

# Uso de las estatinas en prevención primaria

**Mostaza J.M., Lahoz C., García-Iglesias F., Estirado E., Ruiz-Rivas J., González-Alegre T., Laguna F.** Unidad de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos III, Madrid.

## RESUMEN

El tratamiento con estatinas ha demostrado ser eficaz para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en sujetos en prevención primaria. Actualmente se recomienda su utilización en pacientes con un colesterol-LDL superior a 100 mg/dl y que además tengan diabetes o un riesgo de muerte cardiovascular a 10 años igual o superior al 5% estimado mediante las tablas de riesgo del proyecto SCORE adaptadas a España. El objetivo terapéutico sería reducir el colesterol-LDL por debajo de 100 mg/dl o, si fuera factible, por debajo de 80 mg/dl. Dado el progresivo descenso del precio de las estatinas y sus datos de seguridad a largo plazo, es posible que en un futuro se amplíen sus indicaciones para tratar a sujetos con un riesgo aún menor.

**PALABRAS CLAVE:** Estatinas, Prevención primaria, enfermedad cardiovascular.

## ABSTRACT

Treatment with statins has demonstrated significant reductions in cardiovascular morbidity and mortality in primary prevention. They are currently recommended for the treatment of subjects with an LDL-cholesterol above 100 mg/dl and with diabetes mellitus, or with a risk of cardiovascular mortality above 5% in the next 10 years, according to the SCORE project scale adapted for Spain. The therapeutic objective is to decrease the LDL-cholesterol below 100 mg/dl or, if feasible, below 80 mg/dl. Due to the progressive reduction in the cost of statins it is possible than, in the near future, the indications for statin treatment will broaden to include lower risk individuals.

**KEY WORDS:** Statins, Primary prevention, cardiovascular disease

*Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 46-56.*

## ¿Por qué es importante la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular?

La prevención primaria de la enfermedad cardiovascular se definiría como el conjunto de actuaciones dirigidas a reducir el riesgo de una primera complicación coronaria o cerebrovascular. Su importancia viene motivada por varios hechos:

1. Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en los países industrializados, tanto en hombres como en mujeres, y se espera un progresivo incremento de su incidencia durante las próximas décadas, debido principalmente a las previsiones de un marcado incremento en las tasas poblacionales de obesidad y diabetes.
2. Su tasa de letalidad, es decir, la proporción de pacientes que fallece al presentarse una primera complicación cardiovascular, es muy elevada. Datos pro-

cedentes del Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario II (PRIAMHO II) demuestran que en nuestro país, la mortalidad durante el año posterior a un infarto agudo de miocardio (IAM) es de un 16,4% en pacientes que llegan a ser atendidos en un Hospital<sup>(1)</sup>. Sin embargo, el número de sujetos que fallecen sin llegar a una institución sanitaria es muy alto, pudiéndose estimar que en total, un 50% de los sujetos que presentan un IAM fallece antes del primer mes<sup>(2)</sup>. Cifras similares aparecen en pacientes con ictus. En el estudio Rochester<sup>(3)</sup> un 20% de los sujetos que presentaron un ictus fallecieron en el momento del episodio.

3. Las secuelas posteriores a un episodio coronario agudo, como la insuficiencia cardíaca, las arritmias y el riesgo de embolismo sistémico, representan problemas adicionales de salud con una gran carga asistencial. Esta carga asistencial es aun mayor en los pacientes que han padecido un ictus. En el estudio de Rochester<sup>(3)</sup> antes referido, un 71% de los

pacientes que sobrevivieron lo hicieron con secuelas neurológicas. Por todo ello la prevención de una primera complicación cardiovascular es, en muchos casos, no sólo la única manera de evitar una muerte prematura, sino también de evitar secuelas clínicas que van a limitar la calidad de vida y la supervivencia posterior de un paciente.

## Estrategias de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Las estrategias de prevención primaria podrían dividirse en dos grandes grupos:

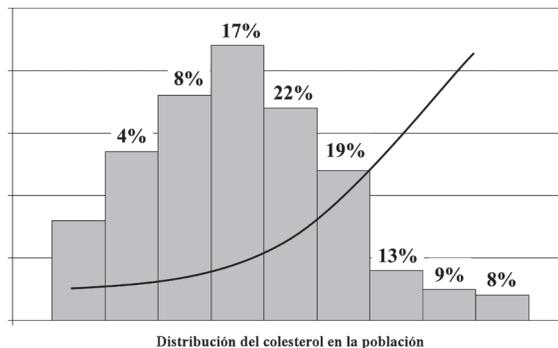
1. **Poblacionales**, encaminadas a introducir cambios dirigidos al total de la población con la intención de reducir globalmente su riesgo cardiovascular.
2. **Individuales**, que identifican y actúan sobre sujetos concretos, con un elevado riesgo de presentar un episodio coronario o cerebrovascular agudo.

La importancia de ambas aproximaciones, y referida al colesterol, viene representada en la figura 1<sup>(4)</sup>. Si bien la tasa de mortalidad coronaria es superior en los sujetos con concentraciones elevadas de colesterol, la baja prevalencia de hipercolesterolemia grave en la población implica que la mayoría de muertes coronarias se producirán en personas con concentraciones de colesterol normales o moderadamente altas. Las acciones preventivas poblacionales estarían encaminadas a reducir la concentración de colesterol en el global de la población, trasladando así la campana de distribución de colesterol hacia la izquierda. Estas estrategias se enmarcan en el campo de la salud pública y van dirigidas a impulsar estilos de vida saludables, como mejorar la alimentación, promover la actividad física y reducir el consumo de tabaco.

Las acciones preventivas individuales estarían dirigidas a los sujetos de alto riesgo, situados en el lado derecho de la campana. Si bien suponen un porcentaje bajo del total de muertes atribuibles a este problema, en ellos la actuación preventiva sería mas eficiente. Estas acciones estarían encaminadas a tratar mediante cambios en los hábitos de vida o fármacos, factores de riesgo concretos, como la hipercolesterolemia.

Varias medidas han demostrado su eficacia en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, dentro de las cuales se incluirían la dieta, el ejercicio, el control de la presión arterial, la reducción del colesterol y la administración de antiagregantes. De todas ellas, el descenso del colesterol con estatinas es una de las estrategias más eficaces en términos de reducción de eventos cardiovasculares. En el presente trabajo repasaremos su utilidad para prevenir el riesgo de una primera complicación cardiovascular, sus efectos adversos, sus indicaciones y los objetivos del tratamiento.

**Figura 1. Distribución poblacional de colesterol y muertes coronarias en relación con su concentración.**



Las columnas indican la distribución del colesterol en la población. El número sobre cada columna indica el porcentaje de muertes de causa coronaria del total de la población que se han producido para ese nivel de colesterol. Puede observarse como porcentualmente, la mayoría de muertes coronarias se producen en personas con concentraciones de colesterol normales o moderadamente elevadas. La curva indica la tasa de mortalidad coronaria en función de la concentración de colesterol. Si bien en números absolutos, y debido al bajo número de sujetos con hipercolesterolemia importante en la población, las muertes coronarias son menores con concentraciones elevadas de colesterol, la tasa de enfermedad coronaria es mayor cuanto mayor es su concentración (Tomado de<sup>(4)</sup>).

## Estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Diversos ensayos clínicos (tabla I) han demostrado que la utilización de estatinas en prevención primaria retrasa la progresión de la arteriosclerosis carotídea, reduce la necesidad de realizar procedimientos de revascularización, desciende la morbilidad y mortalidad cardiovascular y disminuye la mortalidad total, independientemente del sexo, la edad, la concentración basal de colesterol y de la presencia de otros factores de riesgo asociados<sup>(5-14)</sup>.

Estos resultados han sido agrupados en distintos meta-análisis<sup>(15-20)</sup>, los cuales reflejan que el tratamiento con estatinas en prevención primaria reduce la tasa de complicaciones coronarias en aproximadamente un 30%, la tasa de complicaciones cerebrovasculares en un 20%, la mortalidad coronaria en un 20% y la mortalidad por cualquier causa en un 10% (tabla II). Los meta-análisis difieren entre sí en el número y tipo de ensayos introducidos, en la inclusión de ensayos con pacientes sólo en prevención primaria o con pacientes en prevención primaria y secundaria, y en la utilización de datos individuales de cada participante o de datos agrupados. Los resultados también sugieren que reducciones más marcadas del colesterol se asocian con mayores descensos en la tasa de complicaciones cardiovasculares, si bien, dado lo heterogéneo de los estudios, se debe ser cauto en su interpretación y en realizar recomendaciones definitivas al respecto.

**Tabla I. Principales estudios con estatinas que han incluido pacientes en prevención primaria.**

	PREVENCIÓN PRIMARIA					PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA*		
	WOSCOPS <sup>(7)</sup> n=6595	AFCAPS/ TEXCAP <sup>(8)</sup> n=6605	ASCOT <sup>(9)</sup> n=10305	CARDS <sup>(10)</sup> n=2838	JUPITER <sup>(11)</sup> n = 17802	ALLHAT <sup>(14)</sup> n=10355	PROSPER <sup>(6)</sup> n=5804	HPS <sup>(5)</sup> n=20536
Fármaco	Pravastatina 40 mg/día	Lovastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 10 mg	Rosuvastatina 20 mg	Pravastatina 40 mg/día	Pravastatina 40 mg/día	Simvastatina 40 mg
Seguimiento (años)	4,9	5,2	3,3	3,9	1,9	4,8	3,2	5
C-LDL basal (mg/dL)	192	150	131	118	108	146	153	136
Reducción (%):								
C-LDL	26	25	35	40	50	28	34	29
IAM fatal y no fatal	31	40	36	35	54	9 (NS)	19	27
Revascularización	37	33	NC	31 (NS)	46	NC	18 (NS)	24
Mortalidad cardiovascular	32	NC	10 (NS)	34 (NS)	NC	1 (NS)	15 (NS)	17
Mortalidad total	22 (p=0,052)	NC	13 (NS)	27 (p=0,059)	20	1 (NS)	3 (NS)	13

NC No consta. NS No significativo. \*Se incluyen datos combinados de prevención 1ª y 2ª.

**Tabla II. Meta-análisis de ensayos clínicos con estatinas en prevención primaria**

	CTT LANCET 2005 <sup>(15)</sup>	Thavendiranathan ARCH INTERN MED 2006 <sup>(16)</sup>	Mills JACC 2008 <sup>(17)</sup>	Brugts JJ BMJ 2009 <sup>(18)</sup>	Raye ARCH INTERN MED 2010 <sup>(19)</sup>	COCHRANE 2010 <sup>(20)</sup>
Mortalidad total		8% (ns)	7%	12%	9% (ns)	17%
Mortalidad coronaria	19% NNT 250*	23% (ns)		12% (ns)	NE	22% (ns)
Eventos coronarios fatales y no fatales	28% NNT 56*	29% NNT 60**		30% NNT 77***	NE	28%
Ictus fatales y no fatales	17% NNT 200*	14% NNT 268**	12%	19% NNT 250***	NE	22%
Revascularización	24% NNT 83*	34% NNT 93**	16% (ns)	33%	NE	34%
Nº ensayos incluidos (n)		7 (42848)	20 (63899)	10 (70388)	11 (65229)	14 (34272)
¿Datos individuales?	Si	No	No	No	No	No

\* Durante 5 años y por cada reducción en 40 mg/dl de colesterol. \*\* Durante 4,3 años. \*\*\* Durante 4,1 años.

## ¿A quién reducir el colesterol en prevención primaria?

Si las estatinas fueran gratuitas y su tasa de efectos adversos nula, probablemente estaría indicado administrarlas a una gran parte de la población. Sin embargo, cualquier tratamiento farmacológico preventivo representa un gasto económico y conlleva diversos efectos adversos. Además se desconoce su efecto a largo plazo en prevención primaria. Todo ello obliga a identificar a aquellos colectivos en los que el beneficio, en términos de reducción de complicaciones vasculares, supere sus inconvenientes. Como ya se ha indicado, los meta-análisis demuestran que el tratamiento hipolipemiante con estatinas desciende entre un 20% y un 25% las complicaciones cardiovasculares en pacientes en prevención primaria, independientemente del sexo, la edad y su riesgo basal. Por tanto, un mismo descenso relativo en la tasa de complicaciones cardiovasculares se traducirá en una mayor reducción absoluta del riesgo cuanto mayor sea el riesgo basal (tabla III). Si un paciente tuviera un riesgo bajo de complicaciones cardiovasculares a 10 años, por ejemplo del 5%, reducirlo en un 20% significaría que por cada 100 personas de estas características que recibieran tratamiento en lugar de 5 serían 4 las que desarrollarían una complicación cardiovascular. Es decir, necesitaríamos tratar a 100 personas para evitar que una de ellas tuviera una complicación vascular. El paradigma sería una persona que no tuviera ningún riesgo, tratarle no mejoraría su pronóstico. Por el contrario, cuanto mayor fuera el riesgo, mayor sería el beneficio absoluto y por tanto la eficiencia de la intervención. En sujetos de alto riesgo, por ejemplo del 30%, reducir en un 20% su riesgo vascular con estatinas significaría que en lugar de 30 pacientes, serían 24 los que desarrollarían la complicación vascular. Es decir estaríamos evitando 6 complicaciones vasculares por cada 100 pacientes tratados o, lo que es lo mismo, necesitaríamos tratar tan solo a 16 para evitar un evento. Actualmente en los países occidentales, se considera de forma arbitraria, que una persona es candidata a recibir medidas preventivas enérgicas, cuando el riesgo de sufrir una complicación coronaria se sitúe por encima del 20% en los próximos 10 años, o cuando el riesgo de muerte cardiovascular sea igual o superior al 5% en los próximos 10 años. Esta cifra debería ser dinámica, dado que la eficiencia de una intervención no sólo depende del riesgo basal sino también de su coste.

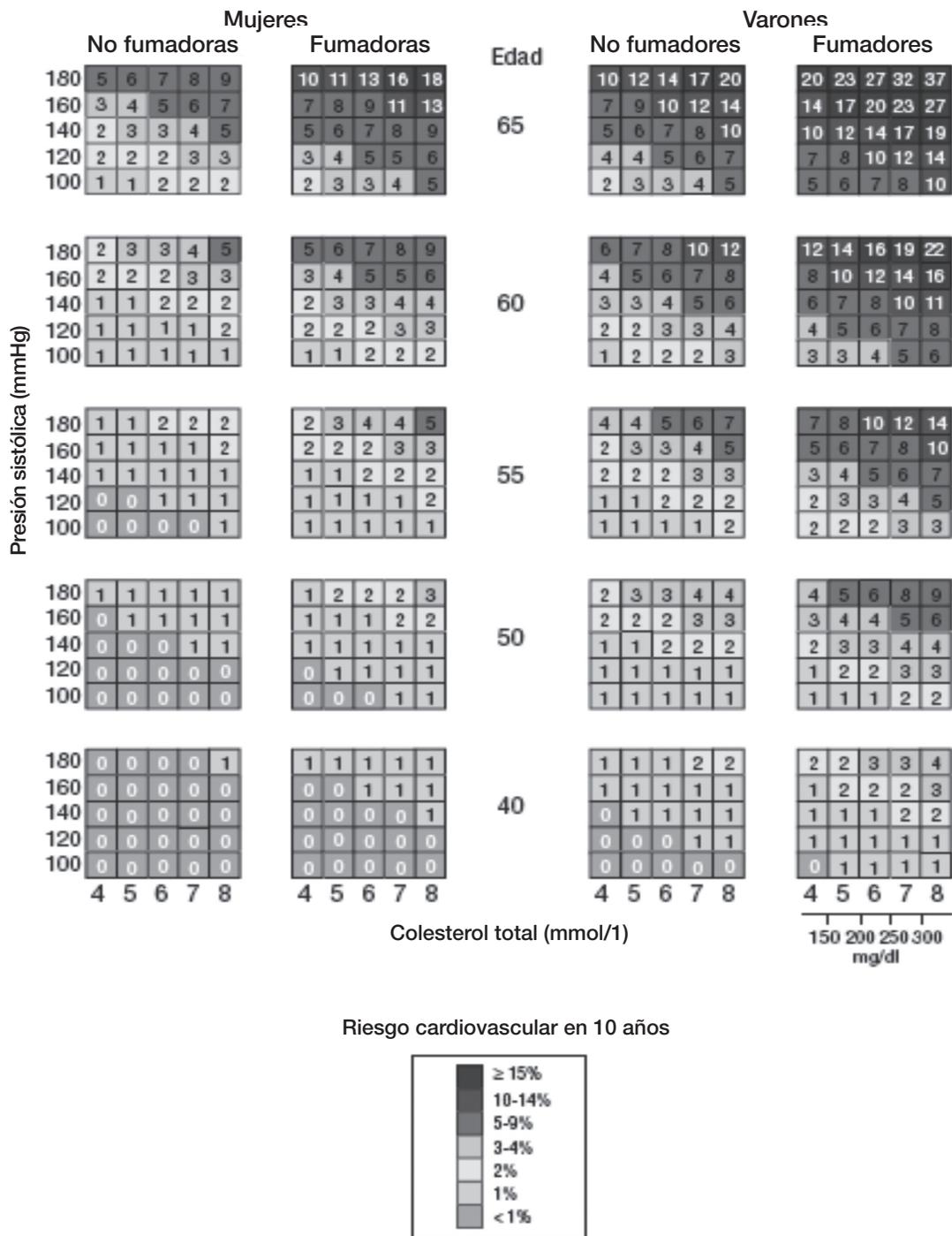
El riesgo cardiovascular viene determinado por la carga global de factores de riesgo de una determinada persona. Los pacientes con enfermedad cardiovascular en cualquier territorio y los sujetos con diabetes mellitus tienen ya un riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular superior al 20% y, por tanto, son considera-

dos de alto riesgo. Sin embargo, en personas sin diabetes en prevención primaria, el cálculo del riesgo vascular requiere integrar los factores de riesgo de un determinado individuo en ecuaciones y/o tablas que nos permitan estimar las probabilidades que tiene de sufrir una complicación cardiovascular en los próximos años. Las ecuaciones de riesgo deberían aplicarse a toda persona mayor de 40 años para estimar su riesgo cardiovascular. Los factores de riesgo que suelen ser incluidos en estas ecuaciones son la edad, el sexo, la concentración de colesterol total o de colesterol-LDL, la concentración de colesterol-HDL, el tabaquismo y la presión arterial. Sabiendo las limitaciones que tienen las tablas de riesgo, especialmente su adaptación a nuestro país, las actualmente recomendadas por el Ministerio de Sanidad y por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) son la adaptación española de las tablas procedentes del proyecto SCORE<sup>(21)</sup> (figura 2). Estas tablas, al igual que otras, infravaloran el riesgo en personas con alteraciones importantes en algunos factores de riesgo cardiovascular, como en casos de hipertensión arterial grave o dislipemias genéticas, en sujetos con historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, en pacientes con un colesterol-HDL muy bajo y en sujetos con síndrome metabólico. En estas situaciones se requiere una valoración individualizada de las necesidades de tratamiento. Las tablas del proyecto SCORE penalizan a las personas de menor edad, dado que se dirigen a estimar la mortalidad y no la morbilidad y, por el contrario, consideran de alto riesgo, y por tanto candidatos a tratamiento hipolipemiante, a un porcentaje muy elevado de sujetos de edades avanzadas.

**Tabla III. Reducción absoluta del riesgo (RAR) y número de pacientes que se necesita tratar (NNT) durante 10 años para una misma reducción relativa del riesgo (RRR) en función del riesgo basal.**

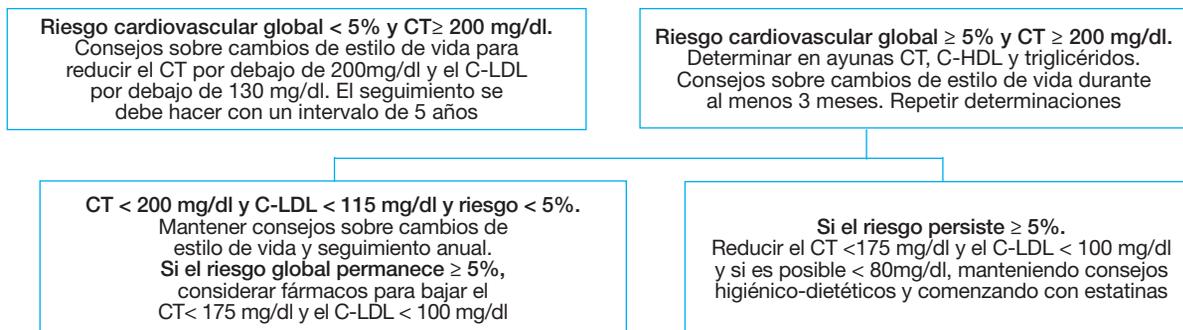
Riesgo basal	RRR	REDUCCIÓN ABSOLUTA	RAR	NNT
5%	20%	5% → 4%	1%	100
10%	20%	10% → 8%	2%	50
15%	20%	15% → 12%	3%	33
20%	20%	20% → 16%	4%	25
25%	20%	25% → 20%	5%	20
30%	20%	30% → 24%	6%	17

Figura 2. Tablas de riesgo de proyecto SCORE adaptadas a España\*.



\* El número en el interior de cada casilla indica las probabilidades de muerte cardiovascular a 10 años.

**Figura 3. Algoritmo de decisiones de tratamiento en función del riesgo cardiovascular estimado mediante las tablas del SCORE y la concentración de colesterol total (CT) y colesterol-LDL (C-LDL) en pacientes no diabéticos en prevención primaria.**



### ¿A quién tratar y cuanto bajar el colesterol en sujetos en prevención primaria?

Según las Guías de Consenso de la Tercera Joint Task Force Europea para la prevención de la enfermedad cardiovascular<sup>(22)</sup>, el tratamiento hipolipemiente con estatinas debería recomendarse a los pacientes con diabetes ellitas y a aquellos sujetos en prevención primaria que tuvieran un colesterol-LDL > 100 mg/dl y un riesgo de muerte cardiovascular igual o superior al 5% en los próximos 10 años (figura 3). El objetivo terapéutico sería reducir el colesterol-LDL por debajo de 100 mg/dl ó, si fuera factible, por debajo de 80 mg/dl. Como se ha comentado previamente, en algunas circunstancias las tablas pueden infraestimar el riesgo y, en esos casos, la decisión de iniciar tratamiento hipolipemiente debe tomarse de forma individualizada. En aquellos sujetos con concentraciones de colesterol muy elevadas, en muchas ocasiones como consecuencia de una hipercolesterolemia familiar, la indicación de tratamiento hipolipemiente es independiente de la estimación del riesgo, recomendándose el tratamiento a toda persona con un colesterol-LDL por encima de 240 mg/dl.

Cualquier tratamiento farmacológico debe ir siempre acompañado de recomendaciones sobre la dieta, el abandono del tabaquismo, el mantenimiento del peso ideal y la realización de actividad física regular. Cuando exista indicación de tratamiento para descender el colesterol, éste siempre debe realizarse con estatinas, el grupo terapéutico que ha demostrado evidencias irrefutables sobre la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

### Estatinas

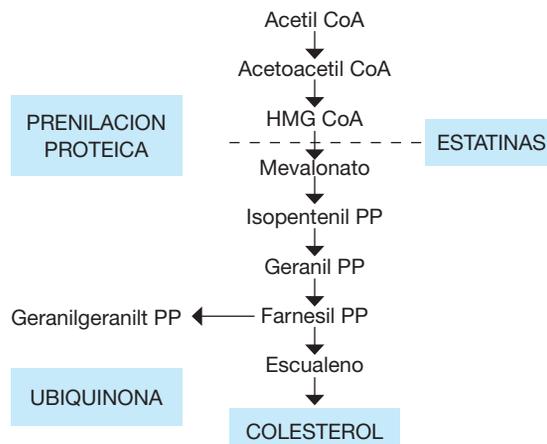
• **Mecanismos de acción**

Las estatinas son fármacos que inhiben una enzima clave en la síntesis del colesterol, la hidroximetil glutamil CoA reductasa (figura 4). Su inhibición reduce la cantidad de colesterol intracelular con el subsiguiente incremento de la síntesis de receptores de LDL, aumento de la captación

hepática de colesterol y descenso de su concentración plasmática. La inhibición de esta enzima también reduce la concentración intracelular de isoprenoides, unos compuestos necesarios para prenilar determinadas proteínas citoplasmáticas; es decir producir una serie de modificaciones post-transduccionales en estas proteínas que les permita anclarse a la pared interna de la membrana celular y ejercer adecuadamente su función. Existen numerosas proteínas intracelulares que precisan ser preniladas y que participan activamente en numerosas funciones celulares, como el tráfico de membrana y la apoptosis. Al inhibir la prenilación proteica, las estatinas ejercen diversas acciones, independientes del descenso del colesterol, que se han denominado acciones pleiotrópicas. A pesar de que estas acciones indudablemente existen, su trascendencia clínica continua siendo discutida.

Actualmente existen 6 estatinas comercializadas en nuestro país (lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina) y una pendiente de comercialización (pitavastatina). Las estatinas difieren en su potencia hipocolesterolemia y en sus características farmacocinéticas.

**Figura 4. Vía biosintética del colesterol y lugar de inhibición de las estatinas.**



• **Eficacia hipolipemiente**

La eficacia para reducir el colesterol-LDL de las estatinas ya comercializadas, a las dosis máximas permitidas, puede observarse en las tablas 4<sup>(23)</sup> y 5<sup>(24)</sup>. Los datos de reducción del colesterol-LDL proceden de una meta-análisis de ensayos previos de eficacia (tabla IV) y de una comparación directa de estatinas (tabla V). El principal efecto de las estatinas sobre el metabolismo lipoproteico es la reducción del colesterol-LDL. La magnitud de la reducción depende del tipo de estatina y de la dosis empleada. La eficacia hipolipemiente es dosis-dependiente. En general, duplicar la dosis se acompaña de reducciones adicionales en el colesterol-LDL de entre un 6% y un 7% con respecto al valor basal de colesterol. Otros factores, ambientales y genéticos, contribuyen parcialmente a la eficacia de la respuesta. Las estatinas más potentes a las dosis mayores consiguen reducciones del colesterol-LDL de entre el 50% y el 55%.

Las estatinas también reducen moderadamente la concentración de triglicéridos y elevan de forma discreta el colesterol-HDL. La reducción media de los triglicéridos varía entre un 10% y un 30% y el ascenso del colesterol-HDL se sitúa entre un 5% y un 10%. Las modificaciones de ambos parámetros se relacionan con los valores basales de triglicéridos; a mayor concentración, mayor es su reducción y mayor el ascenso del colesterol-HDL, influyendo de nuevo el tipo de estatina y la dosis empleada.

Además de estas acciones, se han descrito otras a nivel de metabolismo lipoproteico. Las estatinas modifican la composición de las LDL, incrementando su tamaño y disminuyendo su densidad, aumentan la resistencia a la oxidación de las LDL y descienden el porcentaje de LDL electronegativas en plasma, llevando todo ello a la reducción de su potencial aterogénico.

**Tabla IV. Eficacia para reducir el colesterol-LDL en mg/dl (y en porcentaje) de las diversas estatinas actualmente comercializadas a las diferentes dosis permitidas: Meta-análisis de 164 ensayos<sup>(23)</sup>.**

	Reducción absoluta en mg/dl (y en porcentaje)			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
<b>Fluvastatina</b>	29 (15)	39 (21)	50 (27)	61 (33)
<b>Pravastatina</b>	37 (20)	45 (24)	53 (29)	
<b>Lovastatina</b>	39 (21)	54 (29)	68 (37)	83 (45)
<b>Simvastatina</b>	51 (27)	60 (32)	69 (37)	78 (42)
<b>Atorvastatina</b>	69 (37)	80 (43)	91 (49)	102 (55)
<b>Rosuvastatina</b>	80 (43)	90 (48)	99 (53)	

**Tabla V. Porcentaje de reducción del colesterol-LDL en comparación directa de diversas estatinas a diversas dosis. Estudio STELLAR<sup>24</sup>.**

	Reducción porcentual del colesterol-LDL			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
<b>Pravastatina</b>	20,1	24,4	29,7	
<b>Simvastatina</b>	28,3	35	38,8	45,8
<b>Atorvastatina</b>	36,8	42,6	47,8	51,1
<b>Rosuvastatina</b>	45,8	52,4	55	

• **Efectos pleiotrópicos**

Las estatinas tienen otras acciones beneficiosas, independientes de su acción sobre los lípidos, que probablemente contribuyen al beneficio global sobre el riesgo cardiovascular ejercido por estos fármacos<sup>(25)</sup>. Las estatinas mejoran la función endotelial, tanto a nivel coronario como de arterias periféricas, como consecuencia de un incremento en la biodisponibilidad de óxido nítrico y de un descenso en la producción de endotelina por la célula endotelial. También modifican favorablemente la composición de la placa de ateroma, reduciendo su núcleo lipídico y su actividad inflamatoria y, por tanto, disminuyendo su riesgo de ruptura. A su vez reducen la actividad inflamatoria a nivel sistémico, evidenciada por el descenso de la concentración plasmática de proteína C reactiva (PCR), amiloide A sérico e IL-6. Algunos trabajos han demostrado que también presentan acciones antiagregantes y profibrinolíticas.

• **Efectos adversos**

En general los efectos adversos de las estatinas son infrecuentes. Varias de ellas (lovastatina, simvastatina, atorvastatina) son metabolizadas a nivel hepático por el citocromo P450 3A4, un lugar común de metabolismo de diversos fármacos y frecuente lugar de interacciones farmacológicas. Los efectos adversos son mayores en personas de edad avanzada, con insuficiencia renal o hepática, con hipotiroidismo y polimedicados. En el verano del año 2001 se procedió a la retirada de la cerivastatina, por un aumento en la incidencia de rabdomiolisis fatal cuando se utilizaba el fármaco a dosis elevadas y, en general, asociado a gemfibrozilo (tabla VI)<sup>(26)</sup>.

**Tabla VI. Casos de rabdomiolisis comunicados a la FDA desde enero de 1998 a marzo de 2002 en pacientes tratados con fibratos asociados a estatinas<sup>(25)</sup>.**

Fármaco	Nº casos comunicados	Recetas dispensadas	Nº casos/millón recetas
Fenofibrato + cerivastatina	14	100.000	140
Fenofibrato + otras estatinas	2	3.419.000	0,58
Gemfibrozil + cerivastatina	533	116.000	4.600
Gemfibrozil + otras estatinas	57	6.641.000	8.6

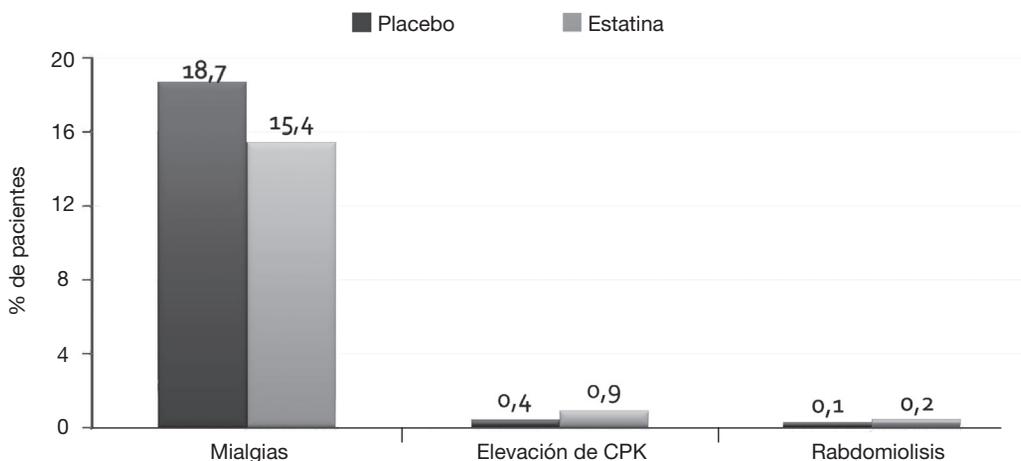
Estudios posteriores han demostrado que la tasa de rabdomiolisis fatal para estos fármacos es baja, situándose en un 0,04 por cada millón de prescripciones para pravastatina y atorvastatina, en un 0,12 para simvastatina y en un 0,19 para lovastatina<sup>(27)</sup>. La incidencia de mialgias, con o sin elevación asociada de la creatinfosfoquinasa (CPK), es mayor (figura 5).

En varios ensayos clínicos, sin embargo, no difiere apreciablemente de la incidencia de miopatía en el grupo placebo. La determinación sistemática de CPK en pacientes que reciben tratamiento con estatinas no se recomienda debido a la frecuente elevación de esta enzima ante mínimos traumatismos musculares o tras la realización de actividad física más o menos intensa. Sí existe indicación de solicitar una CPK en pacientes que refieran mialgias

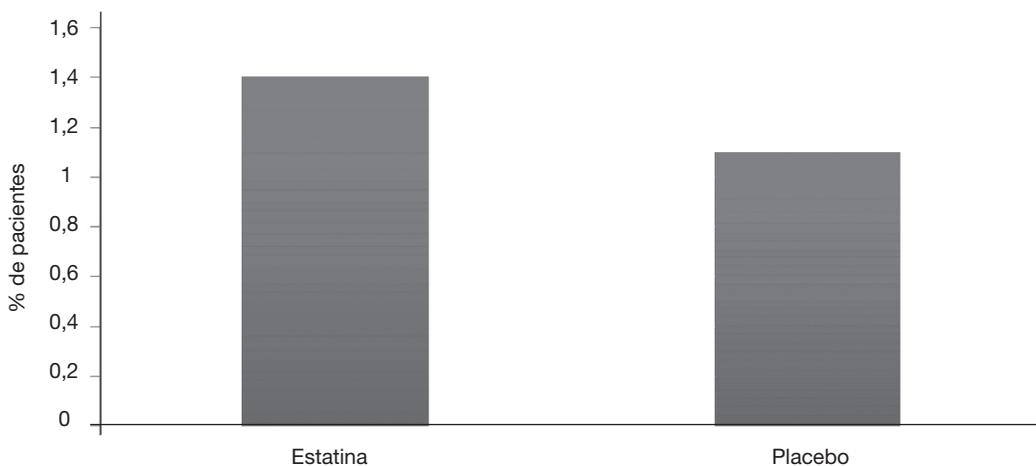
generalizadas. Una elevación de la CPK no debe llevar a la retirada del fármaco a no ser que ésta supere en 10 veces la cifra superior de normalidad o que se acompañe de manifestaciones clínicas importantes. Elevaciones menores (de entre 3 y 10 veces la cifra normal) de forma persistente, deben de hacer valorar la posibilidad de sustituir la estatina o reducir su dosis si bien la decisión debe ser individualizada en función de la situación clínica del paciente y la importancia del tratamiento farmacológico. Dolores musculares localizados no son indicativos de toxicidad por estatinas.

La incidencia de hipertransaminasemia asociada al consumo de estatinas es baja, alrededor del 1%, es dosis-dependiente y tiene un escaso significado clínico (figura 6). No se ha descrito el desarrollo de hepatopatía crónica asociada a la utilización de estatinas y la incidencia de

**Figura 5. Afectación muscular en el grupo de estatina y en el grupo placebo en 74.102 participantes en 35 ensayos randomizados.**



**Figura 6. Elevación de las transaminasas en el grupo de estatina y en el grupo placebo en 74.102 participantes en 35 ensayos randomizados.**



hepatitis fulminante no parece diferir de la encontrada en la población general. La hipertransaminasemia es un hallazgo frecuente en personas con hipercolesterolemia por la elevada prevalencia de esteatosis hepática en esta población. Por ello es recomendable disponer de un análisis de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, que permita identificar hipertransaminasemias que no deberían ser posteriormente atribuidas al consumo de estatinas. Elevaciones superiores a 3 veces el límite de la normalidad pueden hacer recomendar la reducción de la dosis, la suspensión temporal del tratamiento o el cambio a otra estatina. En cualquier caso y dado lo dudoso de que la elevación de las transaminasas realmente indique daño hepático, se debe de valorar el beneficio y riesgo de suspender o reducir la dosis del fármaco en el contexto del riesgo cardiovascular del paciente. Si se realiza una suspensión temporal, se puede intentar su reinicio después de pasadas algunas semanas, bien con el mismo fármaco a dosis crecientes, bien con una estatina distinta. En la mayoría de las ocasiones, sin embargo, no se requiere modificar la dosis dado que las alteraciones bioquímicas son transitorias.

Otros efectos adversos frecuentes y de menor importancia clínica quedan reflejados en la tabla VII.

**Tabla VII. Efectos adversos más frecuentes de las estatinas**

<b>Piel</b>	Rash
<b>Sistema nervioso</b>	Cefaléa Insomnio Falta de concentración
<b>Hígado</b>	Incremento de transaminasas Hepatitis
<b>Gastrointestinal</b>	Dolor abdominal Nauseas Molestias epigástricas Diarrea
<b>Sistema inmune</b>	Síndrome lupus-like
<b>Sistema músculo esquelético</b>	Elevación de CPK Miopatía Rabdomiolisis

## Recomendaciones sobre el tratamiento

- A la hora de seleccionar una estatina y su dosis, se debe de considerar el colesterol-LDL basal del paciente y el objetivo de colesterol-LDL a alcanzar. Con estos parámetros se debe de seleccionar el tipo de estatina y la dosis a emplear.
- De acuerdo a la ficha técnica se recomienda comenzar con dosis bajas del fármaco y proceder a su titulación hasta alcanzar los objetivos terapéuticos predefinidos si bien, en aquellos casos en que fuera necesario, la utilización de entrada de dosis altas no se asocia a un incremento significativo en la tasa de acontecimientos adversos
- Las estatinas se toman en una única dosis diaria, preferentemente nocturna. Realmente son escasos los estudios que han demostrado cambios en la eficacia en función del momento del día en que se consuman, si bien la eficacia es discretamente mayor por la noche, cuando la disponibilidad de colesterol desde la dieta es escasa y más dependiente de la síntesis intracelular. En cualquier caso pueden tomarse a cualquier hora del día. No existe indicación para darlas a días alternos dado que los estudios que han demostrado beneficio en términos de reducción de eventos siempre las han administrado en toma diaria.
- Pueden ingerirse con las comidas, aunque éstas incrementan moderadamente la absorción de lovastatina y reducen la de pravastatina.
- El tratamiento debe continuarse de por vida, a no ser que el paciente presente una forma de dislipemia secundaria que sea corregida al actuar sobre la enfermedad que la produce.
- Si bien existen algunas comunicaciones al respecto, no parece que su uso prolongado induzca taquifilaxia, es decir que se favorezca a largo plazo resistencia a la estatina. Si el colesterol se incrementa durante el tratamiento, probablemente se deba a una menor adherencia a la medicación con el tiempo.
- Se recomienda la monitorización clínica y la evaluación analítica (perfil lipídico, transaminasas, CPK sólo si se sospecha miopatía) para controlar si se han alcanzado objetivos terapéuticos y si se producen efectos adversos, cuya periodicidad la ajustará oportunamente el médico responsable de la prescripción
- Las estatinas no deben darse a mujeres embarazadas al haberse demostrado su teratogenicidad en animales a altas dosis. En mujeres en edad fértil se debe exigir un método de anticoncepción fiable durante su uso. Tampoco deben ser utilizadas durante la lactancia.
- Existen varios estudios que han demostrado su eficacia y seguridad en niños. Sin embargo su utilización en este colectivo tiene unas indicaciones muy precisas, generalmente en formas familiares de hi-

percolesterolemia, por lo que debe ser establecida por un especialista en el tema.

- En pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar una dosis menor y deben realizarse controles analíticos más frecuentes. También debe reducirse la dosis del fármaco en la insuficiencia renal. Las estatinas están contraindicadas en pacientes con enfermedad hepática activa grave y en sujetos con hipersensibilidad conocida al fármaco.
- Algunos fármacos pueden favorecer el desarrollo de miopatía al combinarse con estatinas como los antifúngicos o macrólidos. Si se precisa combinar estatinas con fibratos se debería utilizar fenofibrato en lugar de gemfibrozilo.

## Bibliografía

1. Heras M, Marrugat J, Aros F et al. Reduction in acute myocardial infarction mortality over a five-year period. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(3):200-208.
2. Chambless L, Keil U, Dobson A et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *Circulation* 1997; 96(11):3849-3859.
3. Eugene JR, Abdallah M, Miglietta M et al. Carotid occlusive disease: primary care of patients with or without symptoms. *Geriatrics* 1999; 54(5):24-6, 29-30.
4. Martin MJ, Browner WS, Hulley SB. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality. *Lancet* 1987; 1(8531):503.
5. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279(20):1615-1622.
6. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-1630.
7. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
9. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 361:1149-1158.
10. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-696.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
12. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29:1478-1485.
13. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1155-1163.
14. 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.
15. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
16. Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:2307-2313.
17. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65.000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1769-1781.
18. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2009; 338:b2376.
19. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65.229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170:1024-1031.
20. Taylor F, Ward K, Moore TH et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD004816.
21. Lobos Bejarano JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C et al. [European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. CEIPC 2008 Spanish Adaptation]. *Aten Primaria* 2009; 41:463.
22. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2004; 24:1601-1610.
23. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease,

and stroke: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003; 326:1423.

**24.** Peter H. Jones, Michael H. Davidson, Evan A. Stein, Harold E. Bays, James M. McKenney, Elinor Miller, Valerie A. Cain, James W. Blasetto and STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-160.

**25.** Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10:543-559.

**26.** Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95:120-122.

**27.** Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346:539-540.