

INFORME DE EVALUACIÓN AMLODIPINO + ATORVASTATINA

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Principio Activo:	AMLODIPINO + ATORVASTATINA
Nombre comercial y presentaciones:	Caduet® (Pfizer) Astucor® (Almirall-Prodes Farma) Amlodipino 5 mg + atorvastatina 10 mg 28 cp Amlodipino 10 mg + atorvastatina 10 mg 28 cp
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha de evaluación:	Mayo 2009
Comercialización:	Julio 2008
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo (Francia)

INDICACIONES APROBADAS¹

Está indicado para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos, con tres factores de riesgo cardiovascular concomitantes, con niveles de colesterol normales o ligeramente elevados, sin evidencia clínica de cardiopatía coronaria, cuando el uso de amlodipino y una dosis baja de atorvastatina se considere adecuado de acuerdo con las actuales guías terapéuticas. Debe utilizarse cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas sea inadecuada.

FARMACOCINÉTICA^{2,3}

Ver las fichas técnicas de amlodipino y atorvastatina por separado.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Se administra por vía oral. La dosis inicial habitual es de amlodipino 5 mg / atorvastatina 10 mg una vez al día. Si el paciente precisa un mayor control de la presión arterial, puede administrarse una dosis diaria de 10 mg /10 mg. Las dosis pueden tomarse en cualquier momento del día con o sin comida.

Puede utilizarse solo o en combinación con otros antihipertensivos, pero no debe tomarse en combinación con otros bloqueantes de los canales del calcio, o con otra estatina. Debe evitarse el uso concomitante de amlodipino+atorvastatina (A/A) y fibratos.

Situaciones especiales

Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática: contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Niños/adolescentes: no se ha establecido la eficacia ni la seguridad en niños y adolescentes. Por tanto, no está recomendado su uso en estas poblaciones.

Ancianos: no es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

EFICACIA CLÍNICA

La indicación autorizada para la asociación de amlodipino más atorvastatina a dosis fija se desprende del ensayo ASCOT-LLA. Sin embargo, hay más evidencias respecto al papel de la adición de estatinas (pravastatina) a hipertensos con niveles moderadamente elevados de colesterol, como es el ensayo ALLHAT-LLT. También existe información sobre el papel de la adición de atorvastatina a pacientes diabéticos de riesgo cardiovascular elevado que cuentan con niveles no elevados de colesterol (ensayos CARDS y ASPEN).

En este apartado discutiremos la pertinencia de administrar estatinas en prevención primaria cardiovascular a pacientes con niveles de colesterol no elevados.

EL ENSAYO ASCOT-LLA⁴.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de diseño factorial 2x2 en el que se valora conjuntamente la eficacia de un tratamiento antihipertensivo (amlodipino) y una estatina (atorvastatina). La rama ASCOT-LLA (ASCOT – *Lipid Lowering Arm*) es la que evalúa la eficacia de la estatina. La duración prevista era de 5 años. Se realizó en centros de atención primaria de salud de Gran Bretaña, Irlanda y Países Nórdicos.

El estudio ASCOT-LLA se intenta responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿tiene alguna eficacia en la prevención del infarto no fatal y de la enfermedad coronaria fatal la administración de atorvastatina 10 mg/d a hipertensos con colesterol ≤ 250 mg/dl y con, al menos, otros 3 factores de riesgo cardiovascular?

Se incluyeron 10.305 pacientes hipertensos con edad media de 63 años, de los que el 19% eran mujeres. La duración prevista era de 5 años, aunque fue suspendido anticipadamente tras 3,3 años de seguimiento. Se realizó en centros de atención primaria de salud de Gran Bretaña, Irlanda y Países Nórdicos.

La variable principal fue la combinación de infarto no fatal (incluido infarto silente) y enfermedad coronaria fatal. Se midieron otras variables secundarias como: infarto no fatal (excluido infarto silente) + enfermedad coronaria fatal, mortalidad total, mortalidad cardiovascular, ACV fatal y no fatal, insuficiencia cardiaca fatal y no fatal, total episodios coronarios, total episodios cardiovasculares y procedimientos.

El estudio ASCOT-LLA fue suspendido anticipadamente en base a la recomendación del comité de monitorización del ensayo por apreciar una reducción significativa en la variable primaria del análisis en los pacientes que recibían atorvastatina.

Resultados principales.

A continuación se reflejan los resultados más importantes obtenidos durante el período de seguimiento (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de atorvastatina vs placebo en la variable principal y variables secundarias

	Atorvastatina		Placebo		HR* (IC 95%) sin ajustar	p
	n (%)	Incidencia [†]	n (%)	Incidencia [†]		
Variable principal						
IM no fatal + enf. coronaria fatal	100 (1,9)	6,0	154 (3,0)	9,4	0,64 (0,50-0,83)	0,0005
Variables secundarias						
Mortalidad total	185 (3,6)	11,1	212 (4,1)	12,8	0,87 (0,71-1,06)	0,1649
Mortalidad cardiovascular	74 (1,4)	4,4	82 (1,6)	4,9	0,90 (0,66-1,23)	0,5066
Insuf. cardiaca fatal y no fatal	41 (0,8)	2,5	36 (0,7)	2,2	1,13 (0,73-1,78)	0,5794
Tot. episodios CV y procedimientos	389 (7,5)	24,1	486 (9,5)	30,6	0,79 (0,69-0,90)	0,0005
Total episodios coronarios	178 (3,4)	10,8	247 (4,8)	15,2	0,71 (0,59-0,86)	0,0005
Variable principal excl. IM silente	86 (1,7)	5,2	137 (2,7)	8,3	0,62 (0,47-0,81)	0,0005
ACV fatal y no fatal	89 (1,7)	5,4	121 (2,4)	7,4	0,73 (0,56-0,96)	0,0236

* HR = hazard ratio

† incidencia por 1.000 pacientes-año

Relevancia clínica de los hallazgos

La disminución de riesgo absoluto resultó ser de 3,4 casos/1.000 pacientes-año en la variable principal y 2,0 casos/1.000 pacientes-año en ACV. Es decir, la proporción de pacientes que no presentaron IM no fatal o enfermedad coronaria fatal durante el estudio fue del 95,3% y, tras añadir atorvastatina durante 3,3 años, el porcentaje pasó al 96,4%. Si lo valoramos en relación al NNT, de cada 94 pacientes de alto riesgo tratados durante 3,3 años, tan sólo se evitaría un episodio de IM no fatal o enfermedad coronaria fatal. Puesto que el estudio está realizado en poblaciones con muy elevada prevalencia de ECC, en poblaciones con prevalencia de ECC considerablemente más reducida (caso de España), la RAR esperada podría ser menor. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad entre ambos grupos. Por tanto, se trata de un beneficio más que discreto que cuestiona la relevancia clínica y la eficiencia de la intervención (tabla 2).

Tabla 2. Número necesario de pacientes en tratamiento (NNT) durante 3,3 años para evitar 1 episodio.

	p	NNT	IC 95%
Variable principal			
IM no fatal + enf. coronaria fatal	0,0005	94	60 - 215
Variables secundarias			
Mortalidad total	n.s.		
Mortalidad cardiovascular	n.s.		
Insuf. cardiaca fatal y no fatal	n.s.		
Tot. episodios CV y procedimientos	0,0005	52	33 - 117
Total episodios coronarios	0,0005	73	47 - 168
Variable principal excl. IM silente	0,0005	100	64 - 227
ACV fatal y no fatal	0,0236	158	85 - 1.138

Resultados en mujeres y en distintos subgrupos de pacientes

El 81% de los participantes eran varones. Cuando se analizan los resultados en las mujeres se aprecia que no hay diferencias significativas entre atorvastatina y placebo. Al valorar los datos de los distintos subgrupos contemplados en el estudio, se observaron mejores resultados de la atorvastatina en pacientes con insuficiencia renal, mientras que no se obtuvieron beneficios en pacientes con diabetes, hipertrofia de ventrículo izquierdo, enfermedad vascular previa, función renal normal, síndrome metabólico y en aquellos con edad igual o inferior a 60 años.

Más de la mitad de pacientes tenían 0-1 fármacos antihipertensivos previos. En el estudio no se cita qué fármacos usaban. No sabemos qué proporción de pacientes usaba amlodipino y, por tanto, no tenemos datos sobre morbilidad en el subgrupo de pacientes con amlodipino+atorvastatina, lo cual sería necesario para comprobar la pertinencia de usar esta combinación en particular.

Suspensión anticipada del ensayo

La finalización anticipada del ensayo ASCOT-LLA ha sido motivo de controversia, ya que no se observaron diferencias en mortalidad cuando se decidió la suspensión y tampoco se constató una tendencia a la disminución de la mortalidad en el grupo tratado con atorvastatina a lo largo de los 3,3 años de seguimiento. Los resultados en el grupo atorvastatina en términos absolutos fueron menos favorables en la mayoría de las variables que lo observado para otras estatinas en distintos ensayos en pacientes de alto riesgo que no fueron suspendidos anticipadamente.

EL ENSAYO ALLHAT-LLT⁵

Este ensayo pretende determinar si es posible reducir la mortalidad total mediante la adición de pravastatina 40 mg/d al cuidado habitual de pacientes hipertensos con, al menos, un factor de riesgo cardiovascular adicional y niveles moderadamente elevados de colesterol. Entre las características destacables de este ensayo están el hecho de que no fue financiado por la industria farmacéutica sino por el Instituto de Hematología, Pulmón y Corazón de EEUU y la larga duración del mismo.

El seguimiento medio fue de 4,8 años aunque estaba planificado a 8 años. Se incluyeron un total de 10.355 pacientes, de los que el 50% eran mujeres, y no se encontraron beneficios en la variable principal (mortalidad total) tras el uso de pravastatina en hipertensos con colesterolemia moderada (c-LDL = 120-189 mg/dl en pacientes sin enfermedad coronaria o c-LDL = 100-129 mg/dl si enfermedad coronaria, y triglicéridos <350 mg/dl). La incidencia a los 6 años de seguimiento fue de 15,3% frente a 14,9% (placebo frente a pravastatina, respectivamente), HR = 0,99 (0,89-1,11). Tampoco se encontraron diferencias en ninguna de las variables secundarias: mortalidad cardiovascular, mortalidad no cardiovascular, mortalidad de causa desconocida, enfermedad coronaria fatal o infarto no fatal, ictus (fatal o no), insuficiencia cardiaca (fatal o que requirió hospitalización) e incidencia de cáncer.

Una de las limitaciones del ensayo ALLHAT-LLT es que un 30% de los pacientes del grupo control inició tratamiento con estatinas. Pero, a su vez, este hecho nos da una información relevante y es que tratar masivamente una población hipertensa con colesterol no elevado respecto a tratar pocos pacientes de alto riesgo no aporta ningún beneficio clínico.

El descenso de colesterol observado en el grupo tratado respecto al control fue de 20 mg/dl mientras que en el ensayo ASCOT-LLA fue de 38,7 mg/dl. Los niveles de c-LDL que presentaron los pacientes al final del ensayo fueron similares en los estudios ASCOT-LLA y ALLHAT-LLT, respectivamente: 90 y 104 mg/dl (grupo estatina); 126 y 121 mg/dl (grupo placebo). Ocurre de forma análoga cuando se valoran las diferencias en el colesterol total: 163 y 178 mg/dl (grupo estatina); 201 y 196 (grupo placebo).

En definitiva, el estudio ALLHAT-LLT observa que los hipertensos con riesgo cardiovascular elevado que tomaron una estatina (pravastatina) durante casi cinco años, no obtuvieron ningún beneficio respecto al placebo. Ello nos debe hacer cuestionar las conclusiones del ensayo ASCOT-LLA.

LOS ENSAYOS CARDS⁶ Y ASPEN⁷

Por otro lado, se han publicado dos ensayos clínicos en pacientes diabéticos, con otros factores de riesgo cardiovascular añadidos, a los que se les administró atorvastatina 10 mg/d o placebo a pesar de tener niveles de colesterol no elevados. Había una proporción de hipertensos importante (CARDS, 84%; ASPEN, 55%). La variable principal combinada incluía la enfermedad coronaria aguda, revascularización o ictus (ensayo CARDS). En el caso del ASPEN, también se consideró dentro de la variable combinada la muerte por causas cardiovasculares. El protocolo de ambos ensayos es similar. El seguimiento de los pacientes en ambos ensayos fue de cuatro años.

Una de las diferencias destacables entre estos estudios es que el CARDS se realizó en Gran Bretaña e Irlanda, mientras que el ASPEN se llevó a cabo en 14 países, entre los cuáles había alguno mediterráneo como Francia, Italia y España. Otra diferencia es que, en el CARDS, había pacientes en prevención primaria exclusivamente; mientras que, en el ASPEN, un 20%, aproximadamente, estaban en prevención secundaria. Sin embargo, el nivel de riesgo de los pacientes en ambos ensayos era similar, como se refleja en la mortalidad del grupo placebo de ambos estudios (CARDS, 5,8%; ASPEN, 5,7%). En el estudio ASCOT-LLA había un 25% de diabéticos y la mortalidad en el grupo placebo fue del 5% (ajustada a 4 años). En el estudio ALLHAT-LLT había un 35% de diabéticos y se observó una mortalidad total en el grupo placebo del 10,2% (ajustada a 4 años).

En definitiva, los pacientes de los ensayos CARDS, ASPEN y ASCOT-LLA presentaron un nivel de riesgo similar mientras que, en el estudio ALLHAT-LLT, los individuos tenían el doble de riesgo aproximadamente (tanto valorando la mortalidad total como por causas cardiovasculares).

En el ensayo CARDS se observaron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal a favor del grupo tratado con atorvastatina respecto al placebo (5,8% frente a 9%), mientras que en el ASPEN no se observaron diferencias frente a placebo (13,7% frente a 15,0%).

Por tanto, se puede decir que las evidencias sobre la eficacia del uso de atorvastatina en pacientes de riesgo cardiovascular con niveles no elevados de colesterol no son concluyentes. Si tenemos en cuenta que la mayor parte de la población en la que se realizaron estos estudios es anglosajona y que presenta una incidencia de enfermedad cardiovascular superior a la española, los discretos efectos del tratamiento con atorvastatina observados en alguno de estos estudios (caso de que realmente existieran), serían aún menores o nulos en nuestro entorno.

SEGURIDAD Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de A/A en 1.092 pacientes en estudios doble ciego controlados con placebo que fueron tratados por hipertensión y dislipemia concomitantes. En los estudios clínicos con A/A, no se observaron efectos adversos especiales de esta combinación. Los efectos adversos se han limitado a los ya comunicados anteriormente con amlodipino y/o atorvastatina (ver más abajo, las respectivas tablas de acontecimientos adversos).

Llama poderosamente la atención que en la publicación del ensayo ASCOT-LLA, que incluyó a más de 10.000 pacientes, no hay información de efectos adversos. Tan solo se menciona que “el número de efectos adversos graves y las tasas de alteración de enzimas hepáticas no difirieron entre los dos grupos en estudio y que un hombre en el grupo atorvastatina presentó rabdomiolisis”.

En los estudios clínicos controlados, fue necesaria la interrupción del tratamiento debida a acontecimientos adversos clínicos o anomalías de laboratorio en un 5,1% de los pacientes tratados con amlodipino y atorvastatina, en comparación al 4,0% de los pacientes tratados con placebo.

Los acontecimientos adversos siguientes se relacionan de acuerdo con la clasificación por órganos del sistema MedDRA y por frecuencias, y corresponden a amlodipino y atorvastatina de forma individual.

Frecuencia	Amlodipino	Atorvastatina
frecuente 1-10%	somnolencia, mareo, cefalea, palpitaciones, rubefacción, dolor abdominal, náusea, edema, edema periférico, fatiga	insomnio, mareo, cefalea, hipoestesia, parestesia, dolor abdominal, náusea, dispepsia, diarrea, estreñimiento, flatulencia, prurito, erupción, artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor torácico, astenia, elevaciones de GPT, GOT y de la CPK
poco frecuente 0,1-1%	aumento o pérdida de peso, insomnio, cambios de humor, temblor, hipoestesia, parestesia, trastornos visuales, tinnitus, síncope, hipotensión, disnea, rinitis, vómitos, dispepsia, alteración del hábito intestinal, sequedad de boca, trastornos del gusto, alopecia, púrpura, decoloración de la piel, sudoración, prurito, erupción, artralgia, mialgia, calambres musculares, dolor de espalda, trastornos de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria, impotencia, ginecomastia, dolor torácico, astenia, dolor, malestar	trombocitopenia, reacción alérgica (urticaria), hiperglucemia, aumento de peso, hipoglucemia, anorexia, neuropatía periférica, amnesia, tinnitus, vómitos, alopecia, impotencia, malestar
raro 0,01-0,1%	dolor anginoso	pancreatitis, hepatitis, ictericia colestática, dermatitis bullosa, calambres musculares, miositis, edema, edema periférico
muy raro < 0,01%	leucopenia trombocitopenia, alérgica (urticaria), hiperglucemia, hipertonía, neuropatía periférica, infarto de miocardio, arritmia (incluye bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, pancreatitis, hepatitis, ictericia colestática, edema de Quincke, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, elevaciones de GPT, GOT (la mayoría concordantes con colestasis)	Edema de Quincke, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, rabdomiolisis, miopatía, tendinopatía (a veces complicada por roturas)

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las dihidropiridinas, a los principios activos amlodipino y atorvastatina o a cualquiera de los excipientes
- Enfermedad hepática activa o elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen tres veces el valor máximo de normalidad
- Embarazo y lactancia
- En combinación con itraconazol, ketoconazol y telitromicina

Interacciones

No se recomienda la combinación de A/A con dantroleno (infusión), gemfibrozilo y otros fibratos. Como con otros medicamentos de la clase de las estatinas, el riesgo de rabdomiolisis y miopatía aumenta cuando A/A se administra concomitantemente con ciertos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de atorvastatina como inmunosupresores, macrólidos, antifúngicos azólicos, nefazodona, dosis de niacina que modifican los lípidos, gemfibrozilo, otros derivados del ácido fíbrico inhibidores de la proteasa del VIH.

Precauciones de empleo

Efectos hepáticos.

Se recomienda la realización de pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, posteriormente de forma periódica y en aquellos pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. En caso de elevaciones en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de la GOT o GPT, 3 veces el valor máximo de normalidad, el tratamiento debe interrumpirse.

Debido a la atorvastatina, el medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol, en pacientes con daño hepático y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Efectos en el músculo esquelético.

Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la atorvastatina puede afectar al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que en raras ocasiones pueden progresar a rabdomiolisis, caracterizada por niveles elevados de creatina cinasa (CK) (más de 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que pueden desembocar en insuficiencia renal y que puede ser mortal en raras ocasiones.

No se recomienda un control regular de los niveles de CK o de otras enzimas musculares en pacientes tratados con una estatina que se encuentren asintomáticos. Se recomienda la monitorización previa al inicio del tratamiento con una estatina en pacientes con factores que predispongan la aparición de rabdomiolisis y en aquellos con síntomas musculares que estén siendo tratados con una estatina. Los principales factores predisponentes son:

- Ancianos (mayores de 70 años)

- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Abuso de alcohol.

En estas circunstancias, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (más de 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no deberá instaurarse.

Determinación de la creatina cinasa

Los niveles de creatina cinasa no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (más de 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados. Si se confirman unos niveles de CK 5 veces superiores al valor máximo de normalidad, el tratamiento no debe iniciarse.

Durante el tratamiento

- Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor muscular, calambres o debilidad muscular no justificado, especialmente si viene acompañado de fiebre y malestar.
- Si estos síntomas se presentan en pacientes que estén recibiendo tratamiento, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (más de 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.
- Si los síntomas musculares son graves y suponen molestias diarias, debe considerarse la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK estén elevados por debajo de 5 veces el valor máximo de normalidad.
- Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción A/A bajo estrecha vigilancia del paciente.

Embarazo y lactancia

Contraindicado.

ANÁLISIS COSTE ECONÓMICO

En este caso se cuestiona la pertinencia de asociar atorvastatina al tratamiento. Siempre que se utiliza injustificadamente un medicamento se aumentan los costes innecesariamente al tiempo que se inducen efectos adversos evitables.

En el caso de pacientes que estuvieran tomando ya amlodipino y atorvastatina por tener dislipemia asociada a un riesgo cardiovascular elevado o por estar en prevención secundaria, el empleo de la

asociación supone un cierto ahorro sobre el uso de ambos fármacos por separado. No obstante, también hay que pensar que el empleo de la asociación nos impide utilizar una estatina más eficiente como es la simvastatina.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

La eficacia de las estatinas para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes en prevención primaria con niveles de colesterol no elevados no es concluyente. En concreto, la adición de atorvastatina a bajas dosis en hipertensos con 3 factores de riesgo CV proporciona resultados discretos, sin reducción de mortalidad, en poblaciones con prevalencia muy elevada de ECC. No conocemos los resultados en pacientes con la combinación específica amlodipino+atorvastatina. Dado que el uso de estos fármacos va a ir asociado necesariamente a un aumento de efectos adversos y del coste del tratamiento, la relación beneficio/riesgo/coste es desfavorable a esta práctica.

Por otro lado, hay que tener en cuenta el hecho de que la asociación de ambos principios activos a dosis fijas en una sola pastilla dificulta el ajuste de las dosis de mantenimiento del paciente para el tratamiento de su hipertensión y dislipemia.

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: AMLODIPINO (monoterapia)

Eficacia: IGUAL o MARGINAL. No hay evidencias concluyentes que apoyen que la asociación de atorvastatina a amlodipino reduce el riesgo cardiovascular en pacientes en prevención primaria con niveles de colesterol no elevados. La eficacia de añadir atorvastatina al tratamiento antihipertensivo es muy discreta en poblaciones con elevada prevalencia de ECC, y no ha demostrado repercusión en la supervivencia.

Seguridad: INFERIOR. La asociación sin una justificación clara de atorvastatina supone un aumento innecesario de los efectos adversos.

Pauta: IGUAL. Una vez al día.

Coste: SUPERIOR.

CALIFICACIÓN

Por tanto, podemos afirmar que la asociación de amlodipino con atorvastatina a dosis fijas **“NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”**.

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados	Calidad del estudio (escala de Jadad)
(4) Sever PS et al. Lancet 2003;361:1149-58.	ECA doble ciego, multicéntrico Objetivo: eficacia de la atorvastatina en la prevención del infarto no fatal y de la enfermedad coronaria fatal en hipertensos con colesterol ≤ 250 mg/dl y con, al menos, otros 3 factores de riesgo cardiovascular	N= 10.305 pacientes. (5.168 ator y 5.137 placebo) Edad media: 63 años. 19% mujeres Duración: 3,3 años. Suspendido anticipadamente Criterios de inclusión: Edad: 40-79 años, hipertensión no tratada [(PAS) ≥ 160 mmHg, PAD ≥ 100 mmHg o ambas] o hipertensión tratada (PAS ≥ 140 mmHg, PAD ≥ 90 mmHg o ambas), colesterol ≤ 250 mg/dl y no estar en tratamiento con estatinas o fibratos, así como presentar otros 3 factores de riesgo CV como mínimo. Criterios de exclusión: Infarto previo, angina en tratamiento, ACV en los 3 meses anteriores, triglicéridos en ayunas > 175 mg/dl, insuf cardíaca, arritmias o cualquier alteración hematológica o bioquímica	Tratamiento: atorvastatina 10 mg/d Comparador: placebo	Variable principal: IM no fatal + enf. coronaria fatal Variables secundarias: - mortalidad total - mortalidad CV - insuf. cardíaca fatal y no fatal - total de episodios CV y procedimientos - Total episodios coronarios - variable principal excl. IM silente - ACV fatal y no fatal	Variable principal: Ator vs placebo: 100 (1,9%) vs 154 (3,0%) Ator vs placebo (incidencia*): 6,0 vs 9,4 HR sin ajustar: 0,64 (0,50-0,83) Variables secundarias: (incidencia*; HR sin ajustar) <i>Mortalidad total</i> 11,1 vs 12,8; HR = 0,87 (0,71-1,06) <i>Mortalidad cardiovascular</i> 4,4 vs 4,9; HR = 0,90 (0,66-1,23) <i>Insuf. cardíaca fatal y no fatal</i> 2,5 vs 2,2; HR = 1,13 (0,73-1,78) <i>Tot. episodios CV y procedimientos</i> 24,1 vs 30,6; HR = 0,79 (0,69-0,90) <i>Total episodios coronarios</i> 10,8 vs 15,2; HR = 0,71 (0,59-0,86) <i>Variable principal excl. IM silente</i> 5,2 vs 8,3; HR = 0,62 (0,47-0,81) <i>ACV fatal y no fatal</i> 5,4 vs 7,4; HR = 0,73 (0,56-0,96)	1 aleatorizado: 1 doble ciego: 0 pérdidas: 0 aleatorización: 0 enmascaram.: 0

ABREVIATURAS: * incidencia por 1.000 pacientes-año; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica

BIBLIOGRAFÍA

¹ Ficha Técnica CADUET

² Ficha Técnica NORVAS. Laboratorios Pfizer

³ Ficha Técnica ZARATOR. Laboratorios Pfizer

⁴ Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

⁵ ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288(23):2998-3007.

⁶ Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96

⁷ Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ, on behalf of the ASPEN Study Group. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular endpoints in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(7):1478-85.