

**Artículo original**

# Criterios profesionales sobre el papel de ezetimiba en el manejo clínico del paciente dislipémico en el ámbito de atención primaria

## *Professional criteria about the role of ezetimibe in clinical management of dyslipidemia in primary care*

F.J. Ampudia-Blasco, V. Baos-Vicente<sup>1</sup>, F. Caballero-Martínez<sup>2</sup>, L.A. Álvarez-Sala-Walther<sup>3</sup>

Unidad de Referencia de Diabetes. Hospital Clínico Universitario. Valencia. <sup>1</sup>Centro de Salud de Collado Villalba. Madrid.

<sup>2</sup>Unidad de Formación e Investigación. Área 6 de Atención Primaria. Madrid. <sup>3</sup>Unidad de Lípidos. Hospital «Gregorio Marañón». Madrid

### Resumen

**Introducción:** A pesar de que ezetimiba fue introducida en España hace más de 5 años, existen todavía diferencias de criterio sobre el papel actual de este fármaco en el manejo de la dislipemia en atención primaria. **Objetivos:** Promover un consenso sobre el uso clínico de ezetimiba entre profesionales de atención primaria. **Material y métodos:** El estudio fue dividido en cuatro fases: 1) creación de un comité científico multidisciplinar (atención primaria, endocrinología y medicina interna) para revisión bibliográfica y formulación de un cuestionario de 46 ítems sobre dislipemia y ezetimiba; 2) selección del panel de 91 médicos de atención primaria expertos en este campo; 3) encuesta Delphi en dos rondas, enviada por correo electrónico, y 4) sesión presencial final de discusión de resultados. **Resultados:** Participaron 87 profesionales que, en la primera ronda, lograron consensuar 34 de las 46 cuestiones analizadas. Tras la interacción del panel, el consenso aumentó hasta 42 ítems. En las 4 cuestiones restantes el consenso fue insuficiente, debido a las opiniones dispares o a la ausencia de criterio en la mayoría de los encuestados. **Conclusiones:** En este consenso, se presenta una amplia lista de criterios profesionales y/o recomendaciones para el uso de ezetimiba en atención primaria, que resumen la opinión profesional vigente entre los expertos de esta especialidad.

**Palabras clave:** ezetimiba, dislipemia, consenso profesional, atención primaria, Delphi.

### Abstract

**Background:** Since ezetimibe was first marketed in Spain more than 5 years ago, differences in criteria continue to exist about the current role played by ezetimibe in treating dyslipaemia in the primary care in Spain. **Objectives:** To develop consensus regarding the clinical use of ezetimibe in treating dyslipaemia in primary care. **Methods:** The study was divided into four stages: 1) constitution of a multidisciplinary scientific committee (primary care, endocrinology, internal medicine) for bibliographic review and formulation of a 46-items survey about dyslipaemia and ezetimibe; 2) constitution of a panel of 84 primary care professionals with expertise in this field; 3) Delphi survey in two rounds, sent by mail; and 4) a final discussion of the results in a face-to-face meeting. **Results:** Eighty-seven experts participated and, during the first round, reached a consensus in 34 out of 46 analysed questions. Following interaction by the panel, the consensus increased until 42 items. In the remaining 4 questions, insufficient consensus was obtained, due to opinion disparities existing among the professionals or to the absence of an established criterion for most of the experts. **Conclusions:** In this consensus, a long list of professional criteria and/or recommendations is included for the use of ezetimibe in primary care, summarising prevailing professional opinion of primary care experts.

**Keywords:** ezetimibe, dyslipaemia, professional consensus, primary care, Delphi.

### Introducción

Ezetimiba, autorizada en 2003 para su uso clínico en España, constituye una de las más recientes aportaciones al arsenal terapéutico hipolipemiante<sup>1,2</sup>. El mecanismo de acción de este fármaco se basa en la inhibición selectiva de la absorción intestinal del colesterol, afectando tanto al colesterol procedente de la alimentación como al de origen biliar<sup>2-5</sup>. Ezetimiba ha demostrado su capacidad de reducción del colesterol total y el colesterol LDL,

tanto asociado con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatinas) como en monoterapia en aquellos pacientes que no toleran las estatinas<sup>6-9</sup>. La administración conjunta con estatinas bloquea simultáneamente las vías endógena (síntesis hepática) y exógena (absorción intestinal) de obtención del colesterol, y ha demostrado una mayor eficacia en la reducción del colesterol LDL que las pautas de duplicación de dosis de estatinas<sup>6-13</sup>.

La terapia combinada con ezetimiba y estatinas representa una opción clínica para optimizar el control de los pacientes dislipémicos que con sus tratamientos actuales no logran alcanzar los objetivos terapéuticos y, por tanto, reducir el riesgo cardiovascular asociado<sup>10-16</sup>. Esta estrategia resulta incluso de mayor interés en aquellos pacientes con un alto riesgo cardiovascular, en los que diversos estudios han constatado una falta de cumplimiento

Fecha de recepción: 19 de mayo de 2009

Fecha de aceptación 10 de julio de 2009

#### Correspondencia:

F.J. Ampudia-Blasco. Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. Correo electrónico: francisco.j.ampudia@uv.es

de los estrictos objetivos terapéuticos en el control de la dislipemia<sup>10-16</sup>. Por otra parte, el uso de pautas combinadas con ezetimiba y estatinas permite reducir los riesgos de intolerancia inherentes al uso prolongado de altas dosis de estatinas<sup>9,11,17-21</sup>. Se ha demostrado que la aparición de efectos secundarios con altas dosis de estatinas se asocia con una baja adherencia al tratamiento y con una frecuente discontinuación forzada de los tratamientos hipolipemiantes<sup>17,18,20</sup>.

La reciente introducción de ezetimiba en el tratamiento hipolipemiente ha modificado en cierta medida la práctica rutinaria previa de duplicar la dosis de estatinas, aumentando el abanico de elección terapéutica en el manejo de la hipercolesterolemia por parte de los profesionales de atención primaria. El presente estudio pretende conocer la opinión de profesionales expertos en dislipemia, procedentes del ámbito de la atención primaria, sobre la trascendencia clínica de la inhibición de las dos fuentes de origen del colesterol plasmático en el abordaje de la dislipemia, y promover, en lo posible, un consenso del criterio profesional acerca del uso del fármaco con la finalidad de alcanzar los estrictos objetivos terapéuticos recomendados por las guías, especialmente en pacientes diabéticos y/o coronarios.

Para ello se emplea el método Delphi, una técnica de consenso profesional mediante encuesta, fiable y de larga tradición de uso en la investigación biomédica. En esencia, esta técnica permite explorar y unificar las opiniones de un grupo profesional sobre el tema de interés, sin las dificultades e inconvenientes inherentes a los métodos de consenso con discusión presencial (desplazamientos, sesgos de influencia, interacción no confidencial, etc.).

## Material y métodos

### Diseño

Para lograr el mayor consenso posible de un amplio panel multicéntrico de médicos de atención primaria expertos en dislipemia, se utilizó el método Delphi modificado<sup>22</sup>. Para ello, se solicitó la opinión individual y anónima de cada panelista mediante una encuesta escrita enviada por correo electrónico. La encuesta se repitió en una segunda ronda, tras difundir entre los participantes los resultados grupales del primer cuestionario. De esta forma se permitía la reconsideración de las posturas manifiestamente divergentes entre el grupo. El grado de dispersión en las respuestas finales se analizó estadísticamente para determinar en qué cuestiones se había logrado un grado suficiente de consenso entre los expertos, fuera en el acuerdo o en el desacuerdo para cada ítem presentado.

El proyecto se desarrolló en cuatro fases: 1) constitución de un comité científico multidisciplinar, responsable de la revisión bibliográfica y de la formulación de los ítems de la encuesta; 2) constitución de un panel de expertos de profesionales de atención primaria, con especial interés e implicación en el diagnóstico y el tratamiento de las dislipemias; 3) encuesta por correo electrónico en dos rondas, y 4) análisis de los resultados y discusión de las conclusiones en sesión presencial del comité científico.

## Elaboración del cuestionario

El comité científico multidisciplinar se conformó con un representante de cada uno de los principales colectivos profesionales implicados en el manejo clínico de la dislipemia (atención primaria, medicina interna y endocrinología) y un asesor metodológico independiente. En una primera reunión del comité, se definió el procedimiento sistemático de revisión bibliográfica y de elaboración del cuestionario. Cada ítem es una aseveración (afirmativa o negativa) que recoge un criterio profesional o una recomendación clínica sobre ezetimiba en cualquier aspecto de interés o controversia. Tras un proceso de revisión y agrupación temática de los ítems propuestos por cada miembro del comité, se elaboró una versión final del cuestionario que fue aceptada unánimemente por dicho comité, con 46 ítems (tabla 1) agrupados en las siguientes ocho áreas temáticas: aspectos generales (10 ítems), mecanismo de acción (6 ítems), eficacia e indicaciones (10 ítems), consecución de objetivos en pacientes de alto riesgo cardiovascular (4 ítems), seguridad/tolerabilidad (4 ítems), posología (3 ítems), uso en poblaciones especiales (5 ítems) y coste/beneficio (4 ítems).

Para la valoración de las cuestiones se propuso una única escala ordinal tipo Likert, con cinco categorías de respuesta descritas mediante calificadores lingüísticos: 1: total acuerdo con el ítem; 2: más bien de acuerdo; 3: ni en acuerdo ni en desacuerdo; 4: más bien en desacuerdo, y 5: total desacuerdo con el ítem. La encuesta ofreció la posibilidad de añadir observaciones libres a cada ítem y un apartado final de nuevas propuestas para valorar por el comité. Las cuestiones no contestadas por considerarse el panelista no cualificado en la materia se analizaron como casos perdidos a efectos estadísticos.

## Selección del panel de expertos

Ante la inexistencia de un marco muestral previo de expertos en el tema, los panelistas fueron seleccionados por el comité científico mediante una estrategia de «bola de nieve», según la propuesta de Goodman y Coleman<sup>23</sup>. Para ello, se solicita a un reducido grupo de médicos con prestigio profesional en este ámbito que escojan a otros individuos de su red de contactos profesionales (atención primaria) con reconocido criterio en dislipemias. A los individuos escogidos se les pide nominar a otras personas, hasta lograr una muestra de sujetos que reciben más de una nominación por diferente vía. Sin resultar inmune a los sesgos (por ejemplo, por selección de los individuos «populares» dentro de la red profesional), se trata de un método eficiente para la identificación de líderes naturales en un colectivo.

Tras el proceso, se identificaron 98 candidatos de origen multicéntrico, de los que 91 aceptaron participar en el proyecto. Todos los rechazos fueron debidos a problemas de agenda para colaborar en las fechas de trabajo de campo, que se desarrolló en 6 semanas, entre marzo y abril del año 2008, a través del correo electrónico como vía de distribución y recogida de formularios.

**Tabla 1. Resultados tras las dos rondas de la encuesta Delphi, valorada por los panelistas mediante una escala tipo Likert de cinco puntos (1: acuerdo pleno; 2: más bien de acuerdo; 3: ni en acuerdo ni en desacuerdo; 4: más bien en desacuerdo; 5: desacuerdo pleno)**

	Media	LI-IC <sup>a</sup>	LS-IC <sup>b</sup>	Consenso logrado <sup>c</sup>	% contra mayoría <sup>d</sup>
<b>A. Aspectos generales</b>					
1. El enfoque adecuado del tratamiento de las dislipemias exige el uso sistemático de alguna tabla de cálculo de riesgo cardiovascular	1,76	1,57	1,95	Acuerdo	8,4
2. Los pacientes diabéticos tienen el mismo riesgo cardiovascular que el paciente coronario	2,46	2,24	2,69	No consenso	–
3. El paciente con claudicación intermitente tiene al menos el mismo riesgo cardiovascular que el paciente coronario	1,70	1,55	1,86	Acuerdo	2,4
4. La decisión para iniciar el tratamiento hipolipemiente debe basarse tanto en la valoración individual del riesgo cardiovascular como en los niveles de colesterol LDL	1,38	1,26	1,50	Acuerdo	0
5. Prevención primaria: el tratamiento con estatinas está indicado en aquellos pacientes con dislipemia y sin evidencia de enfermedad cardiovascular, aunque con un riesgo cardiovascular a los 10 años $\geq 20\%$	1,63	1,46	1,80	Acuerdo	3,7
6. Prevención secundaria: el tratamiento con estatinas está indicado en todos los pacientes adultos con hipercolesterolemia y evidencia clínica de enfermedad cardiovascular	1,39	1,23	1,55	Acuerdo	0
7. En pacientes con diabetes tipo 2 se recomienda un objetivo de colesterol LDL $\leq 100$ mg/dL, y $\leq 80$ mg/dL si fuera posible	1,69	1,52	1,86	Acuerdo	5,0
8. En pacientes con cardiopatía isquémica el objetivo terapéutico de colesterol LDL es $\leq 100$ mg/dL, y $\leq 80$ mg/dL si fuera posible	1,68	1,49	1,86	Acuerdo	6,5
9. En pacientes con cardiopatía isquémica en ningún caso se justifica intentar bajar el colesterol LDL a $\leq 70$ mg/dL	3,70	3,50	3,90	Desacuerdo	–
10. Aunque las mayores evidencias sobre el beneficio de la reducción del colesterol LDL proceden de estudios con estatinas, la reducción del colesterol LDL se asocia a una disminución del riesgo cardiovascular con independencia del tratamiento hipolipemiente utilizado	2,23	2,06	2,40	Acuerdo	9,6
<b>B. Mecanismo de acción</b>					
11. Por su mecanismo de acción, ezetimiba es un fármaco muy diferente a las resinas en la inhibición de la absorción de colesterol	1,63	1,48	1,77	Acuerdo	2,4
12. Ezetimiba no representa ningún cambio sobre lo aportado por los fármacos hipolipemiantes ya existentes (estatinas, fibratos, resinas, ácido nicotínico)	4,35	4,19	4,50	Desacuerdo	1,2
13. La acción de ezetimiba es muy selectiva en la inhibición de la absorción del colesterol procedente de la dieta y de los ácidos biliares (y de otros esteroides vegetales relacionados)	1,72	1,57	1,87	Acuerdo	1,2
14. La acción de inhibición de la absorción de colesterol mediante ezetimiba y sobre la producción de colesterol hepático mediante estatinas tiene efectos sinérgicos	1,57	1,42	1,73	Acuerdo	2,4
15. El mecanismo de acción de ezetimiba permite predecir una buena tolerancia al medicamento	2,12	2,01	2,24	Acuerdo	3,7
16. Si se actúa farmacológicamente sobre una sola fuente de colesterol LDL (síntesis hepática o absorción intestinal), la existencia de mecanismos de compensación entre ambas fuentes (al bloquearse una se activa la otra) reduce los resultados terapéuticos	2,28	2,10	2,46	Acuerdo	8,4
<b>C. Eficacia e indicaciones</b>					
17. Añadir ezetimiba al paciente de alto riesgo cardiovascular produce un mayor descenso del colesterol LDL que incrementar la dosis de estatina que el paciente estuviera tomando previamente	1,58	1,42	1,75	Acuerdo	3,6
18. El efecto adicional de ezetimiba (10 mg) sobre el descenso del colesterol LDL es similar independientemente de la dosis y el tipo de estatina que se esté utilizando	1,99	1,79	2,19	Acuerdo	7,2

(continúa)

**Tabla 1. Resultados tras las dos rondas de la encuesta Delphi, valorada por los panelistas mediante una escala tipo Likert de cinco puntos (1: acuerdo pleno; 2: más bien de acuerdo; 3: ni en acuerdo ni en desacuerdo; 4: más bien en desacuerdo; 5: desacuerdo pleno) (continuación)**

	Media	LI-IC <sup>a</sup>	LS-IC <sup>b</sup>	Consenso logrado <sup>c</sup>	% contra mayoría <sup>d</sup>
19. El uso de ezetimiba en coadministración con estatinas puede resultar de utilidad en el manejo clínico de otros pacientes dislipémicos, además de en quienes tienen antecedentes de diabetes o enfermedad coronaria	1,57	1,45	1,68	Acuerdo	0
20. Ezetimiba sólo está indicada si no se alcanzan los objetivos terapéuticos tras haber llegado a dosis máximas de estatinas	3,79	3,60	3,98	Desacuerdo	13,4
21. Es preferible usar ezetimiba combinada con dosis bajas de estatinas a recomendar dosis máximas de estatinas	2,57	2,35	2,78	No consenso	–
22. Es preferible utilizar ezetimiba en monoterapia, en caso de intolerancia o contraindicación de estatinas, a usar fibratos, resinas o ácido nicotínico	2,58	2,40	2,76	No consenso	–
23. Si un paciente presenta mialgias o elevación de transaminasas con dosis medias o altas de estatinas, resulta apropiado reducir las estatinas a las dosis mínimas (no suspender) y combinarlas con ezetimiba	2,18	2,05	2,31	Acuerdo	6,1
24. Es preferible recomendar alimentos con fitosteroles a administrar ezetimiba	4,17	4,01	4,32	Desacuerdo	2,4
25. La terapia combinada de estatinas y ezetimiba consigue llevar a más pacientes al cumplimiento de sus objetivos terapéuticos que la monoterapia con estatinas	1,57	1,41	1,74	Acuerdo	2,4
26. Duplicar la dosis de estatinas consigue un promedio de reducción adicional del colesterol LDL del 6%, mientras que coadministrando ezetimiba se alcanzan reducciones medias adicionales del 25%	1,68	1,52	1,83	Acuerdo	1,2
<b>D. Consecución de objetivos terapéuticos en pacientes de alto riesgo cardiovascular</b>					
27. Las recomendaciones internacionales en el tratamiento de las dislipemias en pacientes de alto riesgo cardiovascular aconsejan un descenso importante de las cifras de colesterol LDL (en torno a 70 mg/dL)	1,77	1,58	1,97	Acuerdo	9,5
28. El anterior objetivo terapéutico en pacientes de alto riesgo resulta difícil de conseguir, en la mayoría de los casos, con estatinas en monoterapia (incrementando a dosis máxima o sustituyendo por agentes más potentes)	1,61	1,47	1,75	Acuerdo	2,4
29. Es necesario usar terapia combinada en los pacientes de más alto riesgo cardiovascular para alcanzar los objetivos terapéuticos	1,90	1,74	2,07	Acuerdo	4,8
30. La reducción del colesterol LDL es beneficiosa independientemente del nivel basal de colesterol LDL que el paciente presente	1,99	1,79	2,18	Acuerdo	8,5
<b>E. Seguridad/tolerabilidad</b>					
31. Los efectos adversos con ezetimiba (monoterapia) son leves y reversibles	1,87	1,74	2,00	Acuerdo	1,2
32. No existen efectos adversos graves conocidos con ezetimiba a largo plazo	2,33	2,19	2,48	Acuerdo	7,4
33. La asociación de ezetimiba a las estatinas no incrementa el riesgo de efectos secundarios de cada medicamento	1,96	1,80	2,13	Acuerdo	6,0
34. En el uso de ezetimiba coadministrada con estatinas no se producen interacciones medicamentosas entre ambos fármacos	1,83	1,71	1,96	Acuerdo	0
<b>F. Posología</b>					
35. La posibilidad de la toma única independiente de las comidas y del horario es una ventaja terapéutica de ezetimiba	1,45	1,33	1,57	Acuerdo	0
36. La sinergia de acción de ezetimiba permite la utilización de una dosis fija de ezetimiba en cualquier paciente, con independencia del tipo y la dosis de estatina que emplee	1,53	1,41	1,65	Acuerdo	0
37. Disponer de combinaciones de ezetimiba con estatinas en dosis variables en un único comprimido facilitaría el cumplimiento terapéutico en el paciente cardiovascular que debe tomar numerosos medicamentos	1,43	1,30	1,57	Acuerdo	1,2

(continúa)

**Tabla 1. Resultados tras las dos rondas de la encuesta Delphi, valorada por los panelistas mediante una escala tipo Likert de cinco puntos (1: acuerdo pleno; 2: más bien de acuerdo; 3: ni en acuerdo ni en desacuerdo; 4: más bien en desacuerdo; 5: desacuerdo pleno) (continuación)**

	Media	LI-IC <sup>a</sup>	LS-IC <sup>b</sup>	Consenso logrado <sup>c</sup>	% contra mayoría <sup>d</sup>
<b>G. Poblaciones especiales</b>					
38. No hay limitaciones especiales en el uso de ezetimiba en el paciente anciano que precisa una terapia eficiente para el descenso del colesterol LDL	1,95	1,79	2,12	Acuerdo	4,8
39. La población diabética todavía no es tratada, de forma generalizada, como un grupo de alto riesgo cardiovascular subsidiario de una terapia intensiva para la reducción del colesterol LDL	2,01	1,82	2,21	Acuerdo	8,3
40. Los ensayos clínicos en poblaciones especiales permitirán extrapolar al resto de pacientes habituales los datos sobre la seguridad del uso de la terapia combinada	2,52	2,34	2,70	No consenso	–
41. Aunque se dispone de limitada experiencia, en niños mayores de 10 años que precisan tratamiento de su hipercolesterolemia la terapia combinada permite un mejor resultado con menos riesgo que las altas dosis de estatinas en monoterapia	2,58	2,43	2,72	No consenso	–
42. Si se precisa corregir las alteraciones del perfil lipídico propias de los pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral (azatanavir potenciado, lopinavir/ritonavir), resulta preferible la terapia combinada con bajas dosis de estatina para minimizar el riesgo hepático en esta población (alta prevalencia de coinfección VIH-VHC)	2,34	2,21	2,47	Acuerdo	1,2
<b>H. Coste-beneficio</b>					
43. La reducción de la morbimortalidad de la patología cardiovascular supone un gran beneficio social. Las intervenciones farmacológicas deben ser valoradas por su impacto global, y no sólo por el coste directo que produzcan	1,39	1,27	1,52	Acuerdo	1,2
44. La realización de estudios farmacoeconómicos debería acompañar la introducción de nuevas terapias, sobre todo en el área cardiovascular, de gran impacto económico	1,43	1,32	1,55	Acuerdo	0
45. En los pacientes de alto riesgo cardiovascular el coste-beneficio de la terapia combinada es evidente	1,65	1,52	1,79	Acuerdo	0
46. La optimización del abordaje de los pacientes con hipercolesterolemia (más precoz y más eficazmente) puede disminuir la incidencia de la enfermedad cardiovascular y su impacto personal, social y económico en España	1,55	1,42	1,69	Acuerdo	1,2

<sup>a,b</sup>Límite inferior (LI-IC) y superior (LS-IC) del intervalo de confianza del 95% del promedio.  
<sup>c</sup>Tipo de consenso grupal logrado según los criterios estadísticos preestablecidos (véase el apartado «Material y métodos».)  
<sup>d</sup>En los ítems consensuados, porcentaje de panelistas con opiniones contrarias a la opinión mayoritaria ( $\Sigma$  de opciones 4 y 5 en caso de acuerdo grupal,  $\Sigma$  de opciones 1 y 2 en caso de desacuerdo grupal).

## Análisis e interpretación de los resultados

Las respuestas de la primera ronda del cuestionario fueron analizadas mediante el cálculo de los valores promedio de puntuaciones de cada ítem y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se consideraron consensuados por el panel los ítems en los que el límite superior del IC 95% resultó inferior a 3 (acuerdo con la afirmación) y en los que el límite inferior del IC 95% resultó superior a 3 (desacuerdo con la afirmación). Los ítems restantes, que incluyeron el valor 3 en el IC 95%, se propusieron a la reconsideración del panel en la segunda ronda Delphi. Entre ambas rondas, los panelistas fueron informados de la distribución de respuestas en la primera encuesta (mediante gráficos de barras), facilitándose los comentarios y aclaraciones aportados por cada participante. Tras revisar esta información, se les solicitó una nueva valoración personal de los ítems no consensuados en la primera ronda.

En la segunda ronda de encuesta se aplicaron criterios idénticos para discriminar los ítems definitivamente consensuados de aquellos en los que no fue posible unificar el criterio del panel. A efectos comparativos, cuanto más extremo resultó el promedio de puntuaciones de un ítem (más próximo a 1 o a 5), más manifiesto se consideró el consenso logrado (bien en el acuerdo o en el desacuerdo, respectivamente) sobre la propuesta expresada por cada ítem. La menor amplitud de rango del intervalo de confianza se interpreta como expresión de mayor unanimidad de opiniones en el grupo. Los ítems en los que no se logró un consenso tras completar el proceso descrito se analizaron de forma descriptiva para distinguir aquellos en los que existían opiniones marcadamente diferentes entre los panelistas de aquellos otros en los que una mayoría del grupo expresó no tener un criterio definitivo al respecto (voto= 3).

Aunque esta metodología de análisis está bien establecida en estudios previos<sup>24,25</sup>, se verificó el consenso resultante mediante otros criterios estadísticos alternativos empleados por otros autores en estudios similares<sup>26-28</sup>. Entre ellos, la determinación de un coeficiente de variación menor de 0,3, un promedio de puntuaciones inferior a 2,5 o superior a 3,5, la suma de los porcentajes de valores extremos (1 + 2 o 4 + 5) superior al 70% del total de respuestas (respectivamente, para el acuerdo y el desacuerdo), y una mediana distinta al punto central (3). Como cierre del proyecto, el 21 de octubre de 2008 el comité científico del estudio reunió por teleconferencia web a los panelistas, para la presentación y el debate de las conclusiones finales del consenso.

## Resultados

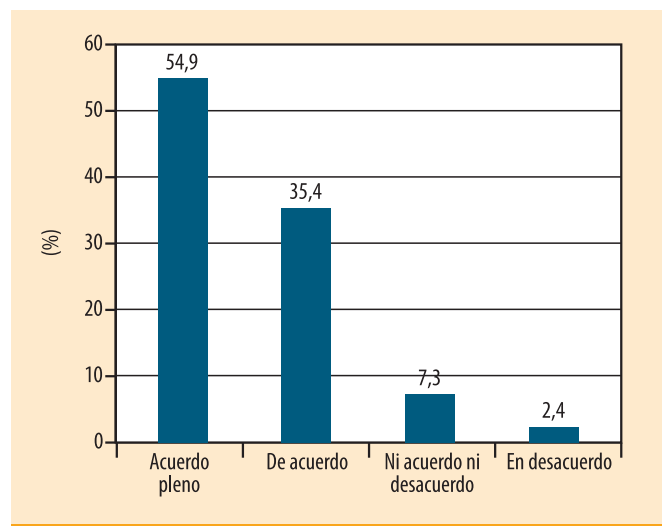
De los 91 panelistas invitados, 87 completaron las dos rondas de evaluación. En la primera ronda, se consensaron 34 de las 46 cuestiones analizadas, según los criterios de evaluación preestablecidos: en 31 ítems el grupo alcanzó el acuerdo y en 3 ítems el desacuerdo unánime con las cuestiones planteadas. De los 12 ítems restantes, 7 fueron consensados tras la segunda ronda (6 de acuerdo con la cuestión planteada). Globalmente considerado, el panel logró unanimidad suficiente de criterio en el 91,3% de los contenidos del cuestionario.

La tabla 1 resume los resultados finales con los estadísticos correspondientes para cada ítem, e interpreta si se alcanza o no consenso en cada caso, según los valores críticos preestablecidos en el apartado «Análisis e interpretación de resultados» (véase «Material y métodos»). A modo de ejemplo, las figuras 1 a 3 muestran, mediante gráficos de barras, la distribución detallada de opiniones de los panelistas sobre algunos aspectos especialmente relevantes evaluados en la encuesta.

## Discusión

El criterio profesional de los panelistas participantes en relación con ezetimiba en el tratamiento de la dislipemia en el ámbito de atención primaria resultó muy uniforme, como sugiere el elevado grado de consenso en las opiniones alcanzado en más del 90% de las cuestiones propuestas. Respecto a las consideraciones generales sobre el tratamiento hipolipemiente, el panel recomienda el uso sistemático de alguna tabla de cálculo de riesgo cardiovascular para manejar al paciente dislipémico, ya que la decisión terapéutica se basa tanto en la valoración individual del riesgo como en los niveles de colesterol LDL.

En relación con el tratamiento hipolipemiente con estatinas, éste debe indicarse, en prevención primaria, en todos los pacientes de alto riesgo cardiovascular ( $\geq 20\%$  a los 10 años), incluyendo a los pacientes con enfermedad vascular periférica (claudicación intermitente) y a los pacientes diabéticos, que se consideran de alto riesgo. Estos agentes deben también prescribirse para la prevención secundaria en todos los pacientes adultos con hipercolesterolemia y antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los expertos consideran que la reducción del colesterol LDL se asocia con una disminución del riesgo cardiovascular, con independencia del hipolipemiente utilizado. En pacientes con cardiopatía



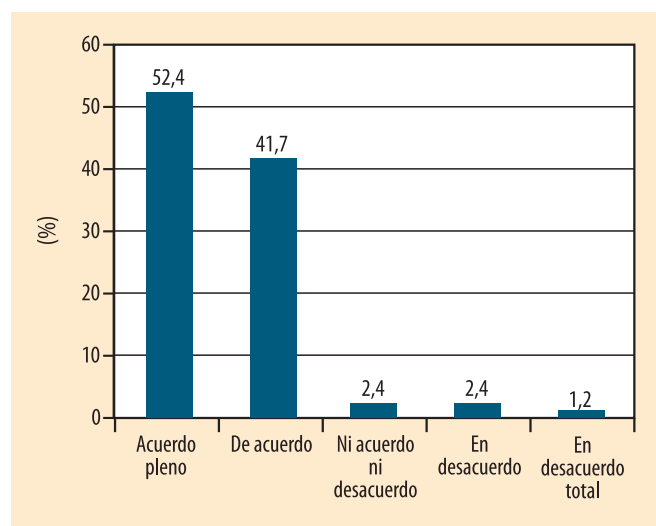
**Figura 1.** Redacción de la recomendación evaluada (n.º 25, tabla 1): «La terapia combinada de estatinas y ezetimiba consigue llevar a más pacientes al cumplimiento de sus objetivos terapéuticos que la monoterapia con estatinas»

isquémica o con diabetes tipo 2, el panel acepta el objetivo terapéutico de colesterol LDL  $\leq 100$  mg/dL, y  $\leq 80$  mg/dL (Guía de la Sociedad Europea de Cardiología 2007) si fuera posible (figura 3). En pacientes coronarios de muy alto riesgo, podría estar indicada la reducción del colesterol LDL a cifras  $\leq 70$  mg/dL, según las recomendaciones del NCEP ATP III<sup>29</sup>.

Respecto al mecanismo de acción de ezetimiba, el panel concluye que representa una novedad terapéutica relevante respecto a las resinas y a otros fármacos preexistentes. Esta acción, sinérgica con la inhibición de la síntesis de colesterol hepático mediante estatinas, permite reducciones significativas del colesterol LDL (25-30%) sin incrementar la frecuencia de efectos secundarios. Por el contrario, la actuación con monoterapia sobre una única fuente de colesterol podría reducir el beneficio terapéutico por la hiperactividad compensadora de la otra fuente no inhibida.

Sobre la eficacia y las indicaciones de ezetimiba, el panel concluye que la terapia aditiva con ezetimiba en pacientes de alto riesgo cardiovascular produce un mayor descenso del colesterol LDL que la duplicación de la dosis de estatina, resultando un efecto adicional independiente de la dosis y el tipo de estatina (figura 2). La terapia combinada permite alcanzar objetivos terapéuticos en un significativo mayor porcentaje de pacientes que con estatinas en monoterapia (duplicar la dosis de estatinas reduce un 6% adicional el colesterol LDL previo, frente a una reducción media del 25% al añadir ezetimiba). Esta estrategia puede resultar de especial utilidad en el manejo de pacientes dislipémicos de alto riesgo cardiovascular.

El panel de expertos se muestra en desacuerdo sobre el hecho de que ezetimiba sólo esté indicada si no se logran objetivos terapéuticos con dosis máximas de estatinas. Sin embargo, aunque dos tercios de los panelistas prefieren combinar ezetimiba con dosis bajas de estatinas que alcanzar dosis máximas de estas últimas, no se llega a un consenso unánime en esta recomendación.

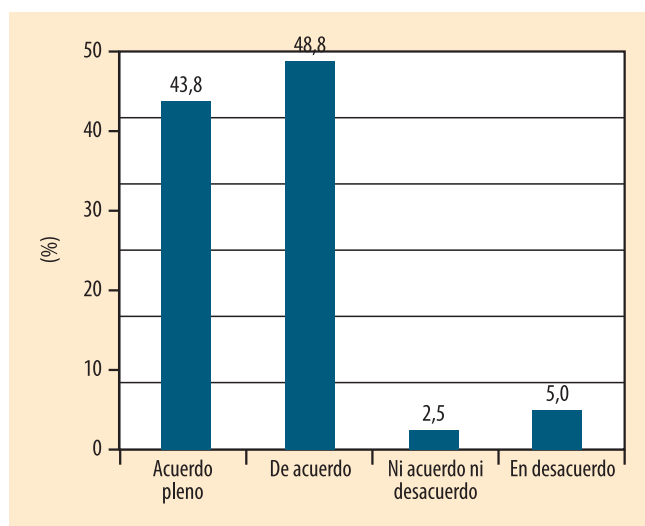


**Figura 2.** Redacción de la recomendación evaluada (n.º 17, tabla 1): «Añadir ezetimiba al paciente de alto riesgo cardiovascular produce un mayor descenso del colesterol LDL que incrementar la dosis de estatina que el paciente estuviera tomando previamente»

Dicha circunstancia, en los comentarios libres de muchos panelistas, está relacionada con la ausencia de ensayos que avalen de forma definitiva una u otra estrategia. No obstante, también se destaca la racionalidad de una terapia combinada que obedece a la premisa general de utilizar fármacos complementarios en la menor dosis posible para conseguir los objetivos buscados. Otros comentarios alertan del riesgo de toxicidad o de interacción medicamentosa si se apura el rango terapéutico de las estatinas, como se apreció en los casos de cerivastatina y gemfibrozilo, o de simvastatina y amiodarona.

El panel tampoco logra consensuar, pese al voto favorable mayoritario, la preferencia de uso de ezetimiba en monoterapia en caso de intolerancia o contraindicación de las estatinas, antes que de fibratos, resinas o ácido nicotínico. Más de un tercio de los encuestados expresó no tener una opinión formada al respecto, comentando que esta decisión clínica dependería del perfil concreto de los pacientes (aumento de colesterol LDL, con/sin hipertrigliceridemia simultánea y/o reducción de cifras de HDL). En presencia de mialgias o elevación de las transaminasas con dosis medias o altas de estatinas, los miembros del panel consensuaron la recomendación de reducir estas últimas a dosis bajas, sin suspenderlas, y coadministrarlas con ezetimiba. El panel también se manifestó en desacuerdo con la preferencia de administrar alimentos enriquecidos con fitosteroles antes que ezetimiba.

En cuanto a los objetivos de control lipémico en pacientes de alto riesgo cardiovascular, este panel comparte el criterio de considerar beneficiosa cualquier reducción del colesterol LDL, independientemente del nivel basal del paciente. Alcanzar descensos importantes de las cifras de colesterol LDL en función del riesgo individual (<80 mg/dL en pacientes de alto riesgo, e incluso <70 mg/dL en pacientes de muy alto riesgo), tal como se recomienda en las guías clínicas, resulta difícil con estatinas en monoterapia, y puede requerir, con frecuencia, el uso de terapia combinada (figura 1).



**Figura 3.** Redacción de la recomendación evaluada (n.º 7, tabla 1): «En pacientes con diabetes tipo 2 se recomienda un objetivo de colesterol LDL  $\leq 100$  mg/dL, y  $\leq 80$  mg/dL si fuera posible»

Sobre la seguridad y tolerabilidad de ezetimiba atendiendo a la experiencia clínica de los participantes, el panel acepta que los efectos adversos de ezetimiba son en general leves y reversibles, sin que ningún panelista haya detectado efectos adversos graves a largo plazo. Asimismo, se destaca que la asociación de ezetimiba y estatinas no incrementa el riesgo individual de efectos secundarios de cada medicamento, ni produce interacciones medicamentosas entre ambos.

En cuanto a la posología de ezetimiba, las principales cuestiones aceptadas por el panel fueron la ventaja destacable de la toma única y la dosis fija de ezetimiba, con independencia de las comidas, el horario, y el tipo y la dosis de estatina empleados. También se subrayó la conveniencia de disponer de combinaciones comerciales de ezetimiba con estatinas en dosis variables en un único comprimido, para facilitar la adherencia terapéutica de los pacientes de alto riesgo cardiovascular polimedcados.

En referencia al uso de ezetimiba en poblaciones especiales, el panel no establece restricciones particulares para el uso de ezetimiba en la población anciana, advirtiéndose que la población diabética no es tratada intensivamente de forma generalizada, como precisaría su alto riesgo cardiovascular. Asimismo, se aceptó la indicación preferente de la terapia combinada con bajas dosis de estatina en pacientes dislipémicos VIH positivos en tratamiento antirretroviral, para minimizar el riesgo hepático de éstos.

El panel no alcanzó consenso sobre la posibilidad de extrapolar a la población general los datos de efectividad/seguridad de la terapia combinada obtenidos en estudios con poblaciones muy seleccionadas o singulares. El panel tampoco logró un consenso suficientemente unánime sobre la mejor opción terapéutica para los niños mayores de 10 años que precisan tratamiento hipolipemiante. Buena parte de los panelistas manifestaron no tener un criterio establecido al respecto.

Finalmente, en relación con el coste-beneficio de ezetimiba, el panel consideró de forma unánime que las intervenciones farma-

cológicas deben valorarse por su impacto sanitario global (reducción de la morbimortalidad) y no sólo por su coste directo. Por ello, se considera de especial interés que la introducción de nuevas terapias en el área cardiovascular se acompañe de estudios farmacoeconómicos. En este sentido, el coste-beneficio de la terapia combinada en los pacientes de alto riesgo cardiovascular se considera evidente. Optimizar el abordaje de estos pacientes de forma más precoz y más eficaz se consideró una clara oportunidad para disminuir la incidencia y el impacto de la enfermedad cardiovascular en España.

En conclusión, los expertos de atención primaria alcanzaron un alto grado de consenso en su opiniones sobre la mayoría de las cuestiones planteadas sometidas a su consideración (demostrando tener un conocimiento actualizado sobre la terapia combinada de estatinas y ezetimiba), así como sobre las bases actuales de la terapia hipolipemiente respecto a la importancia de tener en cuenta el riesgo absoluto para calcular los objetivos terapéuticos de las dislipemias, la equivalencia de riesgo cardiovascular de la diabetes mellitus, la claudicación intermitente y los episodios coronarios, los objetivos terapéuticos de colesterol LDL específicos en pacientes de alto y muy alto riesgo, etc. Con independencia de su opción terapéutica preferida, los expertos consultados manifestaron un criterio unánime sobre la importancia de alcanzar los objetivos de colesterol LDL que se marcan en las guías como estrategia central para lograr la reducción efectiva del riesgo cardiovascular. Los criterios profesionales presentados en este estudio deben considerarse vigentes en la fecha de elaboración de este consenso y/o hasta la aparición de nuevos datos científicos que justifiquen su futura revisión.

## Agradecimientos

A los 87 panelistas encuestados, por su participación como expertos en la encuesta Delphi (véase el anexo). A la Unidad de Investigación Clínico-Epidemiológica de Luzán 5 (Madrid), por la asistencia al comité científico en las tareas de diseño del proyecto, análisis estadístico y redacción del borrador de este original. ■

## Declaración de potenciales conflictos de intereses

Los laboratorios Schering-Plough y MSD han dado soporte al comité científico para desarrollar las tareas de campo de la encuesta Delphi de este estudio, no participando ni en el diseño, ni en el análisis de datos ni en la redacción del presente artículo.

## Bibliografía

- Lima J, Fonollosa V, Chacón P. Inhibición selectiva de la absorción de colesterol: una nueva perspectiva en el tratamiento de la hipercolesterolemia. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:16-23.
- Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*. 2002;106:1943-8.
- García-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:8132-7.
- Davis HR, Zhu LJ, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Liu J, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem*. 2004;279:33586-92.
- Temel RE, Tang W, Ma Y, Rudel LL, Willingham MC, Ioannou YA, et al. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin Invest*. 2007;117:1968-78.
- Darkes MJM, Poole RM, Goa KL. Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3:67-76.
- Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonos AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:467-94.
- Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tereshakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:447-70.
- Ballantyne CM. Rationale for targeting multiple lipid pathways for optimal cardiovascular risk reduction. *Am J Cardiol*. 2005;96 Suppl:14K-9K.
- Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:511.
- Gotto AM, Farmer JA. Drug insight: the role of statins in combination with ezetimibe to lower LDL cholesterol. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:664-72.
- Knopp RH, Dujovne CA, Le Beaut A, Lipka LJ, Suresh R, Veltri EP. Evaluation of the efficacy, safety and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract*. 2003;57:363-8.
- Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1084-91.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med*. 2000;160:459-67.
- Gómez-Belda A, Rodilla E, Albert A, García L, González C, Pascual JM. Uso clínico de las estatinas y objetivos terapéuticos en relación con el riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:527-31.
- Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:587-95.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998;81:582-7.
- Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ*. 2008;337:2286.
- Strony J, Yang B, Hanson ME, Veltri EP. Long-term safety and tolerability of ezetimibe coadministered with simvastatin in hypercholesterolemic patients: a randomized, 12-month double-blind extension study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:3149-57.
- Vayghan CJ, Gotto AM. Update on statins 2003. *Circulation*. 2004;110:886-92.
- Davidson MH, Maccubbin D, Stepanavage M, Strony J, Musliner T. Striated muscle safety of ezetimibe/simvastatin (Vytorin). *Am J Cardiol*. 2006;97:223-8.
- Dalkey N, Brown B, Cochran S. The Delphi method, III: use of self ratings to improve group estimates. Santa Monica (California): Rand Corporation, 1969. Publication RM-6115-PR.
- Goodman LA. Snowball sampling. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1961;32(1):148-70.
- Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med*. 1997;157:1531-6.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med*. 2003;163:2716-24.
- Almansa C, Rey E, Bolaños E, Palma M, Álvarez A, Díaz-Rubio M. Opinión de los médicos españoles sobre el síndrome de intestino irritable: resultados de un estudio utilizando el método Delphi. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99:210-7.
- Dago A, Arcos P, Álvarez de Toledo F, Baena MI, Martínez J, Gorostiza I. Indicadores de riesgo de morbilidad prevenible causada por medicamentos. *Gac Sanit*. 2007;21:29-36.
- Holey EA, Feeley JL, Dixon J, Whittaker VJ. An exploration of the use of simple statistics to measure consensus and stability in Delphi studies. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:52.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.



## Anexo

## Listado alfabético de panelistas participantes

Abad Vila, M. Ángel	De Benito Muñoz, J. Luis	Lomeña Villalobos, J. Antonio	Pascual Fuster, Vicente
Adán Gil, Francisco	Del Álamo Alonso, Alberto	López Bernáldez, Carlos	Petchamé Ruiz, Berta
Alemán Sánchez, J. Juan	Donado-Mazarrón Romero, A.	López Castro, Antonio	Prieto Albino, Luis
Álvarez Cosmea, Artemio	Dura Belinchón, Rafael	López Gil, Juan Ignacio	Prieto Díaz, M. Ángel
Amezqueta Goñi, Carlos	Escarda Escarda, Manuel	Lorca Serralta, María Teresa	Rascón Fernández, Antonio
Arguero Briones, J. Manuel	Espinosa García, Jacinto	Lorenzo Piqueres, Antonio	Rigo Carratalá, Fernando
Arias García, Rosa	Farràs i Serra, Pere	Llor Vila, Carles	Rodríguez Hernández, Antonia
Asenjo Vázquez, César	Fernández Silva, M. Jesús	Mabe Angulo, Iñaki	Rodríguez Moldes, Esperanza
Bajo Martínez, Blanca	Ferreiro Madueño, Manuel	Marín Ibáñez, Alejandro	Rodríguez Ruiz, Tomás
Bilbao Larrañaga, J. José	Fornos Garrigos, Antonio	Martín Clos, J. Antonio	Román Martínez, Antonio
Blanquer Benítez, Antonio	Fransi Galiana, Luis	Martín Manzano, José Luis	Salanova Penalba, Alejandro
Blasco Valle, Mariano	Gámez Cabero, Isabel	Martín Rioboo, Enrique	Serrano Cumplido, Adalberto
Bouza Álvarez, David	García Pedreño, Pedro	Mas Parareda, Emili	Serrano Martín, Rosario
Brunet Costa, Jordi	García-Giralda Ruiz, Luis	Maudos Pérez, M. Teresa	Simó Miñana, Juan
Cabrero Sánchez, J. José	González Etxabe, Arantza	Millaruelo Trillo, J. Manuel	Taboada Taboada, Manuel
Cadenas Caba, Eduardo	González Fernández, Rosa	Minguela Puras, Esther	Torres Castro, Milko
Carmona Segura, Francisco	Gosalbes Soler, Victoria	Molina García, Victoria	Torres Marín, Javier
Carrillo Fernández, Lourdes	Horgue Baena, Antonio	Morales Naranjo, Juana	Valiente Rubio, J. Ignacio
Castillo Obeso, Jesús	Ibarguren Alonso, Amaya	Nieto Pol, Enrique	Villa Pérez, María Jesús
Chornet Cabezas, Francisco José	Iglesias Francesch, Belén	Orozco Beltrán, Domingo	Villalba Quintana, Elena
Comerma Barceló, Josep	Jerez Basurco, Blanca Inés	Ortín Ortín, Enrique	Vives Argilagos, Antoni
Crespo Peña, Mariano	Jiménez Mena, Carmelo	Pardo Franco, J. Luis	