

# COLESTEROL Y PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: El debate continúa

## SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ NIVELES DE COLESTEROL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: ¿CUANTO MÁS BAJO, MEJOR?
- ▶ CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ECV:  
¿en base al riesgo cardiovascular o niveles de c-LDL?
  - Estimación del riesgo cardiovascular (RCV)
  - ¿Cuándo no calcular el RCV?
  - Factores potenciadores del RCV
- ▶ RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO DE ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA
- ▶ DOSIS DE ESTATINAS E INTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO
- ▶ TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM tipo 2)
- ▶ PREVENCIÓN PRIMARIA EN PERSONAS MAYORES DE 75 AÑOS
- ▶ DEPRESCRIPCIÓN DE ESTATINAS EN PACIENTES FRÁGILES
- ▶ Enlace a: [TABLA RESUMEN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE LOS LÍPIDOS EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR](#)

## INTRODUCCIÓN

El manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular (FRCV) se abordó en una [Guía de Práctica Clínica \(GPC\) de Osakidetza-Departamento de Salud](#) cuya última actualización se publicó en 2017 como GPC del Sistema Nacional de Salud (GPC SNS-Osteba)<sup>1</sup>.

Desde entonces se han publicado nuevos ensayos clínicos, HOPE-3 en prevención primaria<sup>2</sup> y otros relativos a los inhibidores de la PCSK-9 (IPCSK9) en prevención secundaria<sup>3,4</sup>, nuevos metaanálisis (MA) y se han actualizado GPC internacionales de amplia repercusión que abordan el tratamiento farmacológico de los lípidos como FRCV: la británica del NICE 2016<sup>5</sup> y el documento de resumen de 2021<sup>6</sup>, la del servicio de prevención estadounidense TaskForce 2022<sup>7</sup>, la estadounidense de la AHA/ACC 2018<sup>8</sup> y la europea de la ESC/EAS 2019<sup>9</sup>.

En prevención secundaria hay acuerdo en recomendar el tratamiento con estatinas, ya que la evidencia sobre su eficacia es de alta calidad.

Sin embargo, en prevención primaria, el enfoque y las recomendaciones difieren sustancialmente entre las GPC (Ver Tabla RESUMEN GPC LÍPIDOS PREVENCIÓN PRIMARIA ECV). En parte, esta variabilidad se debe a que la evidencia en prevención primaria es de menor calidad. Con la excepción del ensayo HOPE-3<sup>2</sup>, apenas hay nuevas evidencias relevantes en prevención primaria, y los diversos MA publicados (en los que se basan las actualizaciones de las guías) incluyen prácticamente los mismos ensayos clínicos, analizados bajo distintas perspectivas. Otros factores que pueden explicar esta variabilidad son:

- Autoría: los organismos públicos como el NICE tienden a incorporar un enfoque más poblacional y criterios de coste-efectividad frente a las guías elaboradas por las sociedades científicas<sup>10</sup>.
- Metodología de elaboración: basadas en la evidencia vs. consenso de expertos. Solo una minoría de las recomendaciones de grado fuerte se basan en evidencia de alta calidad<sup>11</sup>.
- Interpretación de la evidencia: algunas guías tienden a extrapolar la evidencia a poblaciones o situaciones no evaluadas en los ensayos clínicos (p.ej. resultados de prevención secundaria extrapolados a población de riesgo moderado). También se extrapolan conceptos teóricos sin evidencia que lo avale (p.ej. objetivos c-LDL)<sup>12</sup>.
- Conflictos de interés: a modo de ejemplo, sólo dos de los 21 autores de la GPC europea sobre el tratamiento de las dislipemias no tiene conflictos de interés con la industria farmacéutica<sup>12</sup>. Está demostrado que la presencia de conflictos de interés se relaciona con recomendaciones al uso de los medicamentos de las empresas que financian a los autores de las GPC<sup>13</sup>.

El objetivo de este INFAC es revisar la vigencia de las recomendaciones en el tratamiento farmacológico de los lípidos como FRCV en prevención primaria de la ECV de la Guía del SNS-Osteba, en base a los nuevos estudios y a las nuevas actualizaciones de otras GPC de amplia difusión<sup>5-9</sup>. La [tabla resumen de las GPC de lípidos](#) en prevención primaria de la ECV recoge las recomendaciones de las mismas en relación a las cuestiones que se van a abordar.

Aunque no se aborden en este boletín, la dieta saludable, la práctica del ejercicio físico, la deshabituación tabáquica o la disminución del consumo de alcohol son intervenciones que se deben proponer independientemente de que se inicie o no tratamiento farmacológico<sup>1,5-9</sup>.

## NIVELES DE COLESTEROL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: ¿CUANTO MÁS BAJO, MEJOR?

El razonamiento de las intervenciones dirigidas a la reducción de los niveles de c-LDL se basa en datos epidemiológicos que documentan una relación continua, positiva y gradual entre los niveles de c-LDL y los eventos CV y la mortalidad, así como en la evidencia de que la disminución del c-LDL en pacientes con un rango amplio de valores basales de c-LDL reduce el riesgo de eventos CV en pacientes con y sin ECV<sup>14</sup>. Sin embargo, existen muchas inconsistencias entre estos argumentos y la evidencia que los sustenta<sup>15</sup>.

Las guías europeas de lípidos y de prevención de la ECV de la ESC 2021<sup>9,16</sup> se sustentan en el principio de "colesterol, cuanto más bajo, mejor", "lower is better". Para ello parten del documento de consenso sobre causalidad del c-LDL en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica realizado por un panel de expertos<sup>17</sup>, con las limitaciones que ello conlleva, y se apoyan en los sucesivos MA del 'Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT)<sup>18,19</sup>. Según estos MA, la reducción relativa del riesgo (RRR) CV es proporcional a la reducción absoluta de c-LDL, sin evidencia de que un límite inferior de c-LDL sea perjudicial: por cada 1 mmol/L (38,7 mg/dL) de reducción de c-LDL se reduce el riesgo relativo de eventos CV en un 21%. Esta

reducción del riesgo es similar en las distintas franjas de riesgo basal, incluyendo a pacientes de bajo riesgo<sup>18,19</sup>.

Siguiendo esta "hipótesis lineal" las guías europeas prácticamente han abandonado la división entre prevención primaria y secundaria<sup>12</sup>. Proponen niveles objetivo cada vez más bajos de c-LDL y para conseguirlo extienden el uso de ezetimiba y de los IPCSK9 (alirocumab y evolocumab) a personas sin ECV, sin que se hayan evaluado en esta situación. No obstante, incluso en prevención secundaria, los resultados de reducción de eventos CV con estos fármacos son muy modestos y no apoyan la hipótesis lineal del c-LDL. A modo de ejemplo, los IPCSK9 en los ensayos clínicos para una reducción de los niveles de c-LDL del 60%, obtienen una RRR en torno al 13% y una reducción absoluta del riesgo en torno al 1,5% en la variable compuesta de eventos CV<sup>3,4</sup>.

Los MA del CTT<sup>18,19</sup> han sido cuestionados porque incluyen pacientes en prevención primaria y secundaria, comparaciones de tratamiento vs. placebo y tratamiento intensivo frente a menos intensivo, y utilizan variables combinadas que incluyen resultados que pueden ser menos robustos como la revascularización. Tienen la fortaleza de que se basan en datos individuales de pacientes, necesarios para evaluar la hipótesis de la linealidad ya que prácticamente ningún ECA de los incluidos en los MA obtuvo reducciones de los niveles promedio de c-LDL superiores a 1 mmol/L. Sin embargo, estos datos individuales son inaccesibles para investigadores independientes y, por tanto, el análisis no se puede reproducir<sup>20</sup>.

Un MA reciente de 21 ECA en prevención primaria y secundaria<sup>20</sup> cuestiona las conclusiones del CTT. Según sus resultados, la reducción absoluta de riesgo (del 0,8% para la mortalidad por todas las causas, 1,3% para infarto de miocardio y 0,4% para accidente cerebrovascular) es modesta con respecto a la reducción relativa (9%, 29% y 14%, respectivamente). En los 7 ECA realizados en prevención primaria los valores de la reducción absoluta de riesgo fueron del 0,6% para la mortalidad por cualquier causa, 0,7% para el infarto de miocardio y del 0,3% para el ictus. Se detectó heterogeneidad significativa lo que reduce la confianza en los resultados. Al realizar un análisis de meta regresión encuentra inconsistencias en la asociación entre la magnitud de la reducción de c-LDL inducida por estatinas y los efectos en la reducción de estos eventos cardiovasculares. Los autores subrayan la importancia de discutir la reducción absoluta de riesgo cuando se realizan decisiones informadas en pacientes individuales<sup>20,21</sup>.

Una revisión sistemática de 35 ECA estudia la reducción de eventos cardiovasculares en los ensayos en función de si se consiguen o no reducciones del c-LDL del 30% en prevención primaria y 50% en prevención secundaria (objetivos propuestos por la Guía AHA/ACC 2018)<sup>15</sup>. Los resultados son inconsistentes. De los 13 ECA en los que se consigue la reducción de c-LDL deseada sólo se observa disminución de la mortalidad en uno de ellos, y en 5 se disminuyen los eventos cardiovasculares.

A pesar de las condiciones ideales en las que se desarrollan los ECA, raramente se consiguen las reducciones de c-LDL basal que proponen las guías y en los que se alcanzan, no se observa un mayor beneficio en mortalidad y morbilidad CV. Así se ha constatado en los estudios con los IPCSK9, **FOURIER** y **ODYSSEY OUTCOMES**, en los que se alcanzaron reducciones de c-LDL en el rango de 1,2-1,5 mmol/L con reducciones relativas del riesgo CV inferiores al 15% en lugar del 30% o más previstas en el modelo, con nulo o poco efecto sobre la mortalidad<sup>3,4</sup>.

## CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ECV: ¿en base al riesgo cardiovascular o niveles de c-LDL?

### ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Aunque el c-LDL es un factor de riesgo en el desarrollo de la ECV, hay otros FRCV que se asocian incluso con más intensidad que el c-LDL a la ECV, como el sobrepeso o el tabaquismo y, en menor medida, la hipertensión<sup>22</sup>. La mayor parte de los ECA en prevención primaria incluyen a pacientes por el hecho de presentar FRCV, y no por presentar determinados valores de c-LDL<sup>1,2,14</sup>.

Existe acuerdo entre todas las guías en que el inicio del tratamiento farmacológico en la prevención primaria de la ECV no debe basarse en la interpretación aislada del c-LDL, sino que también debe estar basado en el cálculo del RCV de cada paciente. Para ello se utilizan ecuaciones de riesgo calibradas en las poblaciones en las que van a ser utilizadas (ver **Tabla RESUMEN GPC LÍPIDOS PREVENCIÓN PRIMARIA ECV**).

La guía del SNS-Osteba, en personas entre 40 y 75 años, recomendaba iniciar el tratamiento con estatinas cuando el RCV según la ecuación de riesgo Regicor es superior al 15% y considerar su inicio cuando el riesgo está entre el 10-15%. En general estas recomendaciones son consistentes con las guías actualizadas, que recomiendan el uso de estatinas a partir de un RCV por encima del 7,5-10% según las distintas ecuaciones de riesgo utilizadas<sup>1,5,7-8</sup>.

En 2016, se publicaron los resultados del ensayo HOPE-3<sup>2</sup>, en prevención primaria de la ECV, no incluido en la evaluación de la evidencia de la guía del SNS-Osteba. Los resultados de este ECA contribuyen a apoyar la recomendación de tratar a pacientes con un RCV intermedio. En este ECA, participaron 12.705 pacientes (hombres  $\geq 55$  años y mujeres  $\geq 65$  años) con al menos un factor de RCV, que fueron aleatorizados a recibir rosuvastatina 10 mg a dosis fija o placebo. En el grupo aleatorizado a rosuvastatina, se observó una reducción del 24% (HR 0,76 (IC95%: 0,64-0,91)) del riesgo de eventos CV (muerte de causa CV, infarto e ictus no fatal), y una reducción del riesgo absoluto (RAR) del 1,1% (NNT=91). No se observó reducción de la mortalidad CV ni de la mortalidad total. No hubo exceso de diabetes, pero sí un exceso de cirugía de cataratas (0,7%; NNH=143) y de síntomas musculares (2,7%; NNH=37), estadísticamente significativos<sup>2</sup>.

La guía europea<sup>9</sup> además de la estratificación del RCV establece niveles objetivo de c-LDL para las distintas franjas de RCV, aspecto en el que difiere del resto de GPC. Incluso en personas de riesgo bajo (objetivo  $< 116$  mg/dL) y moderado (objetivo  $< 100$  mg/dL) sugiere iniciar el tratamiento con estatinas cuando no se alcanzan dichos niveles objetivo con medidas no farmacológicas (Ver [Tabla RESUMEN GPC LÍPIDOS PREVENCIÓN PRIMARIA ECV](#)). Este enfoque, que se apoya en los MA del CTT, ha sido ampliamente criticado por la arbitrariedad de los puntos de corte en los niveles de c-LDL y por la escasa concordancia entre las recomendaciones y la evidencia en la que dicen sustentarse<sup>12,23</sup>.

Si bien hay acuerdo entre las guías en recomendar la utilización de ecuaciones de riesgo para calcular el RCV, estas herramientas no están exentas de limitaciones. Estiman bien el riesgo a nivel poblacional, pero son más imprecisas a la hora de predecir el riesgo individual<sup>1</sup>. Hay factores de riesgo que no contemplan y la mayoría no están validadas en las poblaciones de mayor edad (Ver apartado: Prevención primaria en personas mayores de 75 años). Por otro lado, los estudios que han analizado el impacto de la utilización de diferentes ecuaciones de riesgo en contextos epidemiológicos de bajo riesgo como el nuestro muestran resultados variables<sup>1</sup>. Un reciente estudio realizado en Noruega muestra que el SCORE1 sobreestima en 5,8 veces el riesgo de eventos cardiovasculares, mientras que SCORE2 lo infraestima ligeramente, lo que se traduce en enormes variaciones en la población candidata a ser tratada con estatinas en prevención primaria<sup>24,25</sup>. Por todo ello, los puntos de corte del RCV para iniciar el tratamiento con estatinas deben entenderse como recomendaciones y no como una máxima a aplicar en todos los pacientes<sup>14</sup>.

## ¿CUÁNDO NO CALCULAR EL RCV?

En prevención primaria, las guías están de acuerdo en excluir del cálculo del RCV situaciones de alto riesgo no contempladas en las ecuaciones, pero que pueden suponer un riesgo CV muy superior al estimado por las mismas como, por ejemplo:

- Personas con dislipemias genéticas aterogénicas: todas las guías recomiendan tratamiento con estatinas, sin calcular el RCV.
- Dislipemias severas: la guía del SNS-Osteba situaba el umbral de c-LDL para las dislipemias severas en 230 mg/dL, por su alto riesgo de presentar hipercolesterolemias genéticas aterogénicas. No obstante, la mayor parte de las guías consideran que las personas con valores de c-LDL  $> 190$  mg/dL requieren inicio de tratamiento con estatinas debido al alto riesgo de ECV ateroesclerótica, al mayor riesgo de presentar dislipemias genéticas y a que estos pacientes han sido excluidos de la mayor parte de los ECA<sup>5,14</sup>.
- Algunas guías recomiendan no calcular el RCV en la enfermedad renal crónica<sup>5,9</sup> o en la diabetes con agregación de factores de riesgo individuales<sup>9</sup>.
- No se recomienda utilizar las ecuaciones del cálculo del RCV en rangos de edad en las que no han sido validadas; en el caso de Regicor, está validada en población de entre 35 y 75 años.

## FACTORES POTENCIADORES DEL RCV

Hay una serie de factores, no contemplados en las ecuaciones de riesgo, que pueden aumentar el riesgo CV e influir en la decisión del inicio del tratamiento con estatinas, sobre todo en personas con un RCV calculado cercano a los umbrales de tratamiento.

Las distintas GPC incluyen, entre otros, diferentes factores potenciadores a tener en cuenta: antecedentes familiares de ECV precoz, enfermedades que supongan aumento del estrés inflamatorio-metabólico (artritis reumatoide, Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), etc.), neoplasia mieloproliferativa (policitemia vera, trombocitemia esencial, etc.), elevación de triglicéridos, niveles elevados de Apo B o Lp(a), historia de menopausia precoz ( $< 40$  años) o condiciones asociadas al embarazo que incrementan el posterior RCV (pre-eclampsia), personas en situación de exclusión social, etc.

## Recomendaciones:

|  |
|--|
| La decisión de tratar con estatinas debe basarse en el cálculo del RCV, utilizando una ecuación de cálculo de riesgo validada en su población; en general se recomienda iniciar el tratamiento con un RCV por encima del 10% a 10 años   |
| En las personas entre 40 y 75 años con niveles de riesgo coronario >10% según Regicor, se recomienda iniciar tratamiento con estatinas. Esta indicación debe ir precedida y/o acompañada de recomendaciones en el estilo de vida cardiosaludable   |
| En general, en personas entre 40 y 75 años con niveles de riesgo coronario <10% según Regicor, se recomienda no iniciar tratamiento con estatinas, con las siguientes consideraciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>– En niveles de riesgo coronario próximos al 10%, considerar la presencia de factores potenciadores de riesgo en la toma de decisiones</li> <li>– En niveles de riesgo coronario &lt;5% se recomienda no iniciar tratamiento con estatinas</li> <li>– Estas indicaciones de tratamiento siempre deben ir precedidas y/o acompañadas de recomendaciones en el estilo de vida cardiosaludable</li> </ul> |
| En pacientes con cifras de c-LDL $\geq$ 190 mg/dL, se recomienda valorar la presencia de dislipemias genéticas y de posibles factores potenciadores del RCV. Se sugiere iniciar tratamiento con estatinas, junto con recomendaciones en el estilo de vida cardiosaludable, independientemente del riesgo coronario   |

## RELACIÓN BENEFICIO/RIESGO DE ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA

Las actividades preventivas prioritarias para el manejo de la ECV deben centrarse en la promoción de estilos de vida saludables a través de la dieta, la actividad física y el abandono del hábito de fumar<sup>1</sup>. Cuando es necesario iniciar un tratamiento farmacológico con el objetivo de evitar la aparición de nuevos casos de ECV éste debe ir siempre acompañado de dichas actividades preventivas. Se ha constatado que algunos usuarios de estatinas creen erróneamente que pueden comer lo que quieran, término acuñado como “statin gluttony”. Este fenómeno podría contribuir a la adopción de hábitos de vida no saludables, con el consiguiente aumento del RCV<sup>26</sup>.

La decisión de utilizar una estatina implica realizar un balance entre el beneficio y el riesgo percibido, y es difícil definir el límite a partir del cual el balance es favorable. Este balance cobra especial importancia en el caso de pacientes en prevención primaria, ya que los beneficios varían considerablemente. En pacientes de alto riesgo los beneficios están más claros, pero en la mayoría de los pacientes los beneficios pueden ser marginales<sup>27</sup>.

Los resultados en cuanto a la eficacia de estatinas en los ensayos clínicos y guías, generalmente se presentan en términos de RRR. Sin embargo, el impacto del tratamiento en la salud de cada paciente sólo puede ser apreciado si se revisa en términos de RAR, que tiene en cuenta la prevalencia del problema en la población a la que pertenece. En el siguiente ejemplo se comparan dos individuos con riesgos CV extremos en prevención primaria e ilustra el potencial beneficio del tratamiento farmacológico de las estatinas según el riesgo basal del individuo. Por un lado, hombre de 65 años, fumador, con niveles de colesterol elevados e hipertensión. Por otro, mujer de 45 años, no fumadora, niveles de colesterol elevados y ligera hipertensión. El riesgo absoluto basal estimado de tener un evento coronario mayor a los 10 años es del 38% en el hombre y del 1,4% en la mujer. Tomando como referencia los valores de RR de la revisión sistemática realizada por Byrne<sup>28</sup> se obtiene una reducción del RR del 24% en el hombre frente al 41% de la mujer. Sin embargo, la RAR en el hombre sería del 9% (NNT=11) y del 0,6% (NNT=166) en la mujer.

La siguiente cuestión que se plantea es valorar los riesgos de las estatinas<sup>14,28</sup>. En general, las estatinas son fármacos bastante seguros, aunque no están exentos de causar efectos adversos (EA), siendo la edad el factor predisponente de mayor peso, al asociarse a mayor comorbilidad, uso concomitante de medicación, pérdida de masa corporal, etc.<sup>29</sup>. Los EA más comunes se dan a nivel muscular, gastrointestinal y elevación asintomática de enzimas hepáticas. Entre los EA descritos con una frecuencia menor destacan los siguientes: hepatotoxicidad, DM tipo 2 de nueva aparición (balance beneficio/riesgo favorable, no suspender la estatina), toxicidad renal, deterioro cognitivo (no relación según datos de ECA), hemorragia intracraneal (evidencia contradictoria, el beneficio supera el riesgo), etc.<sup>29,30</sup>. En el estudio HOPE-3 también se observó un aumento del riesgo de cirugía de cataratas, efecto no notificado en ensayos anteriores<sup>2</sup>.

Recientemente se ha publicado un estudio que utiliza un modelo cuantitativo para estimar el balance beneficio riesgo del uso de dosis bajas-moderadas de estatinas en prevención primaria. Concluye que el beneficio neto de las estatinas se produciría en umbrales de riesgo CV superiores a los recomendados en la mayoría de las GPC<sup>31</sup>.

Por tanto, la decisión de tratar a personas sanas debe estar bien fundamentada y se deben valorar aspectos relativos a la eficacia y seguridad del tratamiento, así como otros relacionados con las preferencias del paciente en el contexto de la toma de decisiones compartidas. La ficha *i-botika* “El colesterol no lo es todo”, dirigida a la ciudadanía, podría ser de ayuda en esa toma de decisiones compartida.

### Recomendaciones:

La toma de decisiones para el uso de estatinas debe considerar el riesgo basal individual, la reducción del riesgo absoluto y si la reducción del riesgo justifica los daños potenciales y el tomar un medicamento diario de por vida

## DOSIS DE ESTATINAS E INTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Existen diferencias considerables en las GPC respecto a las dosis de estatinas recomendadas en prevención primaria al inicio del tratamiento (bajas-moderadas vs. altas), así como en la necesidad o no de intensificar el tratamiento.

Así mismo, también hay diferencias en las propias definiciones de la intensidad del tratamiento de estatinas. Mientras que el NICE considera tratamiento “de alta intensidad” al que se asocia a una reducción de c-LDL >40%, las guías AHA/ACC y ESC/EAS lo definen a partir de una reducción del 50% del c-LDL (Ver [Tabla RESUMEN GUIAS](#)). A efectos de esta revisión, utilizaremos las definiciones de la AHA/ACC y de la ESC/EAS para referirnos a la intensidad del tratamiento con estatinas (ver tabla 1).

Tabla 1. Intensidad de tratamiento según reducción de niveles c-LDL alcanzados con estatinas<sup>8,9</sup>

| Baja intensidad<br>(↓ c-LDL <30%)   | Intensidad moderada<br>(↓ c-LDL 30-49%)   | Alta intensidad<br>(↓ c-LDL ≥50%)                |
|---|---|--|
| Fluvastatina 20-40 mg<br>Lovastatina 20 mg<br>Pravastatina 10-20 mg<br>Simvastatina 10 mg | Atorvastatina 10-20 mg<br>Rosuvastatina 5-10 mg<br>Simvastatina 20-40 mg<br>Pravastatina 40-80 mg<br>Lovastatina 40-80 mg<br>Fluvastatina 80 mg<br>Pitavastatina 1-4 mg | Atorvastatina 40-80 mg<br>Rosuvastatina 20-40 mg |

La GPC del SNS-Osteba<sup>1</sup> recomienda utilizar dosis bajas-moderadas de estatinas y la US-Task Force<sup>7</sup> dosis moderadas. En ninguna de las dos se contempla la intensificación del tratamiento en base a cifras de c-LDL. La guía europea<sup>9</sup> recomienda intensificar el tratamiento si no se alcanzan los niveles objetivo de c-LDL en cada una de las franjas de RCV basal. Las guías NICE<sup>5</sup> y AHA/ACC<sup>8</sup> optan por una posición intermedia: no establecen un nivel objetivo de c-LDL (una cifra “absoluta”), pero sí una reducción relativa del c-LDL respecto a la cifra basal. NICE recomienda iniciar el tratamiento con atorvastatina 20 mg y aumentar la dosis hasta un máximo de 80 mg/día si no se consigue una reducción del c-no HDL de al menos un 40%. Por su parte, la AHA/ACC recomienda una reducción relativa de al menos un 30% los niveles de c-LDL, y para una reducción óptima del riesgo CV, especialmente en pacientes de alto riesgo, una reducción de al menos un 50%.

En la revisión del UptoDate se recomienda, para la mayoría de los pacientes, iniciar el tratamiento con dosis moderadas de estatinas, sin intensificar el tratamiento. Las razones para no intensificarlo en la mayoría de los pacientes son<sup>14</sup>:

- Ningún ECA realizado en prevención primaria ha comparado el tratamiento dirigido a alcanzar determinadas cifras de c-LDL, ni tampoco dosis altas frente a bajas-moderadas.
- En prevención secundaria, los ECA que comparan dosis altas vs. dosis bajas han mostrado un beneficio modesto.
- El riesgo basal de eventos CV es menor en prevención primaria frente a prevención secundaria. Por ello, aunque la reducción relativa del riesgo es similar en cualquier nivel basal de riesgo, la reducción absoluta con estatinas es menor en pacientes con riesgos basales menores.
- El mayor beneficio se obtiene con dosis moderadas de estatinas. El aumento de beneficio es pequeño al pasar a dosis altas.
- Las dosis moderadas de estatinas son las dosis más frecuentemente usadas en los ensayos clínicos en prevención primaria y poseen un perfil de seguridad aceptable.

No obstante, UpToDate y la guía de la AHA/ACC apuntan a que hay algunos pacientes sin ECV, pero con alto RCV (por ejemplo, aquellos con un RCV >20%), en los que el tratamiento con dosis altas de estatinas puede ser una opción razonable<sup>8,14</sup>.

En cuanto a los tratamientos combinados, sólo las GPC NICE y la europea sugieren la asociación de estatinas a dosis máximas toleradas con ezetimiba en prevención primaria en pacientes en los que no se alcanzan reducciones relativas o niveles objetivos de c-LDL<sup>5,9</sup>. No obstante, ningún ECA ha evaluado la eficacia de ezetimiba, sola o asociada a estatinas, en prevención primaria, por lo que, ante la ausencia de evidencias, se sugiere no utilizar esta combinación en prevención primaria<sup>1,14</sup>. Tampoco hay estudios que evalúen la eficacia de la asociación de las estatinas con los IPCSK9 en prevención primaria, por lo que no estarían indicadas dichas asociaciones.

#### Recomendaciones:

|  |
|--|
| En general, se recomienda utilizar dosis moderadas de estatinas, sin necesidad de intensificar el tratamiento en base a niveles objetivo de c-LDL          |
| En algunos pacientes de muy alto RCV (por ejemplo, aquellos con Regicor >20%), el tratamiento con dosis altas de estatinas podría ser una opción razonable |
| Se sugiere no utilizar la combinación de ezetimiba ni de IPCSK9 con estatinas en prevención primaria   |

## TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM tipo 2)

Existen distintos enfoques para el manejo de la dislipemia en pacientes diabéticos. Las guías NICE<sup>5</sup>, la del SNS-Osteba<sup>1</sup> y la RedGDPS<sup>29</sup> recomiendan el cálculo del RCV con ecuaciones validadas que incluyan población diabética, junto con la valoración de otros factores moduladores del RCV. No consideran a la población con DM tipo 2 con los mismos objetivos que los pacientes que han experimentado un evento coronario. En caso de requerir estatinas recomiendan dosis bajas<sup>1,32</sup> o moderadas<sup>1,5,32</sup>.

Otras guías, como la AHA/ACC<sup>8</sup> y la ESC/EAS<sup>9</sup>, consideran que los pacientes con DM tienen un riesgo basal alto de enfermedad CV y recomiendan tratar con dosis moderadas-altas de estatinas, sin basar la decisión de tratamiento en ecuaciones de RCV.

Diversos estudios<sup>33,34</sup> muestran que, en general, el RCV de la diabetes no es equivalente al de la ECV establecida, y sugieren tratar en función del RCV individual. En nuestro medio, los resultados del estudio de cohortes de Cano<sup>35</sup> apuntan en la misma dirección: el riesgo de eventos coronarios y la mortalidad CV a 10 años de los pacientes diabéticos es inferior en comparación con los pacientes con cardiopatía isquémica previa. Los años de evolución, el tratamiento con insulina y el peor control glucémico empeoran su pronóstico; por tanto, pueden ser factores a considerar para el inicio del tratamiento.

En el MA de De Vries<sup>36</sup>, que evalúa específicamente la eficacia de las estatinas en prevención primaria de personas con DM tipo 2, éstas redujeron los eventos CV sin disminuir la mortalidad total. Las estatinas se utilizaron a dosis moderadas (atorvastatina 10 mg y simvastatina 40 mg). El RCV de los pacientes incluidos en el MA fue en general superior al 10%, excepto en el caso del estudio ASPEN, cuyo riesgo basal era bajo y no se observaron beneficios con el tratamiento.

#### Recomendaciones:

|   |
|---|
| Se recomienda estimar el riesgo coronario mediante la ecuación de Regicor en pacientes diabéticos sin ECV para tomar decisiones de intervención hipolipemiente        |
| Se recomienda el inicio del tratamiento con dosis moderadas de estatinas en pacientes diabéticos tipo 2 entre 40 y 75 años con un riesgo coronario >10% según Regicor |

## PREVENCIÓN PRIMARIA EN PERSONAS MAYORES DE 75 AÑOS

Las personas mayores de 75 años son un grupo de población poco representado en los ensayos clínicos en prevención primaria de la ECV con hipolipemiantes y la evidencia que apoya el uso de estatinas en estas personas es escasa, por lo que las GPC proponen recomendaciones débiles. En el único ECA diseñado para evaluar la eficacia de estatinas en personas mayores<sup>37</sup> se observó una disminución de eventos o muerte CV

en prevención secundaria; sin embargo, en pacientes sin enfermedad CV previa, no hubo beneficio estadísticamente significativo.

Por otro lado, las ecuaciones de riesgo más utilizadas no tienen en cuenta factores como la fragilidad o el riesgo de muerte por otras comorbilidades ("riesgos competitivos") y tienden a sobreestimar el RCV en personas mayores, en las que la heterogeneidad en la salud física y funcional o en la esperanza de vida es muy amplia<sup>38</sup>. De hecho, ecuaciones de uso frecuente como Regicor no están validadas en personas mayores.

La guía de SNS-Osteba sugería considerar la opción de iniciar el tratamiento con estatinas en prevención primaria en personas mayores de 74 años con FRCV teniendo en cuenta además otros factores como la expectativa de vida y su opinión en un contexto de toma de decisiones compartidas<sup>1</sup>. Las recomendaciones reflejadas en esta guía se apoyaban en una RS según la cual el uso de estatinas en personas >65 años sin ECV y con alto RCV disminuye el riesgo de IAM y de ictus sin reducir la mortalidad total<sup>39</sup>.

La guía NICE<sup>5</sup> recomienda en personas de hasta 84 años el mismo tratamiento que en población de menor edad, dado que su ecuación de cálculo de RCV (QRISK2) está validada hasta esa edad.

Por su parte, la guía del servicio de prevención estadounidense Task Force no realiza ninguna recomendación ya que concluye que la evidencia es insuficiente para determinar la relación beneficio/riesgo del uso de estatinas en personas mayores de 76 años<sup>7</sup>.

La guía AHA/ACC<sup>8</sup> indica que en personas mayores de 75 años puede ser razonable iniciar el tratamiento con una estatina a dosis moderadas si los niveles de c-LDL se encuentran entre 70-189 mg/dL. Admite que la evidencia sobre la que se fundamentan estas recomendaciones es contradictoria, con estudios que muestran beneficios y otros que no, y que los datos en mayores de 80 años son escasos.

La guía de la ESC<sup>9</sup> indica que se puede considerar iniciar el tratamiento con estatinas en personas mayores de 75 años de riesgo alto o muy alto, recomendación que se apoya en el MA de datos individuales en población mayor realizado por el CTT<sup>40</sup>.

No se han publicado nuevos ECA específicos en personas mayores en prevención primaria, únicamente se han realizado varios MA con resultados discordantes. Algunos MA recientes indican que no hay beneficios ni en la reducción de eventos ni en mortalidad total o CV<sup>41</sup>. Sin embargo, el MA del CTT<sup>40</sup> concluye que el tratamiento con estatinas produce reducciones significativas en los eventos vasculares independientemente de la edad, pero subraya que hay menos evidencia directa del beneficio en prevención primaria de personas mayores de 75 años, ya que esta población supone solo el 8%.

En resumen, la evidencia acerca de la eficacia de las estatinas en prevención primaria en personas mayores es limitada y no concluyente. Por ello, se requiere un enfoque de tratamiento individualizado, teniendo en cuenta los distintos factores de riesgo CV modificables (diabetes, HTA, dislipemia...), la esperanza de vida, la comorbilidad, la fragilidad y calidad de vida, así como la carga de tratamiento y los potenciales efectos adversos que pueden ser más problemáticos en personas mayores o con fragilidad<sup>38</sup>.

Hay dos grandes estudios en marcha (STAREE y PREVENTABLE) cuyo objetivo es evaluar la eficacia de estatinas en prevención primaria en mayores de 70 años. Se espera que proporcionen evidencia clara acerca de la relación beneficio/riesgo de estatinas en esta población.

### Recomendaciones:

En personas mayores de 75 años, la decisión de iniciar el tratamiento con estatinas debe hacerse de manera individualizada, tras discutir con los pacientes los potenciales beneficios y riesgos

Si se inicia un tratamiento, puede ser razonable hacerlo con dosis moderadas de estatinas. En caso de comorbilidades, insuficiencia renal o posibles interacciones, iniciar a dosis bajas. Hay que plantearse la deprescripción según situación clínica del paciente y valorando beneficios y riesgos

## DEPRESCRIPCIÓN DE ESTATINAS EN PACIENTES FRÁGILES

Las guías de SNS-Osteba<sup>1</sup> y de la AHA/ACC<sup>8</sup> sugieren considerar periódicamente la opción de suspender el tratamiento con estatinas, valorando la situación clínica del paciente y su pronóstico de vida, para evaluar beneficios y riesgos. El resto de guías no abordan esta situación.

En Francia se está llevando a cabo el ensayo SITE (Statin In The Elderly) en el que se comparan dos grupos de personas de 75 o más años en tratamiento con estatinas desde al menos hace un año. En uno de los grupos se va a interrumpir el tratamiento y se va a hacer un seguimiento de 36 meses para medir la variable principal de mortalidad.



Una revisión de la literatura<sup>42</sup> sobre la interrupción de tratamientos preventivos (hipolipemiantes, antihipertensivos, medicamentos para la osteoporosis e hipoglucemiantes) en personas de 65 años o más, frágiles, con cáncer o con esperanza de vida limitada, concluyó que la deprescripción de hipolipemiantes, entre otros grupos de fármacos, es factible en una considerable parte de los pacientes y que puede ser realizada de forma segura. El único estudio incluido en la revisión que evaluaba calidad de vida, mostró que la interrupción de estatinas mejora la calidad de vida en los pacientes con esperanza de vida limitada.

Recordar que, en la fase final de la vida, se deben priorizar los tratamientos enfocados a mejorar la calidad de vida frente a los orientados a modificar la evolución de la enfermedad. Los criterios STOPP-Frail/STOPP-Pal consideran la retirada de las estatinas en pacientes en esta fase<sup>43</sup>.

### Recomendaciones:

En la fase final de la vida, se deben priorizar los tratamientos enfocados a mejorar la calidad de vida frente a los orientados a modificar la evolución de la enfermedad y considerar la retirada de estatinas

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Idoia Alcorta y Ricardo San Vicente, miembros del grupo elaborador de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular de Osakidetza de 2014, así como a Rafael Rotaache coordinador del grupo de elaboración de Guías de Práctica Clínica de la enfermedad cardiovascular de Osakidetza, por la revisión de este boletín y sus acertados comentarios y sugerencias.

## BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. [Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular](#). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. OSTEBa; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS-Osteba.
- S. Yusuf, J. Bosch, G. Dagenais, J. Zhu, D. Xavier, L. Liu et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2021-31.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wivlott SD, Murphy SA, et al. [Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease](#). *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
- Schwartz GG, Szarek SM, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, et al. [Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome](#). *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.
- National Institute for Health and Care Excellence. [Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification \(CG181\)](#). Clinical guideline; 2014. Last updated: 27 September 2016
- Khatib R & Neely D on behalf of the AAC Clinical Subgroup. [Summary of National Guidance for Lipid Management for Primary and Secondary Prevention of CVD](#). Nov 2021. Approved by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Dec 2021.
- Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *US Preventive Services Task Force*. *JAMA*. 2022;328(8):746-753. doi:10.1001/jama.2022.13044
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA [Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines](#). *Circulation*. 2019;139:e1082–e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. [Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular](#). *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(5):403e1-403e70.
- Kim EJ, Wierzbicki AS. "Cardiovascular prevention: Frontiers in lipid guidelines". *Clin Med*. 2020;20(1):36-42.
- Bonow RO, Braunwald E. The Evidence Supporting Cardiovascular Guidelines. Is There Evidence of Progress in the Last Decade? *JAMA*. 2019;321(11):1053-4.
- Neue europäische "Leitlinie" zur Lipidsenkung: As low as possible? *AMB*. 2019;53:73.
- Nejstgaard CH, Bero L, Hróbjartsson A, Jørgensen AW, Jørgensen KJ, Le M, Lundh A. Conflicts of interest in clinical guidelines, advisory committee reports, opinion pieces, and narrative reviews: associations with recommendations. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 12. Art. No.: MR000040. DOI: 10.1002/14651858.MR000040.pub3.
- Pignone M. [Management of elevated low density lipoprotein-cholesterol \(LDL-C\) in primary prevention of cardiovascular disease](#). En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado 19/05/2022].
- DuBroff R, Malhotra A, de Lorgeril M. Hit or miss: the new cholesterol targets. *BMJ Evid Based Med*. 2021;26(6):271-278. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111413.
- Visseren LJ, Mach F, Smulders Y, Carballo D, Koskinas K, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart J*. 2021;42:3227-3337.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart J*. 2017;38:2459–2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144

18. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. [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; 76:1670–81.
19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. [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.
20. Byrne P, Demasi M, Jones M, Smith S, O'Brien K, DuBroff R. Evaluating the Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment A Systematic Review and Meta-analysis. Published online March 14, 2022. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2022.0134
21. Absolute and relative benefits of statins. *Drug and Therapeutics Bulletin*. 2022;60(9):132; DOI: 10.1136/dtb.2022.000040.
22. Medrano JM, Pastor-Barriuso R, Boixb R, del Barrio JL, Damián J, Álvarez R, Marín A. [Riesgo coronario atribuible a los factores de RCV en población española](#). *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(12):1250-6.
23. El rincón de Sisifo [Internet]: Apuntes sobre la guía de dislipemias de la ESC/EAS ¿mala ciencia o engaño? [Parte 1](#) y [Parte 2](#)
24. Mortensen MB, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Statin Eligibility for Primary Prevention of Cardiovascular Disease According to 2021 European Prevention Guidelines Compared With Other International Guidelines. *JAMA Cardiol*. 2022 Aug 1;7(8):836-843. doi:10.1001/jamacardio.2022.1876.
25. Navar AM, Fonarow GC, Pencina MJ. Editorial. Time to Revisit Using 10-Year Risk to Guide Statin Therapy. *JAMA Cardiology*. Published online July 6, 2022. doi:10.1001/jamacardio.2022.1883
26. DuBroff R. A Reappraisal of the Lipid Hypothesis. *Am J Med*. 2018;131(9):993-997.
27. Byrne P, Cullinan J, Smith S. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ*. 2019;367:l5674 doi: 10.1136/bmj.l5674
28. Byrne P, Cullinan J, Smith A et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease: an overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2019;9(4):e023085. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023085.
29. Ward NC, Watts G, Eckel RH. Statin Toxicity. Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circ Res*. 2019;124:328-350. DOI:10.1161/CIRCRESA-HA.118.312782.
30. Khatib R & Neely D on behalf of the AAC Clinical Subgroup. [Statin Intolerance Pathway](#). June 2021. Approved by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Review date: June 2022.
31. Yebo HG, Aschmann HE, Puhan MA. Finding the balance between benefits and harms when using statins for primary prevention of cardiovascular disease. A modeling study. *Ann Intern Med*. 2019;170:1-10. doi:10.7326/M18-1279
32. Fundación RedGDPS. [Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la RedGDPS](#) [Internet]. 2018.
33. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ. Diabetes and Prior Coronary Heart Disease are Not Necessarily Risk Equivalent for Future Coronary Heart Disease Events. *J Gen Intern Med*. 2016;31(4):387-393.
34. Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. [Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis](#). *Diabet Med*. 2009;26(2):142-148.
35. Cano JF, Baena-Díez JM, Franch J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2004-2009.
36. de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs*. 2012;72(18):2365-2373
37. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30.
38. Kleipool EEF, Dorresteijn JAN, Smulders YM, et al. Treatment of hypercholesterolaemia in older adults calls for a patient-centred approach. *Heart*. 2020;106:261-6.
39. Savarese G, Gotto AM, Jr., Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2090-9.
40. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407-15.
41. Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B, Serrano V, Rodriguez-Gutierrez R, Spencer-Bonilla G, et al. Lipid-Lowering Agents in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1585-9.
42. Brokaar EJ, van den Bos F, Visser LE, Portielje JEA. Deprescribing in Older Adults With Cancer and Limited Life Expectancy: An Integrative Review. *Am J Hosp Palliat Care*. 2022;39(1):86-100.
43. Delgado-Silveira E, Muñoz García M, Rexach Cano L, Vélez-Díaz-Pallarés M, Albeniz López J, José Cruz-Jentoft A. Uso potencialmente inapropiado de fármacos en cuidados paliativos: versión en castellano de los criterios STOPP-Frail (STOPP-Pal). *Rev Esp GeriatrGerontol*. 2019;54(3):151-5.

Fecha revisión Bibliográfica: agosto 2022

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la **promoción del uso racional del medicamento** para obtener un mejor estado de salud de la población».

**Este boletín debe citarse:** COLESTEROL Y PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: El debate continúa. INFAC. 2022;30(7):65-75.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse: al farmacéutico/a de atención primaria de su OSI o a CEVIME o al e-mail: [infac@osakidetza.eus](mailto:infac@osakidetza.eus)

**Consejo de Redacción:** Iñigo Aizpurua<sup>1</sup>, Miren Albizuri<sup>2</sup>, Iciar alfonso<sup>3</sup>, María Armendáriz<sup>4</sup>, Sergio Barrondo<sup>5</sup>, Saioa Domingo<sup>4</sup>, Maitane Elola<sup>6</sup>, Arritxu Etxebarria<sup>4</sup>, Julia Fernández<sup>4</sup>, Isabel Fontán<sup>4</sup>, Leire Gil<sup>4</sup>, Ana Isabel Giménez<sup>4</sup>, Naroa Gómez<sup>4</sup>, Juan José Iglesias<sup>2</sup>, Josune Iribar<sup>4</sup>, Nekane Jaio<sup>4</sup>, Itxasne Lekue<sup>4</sup>, M<sup>a</sup> José López<sup>1</sup>, Javier Martínez<sup>4</sup>, Lorena Martínez<sup>7</sup>, Mónica Martínez<sup>4</sup>, Carmela Mozo<sup>4</sup>, Elena Olloquegi<sup>4</sup>, Elena Ruiz de Velasco<sup>4</sup>, Rita Sainz de Rozas<sup>4</sup>, Inés San José<sup>4</sup>, Elena Valverde<sup>4</sup>, Miren Zubillaga<sup>2</sup>.

1. Farmacéutico/a CEVIME; 2. Médico/a de familia; 3. Farmacóloga clínica; 4. Farmacéutico/a de atención primaria; 5. Profesor/a de farmacología (UPV); 6. Médica de medicina interna; 7. Pediatra de atención primaria.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>



Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

