

BOLETÍN



DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

ATENCIÓN PRIMARIA. CANTABRIA

AÑO XII

NÚMERO 1 (Trimestral)

MARZO 2004

Autora: Ana Sangrador Rasero (*)
Revisor: José Ignacio Santamaría Ruiz (**)

SUMARIO

USO RACIONAL DE ESTATINAS

Introducción: pág 1

Riesgo cardiovascular: pág 4

Prevención primaria: pág 5

Prevención secundaria: pág 6

Selección de una estatina: pág 7

USO RACIONAL DE ESTATINAS

INTRODUCCIÓN ⁽¹⁾

Las estatinas inhiben la Hidroxi-Metil-Glutaril Coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza el último paso de la síntesis del colesterol. Esta inhibición produce también una disminución de los niveles de Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL en sus siglas en inglés). La inhibición de la síntesis del colesterol disminuye el contenido hepático de colesterol, lo cual produce un aumento de la expresión de los receptores de LDL, originándose así una disminución de los niveles plasmáticos de colesterol. Las estatinas también disminuyen los niveles de TriGlicéridos (TG) y aumentan los de las Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL en sus siglas en inglés). En la [tabla 1](#) se muestran las variaciones que producen las distintas estatinas en estos parámetros lipídicos en función de su dosis.

La reducción de los niveles de LDL son dosis-dependientes y logarítmicamente lineales, de tal forma que doblando la dosis de estatinas conseguimos una disminución de LDL de aproximadamente un 6%, y un aumento de las HDL entre un 5-12%; aunque si el valor de HDL era bajo y los TG altos, el aumento que se produce de las HDL es mayor.

La reducción que se produce en los valores de TG con las estatinas varía entre un 7-45%. En aquellos pacientes con TG < 150 mg/dl la disminución es irrelevante, pero si los valores de TG están por encima de 200 mg/dl se produce una disminución de los mismos proporcional a la disminución de las LDL.

Si los niveles de TG son muy elevados, la disminución de las LDL son menores que cuando estos son bajos.

En España hay en este momento 5 estatinas comercializadas: Simvastatina, Pravastatina, Atorvastatina, Lovastatina y Fluvastatina.

El control de la hipercolesterolemia es una de las principales estrategias para el control de las enfermedades cardiovasculares. Una dieta adecuada y un estilo de vida saludable pueden reducir el riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular.

En diferentes ensayos clínicos realizados, las estatinas han demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como retrasar la progresión de la arteriosclerosis, también han demostrado la reducción del riesgo de accidentes cerebrovasculares.

La indicación del tratamiento dietético o farmacológico y el establecimiento del objetivo terapéutico se harán en función del riesgo cardiovascular global del paciente, teniendo en cuenta su edad, sexo, riesgo familiar y presencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

Las estatinas están indicadas en hiperlipemia: reducción del colesterol total, colesterol LDL, apoproteína B y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria o hiperlipemia mixta, junto con medidas no farmacológicas (dieta, ejercicio, reducción de peso, etc.), cuando previamente no se ha respondido a las mismas.

* Farmacéutica de Área. GAP Santander-Laredo.

** Médico de Familia. CS Astillero.

TABLA 1: DOSIS DE ESTATINAS Y VARIACIONES DE LOS PARÁMETROS LIPÍDICOS

(2,3,4,5,6)

	Dosis (mg)	Reducción media de LDL (%)	Reducción máxima de LDL (%)	Reducción Colesterol (%)	Reducción TG (%)	Aumento HDL (%)
Lovastatina	25-80	25-38	48	18	10-20	8,6
Simvastatina	5-80	28-41	48	27	18	12
Fluvastatina	20-40	18-27	27	21	7,3	0-8
Pravastatina	10-40	18-34	34	23	12	5-10
Atorvastatina	10-80	35-61	61	34-45	14-45	-2,6-12

FARMACOCINÉTICA (7,8)

La mayoría de las estatinas experimentan un importante efecto de primer paso hepático y poseen una corta vida media, excepto atorvastatina. La unión a proteínas plasmáticas es elevada en todos los casos. Su principal vía de eliminación es biliar tras biotransformación hepática, aún así, su concentración plasmática puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal.

La biodisponibilidad puede variar según se administren con o sin alimentos. Preferentemente deben ser administradas en la cena o a la hora de acostarse ya que es cuando producen mayores efectos farmacológicos. Atorvastatina, en contraste, debido a su larga vida media es igual de eficaz si se administra por la mañana.

En la **tabla 2** se muestran las principales características farmacocinéticas de las estatinas.

TABLA 2: CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LAS ESTATINAS (7,8)

	Atorvastatina	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina
Vida media (h)	20-30	2-3	1-2	1-2	1-2
Interacción alimentos	NO	SI*	NO	SI**	NO
Metabolismo	CYP 450	CYP 450	CYP 450	Hidroxilación	CYP 450
Unión proteínas (%)	98	80	90	50	98
Excreción renal (%)	2	10	13	20	<6

* **Aumento** de la absorción de la estatina al administrarla junto con las comidas

** **Disminución** de la absorción de la estatina al administrarla junto con las comidas

CUANDO TRATAR: RIESGO CARDIOVASCULAR

La finalidad última del tratamiento hipolipemiente no es disminuir los niveles de lípidos en sí mismos, sino **reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular que los niveles de lípidos elevados llevan asociados** (8,9,10).

Los principales marcadores de los lípidos plasmáticos son: **colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y Triglicéridos (TG)**. El ATP III (Adult Treatment Panel) (1) considera que **el valor de LDL es el que marca tanto el objetivo del tratamiento**

como el nivel en el que se ha de iniciar dicho tratamiento, ya que se ha demostrado que sus valores elevados constituyen una causa importante de enfermedad cardiovascular y que el tratamiento para disminuir las concentraciones de LDL reduce el riesgo cardiovascular.

Se entiende por **riesgo cardiovascular** (11) la **probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular** (enfermedad cerebrovascular y/o cardiopatía isquémica) en un determinado periodo de tiempo, generalmente **10 años**. Por **riesgo coronario** se entiende la **probabilidad de padecer algunas de las enfermedades**

incluidas dentro del concepto de cardiopatía isquémica. En cualquiera de los dos casos no es necesario calcular el riesgo si el paciente ya posee una de estas afecciones pues ya lo llevan aparejado por definición. Las principales utilidades del cálculo del riesgo cardiovascular son ^(11,12):

- el establecimiento de prioridades en prevención cardiovascular y
- establecer la indicación de tratamiento con un medicamento hipolipemiente o antihipertensivo.

Existen distintos tipos de riesgo cardiovascular en función de las enfermedades cardiovasculares incluidas tal y como se puede observar en la Tabla 3.

Tabla 3. Tipos de riesgo cardiovascular según enfermedades incluidas ⁽¹¹⁾

<p>Riesgo coronario total:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angina de esfuerzo de comienzo reciente • Angina inestable • Infarto de miocardio (sintomático y asintom) • Muerte coronaria
<p>Riesgo de infarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio sintomático • Muerte de causa coronaria
<p>Riesgo cardiovascular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por causa cardiovascular • Infarto de miocardio • Angina • Ictus • Accidente isquémico transitorio • Claudicación intermitente • Insuficiencia cardiaca
<p>Riesgo de muerte cardiovascular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muerte cerebrovascular • Muerte coronaria • Otras causas de muerte cardiovasculares

MÉTODOS PARA CALCULAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Existe una cierta confusión respecto a qué tabla utilizar para calcular el riesgo cardiovascular debido, por un lado, al elevado número de tablas disponibles, y por otro, a los distintos riesgos cardiovasculares y a las diferentes recomendaciones que se hacen en cada una de ellas. En primer lugar, ha de establecerse que tipo de riesgo se obtiene con cada tabla a la vista de las enfermedades que incluye y posteriormente seleccionar la más adecuada, pues el valor de riesgo será diferente para un mismo paciente según la tabla que se utilice ⁽¹¹⁾.

El riesgo más elevado se obtiene con las tablas que calculan el riesgo cardiovascular total, el riesgo más bajo con las que obtienen el riesgo de muerte cardiovascular y el riesgo intermedio si se utiliza una tabla que calcule el riesgo coronario o el de infarto de miocardio. En la Tabla 4 se muestran las distintas tablas existentes y el organismo que las recomienda. Hay que destacar que la mayoría de las tablas están basadas en la cohorte del estudio de Framingham, que como se sabe tiene una incidencia de cardiopatía isquémica superior a la española.

Tabla 4. Tablas para calcular el riesgo cardiovascular y organismo que la recomienda ⁽¹¹⁾

<p>Riesgo coronario total:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anderson et al, 1991⁽¹³⁾, recomienda: PAPPs⁽¹⁴⁾ • Wilson 1998⁽¹⁵⁾, recomienda: GEDAPS⁽¹⁶⁾ • Sociedades Europeas, 1998⁽¹⁷⁾, recomiendan: Sociedades Europeas⁽¹⁷⁾ y M^o de Sanidad⁽¹⁸⁾. • Tablas REGICOR, 2003⁽¹⁹⁾
<p>Riesgo de infarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sociedades Británicas, 1998⁽²⁰⁾ recomiendan: ellas mismas • AHA/AAC, 1999⁽²¹⁾, recomienda: la misma • ATP III, 2001⁽¹⁾, recomienda: la misma
<p>Riesgo cardiovascular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • National Heart Fundation New Zealand⁽²²⁾ recomienda: la misma • OMS-SIH⁽²³⁾, recomienda: la misma • Cohortes europeas, recomienda: la misma
<p>Riesgo de muerte cardiovascular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tablas SCORE, 2003⁽²⁴⁾, recomiendan: Sociedades Europeas 2003⁽²⁵⁾

PAPPs: Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.

GEDAPS: Grupo de Estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud.

REGICOR: Registre Gironí del Cor.

AHA/ACC: American Heart Association / American College of Cardiology.

OMS/SIH: Organización Mundial de la Salud / Sociedad Internacional de Hipertensión.

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation.

RIESGO CARDIOVASCULAR ELEVADO

El riesgo cardiovascular elevado se define como la probabilidad $\geq 20\%$ de riesgo coronario total a los 10 años y determina la indicación de un tratamiento con medicamentos hipolipemiantes.

El riesgo coronario total se utiliza en la práctica como una aproximación razonable del riesgo cardiovascular y es el que utilizan las

Sociedades Europeas ⁽¹⁷⁾ en las recomendaciones de 1998 y el **PAPPS** ⁽¹⁴⁾ para elaborar las recomendaciones de tratamiento de la hipercolesterolemia. El **ATP III** ⁽¹⁾ considera un riesgo alto si la probabilidad de tener un IAM fatal o no fatal es $\geq 20\%$; este valor es diferente al que consideran las Sociedades Europeas (1998) o el PAPPS, ya que éstos hacen referencia al riesgo coronario total. El último informe de las **Sociedades Europeas de 2003** ⁽²⁵⁾ define riesgo alto cuando el **riesgo de muerte cardiovascular es $\geq 5\%$ a los 10 años**.

¿QUÉ TABLA UTILIZAR?*

Según las opiniones de los expertos ⁽¹¹⁾, actualmente en España, la elección más prudente sería seguir utilizando el riesgo coronario calculado mediante las tablas de las Sociedades Europeas ^(17,25) o de Anderson de 1991⁽¹³⁾, que además, tienen la ventaja de poder introducir los valores de HDL. Esto es debido a:

- Existe mayor experiencia en la utilización del riesgo coronario
- El conocimiento del concepto de riesgo elevado cuando la probabilidad es $\geq 20\%$
- La discrepancia entre las tablas calibradas (REGICOR) y SCORE.

¿CUÁNDO TRATAR?

Las **Sociedades Europeas** en su segundo informe de 1998 ⁽¹⁷⁾ recomiendan tratar cuando el riesgo coronario total es alto y el colesterol total supera 190 mg/dl o las LDL los 115 mg/dl. En la tercera revisión de 2003 ⁽²⁵⁾ **no consideran el tratamiento hipolipemiante si el riesgo no es alto**, excepto en casos familiares de hipercolesterolemia.

La guía del **PAPPS** ⁽¹⁴⁾ eleva los valores de colesterol a 250 mg/dl, manteniendo los del riesgo. Cuando el colesterol supere los 300 mg/dl recomienda introducir un hipolipemiante aunque el riesgo no sea alto.

TABLA 4. Indicación de tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia según las distintas guías preventivas ⁽¹²⁾.

GUÍA	Riesgo Cardiovascular	Colesterol Total (mg/dl)	LDL (mg/dl)
ATP III ⁽¹⁾	<2 factores de riesgo ^a	NC	≥ 190
	≥ 2 factores de riesgo y RC ^b <10%	NC	≥ 160
	≥ 2 factores de riesgo y RC ^b 10-20%	NC	≥ 130
	Equivalentes de riesgo ^c	NC	≥ 130
PAPPS ⁽¹⁴⁾	RC ^d <20%	≥ 300	$\geq 190^g$
	RCD $\geq 20\%$	≥ 250	≥ 160
	RC ^d $\geq 30\%$ ^f o diabético con un riesgo $\geq 20\%$	≥ 200	≥ 130
	ECV	≥ 200	≥ 130
SOCIEDADES EUROPEAS II ⁽¹⁷⁾	RC ^d $\geq 20\%$ ^e	≥ 190	≥ 115
	ECV	≥ 190	≥ 115
SOCIEDADES EUROPEAS III ⁽²⁵⁾	RMC ^d $\geq 5\%$ ^e	≥ 190	≥ 115
	ECV	≥ 190	≥ 115
	Diabético	≥ 190	≥ 115

^a Factores de riesgo según ATP III: varón ≥ 45 años o mujer ≥ 55 años, presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg o medicación antihipertensiva, HDL <40 mg/dl (suma un factor), HDL ≥ 60 mg/dl (resta un factor), antecedentes de cardiopatía isquémica en familiares varones de primer grado o antes de los 65 años en familiares mujeres de primer grado.

^b Hace referencia al riesgo de infarto.

^c Equivalentes de riesgo: enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta abdominal, enfermedad arterial coronaria o diabetes o riesgo de infarto a los 10 años $\geq 20\%$.

^d Hace referencia al riesgo coronario total.

^e Riesgo $\geq 20\%$ a los 10 años si se proyecta el riesgo a la edad de 60 años en menores de esta edad.

^f Si el riesgo coronario es entre 20 y 30, y el colesterol total entre 250 y 300 mg/dl, individualizar el tratamiento.

^g En varones < 35 años o mujeres premenopáusicas, las cifras de LDL serán de 220 mg/dl.

NC: No Considerado; **ATP:** Adult Treatment Panel; **RC:** Riesgo Coronario; **ECV:** Enfermedad Cardiovascular; **PAPPS:** Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria; **RMC:** Riesgo de Muerte Cardiovascular.

***Todas estas tablas mencionadas están disponibles en las Unidades de Farmacia.**

PREVENCIÓN PRIMARIA

En función de los resultados de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha, se puede afirmar que las estatinas **no han demostrado proporcionar un beneficio global en prevención primaria**, es decir, en aquellos pacientes que no han padecido o padecen en la actualidad una enfermedad cardiovascular.

Los ensayos más importantes son:

- **WOSCOPS** ⁽²⁶⁾: Este estudio tuvo como objetivo valorar la reducción en la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte por enfermedad coronaria. La administración de 40 mg/día de **pravastatina** redujo un 20% el nivel de colesterol total y un 26% el nivel LDL. Se observó que se reducía un 31% el riesgo de padecer un IAM no mortal y de morir por enfermedad coronaria. A pesar de reducir un 22% la mortalidad total el resultado no fue estadísticamente significativo.
- **AFCAPS** ⁽⁴⁾: **Lovastatina** 20 mg, que se aumentó a 40 mg/día en el 50% de los participantes que mantenían un LDL > 110 mg/dl tres meses después del inicio del tratamiento, redujo la incidencia de accidente coronario mayor en un 37%. No se ha detectado un nivel umbral de LDL o HDL a partir del cual el beneficio sea evidente. El estudio carece de potencia suficiente para determinar diferencias en la mortalidad total.
- **PROSPER** ⁽²⁷⁾: Se estudió el efecto de **pravastatina** comparada con placebo en dos grupos de pacientes ancianos, el primer grupo (56%) en prevención primaria. Pravastatina no redujo los IAM totales o los Accidentes cerebro vasculares (ACV) totales.
- **ALLHAT-LLT** ⁽²⁸⁾: Este estudio fue diseñado para determinar si **pravastatina** comparada con los cuidados habituales reducía todas las causas de mortalidad en pacientes ancianos, moderadamente hipercolesterolémicos e hipertensos con al menos 1 factor de riesgo adicional de enfermedad coronaria. El 86% de esta población era prevención primaria. Pravastatina no redujo los IAM y ACV totales, tampoco redujo la mortalidad total. Los efectos adversos graves totales no fueron comunicados.
- **ASCOT-LLA** ⁽²⁹⁾: Este estudio se diseñó para valorar los beneficios de **atorvastatina** frente a placebo en pacientes hipertensos con niveles de colesterol normales o por debajo de la media y al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular. El 82% de la población era prevención primaria. El estudio fue planeado inicialmente para durar 5 años pero a los 3,3 años fue detenido por haberse detectado una disminución significativa en los eventos coronarios. Atorvastatina redujo los IAM y ACV totales (NNT: 83), pero la mortalidad total no disminuyó significativamente. El número total de pacientes que sufrieron algún efecto adverso no fue proporcionado.

Tabla 5. Características de los 5 principales estudios con estatinas en prevención primaria.

Ensayo	Pº Activo	Dosis mg/día	N	Media de edad	% ♂	% Prevencción Primaria	Media de colesterol basal	%Variación de colesterol total*
PROSPER ¹⁶	Pravastatina	40	5.804	75	48	56	218 mg/dl	-19
ALLHAT-LLT ¹⁷	Pravastatina	40	10.335	66	51	86	222,5 mg/dl	-11
ASCOT-LLA ¹⁸	Atorvastatina	10	10.305	63	81	82	211 mg/dl	-24
AFCAPS ¹⁵	Lovastatina	20-40	6.605	58	85	100	218 mg/dl	-19
WOSCOP ¹⁴	Pravastatina	40	6.595	55	100	92	268 mg/dl	-20

N: número total de pacientes

*: % de reducción del colesterol total en el grupo de estatina respecto al grupo control después de 1 ó 2 años de tratamiento

PREVENCIÓN PRIMARIA EN MUJERES : ¿Cuál es la evidencia del beneficio?

En total 10.990 mujeres participaron en los estudios anteriormente mencionados de prevención primaria (28% del total de participantes). En mujeres sólo fueron notificados eventos coronarios y cuando todos los datos de los estudios fueron unificados, se observó que no se obtenía ningún beneficio tras la terapia con estatinas: RR: 0,98 (0,85-1,12). Por lo tanto, **el posible beneficio de las estatinas en prevención primaria se limita a los hombres** RR: 0,74 (0,68-0,81), ARR 2%, NNT: 50 para 3 a 5 años ⁽³⁰⁾.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Los estudios realizados confirman los beneficios de las estatinas en pacientes con colesterol elevado y enfermedad coronaria, y según los 4 últimos estudios realizados el beneficio se expande a aquellos pacientes con evidencia clínica de oclusión coronaria, enfermedad vascular periférica o cerebral y LDL >130 mg/dl.

- **4S** ⁽³¹⁾: fue el primer estudio realizado con estatinas y demostró que **simvastatina** a dosis de 20 y 40 mg/día reducía el riesgo de mortalidad total en un 30% de los pacientes, así como la muerte por causa coronaria y el riesgo de sufrir eventos coronarios. Este estudio prolongó su duración durante 8 años observándose que la reducción de la mortalidad total seguía a lo largo del tiempo una tendencia similar y con la misma tolerabilidad al tratamiento.
- **CARE** ⁽³²⁾: su objetivo fue evaluar la efectividad de la disminución del colesterol en una población con bajo nivel de LDL (115-174 mg/dl) para prevenir eventos cardiacos tras un IAM, observándose que el tratamiento con **pravastatina** los reducía en un 24%; sin embargo, la mortalidad por enfermedad coronaria no alcanzó significación estadística y la mortalidad total no se modificó apenas. Además no se observó reducción del riesgo cardiovascular con valores de LDL menores de 125 mg/dl. También hay que destacar que se observó una reducción significativa del riesgo de ACV, pero teniendo en cuenta que el 85% de los pacientes participantes en el estudio estaban tomando un antiagregante plaquetario.

- **LIPID** ⁽³³⁾: este estudio incluyó pacientes de 31 a 75 años con valores de colesterol entre 155 y 271 mg/dl y se observó que **pravastatina** redujo un 24% la mortalidad coronaria, así como la mortalidad total. El riesgo de ACV no se relacionó con la lipemia basal ni con la variación del valor de LDL en el primer año.
- **FLARE** ⁽³⁴⁾: realizado con 1.054 pacientes de edades comprendidas entre 50 y 70 años, y con valores de LDL entre 126 y 166 mg/dl. En él se observó que **fluvastatina** 40 mg/12h disminuía la incidencia de muerte e infarto de miocardio, aunque el objetivo principal del estudio era evaluar su capacidad para reducir la reestenosis tras una angioplastia en sólo 6 meses de tratamiento.
- **LCAS** ⁽³⁾: realizado con **fluvastatina** en 429 pacientes de edades comprendidas entre 35 y 75 años y que habían sufrido una lesión arteroesclerótica; se demostró que fluvastatina producía una reducción estadísticamente significativa en lo referido a la progresión de la lesión.
- **LiSA** ⁽³⁴⁾ de 1 año de duración, **fluvastatina** disminuyó el nivel de colesterol y la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes hiperlipémicos con enfermedad arterial coronaria.
- **LIPS** ⁽³⁵⁾: se estudió el efecto de 80 mg de **fluvastatina** comparada con placebo en 1677 pacientes (colesterol total: 134-268 mg/dl) con bloqueo coronario tras intervención coronaria con éxito. Los IAM totales y la mortalidad total no fueron estadísticamente significativo menores con fluvastatina que con placebo. No se aportaron datos de resultados de ACV ni de efectos adversos.
- **PROSPER** ⁽²⁷⁾: con **pravastatina** en prevención secundaria (44% de los pacientes): 2.565 pacientes ancianos (70-82 años) se redujeron los IAM y los ACV totales. NNT: 23 en 3,2 años.
- **GREACE** ⁽³⁶⁾: comparó el efecto de utilizar **atorvastatina** con los cuidados habituales en 1.600 pacientes con LDL >100 mg/dl con IAM reciente o un porcentaje >70% de estenosis de, al menos, una arteria coronaria. En el grupo de tratamiento con atorvastatina se administraron 10 mg/día de atorvastatina que podían aumentarse a 80 mg/día si era necesario, hasta conseguir un valor de LDL <100 mg/dl. En

este grupo se redujeron los IAM y ACV, NNT: 14 en 3 años. La mortalidad total también se redujo, NNT: 48 en 3 años. Los efectos adversos totales no se comunicaron.

- **HPS** ⁽³⁷⁾: es el estudio más largo realizado hasta la fecha con estatinas. En él se comparó **simvastatina** 40 mg/día con placebo en 20.536 pacientes (86% en prevención secundaria y colesterol total > 134,5 mg/dl). Simvastatina redujo los IAM y ACV totales (NNT 23 en 5 años) y la mortalidad total (NNT 56 en 5 años). Los efectos adversos graves no fueron comunicados. El beneficio de simvastatina fue independiente de la cifra de colesterol basal e independiente de la magnitud de reducción inducida por simvastatina de las LDL. Este estudio tuvo un periodo de prealeatorización en el cual los 32.145 pacientes iniciales fueron tratados con 40 mg/día de simvastatina durante 4 a 6 semanas. El 36% de ellos (11.609) fueron excluidos del estudio por diversas razones, como bajo cumplimiento, decisión del paciente, efectos adversos, etc. Debido al elevado número de pacientes problemáticos excluidos, los resultados de HPS no pueden ser utilizados para predecir la seguridad y tolerancia de la simvastatina en la población general.

Estos últimos 4 ensayos (LIPS, PROSPER, GREACE y HPS) vienen a reafirmar los beneficios de las estatinas en prevención secundaria (colesterol elevado y enfermedad coronaria) ya confirmados en los estudios anteriores, y además extienden el beneficio a pacientes con evidencia clínica de enfermedad vascular periférica, cerebral o coronaria oclusiva y a los que poseen niveles de LDL > 130 mg/dl.

SELECCIÓN DE UNA ESTATINA

Las diferencias en las propiedades físico-químicas de las diferentes estatinas hacen pensar que existen diferencias entre ellas, tanto en lo que se refiere a efectos adversos como en los efectos *pleiotrópicos* o “no colesterol dependientes”. Este hecho, unido a que las recomendaciones han de hacerse basadas en los resultados de los estudios realizados y teniendo en cuenta el coste del tratamiento, permiten realizar algunas recomendaciones para su correcta elección.

CARACTERÍSTICAS DE LAS ESTATINAS QUE PUEDEN AYUDAR EN SU SELECCIÓN.

LOVASTATINA

Es la estatina con mayor antigüedad en el mercado español.

Posee una potencia suficiente para considerarse de **primera elección en hipercolesterolemia leve-moderada** en prevención secundaria y posee evidencias demostradas en cuanto a protección de eventos cardiovasculares en prevención primaria.

SIMVASTATINA

Posee evidencias demostradas en **prevención secundaria** con beneficio adicional en **pacientes diabéticos** y con potencia suficiente para ser utilizada como **primera elección en hipercolesterolemias primarias severas**, con una excelente relación coste/beneficio.

Está también indicada para el tratamiento de las dislipemias mixtas, y existe **mayor experiencia que con otras estatinas en su utilización asociada a fibratos** cuando esta asociación es necesaria.

FLUVASTATINA

Es la estatina de **menor potencia**, siendo junto a pravastatina la que posee **menor potencial de interacciones**. Tiene aprobada la indicación de tratamiento de las dislipemias mixtas.

PRAVASTATINA

Posee evidencias demostradas tanto en **prevención primaria como secundaria**. Es la estatina que posee mayor número de estudios sobre los potenciales beneficios no colesterol dependientes, sin llegar a alcanzar grandes descensos en los niveles de colesterol. Es de **primera elección en pacientes anticoagulados o con otras interacciones potenciales**.

ATORVASTATINA

Es la estatina con mayor capacidad hipolipemiante a las dosis autorizadas.

Es de elección en hipercolesterolemias severas.

Las nuevas presentaciones comerciales de 20 y 40 mg han mejorado su coste/eficacia (eficiencia) en el tratamiento de las hipercolesterolemias severas. Está también indicada en el tratamiento de las dislipemias mixtas.

En la **Tabla 6** se muestra el coste de cada estatina en función del porcentaje de reducción de LDL

TABLA 6. COSTE DE LAS ESTATINAS SEGÚN EL PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DE LDL

Disminución LDL (%)	PRINCIPIO ACTIVO	Dosis (mg)	Coste Mínimo / Dosis (€)	Coste Máximo /Dosis (€)
< 20 %	Pravastatina	10	0,64	0,85
21-29 %	Lovastatina	20	0,38*	0,38
	Simvastatina	10	0,25*	0,25
	Fluvastatina	40	0,85	0,85
	Pravastatina	20	0,91	1,21
30-35 %	Lovastatina	40	0,76*	0,76
	Simvastatina	10	0,25*	0,25
	Pravastatina	40	1,63	2,17
36-40 %	Simvastatina	20	0,47*	0,51
	Fluvastatina	80	1,35	1,35
	Atorvastatina	10	1,04	1,09
> 40 %	Simvastatina	40	0,84	1,37
	Atorvastatina	20	1,77	1,77
		40	2,09	2,09

* **PRECIO MENOR:** PRESCRIPCIÓN POR PRINCIPIO ACTIVO. Fuente: Nomenclátor SIFARCAN enero 2004

TERAPIA COMBINADA

Las combinaciones de agentes hipolipemiantes deben ser consideradas en dislipemias severas, cuando no se consiguen los objetivos marcados con un solo principio activo. Estas combinaciones no han sido bien estudiadas, y los potenciales beneficios deben valorarse frente al incremento del riesgo. En el caso de estatinas y fibratos el riesgo de miopatía es particularmente importante. Los pacientes han de ser avisados de que informen sobre cualquier síntoma inusual como: dolor muscular sin causa, cansancio o debilidad.

En la **Tabla 7** se exponen las combinaciones posibles y sus efectos

Tabla 7. Terapia combinada

TERAPIA COMBINADA	
Estatina + fibrato	Disminuyen LDL y TG, aumentan HDL y riesgo de miopatía. Con pravastatina < riesgo de interacciones.
Estatina + niacina	Disminuyen LDL y TG, aumentan HDL. Lovastatina aumenta el riesgo de miopatía. Simvastatina y pravastatina parecen seguras.
Estatina + resina	Disminuyen LDL, aumentan HDL. Asociación segura.
Niacina + resina	Opción en intolerancia a estatinas.
Niacina + fibrato	Disminuyen TG y aumentan HDL.

DISMINUCIÓN DE LDL

Una pregunta muy frecuente es conocer hasta que valor es conveniente disminuir las LDL. Las recomendaciones actuales varían desde disminuir hasta **< 100mg/dl en pacientes de alto riesgo** y hasta **< 167 mg/dl en pacientes de bajo riesgo**. Aunque es generalizado decir “menos es mejor”, los resultados del estudio CARE ⁽²¹⁾ mostraron algunas evidencias al respecto. En este estudio no se demostró beneficio en aquellos pacientes post-IAM cuyo valor inicial de LDL era **< 106 mg/dl**. Este hallazgo todavía no ha sido confirmado en otros estudios.

EFFECTOS ADVERSOS

En general se puede afirmar que las estatinas son medicamentos bien tolerados y que la incidencia de efectos adversos es baja cuando se utilizan a las dosis recomendadas. Los más destacados son:

- **Elevación de las Transaminasas (AST/ALT)**: ocurre en un 0,5-2% de los pacientes y es dosis dependiente. Se recomienda finalizar el tratamiento si su elevación es **3 veces por encima de su valor normal** y el paciente está **asintomático** o si es **menor de 3 veces** y el paciente está **sintomático**. No se ha podido determinar que esta elevación sea indicativa de daño hepático ⁽¹⁾.
- **Miopatía**: el indicador más fiable de su desarrollo es la elevación de la Creatin Kinasa (**CK**); no es necesario realizar una monitorización rutinaria a todos los pacientes en tratamiento con estatinas, solamente se recomienda hacerlo en aquellos pacientes sintomáticos (dolor muscular o debilidad). **Si su valor es 10 veces por encima de lo normal se debe finalizar el tratamiento**, debido a que puede progresar a rhabdomiolisis y daño renal. El riesgo de miopatía aumenta si se administran concomitantemente: eritromicina, ciclosporina, niacina o fibratos ⁽¹⁾.
- **Alteraciones gastrointestinales, calambres musculares o mialgia**, se producen en alrededor de un 2% de los pacientes ⁽⁴⁰⁾.

INTERACCIONES

Todas las estatinas, excepto pravastatina, se metabolizan a través del citocromo P 450 (CYP 450). Este hecho junto al de que poseen una elevada unión a las proteínas plasmáticas hace que las interacciones del grupo sean relativamente importantes.

- Los **medicamentos que inhiben el CYP 450** incrementan los niveles plasmáticos de estatinas y por lo tanto aumentan el riesgo de toxicidad: antibióticos (eritromicina, claritromicina), antifúngicos azólicos, diltiazem, nefazodona y ciclosporina.
- Los **medicamentos que inducen el CYP 450** reducen la concentración plasmática de las estatinas y por lo tanto su actividad farmacológica, y son: barbitúricos, carbamazepina, rifampicina.
- Además existe interacción de las estatinas con el ácido nicotínico y los fibratos (especialmente gemfibrozilo) por un mecanismo de acción desconocido y que aumenta la incidencia de toxicidad muscular ⁽⁴¹⁾.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

- Las estatinas están absolutamente contraindicadas en el **embarazo y la lactancia**
- **Hepatopatía activa y crónica**
- Precaución en **insuficiencia renal**
- La aparición de diarrea intensa, insomnio crónico y signos musculares justificarían la interrupción del tratamiento.

PACIENTES ANCIANOS ^(42,43,44)

El tratamiento con estatinas en los pacientes ancianos suele generar bastante controversia; en líneas generales las recomendaciones existentes son:

- Los subanálisis realizados en los estudios 4S y LIPID (a parte de los obtenidos en el PROSPER) muestran que el beneficio en prevención secundaria fue mayor en los pacientes ≥ 65 años.
- No existen evidencias en prevención primaria en pacientes ≥ 75 años. Las medidas higiénico-dietéticas son la recomendación más adecuada.

- El riesgo vs beneficio de la disminución de los niveles de colesterol en los pacientes muy ancianos no está bien establecido. Incluso existen estudios que han demostrado un aumento de la mortalidad al disminuir los niveles de colesterol. El valor de LDL puede ser un mejor predictor.

- El riesgo de miopatía se incrementa con la edad y con la disminución de la función renal.

Tabla 7. DDD y coste de las estatinas

Principio Activo	DDD (mg)	Presentaciones comerciales	Precio Menor* (€)	Precio Mínimo** (€)	Precio Máximo*** (€)
Simvastatina	15	10 mg 28 comp	7,26		7,26
		20 mg 28 comp	13,27		14,52
		40 mg 28 comp	23,58		29,04
Pravastatina	20	10 mg 28 comp		17,99	23,89
		20 mg 28 comp		26,62	34,02
		40 mg 28 comp		45,90	60,94
Lovastatina	30	20 mg 28 comp	10,68		10,68
		40 mg 28 comp	21,36		21,36
Atorvastatina	10	10 mg 28 comp		29,39	30,68
		20 mg 28 comp		49,80	49,80
		40 mg 28 comp		58,77	58,77
		80 mg 28 comp		58,77	58,77
Fluvastatina	40	20 mg 28 comp		16,45	16,47
		40 mg 28 comp		24,06	24,06
		80 mg 28 comp de liberación prolongad		37,86	37,86

***Precio Menor:** Prescripción por Principio Activo y dispensación de EFG a precio menor.

****Precio Mínimo:** Precio de las especialidades farmacéuticas de menor precio.

*** **Precio Máximo:** Precio de las especialidades farmacéuticas de mayor precio.

Fuente: Nomenclátor SIFARCAN Enero 2004.

BIBLIOGRAFÍA

1. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Resumen definitivo del tercer informe del National Cholesterol Education Program (NCEP). JAMA (ed. esp.) 2001; 10: 299-313.43: 118-126.
2. Flare Study Group. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty. Eur Heart J 1999; 20: 58-69.
3. LCAS Investigators Effect of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (lipoprotein and coronary atherosclerosis study (LCAS)). Am J Cardiol 1997; 80: 278-286.
4. AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of Acute Coronary Events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. JAMA 1998; 279 (20): 1615-27.
5. Farnier M, Davignon J. Current and Future treatment of Hyperlipidemia. The role of Statins. Am J Cardiol 1998; 82: 3J-10J.
6. Blumenthal RS. Statins: Effective antiatherosclerotic therapy. Am Heart j 2000; 139: 577-83.
7. Plaza Pérez I. et al: Control de la hipercolesterolemia en España 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 815-37.
8. Robert H, Knopp MD. Drug treatment an lipid disorders. N Eng J Med 1999; 341 (7): 498-511.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arterioesclerosis. Control de la colesterolemia en España 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Rev Esp de Salud Pública 2000; 74: 215-53.
10. Lago Deibe F. Guía clínica del manejo de las dislipemias. (on line) sept 2002. Disponible en www.fisterra.com/guias2/dislipemia. htm.
11. Maiques Galán A. Valoración del riesgo cardiovascular ¿Qué tabla utilizar?. Aten Primaria 2003; 32 (10): 586-9.
12. Maiques Galán A. Arteriosclerosis y factores de riesgo cardiovascular. Formación acreditada en arteriosclerosis, casos clínicos comentados fascículo 1. Ediciones Médicas S.L. 2003.
13. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. Un update coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991; 83: 356-62.
14. Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Lorenzo Piqueras J, Vilaseca Canals J, et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. Aten Primaria 2001; 28 (supl 2): 13-27.
15. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97: 1837-47.

16. Grupo de Estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud (GedapS). Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la atención primaria. Madrid: Harcourt, 2000.
17. Wood D, De Backe G, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
18. Ministerio de sanidad y Consumo. Control de la hipercolesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Madrid: Secretaría General Técnica del Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000.
19. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 253-61.
20. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998; 80: S1-S29.
21. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease. Integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100: 988-98.
22. Jakson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320: 709-10.
23. World Heart Organization, International Society of Hypertension. 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
24. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
25. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
26. Shepherd J, Stuart MC, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, McFarlane PW et al. Prevención de la cardiopatía coronaria con pravastatina en varones con hipercolesterolemia. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Eng J Med* 1995; 333: 1301-7.
27. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
28. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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: 2998-3007.
29. Sever PS, Dhalof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
30. Therapeutics Initiative 2003 n° 49 (on line). British Columbia University. Disponible en: www.ti.ubc.ca.
31. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
32. The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996; 335 (14): 1001-9.
33. The Long Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Eng J Med* 1998; 339: 1349-57.
34. Riegger G et al. The effect of fluvastatin on cardiac events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. *Atherosclerosis* 1999; 144: 263-270.
35. Atorvastatin versus revascularization treatment investigators. Aggressive Lipid-Lowering Therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 1999; 341(2): 71-6.
36. Schwartz et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischaemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study. *Jama* 2001; 285 (13): 1711.
37. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215-22.
38. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR et al. Treatment with atorvastatin to the National Educational Program goal versus "usual" care in secondary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin an Coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18: 220-8.
39. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
40. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2002.
41. Alteraciones musculoesqueléticas inducidas por estatinas. Boletín del Centro de Farmacovigilancia del Principado de Asturias 2002; 4: 2-3.
42. Medicaments hypocholesterolemiants. *La Revue Prescrire* 1999; 19: 282-8.
43. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, Mendes de León CF, Vaccarino V, Silverman DI, et al. Ausencia de relación entre el colesterol y la morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica y la morbilidad global en personas mayores de 70 años. *JAMA* (ed. esp.) 1995; 4: 315-22.
44. Lipid Lowering Agents. The Rx Files 2002 (on line). Disponible en: www.sdh.sk.ca/RxFiles

CONCLUSIONES

1. Las estatinas inhiben la formación de colesterol al bloquear el último paso de su síntesis hepática.
2. Antes de iniciar un tratamiento farmacológico con estatinas es imprescindible calcular el riesgo cardiovascular que presenta el paciente.
3. Según las evidencias disponibles las estatinas no han demostrado eficacia en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.
4. En prevención secundaria, en cambio, existen numerosas evidencias de su utilidad.
5. Las estatinas que han demostrado ser de primera elección en atención primaria, según los resultados de los estudios publicados hasta la fecha son : simvastatina, pravastatina y lovastatina.
6. Atorvastatina es la estatina que posee mayor potencia a las dosis autorizadas, y por ello su uso ha de quedar restringido al tratamiento de las hipercolesterolemias severas.
7. En general, las estatinas son medicamentos bien tolerados , aunque es preciso realizar un seguimiento de los posibles efectos adversos que puedan aparecer.
8. Su potencial de interaccionar con otros principios activos es elevado por lo que es preciso extremar la precaución en las asociaciones de medicamentos que se realicen.

INDICE ANUAL:

Boletín Nº1: Uso Racional de Estatinas

SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

COMITE DE REDACCIÓN :

**COMISIONES DE USO RACIONAL DEL
MEDICAMENTO DE LOS SECTORES:
TORRELAVEGA-REINOSA
SANTANDER-LAREDO**

REDACCIÓN

**Avenida del Besaya s/n
Teléfono: 83 50 50 Fax: 89 81 80
39300 TORRELAVEGA**

**Avda. Cardenal Herrera Oria s/n
Edificio anexo a la Residencia Cantabria
Teléfono: 942 20 27 00 Fax : 942 20 34 04
39011 SANTANDER**

ISSN: 1576-8295

Den Legal: SA 165-2000

NOTA INFORMATIVA:

Este Boletín de Uso Racional del Medicamento ha sido aceptado como miembro de pleno derecho en la International Society of Drugs Bulletins (ISDB), en la cual se encuentran incluidos los boletines de medicamentos más prestigiosos del mundo. Queremos dar las gracias a todos los profesionales de Atención Primaria y de Atención Especializada del Servicio Cántabro de Salud que han participado en la elaboración o revisión de algún Boletín de Uso Racional del Medicamento, ya que debido a la gran calidad de las aportaciones realizadas se ha conseguido esta importante acreditación.