

Informe técnico de posicionamiento terapéutico de los inhibidores de la HMG CoA reductasa en el tratamiento de la dislipidemia (hipercolesterolemia) para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular

Descripción de condición de salud

La dislipidemia es una alteración en los valores de los lípidos séricos que está directamente asociado con el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (1). Se puede presentar como una combinación de valores anormales de los lípidos séricos, por ejemplo: elevación del colesterol total, triglicéridos o colesterol de baja densidad (LDL-C) o disminución de colesterol de alta densidad (HDL-C) (2). Por tanto, para el diagnóstico sólo se requiere de un perfil de lípidos séricos que reporten los valores mencionados (3).

El tratamiento tiene dos objetivos: disminuir la frecuencia de eventos cardiovasculares futuros y cambiar el estilo de vida (2). El manejo no farmacológico incluye medidas como la práctica de actividad física regular, dieta saludable y la prevención de otros factores como el consumo de alcohol o productos derivados del tabaco (2). El manejo farmacológico está enfocado a la medicación con hipolipemiantes orales, principalmente las estatinas o inhibidores de la enzima HMG CoA reductasa (4). Éstas se formularán a todos aquellos pacientes con un antecedente de enfermedad cardiovascular (prevención secundaria). En los que no la presenten (prevención primaria), la decisión se toma principalmente con base en los valores de LDL-C, la edad y el diagnóstico de diabetes mellitus (2). Para individualizar el riesgo de los pacientes se utilizan reglas de predicción de eventos cardiovasculares.

Descripción de las tecnologías

Las estatinas, también conocidas como inhibidores de la 3-hidroxi3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa ayudan a disminuir los niveles de lípidos en la sangre.

Mecanismo de acción(5)

Las estatinas disminuyen la síntesis endógena de colesterol mediante inhibición competitiva de la enzima HMG-CoA reductasa, enzima limitante en la biosíntesis del colesterol. Ocupan una porción del receptor bloqueando la unión del sustrato al lugar de actividad enzimática.

La actividad máxima de la HMG-CoA reductasa ocurre en la noche, por lo que se recomienda la administración de estos fármacos por la noche (por sus vidas medias prolongadas, la acción de la atorvastatina y rosuvastatina, es independiente de la hora de administración).

Los efectos máximos en lípidos son en 2 a 4 semanas, deberá obtenerse un perfil de lípidos y si el C-LDL permanece alto, deberá ajustarse la dosis y repetir el perfil 4 a 6 semanas más tarde.

Dosificación

Principio activo	Código ATC	Esquema de dosificación
Atorvastatina	C10AA05	<u>Hipertrigliceridemia, Hiperlipoproteinemia Familiar Tipo 3 Hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) y dislipidemias mixtas (Fredrickson IIa y IIb)</u>



Principio activo	Código ATC	Esquema de dosificación
		Vía oral: Dosis inicial: 10-20 mg c/24h; Do mantenimiento: 10-80 mg c/24 h <u>Hipercolesterolemia familiar - homocigotos:</u> Dosis: 10 a 80 mg c/24h
Fluvastatina	C10AA04	Vía oral: Dosis: 80 mg c/24 h
Lovastatina	C10AA02	Vía oral: Dosis inicial: 10-20 mg c/24 h; dosis de mantenimiento: 10-80 mg c/24 h
Pravastatina	C10AA03	Vía oral: Dosis inicial: 40 mg c/24 h; dosis de mantenimiento: 40-80 mg c/24 h
Rosuvastatina	C10AA07	Vía oral: Dosis inicial: 10-20 mg c/24 h; dosis de mantenimiento: 5-40 mg c/24 h
Simvastatina	C10AA01	Vía oral: Dosis inicial: 10-20 mg c/24 h; dosis de mantenimiento: 5-40 mg c/24 h <u>Hipercolesterolemia familiar homocigótica</u> Dosis: 40 mg c/24 h
Pitavastatina	C10AA08	Vía oral: Dosis inicial: 2 mg c/24 h; dosis de mantenimiento: 1-4 mg c/24 h

Tomado de (5,6)

Efectividad y seguridad

El grupo desarrollador del IETS identificó como la mejor evidencia disponible a siete revisiones sistemáticas que indican evidencia a favor de la efectividad de cuatro estatinas, a cualquiera de sus dosis, en la disminución de desenlaces clínicos en población de prevención primaria con dislipidemia (hiperlipidemia): rosuvastatina, atorvastatina, lovastatina y pravastatina. La molécula más efectiva y que más desenlaces clínicos disminuyó fue rosuvastatina. El tratamiento con

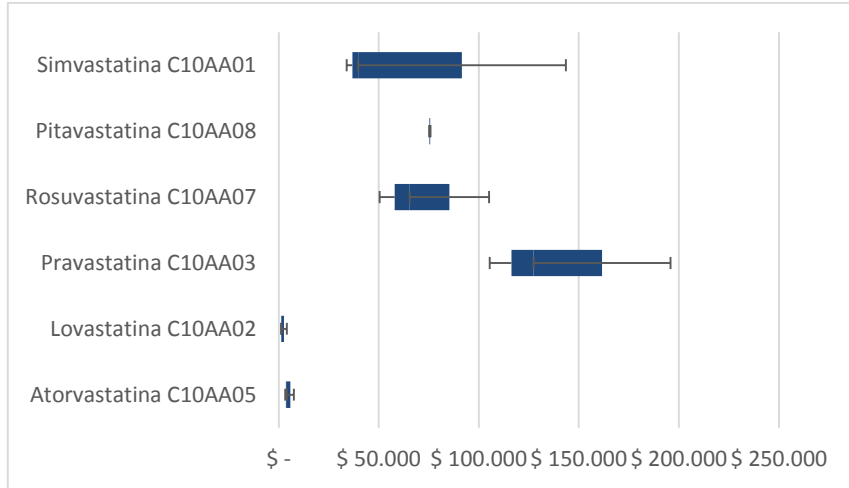
rosuvastatina disminuyó la posibilidad de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y muerte por cualquier causa. La atorvastatina también disminuyó la magnitud relativa de eventos cerebro y cardiovasculares mayores. Por último, la lovastatina y la pravastatina fueron estatinas que disminuyeron la posibilidad de eventos cardiovasculares mayores. No se encontró evidencia a favor de otras estatinas.

En términos de efectos secundarios, atorvastatina y rosuvastatina estuvieron asociadas con diabetes mellitus y elevación de transaminasas, especialmente atorvastatina a dosis de 80 mg. Fluvastatina y atorvastatina, comparadas con otras estatinas, aumentan la posibilidad de elevación de transaminasas. Pravastatina disminuyó la posibilidad de enfermedad hepática, pero aumentó de forma marginal la de enfermedades musculares. En la incidencia de cáncer, lovastatina, pravastatina y rosuvastatina fueron similares a placebo. En cuanto a la aceptabilidad, hubo evidencia a favor de atorvastatina comparada con simvastatina y pravastatina.

Costos

Para el análisis de los costos se calculó el precio promedio del tratamiento anual por persona de cada una de las moléculas disponibles en el mercado colombiano.

En la siguiente grafica los bigotes representan el valor mínimo y máximo del precio del tratamiento persona-año. Por su parte, la barra indica el percentil 25 y 75 de la distribución de precios.



Valoración del posicionamiento terapéutico

Posterior al análisis de los insumos presentados, el comité de valoración de posicionamiento determinó lo siguiente:

Condición de salud	Tecnología	Posición
Dislipidemia (prevención primaria)	Atorvastatina	1
	Rosuvastatina	2
	Simvastatina	3
	Lovastatina	4
	Pitavastatina	5
	Pravastatina	6

Condición de salud	Tecnología	Posición
	Fluvastatina	7

Recomendación

Con base en la evidencia y la opinión de los expertos se considera que atorvastatina es la mejor opción terapéutica para pacientes con dislipidemia tipo hipercolesterolemia en prevención primaria.

Referencias Bibliográficas

- Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. Prim Care - Clin Off Pract. Elsevier Inc; 2013;40(1):195–211.
- Kopin L, Lowenstein C. Dyslipidemia. Ann Intern Med. 2017;167(11):ITC81-ITC95.
- Ryan A, Heath S, Cook P. Dyslipidaemia and cardiovascular risk. BMJ. 2018;360.
- Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FAR, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. Jama. 2016;316(19):1997.
- Micromedex Solutions | Evidence-Based Clinical Decision Support.
- Instituto de evaluación de tecnología en salud I. Medicamentos a un Clic [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 10]. Available from: http://www.medicamentosau clic.gov.co/contenidos/Mapa_sitio.aspx