

AMLODIPINO Y ATORVASTATINA EN ASOCIACIÓN

*Tirado Peláez, M. J. S.º de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Albacete.
Martínez Sesmero, J. M. S.º de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.*

Amlodipino/atorvastatina es la primera asociación a dosis fijas de un calcio antagonista y una estatina que ha sido autorizada para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos y con niveles de colesterol normales o ligeramente elevados.

INDICACIONES

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 terapéuticas¹.

POSOLOGÍA

La dosis habitual es de 5 mg/10 mg, una vez al día.

Si se identificara que el paciente precisa un mayor control de la presión arterial (PA), puede administrarse una dosis diaria de 10 mg/10 mg.

La dosis puede 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 estatina¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Mecanismo de acción dual. Amlodipino inhibe la entrada a través de la membrana de los iones de calcio dentro del músculo liso vascular y del músculo cardíaco. Atorvastatina es un inhibidor selectivo, competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la conversión de 3-hidroxi-3metil-coenzima A a mevalonato, precursor del colesterol.

Tras la administración oral, se observan dos picos máximos distintos en las concentraciones plasmáticas. El primero entre la 1.ª y 2.ª hora después de la administración, es atribuible a atorvastatina, el segundo entre la 6.ª y la 12.ª hora después de la administración es atribuible a amlodipino. La biodisponibilidad no es significativamente diferente de amlodipino y atorvastatina cuando se administran conjuntamente comprimidos de ambos.

La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por los alimentos. Aunque la comida reduce la velocidad y grado de absorción de atorvastatina en un 32% y un 11%, respectivamente, no se reduce el efecto sobre el LDL-colesterol.

Amlodipino se metaboliza un 90% en el hígado a metabolitos inactivos. El 10% de amlodipino original y un 60% de los metabolitos se excretan en orina.

Atorvastatina se metaboliza ampliamente a derivados activos a los que se les atribuye, aproximadamente, el 70% de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa.

Atorvastatina y sus metabolitos se eliminan principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático¹.

EFICACIA CLÍNICA

En el estudio ASCOT LLA², aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluía 10.305 pacientes hipertensos y con, al menos, 3 factores de riesgo cardiovascular, la combinación de amlodipino y atorvastatina produjo una reducción significativa del riesgo en la variable principal compuesta de coronopatía fatal e infarto no fatal en un 53% (IC 95% del 31% al 68%, $p < 0,0001$) en comparación con amlodipino + placebo y en un 39% (intervalo de confianza del 95% del 8% al 59%, $p < 0,016$) en comparación con atenolol+atorvastatina.

En un estudio de 8 semanas³, aleatorizado, con diseño factorial 3 x 5, doble ciego y controlado con placebo, que incluía 1.660 pacientes adultos con hipertensión y dislipemia, la combinación amlodipino/atorvastatina no fue más efectiva que amlodipino en monoterapia en reducción de la PAS, aunque la adición de amlodipino a atorvastatina potencia los efectos respecto a la reducción del LDL-colesterol.

En el estudio AVALON⁴ (n= 847), multicéntrico, aleatorizado y controlado, el uso de la combinación de amlodipino/atorvastatina fue más eficaz que cualquiera de los fármacos en monoterapia en alcanzar los objetivos de PA y LDLc recomendados en adultos con coexistencia de hipertensión e hiperlipidemia al cabo de 8 semanas, y estos objetivos se mantuvieron, al menos, durante 28 semanas.

En una revisión⁵, se comenta que la formulación en un único comprimido tiene el potencial para mejorar la adherencia y disminuir los costes de prescripción.

En otra revisión⁶, aparte de la ventajas potenciales, también se comentan las desventajas potenciales de las combinaciones a dosis fijas como la reducción de la flexibilidad en la dosis, exposición a terapias que quizás no sean necesarias y la posibilidad de incrementar los efectos adversos.

SEGURIDAD

En los ensayos clínicos, no se observaron efectos adversos especiales de esta combinación. Presenta efectos adversos ya comunicados anteriormente con amlodipino y/o atorvastatina.

Con ambos principios activos, se presentan como efectos adversos frecuentes (1-10%) la aparición de mareo, cefalea dolor abdominal y náusea.

Esta asociación está contraindicada en pacientes con: hipersensibilidad a las dihidropiridinas, a los principios activos amlodipino y/o 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, lactancia y en combinación con itraconazol, ketoconazol y telitromicina.

Hay que tener precauciones por los posibles efectos hepáticos y en el músculo esquelético.

El riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando se administra concomitantemente con ciertos medicamentos como ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, niacina, gemfibrozilo, otros derivados del ácido fibrótico e inhibidores de la proteasa del VIH.

Su uso no está recomendado en niños y adolescentes.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos¹.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La posible ventaja de la asociación a dosis fijas, podría ser mejorar la adherencia al tratamiento. En los estudios realizados, se refieren a este posible aumento de la adherencia como ventaja potencial. Por otro lado, también habría que tener en cuenta las desventajas de las asociaciones a dosis fijas.

Comparándolo con la utilización de ambos principios activos en comprimidos separados, esta presentación no supone avance terapéutico.

CONCLUSIONES

1. La asociación amlodipino/atorvastatina reduce el riesgo cardiovascular en comparación con amlodipino + placebo y en comparación de atenolol + atorvastatina.
2. El uso de ambos compuestos es más eficaz que cualquiera de los fármacos en monoterapia en alcanzar los objetivos de PA y LDLc recomendados en adultos con coexistencia de hipertensión e hiperlipidemia.
3. La asociación de ambos principios activos presenta el potencial de mejorar la adherencia terapéutica.
4. También hay que tener en cuenta las posibles desventajas de las asociaciones a dosis fijas.

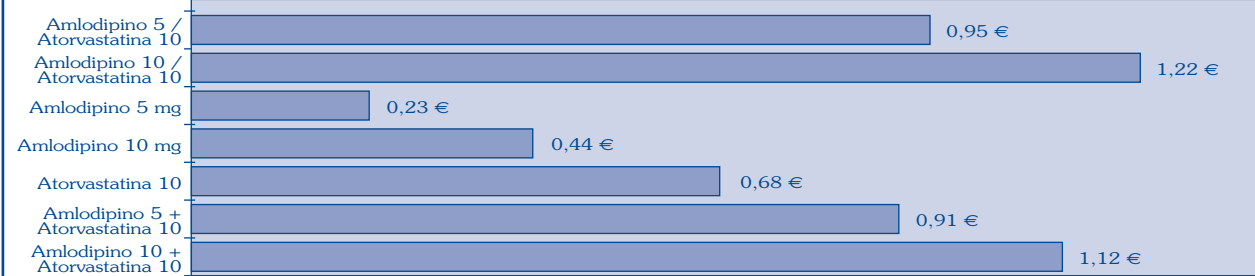
COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Presentaciones: Caduet® 5mg/10mg 28 comp (26,44 €), Caduet® 10mg/10mg 28 comp (34 €), Astucor® 5mg/10mg 28 comp (26,44 €), Astucor® 10mg/10mg 28 comp (34 €).

Grupo terapéutico: C10BX inhibidores de la HMG CoA Reductasa, otras combinaciones.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación normal.

Principio Activo



Fuente: Nomenclátor Digitalis Enero 2009

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Caduet® (Pfizer) y Astucor® (Almirall). www.agemed (visitada el 16 de marzo de 2009)
2. 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. *Drugs*. 2004;64 Suppl 2:43-60.
3. Preston RA, Harvey P, Herfert O, et al: A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of coadministered amlodipine and atorvastatin in 1.660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the respond trial. *J Clin Pharmacol* 2007; 47(12):1555-1569.
4. Messerli FH, Bakris GL, & Ferrera D: Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8(8):571-581.
5. Blank R, Hobbs FD, Zamorano J, Girerd X. A single-pill combination of amlodipine besylate and atorvastatin calcium (update). *Drugs Today (Barc)* 2007; 43(3):157-77.
6. Hennekens CH. Fixed-dose combination therapy with statins: strengths, limitations, and clinical and regulatory considerations. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(3):155-60.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000