

Estatinas: eficacia, seguridad e individualización del tratamiento

Sumario

1 potencia y dosis de las estatinas 2 eficacia 3 seguridad de estatinas 4 pacientes mayores 5 eficiencia

Introducción

Los últimos consensos anglosajones para el tratamiento de la dislipemia, ACC/AHA¹ y NICE² abandonan la estrategia según objetivos de cLDL y proponen que los pacientes reciban la intensidad de tratamiento con estatinas acorde con su riesgo individual, mientras que el consenso Europeo mantiene su propuesta de unos objetivos concretos de cLDL para cada categoría de riesgo.

La aplicación de las recomendaciones de los países anglosajones puede conducir a lo que se ha llamado una "estatinización" de su población, fundamentalmente porque se ha bajado el umbral de riesgo cardiovascular (RCV) a partir del cual se recomienda terapia farmacológica en prevención primaria⁴. Se ha calculado que con los criterios de la ACC/AHA, en Estados Unidos el 97% de las personas entre 65 y 75 años estarían tratadas con estatinas³. Es importante tener presente que el RCV en España es mucho menor que en países anglosajones y de hecho las recomendaciones de CEIP y SEC⁴ insisten en la utilización de tablas autóctonas para estimar el RCV.

La ACC/AHA para pacientes de alto y muy alto riesgo propone utilizar directamente estatinas de alta intensidad, mientras que la guía europea propone una reducción al 50% del valor basal si no se alcanza el objetivo terapéutico de cLDL < 70 mg/dl, aunque para

alcanzar estas cifras, en la mayoría de los pacientes se requiere utilizar estatinas de «alta intensidad», por lo que, en la práctica clínica no hay tantas diferencias. No obstante, ambos consensos inciden en la necesidad de realizar una evaluación individual del potencial riesgo/beneficio de este tratamiento, mediante una valoración cualitativa del estado del paciente y teniendo en cuenta su conformidad con el tratamiento.

En los últimos años no hay nuevas evidencias procedentes de ensayos clínicos controlados, aunque sí se han realizado meta-análisis reagrupando datos de los ensayos ya realizados.

Las estatinas son medicamentos con efectos adversos de importancia clínica. Su eficacia en la disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular no está totalmente establecida a dosis altas ni en ancianos en prevención primaria ni para algunas estatinas de reciente comercialización. La utilización de estatinas en ancianos debe ser extremadamente prudente, faltan datos que aseguren un beneficio claro y las reacciones adversas son más frecuentes en este grupo de edad.

Las diferencias de costes anuales de cada estatina son grandes y pueden dificultar la adherencia al tratamiento.

- Las estatinas se pueden clasificar, en función de las reducciones de cLDL esperadas, a distintas dosis y a las dosis máximas toleradas, en estatinas de potencia alta (>50%), moderada (30-50%) y baja (<30%).
- No existen evidencias que permitan establecer unas cifras objetivo de colesterol total y cLDL, en prevención primaria ni secundaria, las recomendaciones disponibles son acuerdos de expertos.
- En prevención primaria, la decisión de tratar debe partir de la valoración individualizada del beneficio/riesgo, en base al riesgo cardiovascular estimado a 10 años.
- En prevención secundaria se recomienda tratamiento con estatinas. El uso de la terapia intensiva se recomienda en pacientes con Síndrome Coronario Agudo, que es donde se han identificado mejoras.
- El tratamiento intensivo con estatinas (bien con dosis más altas o con las estatinas más potentes) se asocia a mayor incidencia de diabetes (15-30% comparados con terapia de baja potencia) y miopatía (10% al 19%), lo que puede condicionar el balance beneficio/riesgo en algunos pacientes.
- Las miopatías, sin llegar a ser graves, pueden ser incapacitantes o afectar a la vida cotidiana del paciente, impidiendo en ocasiones el ejercicio físico.
- En ancianos, no es adecuado el tratamiento intensivo con estatinas, ni siquiera en prevención secundaria. En el resto de pacientes se debe individualizar, siendo necesario vigilar la aparición de reacciones adversas y considerar la disminución de la dosis.
- Simvastatina 20 mg o 40 mg es efectiva, segura y eficiente. Cuando se necesite terapia intensiva, atorvastatina a dosis altas, se considera una opción razonable.
- Rosuvastatina no ha demostrado ser mejor que atorvastatina, su balance beneficio riesgo ha sido cuestionado⁵. Pitavastatina carece de datos de eficacia en morbimortalidad cardiovascular.

En la actualidad existen comercializadas siete estatinas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. Su acción principal se debe a la inhibición de la síntesis de colesterol, por blo-

queo de la enzima HMG-CoA reductasa, que conduce a una disminución de LDL y un aumento de HDL. Sin embargo, el efecto esperado más importante de las estatinas es la disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular.

1 Potencia y dosis de estatinas

Todas las estatinas tienen la misma capacidad para reducir la concentración plasmática de c-LDL cuando se emplean a dosis consideradas equipotentes. No obstante, en función de las reducciones de LDL esperadas, a distintas dosis y a las dosis máximas toleradas, se clasifican en estatinas de intensidad alta (>50%), moderada (30-50%) y baja (<30%).

La tabla 1 ilustra la situación de cada estatina según su potencia (% de

descenso de LDL)¹ resaltando en colores la valoración de eficiencia en Sacyl (verde: eficiente; negro: neutra; rojo: no eficiente). Las estatinas presentan una curva dosis respuesta no lineal: a dosis altas el efecto sobre el LDL no se incrementa proporcionalmente con el aumento de dosis. En general, doblar la dosis sólo disminuye el LDL un 6% a costa de un incremento de la toxicidad asociada.

Tabla 1

Terapia de BAJA intensidad	Terapia de MODERADA intensidad	Terapia de ALTA intensidad
Descenso de cLDL < 30%	Descensos de cLDL de 30% a <50%	Descensos de cLDL ≥ 50%
Simvastatina 10 mg	Atorvastatina 10-30 mg	Atorvastatina 40-80 mg
Pravastatina 10-20 mg	Rosuvastatina 5-10 mg	Rosuvastatina 20-40 mg
Lovastatina 20 mg	Simvastatina 20-40 mg	
Pitavastatina 1mg	Pravastatina 40-80 mg	
Fluvastatina 20-40 mg	Lovastatina 40 mg	
	Fluvastatina 80 mg	
	Pitavastatina 2-4 mg	

2 Eficacia

Todas las estatinas disminuyen el c-LDL y, a excepción de pitavastatina, han demostrado en ensayos clínicos frente a placebo⁴ un efecto beneficioso en la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo o con antecedentes de enfermedad cardiovascular (CV).

Los ensayos de comparación directa entre estatinas están realizados en pacientes con antecedentes CV. Las estatinas más potentes, o las dosis altas de estatinas, reducen más los niveles de lípidos pero esto no siempre se traduce en mejores resultados cardiovasculares. La terapia intensiva con dosis altas de estatinas no reduce la mortalidad cardiovascular, ni la mortalidad global en comparación con dosis menores (Ver Tabla 2). Estos datos se vieron confirmados en un meta-análisis⁷ que agrupó los 3 ensayos en pacientes

con cardiopatía isquémica previa (IDEAL, TNT y SEARCH).

El meta-análisis CTT⁸, que incluyó los cinco ensayos principales de la tabla (IDEAL, TNT, SEARCH, PROVE-IT y A to Z), comparó la terapia intensiva con la convencional. Se encontró una reducción del 15% en los infartos no fatales (IC 99%: 6-24; p<0,0001) pero la reducción en la mortalidad cardiovascular no alcanzó significación estadística. En el meta-análisis de Mills⁹ et al únicamente en el subgrupo de pacientes con síndrome coronario agudo la terapia intensiva se asoció con una disminución de la mortalidad.

Por otra parte el ensayo SATURN¹⁰, que comparó Rosuvastatina 40mg vs Atorvastatina 80mg, no encontró diferencias en la reducción de la placa de ateroma este ensayo no valoró el efecto cardiovascular.

Tabla 2

ENSAYO	PACIENTES	ESTATINA DOSIS ALTAS	ESTATINA DOSIS HABITUAL	RESULTADOS: variable compuesta acontecimientos CV mayores (ACVM)
IDEAL JAMA 2005;294(19):2437-45	n=8888 >80 años IAM previo	Atorvastatina 80mg	Simvastatina 20 mg	No diferencia significativa
SAGE Circulation 2007;115(6):700-07	n= 893 65-80 años isquemia miocardio ECG	Atorvastatina 80mg	Pravastatina 20 mg	No diferencia significativa
TNT N Engl J Med 2005;352: 1425-35	n=10001 Enfermedad cardiaca establecida	Atorvastatina 80mg	Atorvastatina 10mg	Menor ACVM con dosis altas RAR=2,2% RRR= 22% (11-31) NNT= 45 (30-92) No diferencias en mortalidad ni mortalidad CV
SEARCH Lancet 2010;376: 1658-69	n=12064 IAM previo	Atorvastatina 80mg	Simvastatina 20 mg	No diferencias significativas
PROVE- IT 2004 (3) N Engl J Med 2004;350:1495-504.	n=4162 síndrome coronario agudo (SCA) reciente	Atorvastatina 80mg	Pravastatina 20 mg	Menor ACVM con dosis altas RAR= 3,9% RRR=16% (5-26) NNT= 19 (11-62) Debido a hospitalización por angina inestable y revascularización No diferencias en mortalidad, IAM y ACV
A to Z JAMA. 2004;292:1307-1316	n=4497 síndrome coronario agudo (SCA) reciente	Simvastatina 40 mg/simvastatina 80mg	Simvastatina 20 mg placebo	No diferencias significativas

La indicación de tratamiento con estatinas en prevención secundaria está bien establecida pero la utilización sistemática de estatinas de mayor potencia o a dosis altas, o fijar unos objetivos de LDL estrictos (cLDL < 70 mg/dl o una reducción \geq 50% del valor inicial), son objeto de debate^{11,12}. No hay estudios que comparen el tratamiento de los pacientes dirigido a un objetivo de c-LDL < 100 mg/dl vs c-LDL < 70 mg/dl. La mayoría de los pacientes de los ensayos clínicos en prevención secundaria, no alcanzó una reducción del c-LDL por debajo de 70 mg/dl. Tampoco existe suficiente evidencia que justifique el uso sistemático de la terapia intensiva en pacientes con enfermedad cardiovascular. Ante esta situación hay propuestas¹² de utilizar dosis moderadas de estatinas en prevención secundaria, y reservar las dosis intensivas para pacientes con síndrome coronario agudo, que es donde se han identificado beneficios. La guía NICE², matiza que, con datos procedentes de ensayos clínicos, no ha sido posible establecer la eficacia relativa (en términos de morbi-mortalidad) entre 20, 40 y 80 mg de atorvastatina. También reconoce la incertidumbre sobre la incidencia de reacciones adversas en la práctica diaria en función de la dosis utilizada y considera necesario valorar el beneficio/riesgo y los costes de diferentes dosis de estatinas. De hecho, recomienda usar dosis menores de 80 mg de atorvastatina cuando hay un alto riesgo de efectos adversos e interacciones con otros fármacos, teniendo en cuenta también la situación de cada paciente.

3 Seguridad de estatinas

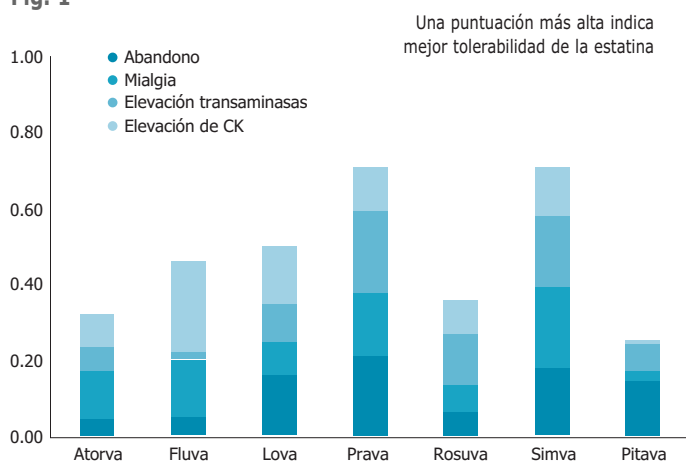
La idea general es que las estatinas son habitualmente seguras y bien toleradas. Sin embargo, el colesterol forma parte de las membranas celulares y participa en la síntesis de muchas sustancias con un papel fundamental en las funciones corporales (enzimas, proteínas, ácidos biliares, vitamina D...) por lo que su reducción no está exenta de riesgos.

Los efectos adversos más frecuentes son dolor de cabeza, alteraciones digestivas, cansancio, erupciones cutáneas y reacciones alérgicas. También se han descrito síntomas de neuropatía periférica, alteraciones cognitivas, disfunción sexual, disminución de la memoria, depresión, psicosis, insuficiencia cardíaca, síndrome parkinsoniano, síndrome de lupus-like, dermatomiositis, otros síndromes autoinmunes y pancreatitis.

Un meta-análisis¹³ realizado para comparar la seguridad de estatinas (135 ensayos clínicos controlados de estatinas vs placebo), concluyó que no se asociaron con mayor riesgo de cáncer pero sí con un mayor riesgo de diabetes y que simvastatina y pravastatina son las mejor toleradas y las más seguras (menor riesgo de mialgia, menor elevación de transaminasas y CPK, y menos abandonos por reacciones adversas). También reflejó que la terapia intensiva con estatinas se asocia con un mayor riesgo de efectos adversos que dosis más bajas.

La incidencia de efectos adversos en muchos casos es mayor cuando los datos proceden de estudios observacionales que de los ensayos clínicos. Por este motivo los datos de eficacia de los ensayos clínicos (en condiciones ideales, controladas y experimentales), en que las reacciones adversas no son las variables principales de estudio, deben complementarse con los datos de efectividad de los estudios observacionales (en condiciones reales de uso). Los estudios observacionales presentan una alta validez externa y son generalizables a toda la población, ya que en ellos se incluye a todo tipo de pacientes con una representación mayor de la población habitualmente tratada con estatinas y se evalúan en la práctica clínica real.

Fig. 1



Naci H 2013¹³

La necesidad de evaluar los riesgos asociados a la utilización de estatinas ha sido puesta en evidencia en el Editorial de BMJ de Julio de 2015

...“En agosto de 2014, un panel de expertos convocado por el BMJ pidió que se facilitaran los datos anonimizados de los pacientes de los ensayos de estatinas para su revisión crítica independiente. En respuesta a una carta del BMJ, Rory Collins y sus colegas de la colaboración Cholesterol Treatment Trialists (CTT) de Oxford confirmaron que, hasta el momento, sus meta-análisis se han limitado a evaluar los datos a nivel de paciente en mortalidad por causa específica, episodios vasculares graves, y cánceres en lugares/tipos específicos. No habían sido analizados los datos sobre otros acontecimientos adversos, en tanto que no eran parte del acuerdo original de la CTT.

...En resumen, aunque se ha compartido y metanalizado una buena cantidad de datos de pacientes entre y por los miembros de la CTT, no han sido accesibles para el análisis de terceros, independientes de los investigadores de la CTT. Concretamente, no han tenido acceso a análisis independientes de los datos sobre acontecimientos adversos; estos, por lo que sabemos, en la actualidad siguen siendo patrimonio exclusivo de cada uno de los investigadores de los ensayos y de las compañías farmacéuticas patrocinadoras.

Sin embargo, no es demasiado tarde. Una llamada de Collins a sus colegas investigadores pidiéndoles que pongan sus datos a disposición de otros investigadores fuera de la CTT podría dar un vuelco a la situación. El proyecto Yale University Open Data Access (YODA) está preparado para facilitar un reanálisis independiente. O bien se podría formar un nuevo grupo de revisión Cochrane para llevarlo a cabo.

Statins for people at low risk Independent review of the trial data is an essential next step. Emma Parish editorial registrar, Theodora Bloom executive editor, Fiona Godlee (BMJ 2015) editor in chief.

Traducción completa del editorial disponible en: <http://elrincondesisifo.es/2015/07/30/bmj-la-guerra-de-la-transparencia-en-el-campo-de-batalla-de-las-estatinas/>

