

LOS LÍPIDOS COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Sumario

- **Introducción**
- **¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria y secundaria?**
- **¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en la prevención primaria?**
- **¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en prevención secundaria?**
- **¿Cuál es la dosis de estatinas que hay que utilizar en prevención secundaria?**
- **¿Está indicado el tratamiento combinado de estatinas con otro fármaco en pacientes de riesgo cardiovascular alto o en prevención secundaria?**
- **¿Hay un límite de edad para utilizar tratamiento hipolipemiante?**

Al final la EMA se queda en la Dirección de Salud!!!!

«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».

INTRODUCCIÓN

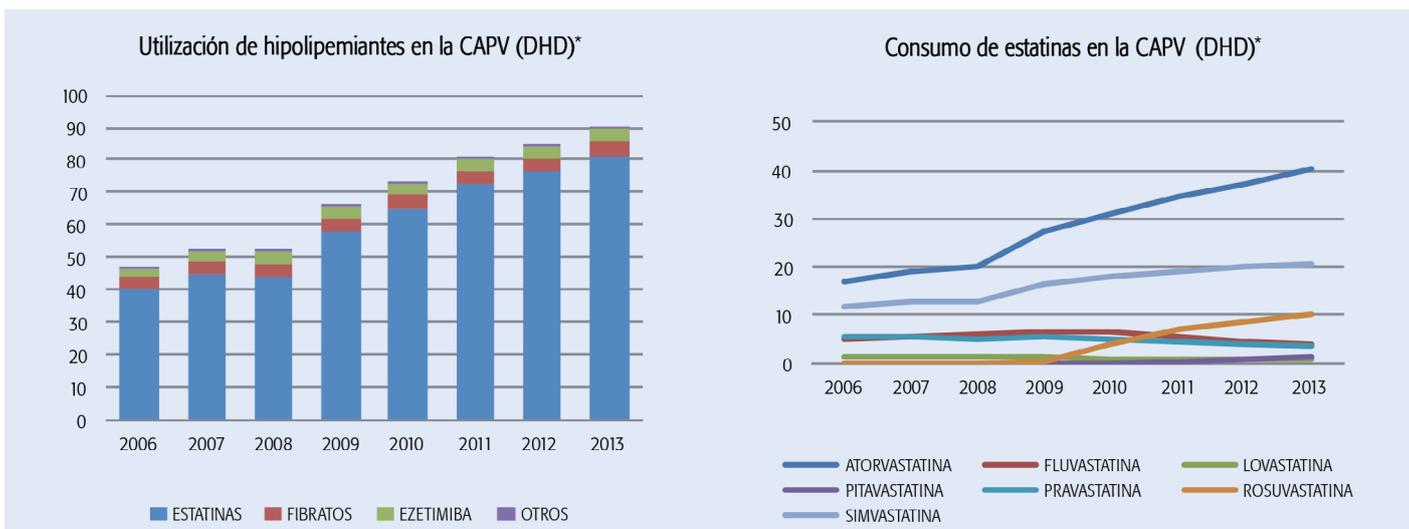
La enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo una de las principales causas de muerte prematura en Europa, representando el 42% de las muertes de mujeres y el 38% de las de los varones europeos menores de 75 años, si bien en las últimas décadas esta mortalidad ha disminuido considerablemente.

La ECV está fuertemente relacionada con el estilo de vida, en especial con el consumo de tabaco, los hábitos de vida poco saludables, la inactividad física y el estrés psicosocial. De hecho, más de la mitad de esta disminución de las muertes por ECV se atribuyen a la reducción de los factores de riesgo (FR), especialmente tabaquismo, presión arterial y colesterol. Según la Organización Mundial de la Salud, con cambios adecuados del estilo de vida se podrían prevenir más de tres cuartas partes de la mortalidad cardiovascular¹.

El nivel plasmático de colesterol es uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad coronaria. Sin embargo, en nuestro país el riesgo atribuible al mismo parece ser menor que el de otros FR, como el sobrepeso y el tabaquismo². Además, el impacto de los niveles de colesterol sobre la mortalidad cardiovascular en los países del sur de Europa es muy inferior al de otros países (Norte de Europa o Estados Unidos)¹.

El consumo poblacional de hipolipemiantes en la CAPV ha pasado de 46 DHD en el año 2006 a 90 DHD en el año 2013, lo que supone un crecimiento del 93%. Las estatinas representan el 90% del consumo de hipolipemiantes en 2013 (ezetimiba supone en torno al 4%, y los fibratos un 5%).

En el año 2013 el coste total de estos fármacos en la CAPV fue de más de 35 millones de euros, de los que el 25% fueron por el uso de las nuevas estatinas, rosuvastatina (21,5%) y la recién incorporada pitavastatina (3,5%), y otro 25% por el uso de ezetimiba (sola o asociada a estatina). Destaca el consumo de esta última, cuando se trata de un hipolipemiante que no ha demostrado beneficios en resultados orientados al paciente (reducción de eventos cardiovasculares o mortalidad).



* DHD: dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día. Mide el número promedio de personas que han recibido una DDD de un medicamento (dosis total diaria utilizada en su indicación principal en adultos) por mil habitantes y por día. Una utilización de 20 DHD en un año puede ser interpretada como si cada día de dicho año un promedio de 20 de cada 1.000 habitantes hubiesen recibido una DDD del medicamento.

Este elevado consumo podría ser debido, en parte, a un tratamiento del riesgo cardiovascular (RCV) centrado en el control de niveles de lípidos y en el uso de medicamentos. Deberíamos reflexionar sobre si estamos dedicando el esfuerzo suficiente a las intervenciones sobre los cambios de estilos de vida (los crecientes índices de obesidad y diabetes parecen indicar lo contrario). También podría ser debido al seguimiento de recomendaciones internacionales, como las del ATP III (Adult Treatment Panel III), no siempre suficientemente sustentadas en la evidencia, que han llevado a incrementar el consumo de fármacos en aras a lograr objetivos de colesterol-LDL (c-LDL) cada vez menores. Recientemente la American Heart Association (AHA) ha abandonado la recomendación de alcanzar unos niveles de lípidos determinados.

Es obvio que la elaboración de recomendaciones es un tema delicado con gran repercusión poblacional, que requiere una cuidadosa valoración de la evidencia disponible (así como identificar aquellos aspectos donde hay una ausencia de evidencia), y ser conscientes del escaso porcentaje de ensayos clínicos independientes (con los inevitables sesgos que ello conlleva), y de la existencia de conflictos de interés. Además requiere una adecuación a las características de la población a la que se aplican las recomendaciones, evitando la medicalización de individuos sanos de bajo riesgo, en los que la relación beneficio/riesgo del tratamiento puede mostrarse menos favorable.

El objetivo de este INFAC es resumir las principales recomendaciones para el tratamiento farmacológico del manejo de lípidos que se recogen en la «Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de lípidos como factor de riesgo cardiovascular»³ que actualiza la guía de 2008 de la Comunidad Autónoma del País Vasco⁴.

La actualización de la guía se ha elaborado siguiendo la metodología GRADE. En este boletín se incluye una selección de referencias bibliográficas que han sido claves para la elaboración de las recomendaciones. Las preguntas seleccionadas de la actualización de la GPC a las que se da respuesta son las que se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Preguntas sobre el tratamiento farmacológico de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular

¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria y secundaria?
¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en prevención primaria?
¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en prevención secundaria?
¿Cuál es la dosis de estatinas que hay que utilizar para el tratamiento en prevención secundaria?
¿Está indicado el tratamiento combinado de estatinas con otro fármaco en pacientes de riesgo cardiovascular alto o en prevención secundaria?
¿Hay un límite de edad para utilizar tratamiento hipolipemiante?

¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria y secundaria?

Aunque está demostrado que el descenso del c-LDL está asociado a una disminución del riesgo de eventos coronarios, todos los estudios se han realizado con una dosis concreta de estatina, sin fijarse una cifra objetivo de c-LDL (es decir, sin ajustar la dosis en función del c-LDL). No existen estudios que evalúen la eficacia de intervenciones diseñadas para alcanzar cifras de c-LDL concretas en la prevención de eventos cardiovasculares ni en prevención primaria ni en secundaria. Sí se han identificado metaanálisis que calculan la reducción del riesgo de ECV por cada mmol (1 mmol = 38,5 mg) que se reduce el nivel de c-LDL, tanto cuando se compara el tratamiento con estatinas frente a placebo como cuando se compara el tratamiento con estatinas a dosis bajas frente a dosis altas⁵⁻⁸. Así se ha calculado que las estatinas reducen la mortalidad por todas las causas en torno a un 9% y la morbimortalidad cardiovascular en torno a un 20% por cada mmol/L de reducción de c-LDL, independientemente del riesgo basal⁶. Sin embargo, estos resultados se han obtenido de simulaciones matemáticas o modelizaciones, y no de ensayos clínicos diseñados con este fin.

Guiar el tratamiento de pacientes por niveles objetivo de c-LDL llevaría a aumentar la dosis de estatinas e incluso a utilizar otros tratamientos en combinación con las estatinas en aquellos pacientes que no consigan alcanzar dichas cifras, con el posible aumento de efectos adversos producidos por estos tratamientos.

Tanto en prevención primaria como en prevención secundaria de eventos cardiovasculares no se recomienda guiar el tratamiento con el objetivo de alcanzar determinados niveles de c-LDL³.

¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en la prevención primaria?

En prevención primaria, la promoción de estilos de vida saludable a través de la dieta y la actividad física y el abandono del tabaco deben permanecer como actividades preferentes.

Los resultados de una revisión sistemática Cochrane⁷ muestran que en prevención primaria las estatinas, al cabo de 5 años, reducen de forma moderada la mortalidad total [NNT= 96 (64 a 244)], así como los eventos coronarios y cardiovasculares, los ictus y las revascularizaciones.

Por otra parte, los resultados del metaanálisis del grupo *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators*⁶, concluyen que la evidencia apoya el beneficio de las estatinas en prevención primaria. Según este metaanálisis, que incluye pacientes tanto en prevención primaria como secundaria, las estatinas reducen el riesgo de eventos vasculares mayores (infarto de miocardio no fatal, muerte coronaria, ictus, o revascularización coronaria) independientemente de la edad, sexo o nivel de c-LDL basal. Esta reducción se observa también en los grupos de riesgo de ECV < 10% y < 5% en 10 años. Sin embargo, este análisis ha sido criticado⁹ ya que esta reducción se produce a expensas fundamentalmente de la reducción en revascularizaciones (35% de los eventos vasculares mayores). Así en las personas con un riesgo < 10% a los 10 años el NNT para prevenir un infarto o un ictus es de 167. Además en la población de riesgo < 20% en 10 años no se redujo la mortalidad por todas las causas^{6,9}.

Otra cuestión que se ha criticado de los ensayos incluidos en estos metaanálisis tiene que ver con aspectos de seguridad. En muchos de los grandes ensayos clínicos con estatinas hubo una primera fase de «incorporación» en la que todos los participantes recibían estatina; los que presentaban efectos indeseados (por ejemplo, mialgias) o los que eran malos cumplidores, no llegaban a ser aleatorizados, de manera que los ensayos se hicieron en poblaciones seleccionadas. Además, los efectos adversos graves tampoco se recogieron siempre de forma adecuada.

Por lo tanto, en las personas de RCV bajo el beneficio es escaso, lo cual, unido a la posibilidad de efectos adversos a largo plazo, hace que la relación beneficio/riesgo probablemente no sea tan favorable.

En la actualización de la guía, considerando los resultados de la calibración a 10 años de las tablas REGICOR¹⁰, se ha reducido del 20% al 15% el nivel de RCV a partir del cual se recomienda intervenir farmacológicamente. Se sigue manteniendo el 10% como el nivel de riesgo a partir del cual se debe considerar iniciar la intervención farmacológica con estatinas, previa actuación sobre otros factores de riesgo. En los pacientes con riesgos próximos a los umbrales de tratamiento o que nos planteen dudas acerca de la idoneidad del tratamiento con estatinas, es importante valorar la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular no incluidos en la ecuación (antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana, obesidad,...), así como los valores y preferencias del paciente. Es importante que las decisiones clínicas sean compartidas con los pacientes y ser sensibles a sus preferencias.

En las personas entre 40 y 75 años con niveles de riesgo coronario > 15% según la ecuación de REGICOR, se recomienda establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas. La indicación de tratamiento farmacológico debe ir precedida y/o acompañada de recomendaciones en el estilo de vida cardiosaludable.

En las personas entre 40 y 75 años con niveles de riesgo coronario entre el 10 y el 15% según la ecuación de REGICOR, se recomienda considerar medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas. El inicio del tratamiento debe realizarse tras intervención sobre otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, HTA, tabaquismo).

En las personas entre 40 y 75 años con niveles de riesgo coronario entre el 10 y el 15% según la ecuación de REGICOR y ante la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular no modificables (antecedentes familiares de muerte coronaria prematura, antecedentes familiares de hipercolesterolemia familiar, evidencia preclínica de arteriosclerosis), se recomienda establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas.

En pacientes con cifras aisladas de colesterol superiores a 320 mg/dl y/o a 240 mg/dl de c-LDL, se sugiere establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas.

En personas con niveles de riesgo coronario < 10% según la ecuación de REGICOR, se recomienda no iniciar tratamiento con estatinas.

En los pacientes que teniendo indicación de tratamiento con una estatina en prevención primaria no las toleren, se recomienda insistir en las medidas no farmacológicas y reducir la dosis o cambiar de estatina.

¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en prevención secundaria?

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 estatinas¹¹.

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 cardiaca no se han mostrado diferencias frente a placebo en reducción de eventos coronarios o de mortalidad³.

Los fibratos han demostrado reducir el riesgo de eventos CV mayores¹², 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.

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 aórtica¹³ ni hay resultados sobre reducción de morbimortalidad cardiovascular en prevención secundaria.

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 causas¹⁴.

En prevención secundaria se recomienda la utilización de estatinas independientemente de las cifras de colesterol.

En prevención secundaria se recomienda utilizar estatinas que han demostrado reducción de morbimortalidad cardiovascular: simvastatina, atorvastatina y pravastatina.

En pacientes en prevención secundaria y con intolerancia a las estatinas, se recomienda reducir la dosis o cambiar a otra estatina.

Si persiste la intolerancia a estatinas a pesar de las medidas anteriores, se recomienda que se utilicen fibratos.

¿Cuál es la dosis de estatinas que hay que utilizar en prevención secundaria?

Las estatinas a dosis más altas o las estatinas más potentes reducen de forma más intensa los niveles de lípidos. Sin embargo, la reducción de niveles lipídicos es una variable de resultado intermedia y la decisión sobre qué dosis de estatina utilizar debería basarse en resultados orientados al paciente, en variables clínicamente relevantes.

En prevención secundaria, cuando en los ensayos clínicos se han comparado estatinas a dosis altas (atorvastatina 80 mg, simvastatina 80 mg) frente a dosis bajas-moderadas (atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, lovastatina 5 mg), no han demostrado reducir la mortalidad por todas las causas o la mortalidad cardiovascular^{5,15}. Sí han demostrado reducir eventos cardiovasculares^{15,16}. En el subgrupo de pacientes con síndrome coronario agudo sí se ha observado reducción de mortalidad por todas las causas, así como de mortalidad cardiovascular con el tratamiento intensivo¹⁵. No se conoce la duración óptima del tratamiento a dosis intensivas como para hacer una recomendación de cuándo disminuir la dosis de estatina³.

Por otra parte, las dosis altas de estatinas se han asociado con mayores tasas de abandono por efectos adversos¹⁶. La miopatía, la rabdomiolisis o el aumento de transaminasas son más frecuentes con dosis altas de estatinas. También se han asociado a un incremento de nuevos casos de diabetes¹⁷. Las estatinas a dosis moderadas (simvastatina 40 mg, atorvastatina 10-20 mg o pravastatina 40 mg) tienen un mejor perfil de seguridad, se toleran mejor, y han demostrado reducir los resultados clínicos, incluida la mortalidad total. Una estrategia centrada en el paciente supone la utilización de estatinas a dosis moderadas en la mayoría de los pacientes y un enfoque de decisiones compartidas en el caso de aumentar a dosis intensivas según la tolerancia. Actualmente no hay evidencia suficiente que apoye el uso generalizado de estatinas a dosis intensivas en los pacientes con enfermedad coronaria estable.

En pacientes en prevención secundaria, se sugiere la utilización de dosis moderadas de estatinas frente a dosis altas.

En pacientes con síndrome coronario agudo, se sugiere la utilización de dosis intensivas de estatinas.

¿Está indicado el tratamiento combinado de estatinas con otro fármaco en pacientes de riesgo cardiovascular alto o en prevención secundaria?

Una revisión sistemática¹⁸ muestra que no hay diferencias en mortalidad cuando se usan dosis altas de estatinas frente a estatinas combinadas con ezetimiba o fibratos en pacientes con RCV alto (pacientes en prevención secundaria o con un riesgo a 10 años > 20%). Tampoco cuando se usan distintas dosis de estatinas frente a la asociación de estatinas con ezetimiba. La asociación de estatinas a distintas dosis con ácidos grasos omega-3 tampoco ha mostrado reducciones en la mortalidad, independientemente del RCV basal.

No se han encontrado estudios que comparen dosis altas de estatinas frente a tratamiento combinado con resultados como IAM, ACV, AIT o revascularización. En estudios de corta duración (12 a 52 semanas) con combinaciones de dosis estándar de estatinas con ezetimiba, fibratos, niacina o secuestradores de los ácidos biliares, se producen pocos eventos como para sacar conclusiones.

En pacientes en prevención secundaria o con RCV alto no se recomienda la utilización de tratamiento combinado de estatinas con otro hipolipemiente para disminuir eventos cardiovasculares.

¿Hay un límite de edad para utilizar tratamiento hipolipemiente?

En prevención secundaria en pacientes mayores de 74 años se recomienda el tratamiento con estatinas. En pacientes de entre 65 y 82 años con enfermedad coronaria de base, se han demostrado reducciones de mortalidad total, mortalidad por enfermedad coronaria, IAM no fatal y revascularización¹⁹. Previamente al inicio del tratamiento deben considerarse otros factores, como la expectativa de vida y, de manera explícita, la opinión del paciente.

En lo que respecta a la prevención primaria, las personas de más de 74 años, no están incluidas en la tabla del cálculo de riesgo coronario de REGICOR. Existen datos²⁰ que ponen de manifiesto que el uso de estatinas en pacientes mayores de 65 años con diferentes niveles de RCV disminuye tanto el riesgo de IAM como de ACV sin reducir la mortalidad total.

En esta población es necesario, antes de iniciar el tratamiento farmacológico, tener en consideración otros factores como las expectativas de vida y sus intereses. De hecho, en prevención primaria los pacientes ancianos parecen dar más importancia a la ausencia de efectos secundarios, frente a los posibles beneficios²¹. Por otra parte, algunas publicaciones sugieren que los efectos secundarios pueden ser más frecuentes en los pacientes de mayor edad²².

Sobre la posible retirada de estatinas, no se ha encontrado literatura en pacientes mayores de 74 años. Parece razonable considerar periódicamente la opción de suspender el tratamiento con estatinas, valorando la situación clínica del paciente y su pronóstico de vida, para evaluar los posibles beneficios y riesgos. Suspender el tratamiento es una buena opción cuando los beneficios potenciales ya no son clínicamente relevantes, en pacientes con discapacidades físicas o cognitivas severas, o en aquellos en la fase final de la vida o en cuidados paliativos, así como en el caso de efectos adversos o necesidad de utilizar medicamentos que interactúan con las estatinas²².

En prevención secundaria en pacientes mayores de 74 años, se recomienda el tratamiento con estatinas. Previamente al inicio del tratamiento deben considerarse otros factores, como la expectativa de vida de los pacientes y de manera explícita su opinión sobre el tema.

En prevención primaria, en pacientes con factores de riesgo cardiovascular mayores de 74 años, se sugiere considerar la opción de iniciar tratamiento con estatinas. Previamente al inicio del tratamiento deben considerarse otros factores, como la expectativa de vida de los pacientes y de manera explícita su opinión sobre el tema.

Se sugiere 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.

AGRADECIMIENTOS: Agradecemos a los miembros del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular por proporcionarnos todo el contenido de la guía, antes de su publicación: Ricardo San Vicente, Idoia Alcorta, Javier Urraca, Nora Ibargoien, Itxasne Lekue y Carmela Mozo. A Rafael Rotaeché, por la coordinación del proyecto de actualización de guías del área cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, *et al.* Sociedad Europea de Prevención y Rehabilitación cardiovascular (EACPR). Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(10):937-e1-e66. Disponible en: http://pdf.revvespcardiol.org/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90154893&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=25&ty=102&accion=L&origen=cardio&web=www.revvespcardiol.org&lan=es&fichero=25v65n10a90154893pdf001.pdf. Accedido en 30/06/2014
- Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damian J, Alvarez R, *et al.* Coronary disease risk attributable to cardiovascular risk factors in the Spanish population. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(12):1250-6. Disponible en: http://pdf.revvespcardiol.org/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13113930&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=25&ty=111&accion=L&origen=cardio&web=www.revvespcardiol.org&lan=es&fichero=25v60n12a13113930pdf001.pdf. Accedido en 30/06/2014.
- Grupo de Trabajo para la elaboración 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. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, editor. Vitoria-Gasteiz, 2014.
- San Vicente Blanco R., Pérez Irazusta I., Ibarra Amarica J., Berraondo Zabalegui I., Uribe Oyarbide F., Urraca García de Madinabeitia J., Samper Otxotorena R., Aizpuru Imaz I., Almagro Mugica F., Andrés Novales J., Ugarte Libano R. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_08-3.pdf. Accedido en 30/06/2014
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, *et al.* Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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;376(9753):1670-81.
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, *et al.* Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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(9841):581-90.
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, *et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004816.
- Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):453-63.

9. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ*. 2013;347:f6123 doi: 10.1136/bmj.f6123.
10. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez J, Grau M, Sala J, Ramos R, *et al*. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(10):385-94.
11. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):139-51.
12. 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.
13. 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.
14. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG, Group KM-aS. 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. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, *et al*. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1409-15.
16. High dose versus standard dose statins in stable coronary heart disease. *Therapeutics Letter Issue 87 / Jul - Aug 2012*. Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/letter87>
17. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, *et al*. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64.
18. 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. *Ann Intern Med*. 2009;151(9):622-30. doi: 10.1059/0003-4819-151-9-200911030-00144.
19. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(1):37-45. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.063.
20. Savarese G, Gotto AM, Jr., Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Mussella 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.
21. Fried TR, Tinetti ME, Towle V, O'Leary JR, Iannone L. Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Arch Intern Med*. 2011;171:923-928.
22. Hilmer S, Gnjjidia D, Gnjjidic D, Gnjjidic D, Hilmer S, 1 Ss, *et al*. Satins in older adults. *Aust Prescr*. 2013(36):79-82.

Fecha de revisión bibliográfica: diciembre 2013

LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA) SE QUEDA EN LA DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD Y PROTECCIÓN DEL CONSUMIDOR DE LA COMISIÓN EUROPEA.

En el boletín INFAC anterior (nº 6 2014), os informamos del riesgo de que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) pasara a la Dirección de Industria y Mercado Interno de la Unión Europea y de las posibles consecuencias negativas que este paso conllevaba para la salud de la población. Ahora tenemos buenas noticias. A causa de la movilización general de organizaciones de profesionales sanitarios y consumidores así como de parlamentarios europeos y ministros de sanidad de algunos estados miembros en contra de dicho cambio, el Presidente de la Comisión Europea, Sr. Juncker, ha decidido que la EMA continúe en la Dirección de Salud y Consumidores.

Felicidades a todos por la movilización y sus buenos frutos.

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 a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Julia Barroso, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxebarria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^º José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Osakidetza



**EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA

DEPARTAMENTO DE SALUD

ISSN: 1575054-X

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco