

Atención Primaria

USO RACIONAL DE ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN DE LA MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR

Febrero 2005

Farmacia Atención Primaria. Àrea de Salut d'Eivissa i Formentera

INTRODUCCIÓN

Las estatinas son un grupo de fármacos hipolipemiantes cuya acción principal se debe a la inhibición de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) que interviene en la síntesis hepática de colesterol, originando una disminución de los niveles de colesterol y cLDL y un aumento de los niveles de cHDL (1).

El objetivo del tratamiento hipolipemiante es reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular que los niveles elevados de lípidos llevan asociada.

Hay evidencias experimentales que proponen además otros mecanismos responsables del efecto protector vascular, establecidos al margen de la reducción de las cifras de colesterol y que se conocen como efectos pleiotrópicos. Estos efectos incluyen procesos de modulación de la función endotelial, de establecimiento de la placa aterosclerótica, de la respuesta inflamatoria y formación del trombo. La relevancia clínica de estos efectos y su beneficio real están aún por determinar. Por ahora, se podría decir que la mayoría del beneficio clínico demostrado con las estatinas es por la disminución del cLDL (1;2) .

En España, en este momento, hay cinco estatinas comercializadas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina.

FARMACOCINÉTICA

Las diferentes estatinas muestran diferencias en su vida media, unión a proteínas y vías de eliminación, características que aparecen recogidas en la tabla 1. Su biodisponibilidad puede variar según se administren con o sin alimentos. Las estatinas deben administrarse en una sola toma por la noche antes de la cena, salvo lovastatina que se administrará durante la misma. La única excepción es la atorvastatina, cuya larga vida media permite administrarla en cualquier momento del día. Las diferencias en las propiedades farmacocinéticas no parecen tener gran relevancia clínica, salvo su metabolismo, que condiciona las potenciales interacciones con otros fármacos (1;3) Gracias a su excreción renal limitada, fluvastatina y atorvastatina son las estatinas menos afectadas por las alteraciones en la función renal (1;4).

Tabla1: Características farmacocinéticas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (1;3)

	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Atorvastatina
Vida Media (h)	2-3	1-2	1-2	1-2	20-30
Interacción con alimentos	SI ¹	NO	SI ²	NO	NO
Metabolismo CYP450	CYP3A4	CYP3A4	NO	CYP2C9	CYP3A4
Unión a proteínas (%)	>95	94-98	43-55	>99	80-90
Excreción renal (%)	10	13	20	6	2

¹ Aumenta la absorción de la estatina al administrarla junto con las comidas. ² Disminuye la absorción de la estatina al administrarla junto con las comidas. CYP450: citocromo P450 microsomal

CALCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR E INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

El cálculo riesgo cardiovascular nos permite establecer, de la forma más razonable y coste-efectiva, las prioridades en la prevención cardiovascular y las decisiones sobre la indicación del tratamiento (5) .

El riesgo cardiovascular establece la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular) en un determinado periodo, generalmente 10 años. Por otro lado, el riesgo coronario hace referencia sólo a sufrir enfermedad coronaria.

El abordaje más correcto de la prevención cardiovascular requiere una valoración conjunta de los factores de riesgo. Hasta ahora, el método más utilizado para calcular el riesgo se basa en la cohorte del estudio Framingham (6) , aunque están basadas en población norteamericana y **sobreestiman el riesgo cardiovascular** en las personas de países del sur de Europa (con menor incidencia de enfermedad coronaria) (5) . Recientemente se han publicado las tablas de Framingham calibradas para la población española (Registre Gironí de Coronariopaties, REGICOR) (7) además de otras elaboradas a partir de cohortes de países europeos o de bajo riesgo (Systematic Coronary Risk Evaluation, SCORE) (8) . Existen discrepancias entre ellas y hasta que se disponga de los resultados de la validación retrospectiva o su adaptación con los datos de la mortalidad española, la última recomendación del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria es seguir utilizando las tablas de Framingham (1991) para la estimación del riesgo (5) .
<http://www.papps.org/recomendaciones/expertos.pdf>

Antes de introducir un fármaco hipolipemiante es preciso un periodo previo de medidas higiénico- dietéticas y modificación en el estilo de vida. Las indicaciones para el tratamiento con hipolipemiantes según el PAPPS están descritas en la tabla 2.

Tabla 2: Indicaciones del tratamiento farmacológico de la dislipemia (5) .

	Riesgo cardiovascular (RCV)	Colesterol total (mg /dl)	cLDL (mg /dl)
Paciente con enfermedad cardiovascular		≥ 200	≥130
Paciente con riesgo cardiovascular elevado	≥ 20% ¹	≥ 250	≥ 160*
Paciente DIABÉTICO con riesgo cardiovascular elevado	≥ 30% ¹ 20- 30% ¹	200- 249	≥130
Paciente con riesgo cardiovascular moderado	<20% ¹	Individualizar tratamiento farmacológico ≥ 300	≥ 190 ^{2*}

PAPPS-SEMFYC: Programa de Actividades Preventivas y de promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. cLDL: Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad. ¹Los datos se refieren a riesgo coronario. ²En varones menores de 35 años o mujeres premenopáusicas la cifra de cLDL será > de 220 mg/dl. * Tras 6 meses de medidas higiénico-dietéticas y de modificaciones del estilo de vida.

EFFECTO DE LAS ESTATINAS SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO

El efecto más importante de las estatinas sobre el perfil lipídico es la reducción del cLDL. Este efecto es dosis dependiente, presentando una eficacia similar cuando se administran a dosis equipotentes (tabla 3) (9;10) . Las estatinas poseen una curva dosis-respuesta no lineal (a dosis altas la curva alcanza una meseta), por lo que su efecto no aumenta proporcionalmente con la dosis y duplicando la dosis se obtiene un 6-7% de reducción adicional del cLDL (9) .

Los estudios con estatinas en su mayoría no tienen un cLDL objetivo de control y la estrategia terapéutica se basa en administrar una dosis fija del fármaco que se mantiene hasta el final del estudio.

Simvastatina, atorvastatina y lovastatina son las estatinas con mayor impacto en la disminución del cLDL.

Según el análisis de los ensayos clínicos, la reducción de cLDL para que se obtengan beneficios relevantes debe ser superior al 20% (10) ..

Respecto a la elevación del cHDL y a la disminución de triglicéridos no parecen existir grandes diferencias entre las diferentes estatinas. Aumentan el cHDL entre el 5-9% y reducen los triglicéridos entre 10-15%, pero puede llegar al 30% utilizando dosis de atorvastatina de 40-80 mg/día (10) .

Tabla3: Reducción del cLDL con las diferentes estatinas y dosis diarias (9) .

Dosis (mg)	5	10	20	40	80
Lovastatina		21	29	37	45
Simvastatina	23	27	32	37	42
Pravastatina	15	20	24	29	33
Fluvastatina	10	15	21	27	33
Atorvastatina	31	37	43	49	55

Resultados expresados en %.

EFICACIA EN PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El efecto de las estatinas en la prevención de la enfermedad cardiovascular se ha analizado en multitud de ensayos clínicos. La información aportada en estos ensayos clínicos es fundamental para comprender las indicaciones de las estatinas.

Prevención primaria

Hasta la fecha se han publicado seis grandes ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de las estatinas frente a placebo en la prevención de la aparición de episodios cardiovasculares en pacientes sin enfermedad cardiovascular previa.

WOSCOPS: Se analizó la eficacia de **pravastatina** frente a placebo administrada aleatoriamente en hombres *hipercolesterolémicos* (colesterol total entre 250 y 295 mg/dl) *sin previa historia de infarto de miocardio* (IAM). En el grupo tratado con pravastatina se observó que se reducía el riesgo de padecer un IAM no mortal o de morir por enfermedad coronaria. Sin embargo, no encontraron diferencias en la mortalidad coronaria ni en la mortalidad total ni en ictus (11) .

AFCAPS- Este estudio demostró los beneficios del tratamiento con **lovastatina** frente a placebo en pacientes con valores de *colesterol moderadamente elevados*. Se observaron diferencias significativas a favor de lovastatina en la reducción de la incidencia de eventos coronarios mayores (IM fatal o no, angina inestable y muerte súbita cardíaca), así como en otras variables secundarias del estudio (revascularizaciones). Tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad coronaria ni total (12) .

PROSPER- Analizó la eficacia de pravastatina frente a placebo en pacientes *ancianos (70-82 años) con o sin hipercolesterolemia*. El 56% de estos pacientes pertenecían a prevención primaria ya que el estudio se realizó en una población mixta (ancianos con enfermedad vascular o ancianos con factores de riesgo para desarrollarla). Pravastatina no demostró ser eficaz en reducir los IAM totales o los accidentes cerebrovasculares totales en los pacientes sin enfermedad vascular, aunque si lo hizo en prevención secundaria (13) .

ALLHAT-LLT: Estudió la eficacia del tratamiento con pravastatina comparada con los cuidados habituales en pacientes *hipertensos con al menos un factor de riesgo adicional de enfermedad coronaria e hipercolesterolemia moderada*. El 86 % de esta población era prevención primaria y el tratamiento no redujo la mortalidad total, ni los IAM e ictus (14) . Estos resultados podrían explicarse por que el estudio no fue ciego, y en el grupo control el 17 % de los pacientes estaban tomando estatinas al cuarto año lo que podría limitar el poder para discriminar los beneficios en ambos grupos de tratamiento.

ASCOT: Valoró los efectos de atorvastatina frente a placebo en pacientes *hipertensos con niveles de colesterol ≤ 250 mg/dl y al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular*. Aunque el estudio se diseñó con una duración de 5 años pero a los 3,3 años se interrumpió por haberse detectado una reducción significativa en la variable principal del estudio (IM no fatal y enfermedad coronaria fatal), así como en ictus (15) . Además, atorvastatina tuvo un efecto nulo sobre la mortalidad cardiovascular y total, hecho que puede sorprender teniendo en cuenta el elevado número de factores de riesgo cardiovascular presente en los pacientes incluidos en este estudio. Tampoco demostró su eficacia en los subgrupos de mujeres y pacientes diabéticos (16) .

CARDS: Este estudio demuestra que el tratamiento con 10 mg/día de **atorvastatina** disminuyó la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con *diabetes tipo II, sin enfermedad cardiovascular previa, ni cLDL elevado*. El estudio se suspendió 2 años antes de su finalización al haberse cumplido los objetivos especificados en él. La variable principal evaluada del estudio era mixta y estaba definida por la aparición de infarto de miocardio fatal y no fatal o ictus fatal y no fatal o necesidad de revascularización coronaria o angina inestable o parada cardíaca con reanimación (17) .

Es necesario destacar que en prevención primaria, pravastatina (WOSCOP(11) y PROSPER(13)), lovastatina (AFCAPS(12)) y atorvastatina (ASCOT(15) , CARDS(17)) han demostrado proporcionar beneficio en pacientes que no han padecido una enfermedad cardiovascular. Sin embargo, ninguno de estos fármacos ha demostrado su eficacia en la reducción de la mortalidad global en estos pacientes y sólo un estudio demostró eficacia en la reducción de ictus (ASCOT(15)). Los beneficios de estos fármacos en mujeres y ancianos en prevención primaria están aún por esclarecer.

En prevención primaria, el efecto de las intervenciones farmacológicas está relacionado con el riesgo basal, así cuanto mayor es el riesgo mayor es el beneficio, y en estos casos la decisión de iniciar el tratamiento con estatinas se debe basar en la predicción global del riesgo coronario considerando además otros factores como el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión arterial, la obesidad y el sedentarismo (18) .

No hay que olvidar que las poblaciones incluidas en los ensayos clínicos son diferentes a las de España y otros países con menor incidencia de enfermedad cardiovascular y es probable que al extrapolar los resultados se sobreestimen los beneficios que se obtendrían de la utilización de estatinas (18) .

En pacientes diabéticos, los ensayos clínicos ofrecen resultados diferentes. ALLHAT (14) , PROSPER (13) (en diabéticos mayores de 70 años) y ASCOT (15) no demostraron beneficio. Sin embargo, en el estudio HPS (19) , la simvastatina demostró beneficio en los diabéticos (de los cuales la mitad presentaba enfermedad cardiovascular previa) y en el estudio CARDS (17) la atorvastatina fue eficaz en diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa, y niveles de colesterol normales. Los resultados de estos estudios nos permiten deducir el tratamiento con estatinas reduce de forma significativa la morbimortalidad de pacientes con diabetes que han sufrido ya algún episodio cardiovascular (20) o que su riesgo cardiovascular es elevado. Así parece evidente que la intervención farmacológica en estos pacientes también debe hacerse en base al riesgo cardiovascular y no en base a los niveles de CLDL (21;22) .

Prevención secundaria

En prevención secundaria, los ensayos clínicos han proporcionado gran evidencia de la eficacia de las estatinas en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Estos beneficios se han demostrado en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida previamente a la intervención y con niveles de lípidos que van desde normales hasta hipercolesterolemia (23) (tabla 4).

-4S: Demostró que la administración de **simvastatina** reducía el riesgo de mortalidad por todas las causas, la mortalidad coronaria y la mortalidad cardiovascular total con respecto al grupo placebo en *pacientes afectados por cardiopatía coronaria* (IAM o angina estable previos) y *con niveles plasmáticos medios alto de colesterol* (210-310 mg/dl). Se amplió la duración de este estudio a 8 años, observando que la reducción del riesgo de mortalidad total seguía una tendencia similar con la misma tolerabilidad al tratamiento (24) .

-CARE: Su objetivo fue analizar la eficacia del tratamiento con **pravastatina** para prevenir los eventos cardíacos en pacientes con *enfermedad coronaria y niveles intermedios de colesterol* (CT < 240 mg/dl y cLDL 115-174 mg/dl). La administración de pravastatina consiguió una reducción significativa en la variable principal del estudio, eventos coronarios letales e IAM no fatal, sin embargo, no se observó beneficio en aquellos pacientes cuyos niveles de cLDL fueron inferiores a 125mg/dl. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en las variables de mortalidad total y coronaria (25) .

-LIPID: Este ensayo demostró que el tratamiento con **pravastatina** consiguió reducir tanto la mortalidad coronaria (variable primaria) como la mortalidad total (aunque no era variable primaria) en pacientes con *enfermedad coronaria y amplio rango de niveles de colesterol* (155- 271 mg/dl) *incluyendo valores normales*. En este estudio, las reducciones en la incidencia de ictus (variable secundaria) no fueron estadísticamente significativas (26)

- LIPS: Se analizó la eficacia de **fluvastatina** (80 mg) comparado con placebo, en *pacientes con bloqueo coronario tras intervención coronaria*. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la mortalidad total y a los IAM (27) .

-*PROSPER*: El 44% de los pacientes pertenecían al grupo de *prevención secundaria*. Los resultados del estudio en esta rama demostraron una reducción de la variable principal combinada (IAM e ictus) en los pacientes mayores de 70 años. El efecto protector de **pravastatina** en este estudio está limitado a la patología coronaria sin afectar a la cerebrovascular (ictus). Los autores lo achacan a la escasa duración del estudio y el efecto beneficioso sobre el ictus tardaría más en aparecer que los del infarto, sin embargo, otros estudios (ASCOT) han demostrado este beneficio con tres años de seguimiento (13) .

HPS: recientemente publicado, y hasta la fecha es el ensayo clínico más extenso. Este estudio analizó el tratamiento con **simvastatina** o placebo, en asignación aleatoria, a *pacientes con enfermedad cardiovascular previa o diabéticos, con edad entre 40-80 años y con colesterol total > 135 mg/dl*. Los resultados demostraron la eficacia de la simvastatina en prevención de eventos cardiovasculares (mortalidad total, mortalidad vascular, en los episodios de enfermedad coronaria y de ictus) en coronopatías sin hipercolesterolemia, en arteriopatías de miembros inferiores y en pacientes diabéticos sin cardiopatía (19) . También demostró beneficio para personas con enfermedad cerebral vascular previa, aunque no presenten signos o síntomas de enfermedad coronaria y en subpoblaciones como mujeres, personas mayores de 70 años y sujetos con valores de cLDL inferiores a 116 mg/dl (23) .

Según los datos procedentes de estos estudios, en prevención secundaria, simvastatina (4S (24) , HPS (19) y pravastatina (LIPID (26)) han demostrado un efecto significativo en todos los resultados, incluyendo prevención de ictus, mortalidad cardiovascular y total.

Prescribir una estatina en prevención secundaria disminuye el riesgo de IAM, de ictus y de muerte. Esta utilización está justificada por los resultados de los ensayos clínicos y el beneficio es independiente de la edad de los pacientes, sexo o de la presencia o no de diabetes (23) . Sigue siendo objeto de discusión la utilización de estos fármacos en estos pacientes cuando sus colesterolemias son bajas. Sin embargo, tras las evidencias aportadas por el estudio HPS (19) , algunos autores proponen tratar a todos los pacientes que hayan tenido episodios coronarios independientemente de su colesterolemia (23) .

SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS

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 efectos adversos observados con estatinas en los ensayos clínicos han aparecido con una frecuencia similar a la del placebo y su verdadera incidencia difícilmente se conoce por que estos estudios se hacen en poblaciones seleccionadas.. Los más frecuentes, son moderados y transitorios: molestias gastrointestinales, dolor de cabeza, insomnio y rash. Los efectos adversos más serios pero menos frecuentes incluyen: miotoxicidad y elevación de las transaminasas (3;28).

Miotoxicidad- Los efectos indeseables musculares son comunes a todas las estatinas. Los signos clínicos más frecuentes (1-6%) de toxicidad muscular, comunicados durante los ensayos clínicos, han sido las mialgias, asociadas o no con la elevación de la creatínquinasa (CK) sérica. Se han observado aumentos moderados de esta enzima en el 3-5% de los pacientes que tomaban estatinas y elevaciones de la CK del orden de 10 veces el valor de referencia con una frecuencia de 0,1- 0,5%. En algunos casos, la miopatía puede evolucionar a **rabdomiolisis** que se ha **observado raramente en los ensayos clínicos y su frecuencia ha sido difícil de evaluar**. Se estima entre 0,08-0,5% de los pacientes tratados (3;28;29).

La toxicidad muscular ocurre más frecuentemente cuando las estatinas se utilizan dosis elevadas o por interacciones, en caso de tratamientos combinados con otros fármacos. Existen otras circunstancias que también aumentan el riesgo: edad avanzada, insuficiencia renal o hepática, diabetes mellitus, hipotiroidismo, patología muscular preexistente, abuso de alcohol e intervención quirúrgica reciente (3;4;28).

Cuando el paciente presenta síntomas musculares es necesario determinar la CK y si esta supera 10 veces el límite superior de la normalidad debe suspenderse el tratamiento con el fármaco {Maiques Galán A, Franch Taix M, et al. 2004 34 /id}.

Elevación de las transaminasas hepáticas: Aproximadamente entre el 0,5-2% de los pacientes tratados con estatinas tienen elevaciones significativas en las pruebas de función hepática (más de tres veces el límite superior de la normalidad). Este efecto suele aparecer durante los tres primeros meses de tratamiento, es dosis dependiente y revierte con la reducción de la dosis o al suspender el tratamiento. Este aumento de las transaminasas no representa una hepatotoxicidad o daño hepático crónico pero si requiere vigilancia con análisis periódicos durante el seguimiento del tratamiento. La recomendación para repetir el análisis de sangre estaría entre 1,5 y 3 meses del inicio del tratamiento y posteriormente repetir cada 6, 12 meses y siempre que se aumente la dosis de la estatina (10) .

En pacientes con enfermedad hepática, tal como hepatopatía alcohólica o hepatitis vírica debería sopesarse cuidadosamente el riesgo antes de administrar estatinas.

Efecto carcinogénico: Los efectos a largo plazo del tratamiento con estatinas son desconocidos. El aumento de la incidencia de cáncer relacionado con la reducción pronunciada de los niveles plasmáticos de colesterol, ha sido un tema de preocupación y controversia. Únicamente en dos ensayos clínicos, CARE (25) y PROSPER (13) (en este de forma estadísticamente significativa), se detectaron más casos de cáncer en pacientes tratadas con pravastatina, frente a los tratados con placebo (21) . Este hecho no se ha constatado en los demás estudios realizados con estatinas (30) , por lo que podría tratarse de un efecto del azar (23) . Dado que la media de duración de los ensayos clínicos realizados con estatinas ha sido de 5 años, serían necesarios ensayos clínicos de duración suficiente o estudios epidemiológicos de seguimiento que permitan establecer la seguridad de estos fármacos a largo plazo.

INTERACCIONES

Las interacciones medicamentosas más frecuentemente descritas son de tipo farmacocinético, por modificaciones en la biotransformación de estos fármacos. La vía de metabolización que utilizan no es exactamente la misma. Con la excepción de la pravastatina, que sufre una transformación enzimática en el citosol hepático, todas las demás estatinas se metabolizan por el citocromo P450 microsomal. Lovastatina, simvastatina y atorvastatina utilizan la isoenzima CYP3A4 sin embargo, el metabolismo de la fluvastatina depende de la isoenzima CYP2C9. Estas diferencias pueden condicionar que las potenciales interacciones con otros fármacos no sean iguales para todas las estatinas (3) .

La mayoría de las interacciones farmacológicas con importancia clínica pueden atribuirse al uso concomitante de estatinas metabolizadas por CYP3A4 y de otros fármacos que son inhibidores potentes o sustratos de esta enzima y pueden causar una acumulación de estas estatinas y un aumento de los efectos adversos (miopatía). Se trata principalmente de antibióticos macrólidos, antifúngicos azólicos, ciclosporina, ciertos inhibidores de los canales de calcio (verapamilo y diltiazem), nefazodona, amiodarona, los inhibidores de la proteasa sérica del VIH y el zumo de pomelo. En este sentido interaccionan en menor grado o no interaccionan fluvastatina (metabolizada en el citocromo CYP2C9) y pravastatina (que no se metaboliza en el citocromo P450) (28;29) .

También se han descrito casos de rhabdomiolisis por la administración conjunta de estatinas con anticoagulantes cumarínicos y con digoxina (29) .

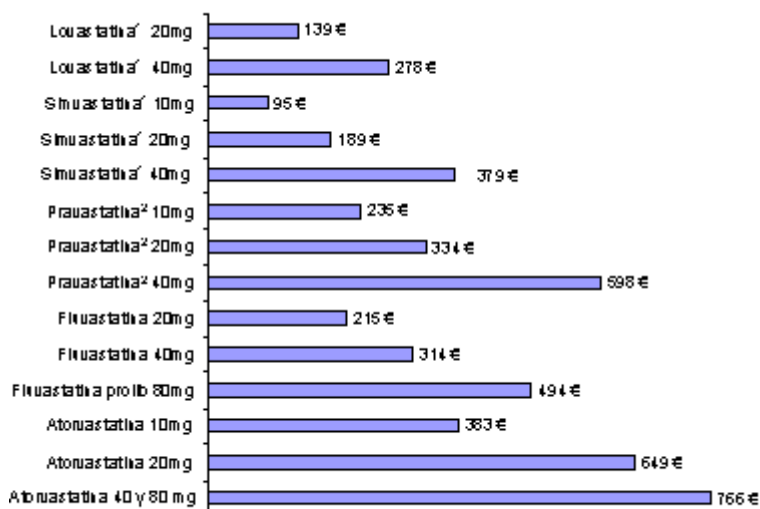
La asociación estatinas y fibratos provoca un aumento del riesgo de miopatía. Debido a la ausencia de ensayos clínicos a largo plazo que analicen los resultados de esta asociación y en caso de requerir este tratamiento, es necesario valorar con cautela el balance riesgo/beneficio de su

utilización, deben emplearse dosis bajas de estatinas y realizar un seguimiento muy estrecho del paciente (10;28) .

COSTE COMPARATIVO DE ESTATINAS

Simvastatina y lovastatina son las de menor coste gracias a la comercialización de genéricos y a la aplicación de los precios de referencia (ver figura).

COSTE/TRATAMIENTO/AÑO DE ESTATINAS



¹ Precios de referencia 2004. ² EFG: Especialidad farmacéutica genérica.

ELECCIÓN DE LAS ESTATINAS

La utilización amplia e inadecuada de estatinas puede tener importantes repercusiones clínicas y económicas para los sistemas sanitarios, por lo que es necesario adecuar su utilización a las indicaciones para las que existe evidencia de beneficio para el paciente. **En prevención secundaria, las estatinas son claramente coste-efectivas y en prevención primaria la eficiencia mejora cuando el tratamiento se dirige a individuos de elevado riesgo.**

La selección entre las diferentes estatinas debe realizarse teniendo en cuenta la obtención de los mejores resultados en eficacia y seguridad al coste más razonable posible.

En la actualidad disponemos de gran variedad de estatinas. **¿Qué ventajas presenta cada una?**

No existen prácticamente ensayos comparativos entre las diferentes estatinas y únicamente podemos basar nuestras recomendaciones en los resultados de los ensayos clínicos realizados frente a placebo.

La **lovastatina** fue la primera en aparecer en el mercado y ha demostrado su eficacia para reducir los eventos cardiovasculares, a un coste razonable.

La **simvastatina** además de haber demostrado beneficio sobre la prevención de eventos cardiovasculares e ictus, han demostrado disminuir la mortalidad tanto cardiovascular como total, con un perfil de seguridad muy aceptable, alta experiencia de uso y una excelente relación coste / beneficio.

La **pravastatina**, también tiene suficiente evidencia de beneficio para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular y, junto con la simvastatina, son las estatinas mejor evaluadas en prevención cardiovascular, aunque es menos potente que ésta para reducir el cLDL a un coste bastante superior. Otra característica que hay que tener en cuenta es que, junto con la **fluvastatina**, son las estatinas con menor potencial de interacciones. Ésta última es la de menor

potencial de reducción de c-LDL, con un coste muy elevado frente a simvastatina y lovastatina a dosis equipotentes.

Atorvastatina es la última estatina comercializada y fue el fármaco que generó más gasto al Sistema Nacional de Salud en el 2003 (31) . Ha demostrado al igual que simvastatina y pravastatina beneficio en prevención de IAM e ictus, sin embargo no demostró su eficacia en las variables de mortalidad cardiovascular y total, que si demostraron estas dos últimas. No obstante, debido a su mayor capacidad para reducir el cLDL, sería de elección en hipercolesterolemias severas de pacientes en los que no podemos conseguir una reducción adecuada de los lípidos con las otras alternativas existentes.

Entre las estatinas se deben seguir considerando de elección las de mayor experiencia de uso y las mejor evaluadas en prevención cardiovascular. Una vez cumplidas las condiciones anteriores, debería tenerse en cuenta el coste. Las dos que aúnan mejor las dos primeras condiciones son simvastatina y pravastatina, que además son las únicas que han demostrado reducir la mortalidad global (en prevención secundaria; ninguna estatina lo ha demostrado en prevención primaria). **Simvastatina tiene una mayor capacidad de disminución del c-LDL y, actualmente, mucho menor coste que pravastatina a dosis equivalentes.** Con evidencias "parciales" de beneficio tenemos a lovastatina (con una gran experiencia de uso y un coste bastante favorable) y atorvastatina (con menor experiencia de uso y coste alto a dosis por encima de 10 mg, pero de utilidad cuando las alternativas anteriores son insuficientes para alcanzar el objetivo de c-LDL en hipercolesterolemias importantes) (32) . En casos concretos en que las interacciones puedan ser causa de problema, podría valorarse el uso de pravastatina o fluvastatina.

Independientemente de la estatina seleccionada, es importante recordar la importancia de iniciar el tratamiento con las dosis mínimas eficaces, para evitar en lo posible la aparición de efectos adversos.

*CarmenPata. Rafael Torres.
Àrea de Salut d'Eivissa i Formentera.*

Febrero 2005