



Herramienta para la selección de la estatina más eficiente en pacientes con riesgo cardiovascular moderado, alto, muy alto o extremo en España

FÁCILA RUBIO, LORENZO¹; PINTÓ SALA, XAVIER²; CINZA SANJURJO, SERGIO³; GARCÍA GOÑI, MANUEL⁴; CORTÉS GIL, XAVIER⁵; MARTÍ RAGUÉ, IGNASI⁵; SOLER MARTINEZ, MARÍA⁶; ACEITUNO MATA, SUSANA⁶

¹Servicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Universitat de Valencia, Valencia; ²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge-Idibell, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. UB. CiberObn.; ³Centro de Salud de Porto do Son, A Coruña. ⁴Departamento de Economía Aplicada, Universidad Complutense de Madrid, Madrid; ⁵Departamento Médico. Almirall S.A., Barcelona; ⁶Outcomes'10 S. L., Castellón de la Plana.

Resumen

Objetivos: Existen numerosas estatinas y combinaciones con ezetimiba para la reducción del cLDL. El objetivo ha sido desarrollar una herramienta que facilite la toma de decisiones en la práctica clínica, permitiendo seleccionar la estatina con la potencia necesaria para alcanzar el objetivo terapéutico, al menor coste, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español.

Métodos: Se ha analizado la relación coste-eficacia mediante el cálculo del coste farmacológico (PVL) mensual de las 7 estatinas comercializadas (monoterapia y combinación con ezetimiba), por cada unidad porcentual de cLDL reducida. Se ha construido la frontera de eficiencia identificando las alternativas más eficientes (mayor eficacia, menor coste) y descartando las dominadas. Los resultados se han aplicado a diferentes perfiles de pacientes según el cLDL basal, el riesgo cardiovascular y el objetivo terapéutico, priorizando entre las alternativas.

Resultados: Simvastatina 10, 20 y 40 mg resultó la opción más eficiente en pacientes con objetivos de reducción de cLDL moderados (30-41%). Para objetivos más altos (42-49%), rosuvastatina 5 mg resultó más eficiente que atorvastatina 20 mg, y rosuvastatina 10 mg frente a atorvastatina 40 mg. Para reducciones del cLDL de $\geq 50\%$, la opción más eficiente fue rosuvastatina 20 mg. En terapia combinada con ezetimiba las opciones eficientes fueron rosuvastatina 10 y 20 mg ($\geq 50\%$).

Conclusiones: La estatina más adecuada para cada paciente se puede definir a partir de los objetivos del cLDL y de la reducción del cLDL necesaria. Los datos del presente análisis permiten la selección ágil y práctica de la alternativa más eficiente en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Palabras clave: estatinas, hipercolesterolemia, riesgo cardiovascular, eficiencia.

Abstract

Objectives: Several statins and combinations with ezetimibe are available for LDL-c reduction. The objective was to develop a tool that should facilitate decision making in clinical practice, allowing the identification of the statin with the necessary power to achieve the therapeutic objective, at the lowest cost, from the perspective of the Spanish National Health System.

Methods: Cost-efficacy ratio was analyzed by calculating the monthly acquisition cost (PVL) of the 7 available statins (monotherapy and combination with ezetimibe), per percentage reduction in LDL-c. The efficiency frontier was constructed by identifying the most efficient alternatives (greater effectiveness, lower cost) and discarding dominated treatments. The results were applied to different patient profiles according to basal LDL-c, cardiovascular risk and therapeutic objective, and alternatives were prioritized.

Results: Simvastatin 10, 20 and 40 mg was the most efficient option for patients with moderate LDL-c reduction targets (30-41%). For higher targets (42-49%), rosuvastatin 5 mg resulted more efficient than atorvastatin 20 mg, and rosuvastatin 10 mg versus atorvastatin 40 mg. For LDL-c reductions of $\geq 50\%$, the most efficient option was rosuvastatin 20 mg. In combination therapy with ezetimibe the efficient options were rosuvastatin 10 and 20 mg ($\geq 50\%$).

Conclusions: The most appropriate statin for each patient could be defined considering the LDL-c objectives and the LDL-c reduction required. The present analysis provides an easy and practical tool for the selection of the most efficient alternative in the treatment of hypercholesterolemia.

Key words: statins, hypercholesterolemia, cardiovascular risk, efficiency.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) se mantiene como la principal causa de morbilidad y mortalidad en la población mundial a pesar de las mejoras alcanzadas en su prevención y tratamiento¹. Esta situación se debe, por una parte, a la existencia de un mayor número de pacientes que sobreviven a un primer episodio de ECV y que presentan una alta incidencia de recurrencias y, por otra parte, al incremento en la prevalencia de algunos factores de riesgo cardiovascular, en particular la diabetes y la obesidad^{2,3}.

Por ello, hemos de promover la prevención primaria y secundaria de la ECV, mediante la promoción de estilos de vida saludables, tanto en la población general como en las personas con un riesgo de ECV moderado o alto, o con ECV establecida, y en el control de los principales factores de riesgo, entre ellos la hipercolesterolemia o la hipertensión arterial². Ello permitiría reducir el impacto de la ECV alrededor de un 80% con el consecuente beneficio sanitario y social².

En base a la relación claramente establecida entre el nivel de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y la aparición de ECV, las guías de la European Society of Cardiology (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) establecen la reducción del cLDL como el principal objetivo en su prevención². Las estrategias de intervención posibles se determinan en función del riesgo cardiovascular calculado con el sistema SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*)⁴ y la concentración de cLDL. De este modo, la intervención farmacológica, junto a intervenciones en estilo de vida, se debe considerar en todos los pacientes con riesgo muy alto ($\geq 10\%$ de riesgo acumulado a 10 años), en los que el objetivo de cLDL a alcanzar se sitúa por

Autor para correspondencia

Susana Aceituno Mata
Outcomes'10, S.L.
Universitat Jaume I.
Parque Tecnológico y Empresarial
ESPAITEC. Ed. Espaitec 2, 3ª Planta
Avda. Sos Baynat s/n
12071 Castellón de la Plana (España)
Teléfono: 610 903 635
E-mail: saceituno@outcomes10.com



debajo de 70 mg/dl (y en una reducción de $\geq 50\%$ cuando presentan un valor de cLDL basal entre 70-135 mg/dl); en la mayoría de pacientes con riesgo alto (≥ 5 a $< 10\%$), cuyo objetivo estaría por debajo de 100 mg/dl (y en una reducción de $\geq 50\%$ cuando presentan un valor de cLDL basal entre 100-200 mg/dl), y en buena parte de los pacientes con riesgo moderado (≥ 1 a $< 5\%$), en los que el objetivo a alcanzar se sitúa por debajo de 115 mg/dl². Además, la guía americana contempla el perfil de riesgo extremo, cuyo objetivo se sitúa por debajo de 55 mg/dl⁵.

Actualmente, las estatinas son el fármaco de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia. La evidencia ha demostrado que la reducción del cLDL alcanzada con las estatinas reduce tanto la morbilidad como la mortalidad vascular en sujetos en prevención primaria y secundaria⁶⁻¹⁰. En particular, se ha demostrado que el tratamiento con estatinas reduce significativamente los ECV y que, como estimación media, la reducción de 1 mmol/L en el cLDL reduce en un 20% el riesgo cardiovascular, tanto en hombres como en mujeres¹¹. Cabe destacar el papel de las estatinas en la prevención secundaria de ECV, ya que se ha evidenciado que reducen la tasa de cardiopatías en los supervivientes de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular⁹, así como el riesgo absoluto de accidentes cerebrovasculares y eventos cardiovasculares en pacientes con diagnóstico previo de ictus¹².

Existen siete estatinas comercializadas en España. En el momento de la elección, debe tenerse en consideración que el beneficio clínico no depende de la estatina utilizada, sino del grado de reducción de cLDL alcanzado. De este modo, las guías ESC/EAS recomiendan, en primer lugar, evaluar el riesgo cardiovascular del paciente y así poder identificar el objetivo de cLDL. En segundo lugar, en base a dicho objetivo y el nivel basal de cLDL del paciente, calcular el porcentaje de reducción cLDL necesario. Esto permitirá escoger una estatina y una dosis que pueda ofrecer al paciente dicha reducción. Además, si con la máxima dosis de estatina tolerada no se logra el objetivo, se debe considerar el uso de combinaciones farmacológicas². Entre las combinaciones posibles, ezetimiba ha mostrado una reducción adicional de la concentra-

ción de cLDL, utilizada en combinación con estatinas, de alrededor de un 20%².

La disponibilidad de diferentes estatinas, junto con la ausencia de recomendaciones recientes que incluyan todas las estatinas actualmente disponibles en España y que apoyen el uso preferente de una estatina frente a otra, dificulta la elección del tratamiento en la práctica clínica. Por otro lado, debido a que la patente de la mayoría de las estatinas ha ido expirando en los últimos años, sus equivalentes farmacéuticos genéricos (EFG) se han ido comercializando. Esto ha llevado a la regularización de los precios y a la asignación de precios de referencia. Teniendo en cuenta que dentro de los criterios para la elección del fármaco hipolipemiente, el coste del medicamento desempeña un papel determinante en la elección final y la dosis farmacológica², se hace evidente la necesidad de analizar la eficiencia de las estatinas actualmente disponibles en España (en monoterapia o en combinación con ezetimiba) y generar información que permita a los profesionales sanitarios aplicarla en su práctica clínica habitual de forma rápida y ágil.

Para cubrir esa necesidad, el objetivo de este estudio ha sido desarrollar una herramienta para la toma de decisiones en la selección de la estatina con la potencia adecuada para alcanzar el objetivo terapéutico de cada paciente, al menor coste, y desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

MÉTODOS

Se ha desarrollado una herramienta en Microsoft Excel que permite, por una parte, determinar las estatinas, tanto en monoterapia como en terapia combinada con ezetimiba, que son más eficientes en términos de coste por reducción porcentual de cLDL. Así mismo, se ha querido identificar que estatina es la mejor opción para alcanzar el objetivo terapéutico marcado por las guías ESC/EAS, en función del nivel basal de cLDL y del riesgo cardiovascular del paciente.

Se han considerado las siete estatinas actualmente comercializadas en España y las dosis diarias habituales: rosuvastatina (5, 10 y 20 mg), atorvastatina (10, 20, 40 y 80 mg), simvastatina (10,

20 y 40 mg), pitavastatina (1, 2 y 4 mg), fluvastatina (40 y 80 mg), pravastatina (20 y 40 mg) y lovastatina (20 y 40 mg). Además, para todas ellas, se ha tenido en cuenta la combinación con ezetimiba.

Cálculo del coste por reducción de cLDL

Para cada estatina, y sus combinaciones posibles con ezetimiba, se ha calculado el cociente entre el coste mensual y el porcentaje de reducción de cLDL, para determinar el coste por unidad porcentual de cLDL de cada alternativa terapéutica disponible. Además, se ha obtenido el IC 95% como el cociente entre el coste del tratamiento y el límite superior e inferior del porcentaje de reducción de cLDL.

Eficacia

La eficacia de cada estatina en la reducción del nivel de cLDL (Tabla 1) se ha extraído de un meta-análisis, tomado como referencia de las guías ESC/EAS², donde se incluyeron 75 ensayos clínicos head-to-head de las distintas estatinas y dosis en monoterapia¹³. En el caso de pitavastatina, al no estar incluida en este ni otros meta-análisis disponibles, se ha utilizado una fuente alternativa¹⁴. Por otro lado, para determinar la eficacia de la combinación de cada estatina con ezetimiba, se ha asumido un 20% adicional en la reducción del cLDL, en base a las guías ESC/EAS².

Coste del tratamiento

Para el cálculo del coste de cada alternativa se ha estimado el coste de adquisición mensual (en euros, 2019), considerándose el precio de venta de laboratorio (PVL) (Tabla 2). Asumiendo que la posología del tratamiento es de un comprimido al día durante 28 días, se ha considerado el PVL de las presentaciones genéricas de 28 comprimidos actualmente disponibles en España para cada estatina^{15,16}. En el caso de ezetimiba, se ha considerado el coste de las combinaciones disponibles en un comprimido (rosuvastatina/ezetimiba, simvastatina /ezetimiba, simvastatina/ezetimiba) y para las estatinas que no disponen de presentación combinada, se ha obtenido el PVL de ezetimiba (presentación genérica de 28 comprimidos) y se ha añadido al coste de la estatina considerada^{15,16}.

Frontera de eficiencia

A partir de los costes y la eficacia de cada intervención comparada se ha representado la curva o frontera de eficiencia, que permite seleccionar las mejores alternativas desde una perspectiva eficiente, y que se construye conectando los puntos que representan las alternativas de mayor eficacia y menor coste¹⁷. Las opciones excluidas por la frontera de eficiencia se consideran “dominadas” y no han sido consideradas para la asignación según perfil de paciente de la siguiente fase.

TABLA 1

EFICACIA DE LAS ESTATINAS EN LA REDUCCIÓN DEL CLDL

Dosis	1 mg	2 mg	4 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	Fuente
Rosuvastatina	--	--	--	42%	46%	50%	--	--	(2,13)
Atorvastatina	--	--	--	--	37%	43%	49%	50%	(2,13)
Simvastatina	--	--	--	--	30%	35%	41%	--	(2,13)
Pitavastatina	30%	38%	41%	--	--	--	--	--	(14)
Fluvastatina	--	--	--	--	--	--	24%	34%	(2,13)
Pravastatina	--	--	--	--	--	24%	25%	--	(2,13)
Lovastatina	--	--	--	--	--	27%	31%	--	(2,13)

Fuente: Elaboración propia a partir de 2, 13 y 14.



TABLA 2

RELACIÓN COSTE POR REDUCCIÓN DE cLDL DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN MONOTERAPIA

Fármaco y dosis (mg)	↓ cLDL		Coste/ 28 días	Coste/ 1%↓ cLDL	
	%	IC 95%		€	IC 95%*
Rosuvastatina 20 mg	50,00%	46,0% - 52,0%	13,46 €	0,27	0,26 - 0,29
Atorvastatina 80 mg	50,00%	46,0% - 54,0%	23,60 €	0,47	0,44 - 0,51
Atorvastatina 40 mg	49,00%	45,0% - 51,0%	11,80 €	0,24	0,23 - 0,26
Rosuvastatina 10 mg	46,00%	37,0% - 50,0%	6,73 €	0,15	0,13 - 0,18
Atorvastatina 20 mg	43,00%	38,0% - 46,0%	5,90 €	0,14	0,13 - 0,16
Rosuvastatina 5 mg	42,00%	39,0% - 46,0%	3,36 €	0,08	0,07 - 0,09
Simvastatina 40 mg	41,00%	34,0% - 43,0%	1,40 €	0,03	0,03 - 0,04
Pitavastatina 4 mg	41,00%	36,9% - 45,1%	27,42 €	0,67	0,61 - 0,74
Pitavastatina 2 mg	38,00%	34,2% - 41,8%	18,28 €	0,48	0,44 - 0,53
Atorvastatina 10 mg	37,00%	29,0% - 42,0%	2,95 €	0,08	0,07 - 0,10
Simvastatina 20 mg	35,00%	19,0% - 55,0%	1,02 €	0,03	0,02 - 0,05
Fluvastatina 80 mg	34,00%	22,0% - 51,0%	12,80 €	0,38	0,25 - 0,58
Lovastatina 40 mg	31,00%	28,0% - 33,0%	2,51 €	0,08	0,08 - 0,09
Simvastatina 10 mg	30,00%	26,0% - 33,0%	0,61 €	0,02	0,02 - 0,02
Pitavastatina 1 mg	30,00%	27,0% - 33,0%	13,32 €	0,44	0,40 - 0,49
Lovastatina 20 mg	27,00%	20,0% - 29,0%	1,60 €	0,06	0,06 - 0,08
Pravastatina 40 mg	25,00%	22,0% - 34,0%	10,44 €	0,42	0,31 - 0,47
Pravastatina 20 mg	24,00%	20,0% - 29,0%	5,22 €	0,22	0,18 - 0,26
Fluvastatina 40 mg	24,00%	17,0% - 26,0%	6,40 €	0,27	0,25 - 0,38

*Cociente entre el coste del tratamiento y el límite inferior y superior del % de reducción de cLDL.

Fuente: Elaboración propia.

Asignación de la mejor opción de tratamiento según perfil del paciente

Una vez identificadas las mejores alternativas desde el punto de vista de la eficiencia, se ha analizado cuál de ellas era la mejor opción según el nivel de cLDL basal y el riesgo cardiovascular que define el objetivo terapéutico del paciente.

A partir del cálculo de la reducción necesaria en la concentración de cLDL que debería aportar el tratamiento hipolipemiante para cada paciente, se ha definido cual es la alternativa más económica con la potencia suficiente para alcanzar o acercarse al máximo al objetivo de reducción de cLDL.

RESULTADOS

Coste por reducción de cLDL

La relación del coste por unidad porcentual de reducción de cLDL para cada estatina en monoterapia y en combinación con ezetimiba se presenta en la Tabla 2 y Tabla 3, respectivamente.

Estos resultados se presentan ordenados de mayor a menor % de reducción de cLDL de las estatinas.

Si bien estos resultados resultan útiles para valorar las diferentes alternativas en función de la relación coste por reducción de cLDL, no permiten identificar los tratamientos más eficientes.

TABLA 3

RELACIÓN COSTE POR REDUCCIÓN DE CLDL DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON ESTATINAS Y EZETIMIBA

Fármaco y dosis (mg)	↓ cLDL		Coste/ 28 días	Coste/ 1%↓ cLDL	
	%	IC 95%		€	IC 95%*
Rosuvastatina 20 mg + E	70,00%	66,0% - 72,0%	26,25 €	0,38	0,36 - 0,40
Atorvastatina 80 mg + E	70,00%	66,0% - 74,0%	50,99 €	0,73	0,69 - 0,77
Atorvastatina 40 mg + E	69,00%	65,0% - 71,0%	39,18 €	0,57	0,55 - 0,60
Rosuvastatina 10 mg + E	66,00%	57,0% - 70,0%	22,66 €	0,34	0,32 - 0,40
Atorvastatina 20 mg + E	63,00%	58,0% - 66,0%	33,27 €	0,53	0,50 - 0,57
Rosuvastatina 5 mg + E	62,00%	59,0% - 66,0%	23,12 €	0,37	0,35 - 0,39
Simvastatina 40 mg + E	61,00%	54,0% - 63,0%	20,96 €	0,34	0,33 - 0,39
Pitavastatina 4 mg + E	61,00%	56,9% - 65,1%	47,18 €	0,77	0,72 - 0,83
Pitavastatina 2 mg + E	58,00%	54,2% - 61,8%	38,04 €	0,66	0,62 - 0,70
Atorvastatina 10 mg + E	57,00%	49,0% - 62,0%	22,71 €	0,4	0,37 - 0,46
Simvastatina 20 mg + E	55,00%	39,0% - 75,0%	20,96 €	0,38	0,28 - 0,54
Fluvastatina 80 mg + E	54,00%	42,0% - 71,0%	32,56 €	0,6	0,46 - 0,78
Lovastatina 40 mg + E	51,00%	48,0% - 53,0%	22,27 €	0,44	0,42 - 0,46
Simvastatina 10 mg + E	50,00%	46,0% - 53,0%	20,37 €	0,41	0,38 - 0,44
Pitavastatina 1 mg + E	50,00%	47,0% - 53,0%	33,08 €	0,66	0,62 - 0,70
Lovastatina 20 mg + E	47,00%	40,0% - 49,0%	21,36 €	0,45	0,44 - 0,53
Pravastatina 40 mg + E	45,00%	42,0% - 54,0%	30,20 €	0,67	0,56 - 0,72
Pravastatina 20 mg + E	44,00%	40,0% - 49,0%	24,98 €	0,57	0,51 - 0,62
Fluvastatina 40 mg + E	44,00%	37,0% - 46,0%	26,16 €	0,59	0,57 - 0,71

E: ezetimiba; *Cociente entre el coste del tratamiento y el límite inferior y superior del % de reducción de cLDL.

Fuente: Elaboración propia.



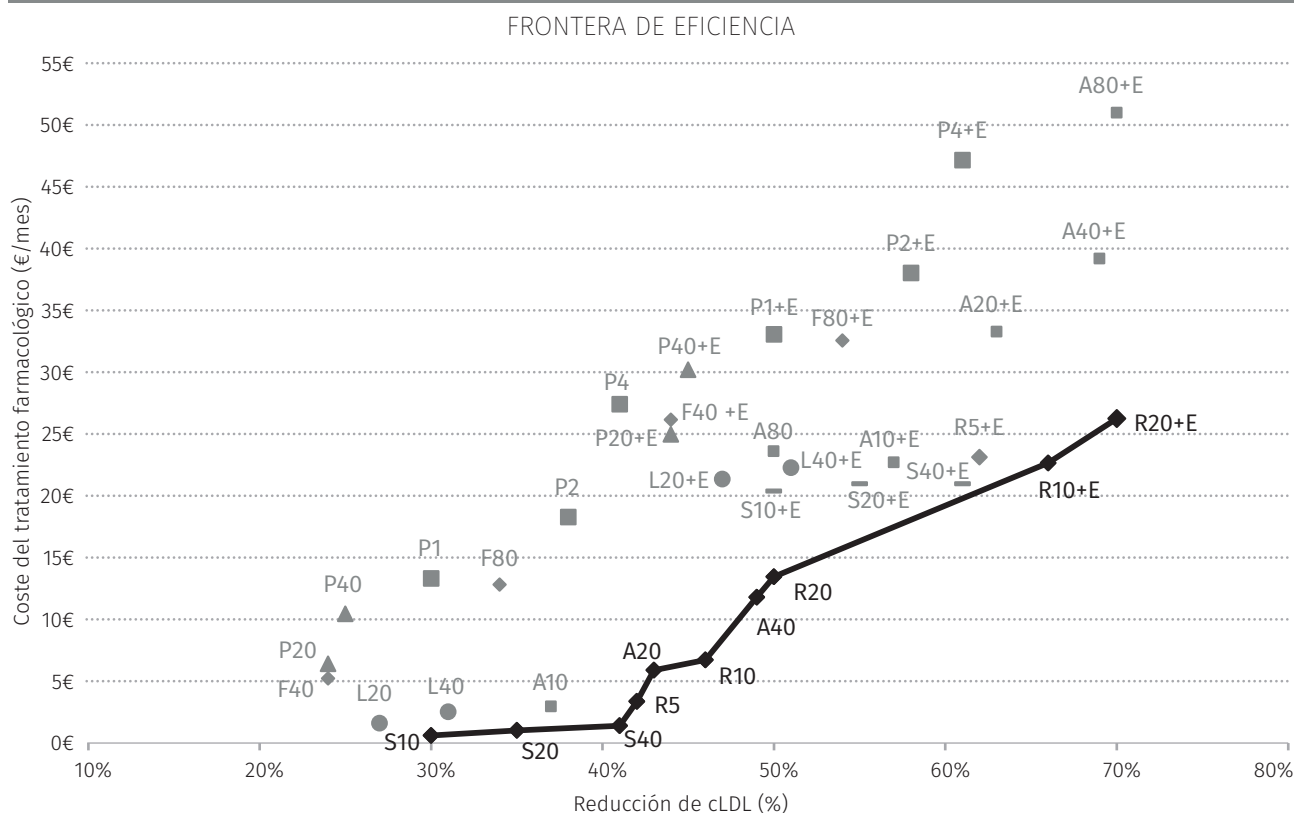
tes. Para ello, en la Figura 1 se representa la curva o frontera de eficiencia donde cada punto del gráfico corresponde a una determinada alternativa según su coste (eje vertical) y eficacia (eje horizontal). Los resultados muestran como las opciones más eficaces y menos costosas representan la frontera de eficiencia, y las alternativas situadas por encima de la frontera de eficiencia son las que resultan “dominadas” por lo que se eliminan del análisis.

Los resultados muestran que las estatinas más eficientes, en términos de coste por unidad porcentual reducida de cLDL, serían simvastatina (10, 20, 40 mg), rosuvastatina (5, 10, 20 mg) y atorvastatina (20, 40 mg). Como tratamiento combinado con ezetimiba, la estatina más eficiente sería rosuvastatina 10 y 20 mg (Figura 1).

El resto de las alternativas fueron excluidas al realizar el cálculo de la frontera de eficiencia.

En la Tabla 4 se incluye la selección final de tratamientos con mayor eficacia y menor coste tras analizar la frontera de eficiencia. Para los pacientes con objetivos de reducción de cLDL moderados (30-41%), simvastatina 10, 20 y 40 mg resultaron las más eficientes. Para objetivos más altos (42-49%), rosuvastatina 5 mg resultó más eficiente a menor coste que atorvastatina 20 mg, del mismo modo que rosuvastatina 10 mg resultó más eficiente que atorvastatina 40 mg. Para intensidades más elevadas de reducción del cLDL ($\geq 50\%$), las opciones más eficientes fueron rosuvastatina 20 mg en monoterapia, seguida de rosuvastatina 10 y 20 mg en combinación con ezetimiba (Tabla 4 y Tabla 5).

FIGURA 1



R5, R10, R20: rosuvastatina 5,10,20 mg; A10, A20, A40: atorvastatina 10, 20, 40 mg; S10, S20, S40: simvastatina 10, 20,40 mg; P1, P2, P4: pitavastatina 1, 2, 4 mg; F40, F80: fluvastatina 40, 80 mg; P20, 40: pravastatina 20, 40 mg; L20, L40: lovastatina 20, 40 mg; E: ezetimiba.

Fuente: Elaboración propia.

TABLA 4

SELECCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS MÁS EFICACES Y MENOS COSTOSOS EN MONOTERAPIA

Fármaco y dosis (mg)	↓ cLDL		Coste/ 28 días	Coste/ 1%↓ cLDL	
	%	IC 95%		€	IC 95%*
Simvastatina 10 mg	30,0%	26,0% - 33,0%	0,61 €	0,02	0,02 - 0,02
Simvastatina 20 mg	35,0%	19,0% - 55,0%	1,02 €	0,03	0,02 - 0,05
Simvastatina 40 mg	41,0%	34,0% - 43,0%	1,40 €	0,03	0,03 - 0,04
Rosuvastatina 5 mg	42,0%	39,0% - 46,0%	3,36 €	0,08	0,07 - 0,09
Atorvastatina 20 mg	43,0%	38,0% - 46,0%	5,90 €	0,14	0,13 - 0,16
Rosuvastatina 10 mg	46,0%	37,0% - 50,0%	6,73 €	0,15	0,13 - 0,18
Atorvastatina 40 mg	49,0%	45,0% - 51,0%	11,80 €	0,24	0,23 - 0,26
Rosuvastatina 20 mg	50,0%	46,0% - 52,0%	13,46 €	0,27	0,26 - 0,29

*Cociente entre el coste del tratamiento y el límite inferior y superior del % de reducción de cLDL.

Fuente: Elaboración propia.

TABLA 5

SELECCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS MÁS EFICACES Y MENOS COSTOSOS EN COMBINACIÓN

Fármaco y dosis (mg)	↓ cLDL		Coste/ 28 días	Coste/ 1%↓ cLDL	
	%	IC 95%		€	IC 95%*
Rosuvastatina 10 mg + E	66,0%	57,0% - 70,0%	22,66 €	0,34	0,32 - 0,40
Rosuvastatina 20 mg + E	70,0%	66,0% - 72,0%	26,25 €	0,38	0,36 - 0,40

E: ezetimiba; *Cociente entre el coste del tratamiento y el límite inferior y superior del % de reducción de cLDL.

Fuente: Elaboración propia.

Asignación de la mejor opción de tratamiento según perfil del paciente

En la Tabla 6 se muestra la mejor opción de tratamiento para los distintos perfiles de riesgo cardiovascular y concentraciones de cLDL. Se puede observar que en la mayoría de los perfiles propuestos rosuvastatina 20 mg y las combinaciones de rosuvastatina 10 mg y rosuvastatina 20 mg con ezetimiba son las opciones más eficientes para pacientes que requieran reducciones de cLDL iguales o mayores al 50%.

TABLA 6

MEJOR OPCIÓN DE TRATAMIENTO PARA ALCANZAR EL OBJETIVO TERAPÉUTICO SEGÚN EL NIVEL DE cLDL Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

cLDL basal (mg/dL)	Riesgo moderado (cLDL<115 mg/dL)		Riesgo alto* (cLDL<100 mg/dL)		Riesgo muy alto** (cLDL<70 mg/dL)		Riesgo extremo*** (cLDL<55 mg/dL)	
	%↓ cLDL	Fármaco	%↓ cLDL	Fármaco	%↓ cLDL	Fármaco	%↓ cLDL	Fármaco
>250	> 55,0%	R10 + E	>61,0%	R10 + E	>73,0%	R20 + E	>79,0%	R20 + E
250	54,4%	R10 + E	60,4%	R10 + E	72,4%	R20 + E	78,4%	R20 + E
245	53,5%	R10 + E	59,6%	R10 + E	71,8%	R20 + E	78,0%	R20 + E
240	52,5%	R10 + E	58,8%	R10 + E	71,3%	R20 + E	77,5%	R20 + E
235	51,5%	R10 + E	57,9%	R10 + E	70,6%	R20 + E	77,0%	R20 + E
230	50,4%	R10 + E	57,0%	R10 + E	70,0%	R20 + E	76,5%	R20 + E
225	49,3%	R20	56,0%	R10 + E	69,3%	R20 + E	76,0%	R20 + E
220	48,2%	A40	55,0%	R10 + E	68,6%	R20 + E	75,5%	R20 + E
215	47,0%	A40	54,0%	R10 + E	67,9%	R20 + E	74,9%	R20 + E
210	45,7%	R10	52,9%	R10 + E	67,1%	R20 + E	74,3%	R20 + E
205	44,4%	R10	51,7%	R10 + E	66,3%	R20 + E	73,7%	R20 + E
200	43,0%	A20	50,5%	R10 + E	65,5%	R10 + E	73,0%	R20 + E
195	41,5%	R5	50,0%	R20	64,6%	R10 + E	72,3%	R20 + E
190	40,0%	S40	50,0%	R20	63,7%	R10 + E	71,6%	R20 + E
185	38,4%	S40	50,0%	R20	62,7%	R10 + E	70,8%	R20 + E
180	36,7%	S40	50,0%	R20	61,7%	R10 + E	70,0%	R20 + E
175	34,9%	S20	50,0%	R20	60,6%	R10 + E	69,1%	R20 + E
170	32,9%	S20	50,0%	R20	59,4%	R10 + E	68,2%	R20 + E
165	30,9%	S20	50,0%	R20	58,2%	R10 + E	67,3%	R20 + E
160	28,8%	S10	50,0%	R20	56,9%	R10 + E	66,3%	R20 + E
155	26,5%	S10	50,0%	R20	55,5%	R10 + E	65,2%	R10 + E
150	24,0%	S10	50,0%	R20	54,0%	R10 + E	64,0%	R10 + E
145	21,4%	S10	50,0%	R20	52,4%	R10 + E	62,8%	R10 + E
140	18,6%	S10	50,0%	R20	50,7%	R10 + E	61,4%	R10 + E
135	15,6%	S10	50,0%	R20	50,0%	R20	60,0%	R10 + E
130	12,3%	S10	50,0%	R20	50,0%	R20	58,5%	R10 + E
125	8,8%	S10	50,0%	R20	50,0%	R20	56,8%	R10 + E
120	5,0%	S10	50,0%	R20	50,0%	R20	55,0%	R10 + E
115	0,9%	S10	50,0%	R20	50,0%	R20	53,0%	R10 + E
110	-	-	50,0%	R20	50,0%	R20	50,9%	R10 + E
105	-	-	50,0%	R20	50,0%	R20	50,0%	R20
100	-	-	50,0%	R20	50,0%	R20	50,0%	R20
95	-	-	-	-	50,0%	R20	50,0%	R20
90	-	-	-	-	50,0%	R20	50,0%	R20
85	-	-	-	-	50,0%	R20	50,0%	R20
80	-	-	-	-	50,0%	R20	50,0%	R20
75	-	-	-	-	50,0%	R20	50,0%	R20
70	-	-	-	-	50,0%	R20	50,0%	R20
65	-	-	-	-	-	-	50,0%	R20
60	-	-	-	-	-	-	50,0%	R20
55	-	-	-	-	-	-	50,0%	R20

*Para los pacientes con un cLDL basal entre 100-200 mg/dL, se asume una reducción del 50% según las indicaciones de las guías. **Para los pacientes con un cLDL basal entre 70-135 mg/dL, se asume un objetivo de reducción del 50% según las indicaciones de las guías. ***Para los pacientes de riesgo extremo, se asume una mínima reducción del 50% siguiendo las recomendaciones de las guías.

A40: atorvastatina 40 mg; A20: atorvastatina 20 mg; R5: rosuvastatina 5 mg; R10: rosuvastatina 10 mg; R20: rosuvastatina 20 mg; S10: simvastatina 10 mg; S20: simvastatina 20 mg; S40: simvastatina 40 mg; E: ezetimiba.

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSION

En un entorno sanitario con recursos limitados, la priorización entre alternativas terapéuticas debe tener en consideración tanto los beneficios en salud como el impacto económico que suponga su utilización. Este trabajo nos permite facilitar la toma de decisiones en la práctica habitual poniendo a disposición del profesional sanitario los beneficios y los costes de las 38 opciones diferentes que nos ofrece el tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas, tanto en monoterapia como en terapia combinada con ezetimiba, identificando las más adecuadas desde el punto de vista de su eficiencia. Adicionalmente, los resultados priorizan la estatina más eficiente para 140 posibles perfiles de pacientes con riesgo cardiovascular moderado, alto, muy alto o extremo según su nivel basal de cLDL.

Los principales resultados obtenidos muestran que, simvastatina 10, 20 y 40 mg sería la opción preferente para pacientes que requieran reducciones moderadas de un 41% o menos sobre el nivel basal de cLDL, mientras que para reducciones entre 42-49% el orden de priorización sería rosuvastatina 5 mg, atorvastatina 20 mg, rosuvastatina 10 mg y atorvastatina 40 mg, dependiendo del objetivo concreto de reducción. En el caso de que el paciente requiera un 50% o más de reducción en el nivel de cLDL, la opción más eficiente sería rosuvastatina 20 mg, en monoterapia. Si tenemos en cuenta las combinaciones, las únicas que resultarían eficientes serían rosuvastatina 10 o 20 mg junto a ezetimiba. El análisis por perfil de paciente aporta mayor detalle sobre esta priorización, ya que nos permite aplicarla sobre casos concretos que vienen definidos por el riesgo cardiovascular, el cLDL basal y objetivo terapéutico y definir la alternativa concreta más eficiente caso a caso.

Estudios previos han analizado el coste-efectividad de las estatinas teniendo en cuenta únicamente el coste y la reducción porcentual en el nivel de cLDL^{18,19}, sin embargo, al tratarse de estudios publicados con anterioridad no incluyen las últimas actualizaciones en los precios de referencia de las estatinas o

bien faltan algunas de las combinaciones disponibles actualmente por lo que no se consideran comparables.

Una limitación de este trabajo es la existencia de un cierto grado de simplificación del análisis, ya que no tiene en cuenta el efecto de la reducción de cLDL sobre los eventos cardiovasculares, conociendo que tendría una notable influencia tanto sobre los beneficios en salud y mortalidad evitada, como en el coste asociado al manejo de estos eventos. En este sentido, los autores de este trabajo han publicado recientemente un análisis de coste-efectividad de rosuvastatina frente al resto de estatinas, en pacientes con riesgo cardiovascular moderado, alto y muy alto desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, teniendo en cuenta la reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad asociada a la reducción en la concentración de cLDL. Para ello se empleó un modelo económico que estimó los costes y los resultados en salud (en términos de años de vida ajustados por calidad, AVAC)²⁰ en un horizonte temporal de toda la vida del paciente. En este estudio se evidenció que rosuvastatina es una opción coste-efectiva o dominante frente al resto de estatinas en gran parte de los perfiles de paciente, especialmente en los de riesgo alto y muy alto. Sin embargo, el principal propósito del presente trabajo ha sido precisamente facilitar el proceso de toma de decisiones sobre la estatina y combinación más eficiente en la práctica clínica y, como consecuencia del trabajo anterior, se ha considerado de interés simplificar el análisis para que las conclusiones puedan acercarse al profesional sanitario de forma más práctica.

Los datos del presente análisis permiten disponer de una herramienta ágil y práctica para la selección de la alternativa más eficiente para el tratamiento de la hipercolesterolemia en cada paciente.



REFERENCIAS

Financiación:

Este estudio ha sido financiado por Almirall S.A.

Conflictos de Interés:

LF ha recibido honorarios por ponencias y talleres por parte de Almirall, Pfizer, Servier y Ferrer.

XP ha recibido honorarios por conferencias o participación en comités científicos de Esteve, Ferrer, Rubió, Amgen, Sanofi, Mylan y Merck.

SC ha recibido honorarios por ponencias de Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD y Pfizer, ha participado en Advisory Board de Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y MSD y ha participado como investigador en estudios financiados por Almirall, AstraZeneca.

MG declara no tener ningún conflicto de interés en la realización de este artículo.

XC y IM trabajan en Almirall S.A.

SA y MS trabajan en Outcomes'10 S.L. una consultora independiente de investigación en resultados en salud y farmacoeconomía que ha recibido financiación para la elaboración de este artículo.

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades cardiovasculares [Internet]. [accedido 28 mayo 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(2):115.e-115.e.
3. Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria*. 2011;43(12):668-77.
4. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Española Cardiol*. 2007;60(5):476-85.
5. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017;23(4):479-97.
6. Mostaza JM, Lahoz C, García-Iglesias F, Estirado E, Ruiz-Rivas J, González-Alegre T, et al. Uso de las estatinas en prevención primaria. *Inf Ter del Sist Nac Salud*. 2011;35(2):46-56.
7. 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.
8. 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(9841):581-90.
9. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(12):1289-97.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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.
11. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405.
12. Tramacere I, Boncoraglio GB, Banzi R, Del Giovane C, Kwag KH, Squizzato A, et al. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2019;17(1):67.
13. Weng TC, Kao Yang YH, Lin SJ et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2010;35(2): 139-151. 2.
14. Riella L V, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(8):1975-82.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos (CIMA) [Internet]. [accedido 20 marzo 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
16. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot Plus Web [Internet]. [accedido 20 marzo 2019]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
17. Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J, et al. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(13):505-10.
18. Ruiz García A, Gordillo López FJ, Arranz Martínez E, Hermosa Hernán JC. Optimización fármaco-económica del tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(3):119-25.
19. Plans-Rubió P. The Cost Effectiveness of Statin Therapies in Spain in 2010, after the Introduction of Generics and Reference Prices. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(6):369-82.
20. Pintó X, Fàcila L, García-Goñi M, Cinza S, Cortés X, Martí I, et al. Coste-efectividad de rosuvastatina frente a atorvastatina, simvastatina pitavastatina, fluvastatina, pravastatina y lovastatina en el tratamiento de pacientes con riesgo cardiovascular moderado, alto o muy alto en España. *Rev Econ la Salud*. 2018;13(4):678-91.