

PREGUNTA CLÍNICA N° 12

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO HIPOLIPOMIANTE MÁS EFECTIVO DESPUÉS DE LA ESTATINA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA?

Fecha de edición: Noviembre 2014

RESUMEN

1. Introducción.

La guía sobre los lípidos como factor de riesgo cardiovascular de Osakidetza de 2008 (1) hacía las siguientes recomendaciones:

En pacientes con cardiopatía isquémica, en individuos que son dados de alta tras un síndrome coronario agudo, en pacientes con ictus isquémico de origen aterotrombótico y sin cardiopatía isquémica y en individuos con enfermedad arterial periférica y comorbilidad asociada, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis moderadas de estatinas, con independencia de la cifra basal de c-LDL.

En caso de intolerancia a las estatinas se recomienda bajar la dosis o cambiar a otra estatina. Si persiste la intolerancia utilizar fibratos. Otras opciones podrían ser ácido nicotínico, resinas y/o ezetimiba.

En aquellas personas en las que no se han conseguido cifras de c-LDL menores de 100 mg/dl se podría aumentar la dosis de estatinas, una vez que se ha informado al paciente de los beneficios y riesgos del tratamiento.

2. Resumen respuesta en GPC base.

Tanto la anterior guía de Osakidetza (1) como la guía NICE (2) recomiendan estatinas como tratamiento de elección en prevención cardiovascular secundaria. Fibratos, ácido nicotínico, resinas o ezetimiba, se consideran para pacientes que no toleran estatinas. Ezetimiba es una opción para hipercolesterolemia familiar en la guía NICE.

3. Resumen de la evidencia.

El beneficio de las estatinas en prevención secundaria está bien establecido. Las estatinas en dosis moderadas disminuyen la mortalidad total y la mortalidad cardiovascular, así como los eventos CV.

El tratamiento intensivo con estatinas (bien con dosis más altas o con las estatinas más potentes), reduce de forma más intensa los niveles de lípidos. Sin embargo, no se dispone de comparaciones directas entre las distintas estatinas para conocer su potencia relativa con respecto a variables clínicamente relevantes como la disminución de eventos CV o la mortalidad o las posibles diferencias de seguridad entre distintas estatinas (3-7).

Con respecto a las estatinas de incorporación más reciente, rosuvastatina y pitavastatina, no hay ensayos realizados en prevención secundaria. En ensayos en pacientes con insuficiencia cardíaca no se han mostrado diferencias frente a placebo en reducción de eventos coronarios o de mortalidad (8-11).

Los fibratos han demostrado reducir el riesgo de eventos CV mayores, sobre todo debido a que reducen el riesgo de eventos coronarios. También reducen las revascularizaciones coronarias, pero no el ictus o la muerte cardiovascular. Su beneficio relativo frente a estatinas es menor (6, 12, 13).

Los suplementos de ácidos grasos omega-3 no han mostrado reducir los eventos cardiovasculares en prevención secundaria cardiovascular. Tampoco han mostrado reducir la mortalidad por todas las causas (14).

El uso combinado de estatinas y ezetimiba muestra reducciones adicionales de los niveles del c-LDL frente a estatinas en monoterapia. Sin embargo, no ha mostrado reducir la progresión de la estenosis aórtica ni hay resultados sobre reducción de morbimortalidad cardiovascular en prevención secundaria (15-22).

4. De la evidencia a la recomendación.

Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos, balance de las consecuencias: Los fibratos reducen eventos cardiovasculares sobre todo debido a reducción de eventos coronarios. En general son bien tolerados. Asociadas a estatinas pueden potenciar miositis y por tanto rhabdomiolisis. En ocasiones se han asociado a colelitiasis y aumento de creatinina. Otros fármacos (ezetimiba, ácidos grasos omega 3) no han mostrado reducción de eventos CV.
Razonamiento justificación de la recomendación: Los fibratos han mostrado reducir eventos cardiovasculares mayores y eventos coronarios en población mixta de prevención primaria y secundaria. No han mostrado reducir la mortalidad total ni mortalidad cardiovascular. Los ácidos grasos omega-3 en prevención secundaria cardiovascular no han mostrado reducir eventos cardiovasculares ni mortalidad. Reducen los niveles de TG y aumentan el LDL-C en algunos pacientes con hipertrigliceridemia. El aumento en HDL-C es significativamente menor que con los fibratos. Ezetimiba reduce el LDL-colesterol y TG y aumenta el HDL-colesterol pero se desconoce su efecto sobre la morbimortalidad tanto sólo o asociado a estatinas.
Recomendación: <ul style="list-style-type: none">• Se recomienda en pacientes en prevención secundaria y con intolerancia a las estatinas bajar la dosis o cambiar a otra estatina.• Se recomienda que si persiste la intolerancia a estatinas a pesar de las medidas anteriores, se utilicen fibratos.
Consideraciones para la implementación: -
Factibilidad: Factible.
Evaluación y prioridades para la investigación: Se deberían realizar ensayos con distintos tratamientos en pacientes en prevención cardiovascular secundaria con intolerancia a estatinas comparando distintas alternativas y evaluando resultados de morbimortalidad.

5. Bibliografía.

- (1) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia de Madinabeitia J, et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz. 2008.
- (2) NICE. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease CG67. 2008.
- (3) Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;294(19):2437-45.
- (4) Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115(6):700-7.
- (5) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
- (6) Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9729):1875-84.
- (7) Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104(2):109-24.
- (8) Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2248-61.
- (9) Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1231-9.

- (10) Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395-407.
- (11) Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, Sato Y, Shindo S, Kotooka N, et al. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J* 2013;77(4):917-25.
- (12) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-74.
- (13) Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217(2):492-8.
- (14) Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG, Group KMS. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(9):686-94.
- (15) Viigimaa M, Vaverkova H, Farnier M, Averna M, Missault L, Hanson ME, et al. Ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolemic patients stratified by prior statin treatment potency. *Lipids Health Dis* 2010;9:127.
- (16) Foody JM, Brown WV, Zieve F, Adewale AJ, Flaim D, Lowe RS, et al. Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin combination versus atorvastatin alone in adults ≥ 65 years of age with hypercholesterolemia and with or at moderately high/high risk for coronary heart disease (the VYTELD study). *Am J Cardiol* 2010;106(9):1255-63.
- (17) Ruggenenti P, Cattaneo D, Rota S, Iliev I, Parvanova A, Diadei O, et al. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2010;33(9):1954-6.
- (18) Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359(13):1343-56.
- (19) Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE, Le Grazie C, Rotella CM. Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovascular Diabetology* 2010;9:20.
- (20) Farnier M, Averna M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009;63(4):547-59.
- (21) Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160(5):785-94.
- (22) Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Annals of internal medicine* 2009;151(9):622-30.