, Murga N, Camafort-Babkowski M, Lopez Peral JC, Ruiz E, Ruiz-Baena J, et al. Therapeutic inertia in hypercholesterolaemia is associated with ischaemic events in primary care patients. A case-control study. *Int J Clin Pract*. 2014;68:1001–9, <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12419>.
 13. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70269-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70269-4).
 14. Mackinnon ES, Leiter LA, Wani RJ, Burke N, Shaw E, Witges K, et al. Real-world risk of recurrent cardiovascular events in atherosclerotic cardiovascular disease patients with LDL-C above guideline-recommended threshold: A retrospective observational study. *Cardiol Ther*. 2024;13:205–20, <http://dx.doi.org/10.1007/s40119-024-00349-6>.
 15. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008;155:772–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.12.011>.
 16. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: A meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34:2940–8, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd295>.
 17. Rea F, Savaré L, Corrao G, Mancía G. Adherence to lipid-lowering treatment by single-pill combination of statin and ezetimibe. *Adv Ther*. 2021;38:5270–85, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-01892-7>.
 18. Fuster V, Gambús F, Patriciello A, Hamrin M, Grobbee DE. The polypill approach — An innovative strategy to improve cardiovascular health in Europe. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18:10, <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-016-0102-9>.
 19. Selak V, Elley CR, Bullen C, Crengle S, Wadham A, Rafter N, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: Randomised controlled trial in primary care. *BMJ*. 2014;348:g3318, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g3318>.
 20. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86:304–14, <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2010.0575>.
 21. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain 2008-2010, the ENRICA study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2012.03.001>.
 22. Instituto Nacional de Estadística (INE). Población residente en España a 1 de enero, por sexo, edad y año. 2022-2037 [consultado Sep 2023]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=36680>
 23. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: The multinational observational SANTORINI study. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanape/article/PIIS2666-7762\(23\)00043-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanape/article/PIIS2666-7762(23)00043-1/fulltext)
 24. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequier A, Cosín-Sales J, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:161–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2019.07.024>.
 25. IQVIA. Datos de ventas de las estatinas comercializadas. 2023. Disponible en: <https://test-www.iqvia.com/es-es/locations/spain>
 26. Visseren LJ, Mach FF, Smulders M, Carballo YD, Koskinas C, Böck KM, et al. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:429.e1–104, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.016>.
 27. Climent E, Bea AM, Benaiges D, Brea-Hernando A, Pintó X, Suárez-Tembra M, et al. LDL cholesterol reduction variability with different types and doses of statins in monotherapy or combined with ezetimibe. Results from the Spanish Arteriosclerosis Society Dyslipidaemia Registry. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36:301–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-020-07137-z>.
 28. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot Plus Web 2.0 [consultado Sep 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com>
 29. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta de morbilidad hospitalaria. 2021 [consultado Sep 2023]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?tpx=58424&L=0>
 30. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios y ratios de coste-efectividad españoles: eSalud. Barcelona: Oblivue Consulting, SL [consultado Sep 2023]. Disponible en: <http://esalud.oblivue.com/>
 31. Borghi C, Jayagopal PB, Konradi A, Bortolotto LA, Degli Esposti L, Perrone V, et al. Adherence to triple single-pill combination of perindopril/indapamide/amlodipine: Findings from real-world analysis in Italy. *Adv Ther*. 2023;40:1765–72, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-023-02451-y>.
 32. Rea F, Morabito G, Savaré L, Pathak A, Corrao G, Mancía G. Adherence and related cardiovascular outcomes to single pill vs. separate pill administration of antihypertensive triple-combination therapy. *J Hypertens*. 2023;41:1466–73, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000003497>.
 33. Snyman JR, Bortolotto LA, degli Esposti L, Jayagopal PB, Konradi AO, Perrone V, et al. A real-world analysis of outcomes and healthcare costs of patients on perindopril/indapamide/amlodipine single-pill vs. multiple-pill combination in Italy. *J Hypertens*. 2024;42:136–42, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000003570>.
 34. Ortega Cerda JJ, Sánchez Herrera B, Rodríguez Miranda OA, Ortega Legaspi JM. Adherencia terapéutica: un problema de atención médica. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2018;16.
 35. Barrios V, Escobar C, Gamarra J, Obaya JC, Pallares V. Management of patients with dyslipidaemia in Spain. The Cardio Right Care Control of cardiovascular risk project. *Semergen*. 2021;47:28–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semereg.2020.08.007>.
 36. Cinza Sanjurjo S, Prieto Diaz MA, Llisterri Caro JL, Pallares Carratala V, Barquilla Garcia A, Rodriguez Padial L, et al. Baseline characteristics and clinical management of the first 3,000 patients enrolled in the IBERICAN study (Identification of the Spanish population at cardiovascular and renal risk). *Semergen*. 2017;43:493–500, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semereg.2016.07.006>.
 37. Barrios Alonso V, Martínez Sellés M, Tomás Zarlenga JP, Herranz Tejedor I, Prieto Valiente L, Llisterri Caro JL, et al. Perfil clínico de una población hipercolesterolemia española y diferencias entre sexos. *Estudio LIPYCARE*. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2004;21:395–402, [http://dx.doi.org/10.1016/S1889-1837\(04\)71838-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1889-1837(04)71838-3).
 38. Pedro-Botet J, Plana N, Mostaza JM, Gómez-Doblas JJ, Fernández Olmo MR, Escobar Cervantes C, et al. Hypercholesterolaemia control in Spain: The same situation with different regional realities. *Clin Investig Arterioscler*. 2023;35:219–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2023.04.001>.