

## ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA

Las estatinas son fármacos que han demostrado, en enfermos cardiovasculares, disminuir la mortalidad y la aparición de nuevos episodios cardiovasculares. Sin embargo, su papel en pacientes sanos (prevención primaria) debe ser analizado con más detenimiento.

Ningún ensayo realizado en prevención primaria<sup>1-6</sup> ha podido demostrar beneficio sobre la reducción de la mortalidad total y la máxima reducción de episodios cardiovasculares no supera el 3% en riesgo absoluto. Sobre su efecto en cuanto a la reducción de eventos isquémicos coronarios y mortalidad cardiovascular es más heterogénea, demostrando unos estudios su disminución y otros no. Por ello, una primera pregunta que deberíamos hacernos es ¿en prevención primaria, a quién tratar?. Sin olvidar la importancia de las medidas higiénico dietéticas que deben preceder o acompañar al tratamiento farmacológico, **en la decisión de tratar es más importante el riesgo cardiovascular (RCV) global del individuo que los niveles de colesterol total o de LDL aislados.**

El principal metaanálisis<sup>7</sup> publicado sobre la eficacia de las estatinas en prevención primaria recoge principalmente los ensayos comentados anteriormente, además de aquellos pacientes que no habían presentado eventos cardiovasculares del HPS<sup>8</sup>, y el CARDS<sup>9</sup>. Los autores afirman que la terapia con estatinas no reduce de forma significativa la mortalidad total ni por enfermedad coronaria, aunque sí podría reducir el riesgo absoluto de episodios coronarios a 4,3 años en un 0,75% en pacientes con un riesgo cardiovascular menor del 10% (habría que tratar 133 personas durante 4,3 años para evitar un evento, NNT=133), un 1,63% en pacientes de riesgo entre el 10 y el 20% (NNT=61), y un 2,51% en pacientes de alto riesgo (NNT=40). De esto se deduce que los pacientes que más se beneficiarán del tratamiento con estatinas en prevención primaria son aquellos con un RCV alto.

### PACIENTES DIABÉTICOS

Cinco ensayos clínicos han probado la eficacia de las estatinas en pacientes con diabetes. Dos de ellos<sup>8,9</sup> que incluían diabéti-

cos con alto riesgo cardiovascular, han mostrado resultados significativos en la reducción del riesgo de enfermedad coronaria, mientras que los otros tres<sup>4,5,10</sup> no lo han hecho. Con los datos disponibles no hay evidencia para recomendar estatinas a todos los diabéticos en prevención primaria. Los diabéticos se beneficiarán del tratamiento con estatinas en función de su RCV, en general mayores de 40 años o más de 10 años de evolución de su diabetes<sup>11,12</sup>.

### PACIENTES ANCIANOS

En el estudio PROSPER<sup>3</sup> que se realizó en pacientes de edades entre 70-82 años y en un reciente metaanálisis<sup>13</sup>, se observó el beneficio del tratamiento en los pacientes en prevención secundaria. Sin embargo en prevención primaria los datos indican que la relación beneficio/riesgo puede ser desfavorable para las estatinas, con un mayor riesgo de miopatía, interacciones, disminución de la función renal y cáncer.

### SEGURIDAD

Las estatinas son fármacos bastante seguros si se respetan las condiciones de uso. El riesgo de miopatía puede verse incrementado por factores como el hipotiroidismo, insuficiencia renal, compromiso hepático y medicación concomitante como fibratos, inhibidores de proteasa, ketoconazol, macrólidos, ciclosporina, verapamilo o diltiazem. Todas las estatinas potencian el efecto de los anticoagulantes orales, aunque este efecto es menor con la pravastatina.

La seguridad de las estatinas, especialmente su posible efecto carcinogénico, sigue siendo motivo de controversia. Los hallazgos de una reciente revisión<sup>14</sup> sobre este tema han sugerido que el riesgo sobre la elevación de las enzimas hepáticas o sobre las lesiones musculares no están relacionados con la magnitud de la reducción de LDL-c sino que probablemente es más determinante la dosis y los efectos específicos de estos fármacos. Además se observó una relación inversa entre riesgo de cáncer y niveles de LDL-c alcanzados, aspecto este último que según los autores requiere de una mayor investigación y que no implica causalidad.

### POTENCIA DE LAS ESTATINAS

PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DEL LDL PLASMÁTICO:					
	ATORVASTATINA	SIMVASTATINA	LOVASTATINA	PRAVASTATINA	FLUVASTATINA
20-24%				10 mg	20 mg
25-29%			20 mg	20 mg	40 mg
30-34%			40 mg	40 mg	80 mg
35-39%	10 mg	20 mg	40 mg		
40-44%	20 mg	40 mg	80 mg		
45-49%	40 mg	80 mg			
50-60%	80 mg				

La toxicidad de las estatinas es mayor, cuanto más potentes sean y/o mayor dosis se prescriba.

Un metaanálisis<sup>15</sup> entre la atorvastatina y la simvastatina demostró que a igualdad de dosis, la primera disminuye más el LDL, (si bien a dosis equipotentes lo reducen igual como se ve en la tabla anterior, por lo que en caso de requerirse descensos de LDL que

superen el techo de la simvastatina podría valorarse el uso de atorvastatina) pero la simvastatina aumenta más el HDL, ambos de forma significativa (en el síndrome metabólico que cursa con HDL bajo se debe iniciar la terapia con simvastatina).

**INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA** en ausencia de contraindicación o intolerancia (Adaptación española del CEIPC 2008<sup>16</sup> de la guía Europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica <sup>17</sup>).

	INDICACIÓN	OBSERVACIÓN
<b>DIABETES Mellitus tipo 2 o tipo 1 con microalbuminuria</b>	LDL ≥ 100 mg/dl	Inmediato
<b>RCV ALTO*</b>	LDL ≥ 130 mg/dl	Si tras 3 meses con medidas higiénico-dietéticas no disminuye por debajo de 130 o el RCV permanece alto
<b>RCV MODERADO</b>	No indicadas	Medidas higiénico-dietéticas

\*si LDL ≥ 240 mg/dl, tratamiento inmediato

**SIMVASTATINA**

La simvastatina a 40 mg/día es la estatina de primera elección por su eficacia y seguridad, con beneficio demostrado en prevención secundaria (junto con la pravastatina son las únicas que han disminuido la mortalidad total) y en RCV alto. Si con 40 mg no se logran los objetivos de LDL, 80 mg han de ser considerados, pero esta dosis sólo se recomienda en pacientes con hipercolesterolemia grave y alto riesgo de eventos cardiovasculares, pues aumenta el riesgo de miopatía y rabdomiolisis. Es la estatina de elección recomendada por la NICE<sup>18</sup> (la guía NICE 2008 no recomienda dosis superiores a 40 mg/día en prevención primaria) o la guía terapéutica de la semFYC<sup>19</sup>.

**ATORVASTATINA**

Si con la simvastatina no se alcanzan los objetivos deseados, puede sustituirse por atorvastatina de 40 mg, sabiendo que la toxicidad es mayor, así como menor su experiencia de uso.

**PRAVASTATINA**

Hay pruebas sólidas de la eficacia de la pravastatina en prevención primaria. Sin embargo es menos potente para disminuir el colesterol y los eventos que la simvastatina. Es una elección adecuada en pacientes con riesgo de interacciones medicamentosas o que no toleren la simvastatina.

**OTRAS ESTATINAS**

Aportan menos beneficios y evidencias que las anteriores.

**En prevención primaria, las estatinas solo están indicadas en caso de RCV alto.**

**La simvastatina a dosis de 40 mg es la estatina de primera elección. Si no se consiguen los objetivos se puede pasar a atorvastatina. La pravastatina sería una opción en aquellas personas con riesgo de interacciones o no toleren las anteriores.**

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995; 333:1301-1307.
2. 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. *JAMA.* 1998; 279:1615-1622.
3. 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.
4. 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.* 2003;361: 1149-1158.
5. 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 lipidlowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA.* 2002;288:2998-3007.
6. 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: 1155-63.
7. Thavendiranathan 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* 220; 166: 2307-2313.
8. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361:2005-2016.
9. 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.
10. Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ on behalf of the Aspen Study Group. Efficacy and Safety of Atorvastatin in the Prevention of Cardiovascular End Points in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29: 1478-1485.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE Clinical Guidelines 66. Type 2 Diabetes. Mayo 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG066NICEGuidelineCorrectedDec08.pdf>
12. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368:29-36.
13. Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2004;14:705-21.
14. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the Magnitude of Lipid Lowering on Risk of Elevated Liver Enzymes, Rhabdomyolysis, and Cancer. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50:409-418.
15. Rogers SL, Magliano DJ, Levison DB, Webb K, Clarke PJ, Grobler MP et al. A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised controlled trials of atorvastatin and simvastatin. *Clin Ther* 2007; 29: 242-52.
16. Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C, Alvarez-Sala L, Armario P, Maiques A. Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. Barcelona: Ministerio de Sanidad y consumo; 2008.
17. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2007.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE Clinical Guidelines 67. Lipid Modification. Mayo 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG067NICEGuideline.pdf>
19. SemFYC. Guía terapéutica en atención Primaria basada en la evidencia. Tercera edición. Barcelona: semfyc ediciones; 2007.

**Autores:** González Gómez CM (Farmacéutica AP, GAP de Tenerife), Gómez Rodríguez de Acuña A (Médico de familia, GAP de Tenerife), Acosta Socorro A (Unidad de lípidos, Medicina Interna, HUGC Dr Negrín), Aguiar Bautista JA (Medico de Familia, DGF), Fernández San José B (Médico de familia, DGF), Padilla Luz A (Farmacéutico AP, GAP de Tenerife)

**Edita:** Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de Salud / SERVICIO CANARIO DE SALUD

**ISSN:** 1889-0989

**Depósito Legal:** GC 1103-2008