

Prevención primaria con estatinas en Diabetes, Hipertensión arterial, Mujeres y Ancianos. Dosis, Selección y Seguridad de estatinas.

SUMARIO

1. La diabetes no es un equivalente de riesgo coronario. 2. Prevención primaria en diabetes. 3. Prevención primaria en hipertensión arterial. 4. Prevención primaria en ancianos. 5. Prevención primaria en mujeres. 6. Aspectos prácticos de la farmacología de las estatinas 7. Seguridad de las estatinas. 8. Coste. 9. Bibliografía

PRESENTACIÓN

Se presentan en este número las evidencias relacionadas con el abordaje de la hiperlipemia en situaciones especiales, dada la reciente publicación de varios e importantes ensayos clínicos al respecto. También se abordan algunos aspectos prácticos relacionados con la dosis, selección y seguridad de las estatinas.

Como es habitual en nuestra línea editorial, se traen a primer plano las evidencias disponibles, sin evitar los aspectos polémicos, críticos o abiertos, en la convicción de que es eso lo que el médico actual pide para conseguir una opinión informada. Mas aún, el rigor en el análisis de las evidencias obliga a presentar los datos con la mayor objetividad posible y eso incluye el huir de máximas y de lugares comunes, aún a riesgo de caer en la prolijidad o en el detalle.

Se ha intentado facilitar la lectura organizando la información en varios niveles, en cierto modo independientes: 1) el resumen, en esta misma página; 2) las conclusiones, en letra destacada tras cada apartado; 3) el texto que justifica tales conclusiones; 4) cuadros que resumen ampliamente los ensayos o inciden en aspectos de interés.

En este número, que junto a los dos anteriores completa la amplia revisión dedicada a los hipolipemiantes, se continúa en el ámbito de la prevención primaria. En más de una ocasión se hará notar en el transcurso de la exposición la frecuente confusión de niveles que existe al respecto. A pesar de ello, se ha abierto el espectro a la prevención secundaria para hacernos eco de dos ensayos recientes (HPS y PROVE-IT) cuyo análisis parecía obligado precisamente para dejar claro su lugar y ámbito de aplicación.

RESUMEN

- **No existen evidencias** procedentes de ensayos clínicos que justifiquen el tratamiento con **estatinas en mujeres** para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV)
- **No existen evidencias** procedentes de ensayos clínicos que justifiquen el tratamiento con **estatinas en ancianos** para la prevención primaria de la ECV. Al contrario, los datos indican que la relación beneficio/riesgo puede ser desfavorable a las estatinas en mayores de 70 años.
- **La consideración de la diabetes como 'equivalente de riesgo coronario' no tiene justificación evidencial.** Existen, en cambio, evidencias de que los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (IM) tienen un riesgo entre 2 y 3 veces superior al de los diabéticos de sufrir uno nuevo.
- **Los hipolipemiantes no han demostrado ser eficaces en la prevención de la ECV en diabéticos si éstos no han sufrido ya ECV o no presentan alto RCV.** En diabéticos con ECV previa o con otros FRCV adicionales que en conjunto confieran un alto RCV, las estatinas estarían indicadas con independencia de los niveles de LDL.
- **No se dispone de evidencias** que permitan recomendar el tratamiento con **estatinas** en pacientes **hipertensos con independencia de su RCV global.** Sólo si el hipertenso es de alto riesgo las estatinas han demostrado eficacia en reducir la morbimortalidad CV, aunque con NNT de 50 a 158, sin afectar a la mortalidad.
- **Las dosis** recomendadas de cada estatina en prevención primaria, a la luz de las evidencias, **es la que ha venido utilizándose en los ensayos.** Las dosis altas de estatinas producen sólo ligeros descensos adicionales de LDL.
- **No existen estudios en prevención primaria encaminados a definir los objetivos del tratamiento,** ni estudios comparativos entre diferentes estatinas o dosis en términos de morbimortalidad. **Tampoco pruebas del beneficio** potencial de la **reducción adicional del LDL** más allá del logrado con las dosis de estatinas utilizadas en los ensayos clínicos.
- **Las dosis altas** de estatinas han sido uno de los motivos de la aparición de **casos graves de toxicidad** (rabdomiolisis, daño renal) que ocasionaron la retirada mundial de cerivastatina y los ajustes de rosuvastatina. Entre otros, **pueden incrementar la toxicidad muscular de las estatinas:** fibratos, macrólidos, ciclosporina y verapamilo.
- **La seguridad a largo plazo** de las estatinas, especialmente su posible efecto carcinógeno, **es motivo de controversia.** Aunque los meta-análisis no han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de cáncer, los estudios en los que se basan tienen importantes limitaciones para poder obtener conclusiones definitivas (insuficiente duración, datos no homogéneos, incompletos o ausentes, variables poco sensibles).

1/ La diabetes no es un equivalente de riesgo coronario

El consenso NCEP-ATP III¹ consideró a la diabetes como un 'equivalente de riesgo coronario' y recomendó tratar a los diabéticos de la misma forma que a los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV). Adujeron 4 argumentos para tomar esta decisión: la mayor tasa de casos fatales en los infartos de miocardio (IM) de los diabéticos, el empeoramiento del pronóstico del diabético una vez que ha sufrido un IM, las altas tasas de cardiopatía isquémica (CI) en diabéticos aparecidas en dos ensayos (HOPE y UKPDS) y el hallazgo de incidencias de ECV similares en diabéticos y en personas con antecedentes de IM en 2 estudios (OASIS y Haffner).

Los tres primeros argumentos son retóricos en este contexto. El objetivo del estudio OASIS² no tiene nada que ver con lo que nos ocupa. El argumento más influyente ha sido el estudio de Haffner.

Haffner³ encontró en una pequeña cohorte finlandesa que la incidencia de IM, accidente cerebrovascular (ACV) y muerte CV era similar en los pacientes con antecedentes de IM que en los pacientes diabéticos (sin IM previo). Este estudio adolece de importantes problemas de diseño: la elección de los pacientes se hizo mediante autoselección, el tamaño del grupo con IM previo fue muy pequeño para poder detectar diferencias (69 pacientes) y el grupo de diabéticos incluyó más hipertensos, más obesos y mantuvo un control glucémico deficiente.

Recientemente se han publicado 3 ensayos que desmienten, por diseño y resultados, el estudio de Haffner. (Tabla 1)

		DM previa	%	IM previo	%	RR (IC 95%)	S	
		n		n				
Haffner cohortes (8 años)	Mort. CV	890	15,4	69	15,9	0,83 (0,42-1,66)	NS	
	IAM		20,2		18,8	1,07	NS	
	ACV		10,3		7,2	1,41	NS	
PHS cohortes (5 años)	Mort. total	2317	11,2	5906	12,4	1,10	S	
	Mort. coronaria		3,8		7,5	1,97	S	
ARIC cohortes (9 años)	Mort. CV	1460	7,5	283	12,4	1,82 (1,22-2,72)	S	
	Mort. Coro+IM		9,6		20,8	1,86 (1,35-2,56)	S	
	ACV		6,0		6,0	1,05 (0,61-1,79)	NS	
Evans	transversal	Mort. Total	1155	24,6	1347	32,5	1,33 (1,14-1,55)	S
		IAM		9,8		20,3	2,27 (1,82-2,83)	S
	cohortes (8 años)	Mort. total	3403	35,1	5350	48,8	1,35 (1,25-1,44)	S
		Mort. CV		6,5		20,1	2,93 (2,54-3,41)	S
		IAM		4,2		12,3	3,10 (2,57-3,73)	S

Tabla 1. Estudios comparativos de morbimortalidad en diabetes y en pacientes con antecedentes de ECV. En negrita, el tamaño de cada grupo de estudio. S= significativo estadísticamente; NS=no significativo estadísticamente.

■ El doble estudio de Evans⁴ se realizó con pacientes procedentes de un registro poblacional validado, en un estudio transversal y mediante otro de cohortes, siguiendo a los pacientes desde el inicio del diagnóstico. El riesgo de mortalidad CV o de sufrir un IM fue el triple en los pacientes con antecedentes de IM que en los diabéticos (a la inversa, los diabéticos tuvieron una incidencia un 64% menor)

■ En el contexto del estudio PHS⁵ (91.285 médicos seguidos durante 5 años para evaluar el efecto de la aspirina y los betacarotenos en la prevención de cáncer y de ECV) se investigó el impacto de la presencia de diabetes y/o enfermedad coronaria en la mortalidad coronaria y total. El riesgo de muerte coronaria fue el doble en los portadores de coronariopatía que en los diabéticos. Especialmente curioso en el contexto de este Sacylite es el resultado de que los hipercolesterolémicos con coronariopatía tienen casi 4 veces mayor riesgo de muerte coronaria que los hipercolesterolémicos diabéticos. La mortalidad total fue igual en los diabéticos que en los coronarios, pero los autores no dan cuenta de las causas de este exceso de mortalidad "no cardiovascular" en los diabéticos.

■ En el estudio ARIC⁶, una cohorte de base poblacional de 15.792 personas seguidas durante 9 años de media, el riesgo de muerte cardiovascular y de muerte coronaria más IM fue casi el doble en los pacientes con IM previo que en los diabéticos (sin IM). La incidencia de ACV fue similar.

Conclusión

Los diabéticos tienen mayor riesgo CV que los no diabéticos, pero éste no llega a los niveles de riesgo de los pacientes que ya han sufrido ECV. Por otro lado, hoy todavía se está investigando sobre el efecto real de las estatinas en la prevención primaria de ECV en los diabéticos (ver próximo punto). El etiquetado del diabético como enfermo coronario a efectos de decisiones terapéuticas, tal como hace el NCEP-ATP III es insostenible a la luz de las evidencias actuales.

Cuadro 1. Resumen del Heart Protection Study (HPS) en diabéticos

Corresponde a pág. 3

Ensayo clínico randomizado controlado con placebo, multicéntrico, de 5 años de seguimiento. Su objetivo era evaluar si la disminución de LDL colesterol disminuía la incidencia de enfermedad vascular en individuos de alto riesgo (diabéticos con y sin ECV y pacientes con ECV y no diabéticos), independientemente de las concentraciones iniciales de colesterol.

■ **Pacientes y método:** En esta publicación de detallan los resultados obtenidos en los 5.963 diabéticos y se comparan con los encontrados en los 14.573 no diabéticos con ECV. Los pacientes diabéticos (70% varones, de 40 a 80 años de edad, 51% con ECV, 40% con HTA, 68% fumadores o ex-fumadores, obesidad 28%) fueron asignados aleatoriamente a recibir 40 mg diarios de Simvastatina o placebo. El análisis se realizó por subcategorías y fue por intención de tratar.

■ Resultados:

- En los diabéticos (51% con antecedentes de ECV) se redujo la mortalidad coronaria, en términos absolutos, frente a placebo, un 1,5%. Los acontecimientos coronarios mayores fueron un 3,2% inferiores en el grupo de la simvastatina^b; los ACV un 1,5%^c, las revascularizaciones un 1,7%^d y los acontecimientos vasculares mayores en conjunto un 4,9%^e.
- Entre ambos grupos (ECV y diabetes) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados absolutos y relativos, aunque los efectos tendieron a ser mayores en el grupo de ECV.
- Las diferencias en la aparición de acontecimientos CV (simvastatina v. placebo) se mantuvo en distintos subgrupos analizados, tanto en diabéticos como en no diabéticos. No alcanzaron significación estadística, o estuvieron próximos a no alcanzarla: diabéticos tipo 1, diabéticos obesos, diabéticos con creatinina elevada, mujeres no diabéticas y diabéticos con ECV.
- Los resultados fueron también homogéneos para distintos cortes de valores basales de colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos y apoproteínas.

■ **Conclusiones:** En los pacientes diabéticos con ECV o de alto riesgo, y de ámbito hospitalario que participaron en el estudio, los efectos de la simvastatina fueron similares a los encontrados en pacientes no diabéticos con ECV. Los efectos se mantienen en distintos subgrupos de pacientes y para distintos niveles previos de LDL y de colesterol, incluso si no son altos.

■ Limitaciones:

- Población hospitalaria; puede afectar a la validez interna del estudio
- No se proporcionan datos separados de los diabéticos sin ECV previa (en prevención primaria), excepto para una variable y en el contexto de un análisis de subgrupos.
- No se proporcionan las características basales de los diabéticos asignados a simvastatina y a placebo, incluido el cómo se distribuyeron los tratamientos antihipertensivos e hipoglucemiantes en ambos grupos. Tampoco se conocen respecto a los diabéticos sin ECV.
- No se facilitan datos sobre mortalidad total o cardiovascular en los diabéticos, cuando estos datos sí se ofrecen en el estudio que engloba a todos los participantes (20.536). a RRR 20% (15-38), NNT 67; b RRR 27% (4-34), NNT 31; c RRR 24% (6-39); d RRR 17% (3-30), NNT 59; e RRR 22% (13-30), NNT 20.

2/ Prevención primaria en pacientes con diabetes

Se dispone de **datos específicos** sobre la eficacia de los hipolipemiantes en pacientes **diabéticos** y existen varios estudios en marcha que pronto ofrecerán sus resultados. En la **tabla 2** se detallan, en aras de clarificar el panorama, una relación ordenada de los estudios.

Como puede observarse, predominan los ensayos en población diabética que ya han tenido un episodio cardiovascular o que presentan factores de riesgo adicionales, de modo que **no existe, ni existirá a corto o medio plazo, información referida a diabéticos sin antecedentes de ECV y sin FRCV adicionales.**

En la **tabla 3** se exponen los resultados principales de los estudios realizados en prevención primaria

■ Las estatinas **no han demostrado eficacia en la prevención primaria** de ECV (AFCAPS⁷). Tampoco en los pacientes diabéticos mayores de 70 años y de alto riesgo (PROSPER⁸).

■ En **diabéticos hipertensos y con algún otro factor de riesgo** adicional, los estudios muestran **resultados no concordantes**. Con tamaños de muestra similares, en **ALLHAT⁹ y ASCOT¹⁰** las estatinas no fueron eficaces en los diabéticos sin ECV previa, pero sí en **CARDS^{*}**, según resultados preliminares presentados en el congreso de la ADA de junio de 2004¹¹, de pronta publicación. Pero conviene destacar la novedad conceptual más importante de **ASCOT y CARDS** y es que en ellos se han ensayado estatinas en pacientes de alto riesgo con niveles normales de colesterol o de LDL.

■ El estudio **HPS¹⁴** -en diabéticos- se resume en el cuadro 1. Conviene aclarar varios extremos de este estudio en orden a interpretar y aplicar correctamente sus resultados. En primer lugar, **no puede considerarse un estudio en prevención primaria**, pues su criterio de inclusión fue el padecer ECV (14.573) o diabetes (5.963), la mitad de los cuales también presentaba ECV. Además los pacientes fueron reclutados en **medio hospitalario**, con lo que el estudio está expuesto a uno de los primeros sesgos (afectación potencial de la validez interna) descritos, el de Berkson (pacientes más graves que en población general).

Los autores del HPS proporcionan los resultados bien referidos al total de los pacientes incluidos¹⁵ (20.536) bien a los diabéticos¹⁴ (con y sin ECV previa conjuntamente). **De modo que no es posible conocer exactamente qué ocurre en prevención primaria.** Se facilita un único dato en el contexto de un análisis de subgrupos correspondiente a diabéticos sin ECV, que es el que se refleja en la tabla, pero se trata de un dato aislado de difícil valoración, entre otras razones, por no conocerse las características basales de los grupos en comparación.

■ En los **ensayos con fibratos¹⁶⁻¹⁸** en prevención primaria, tampoco se ha encontrado beneficios, si bien los tamaños muestrales son pequeños. En el ensayo **SENDCAP¹⁸** únicamente aparecieron diferencias estadísticamente significativas a favor de bezafibrato en el etiquetado de los ECG como 'isquemia probable' según código de Minnesota, resultado que se recoge en la tabla.

*Los estudios ASCOT y ALLHAT se resumen en los cuadros 2 y 3. CARDS se resumirá y valorará una vez sea publicado.

	Prevención Primaria	Mixtos Alto RCV	Prevención Secundaria
ESTATINAS	AFCAPS (Sub)	PROSPER* ALLHAT-LLT* ASCOT-LLA* HPS CARDS ^a LDS ^b	4s* CARE* LIPID*
FIBRATOS	Helsinki* SENDCAP DIS	FIELD ^c	VA-HIT*

* Estudio de subgrupo; **a.** Pendiente de publicación completa; **b.** Interrumpido en 2001 sin resultados clínicos^{12,13}; **c.** Resultados previstos para 2006

Tabla 2. Estudios y subestudios realizados en población diabética.

Conclusión

Los diabéticos presentan un mayor riesgo de padecer ECV. Sin embargo, **si no han sufrido ya algún episodio CV o no presentan alto RCV, los hipolipemiantes no han demostrado ser eficaces en la prevención de ECV.**

Los **ensayos clínicos** realizados en diabéticos no permiten deducir que deba tratarse con hipolipemiantes a todo diabético, sino **sólo a aquellos que presenten FRCV adicionales que en conjunto confieran un alto riesgo CV**, sin que los niveles de CT o de LDL tengan un papel relevante en la decisión terapéutica. El uso de tablas específicas para población diabética puede ayudar a valorar el riesgo global de cada paciente.

Esta conclusión coincide en lo básico con las recientes recomendaciones del **American College of Physicians¹⁹** para la prevención primaria en diabéticos: tratar sólo en diabéticos mayores de 55 años y si se acompaña de HTA, tabaquismo, hipertrofia ventricular izquierda o ha existido accidente cerebrovascular o arteriopatía periférica (que, curiosamente, no se consideran como prevención secundaria).

Sin embargo **NCEP-ATP III¹**, al considerar que la diabetes es un equivalente de riesgo coronario, recomienda tratamiento farmacológico en los diabéticos cuando $LDL \geq 130$ mg/dl, igual que a los pacientes con ECV. Y la **ADA²⁰** baja el dintel a 100 mg/dl si el diabético tiene ECV. Es previsible que el próximo **ATP IV** adopte los consejos de Grundy²¹ y directamente sitúe los 100 mg/dl como dintel de inicio en ECV y en diabéticos. Sin embargo, **no parece que los ensayos clínicos**, como se ha visto, **sustenten este tipo de recomendaciones.** (ver también **cuadro 6**)

TABLA 3 ENSAYOS EN DIABÉTICOS EN PREVENCIÓN PRIMARIA (Acontecimientos*)

		n		n	Estatina		Placebo		RAR	OR (IC 95%)	Signif. Estad.
		total	estatina		placebo	n	%	n			
AFCAPS ⁷	lovastatina	155	84	71	4	4,8	6	8,5	3,69	0,56	NS
PROSPER ⁸	pravastatina	623	303	320	70	23,1	59	18,4	-4,66	1,27 (0,40-180)	NS
ALLHAT-LLT ⁹	pravastatina	3638	1855	1783	-	-	-	-	-	0,89 (0,71-1,10)	NS
ASCOT-LLA ¹⁰	atorvastatina	2532	1258	1274	38	3	46	3,6	0,6	0,84 (0,55-1,29)	NS
CARDS ¹¹	atorvastatina	2819	1398	1421	51	3,6	77	5,5	1,9	0,64 (0,45-0,91)	S
HPS ¹⁴	sinvastatina	2912	1455	1457	135	9,3	196	13,5	4,2	0,67 (0,54-0,83)	S
Helsinki ¹⁶	gemfibrozil	135	59	76	2	3,4	8	10,5	7,1	0,32	NS
DIS ¹⁷	clofibrato	757	379	378	33	9,8	34	9,1	-0,7	1,07	NS
SENDCAP ¹⁸	bezafibrato	164	81	83	4	4,9	13	15,6	10,7	0,31	NS

CARDS, HPS, DIS y SENDCAP son ensayos específicos; el resto, datos de subgrupo. Datos recogidos de los ensayos originales.

AFCAPS: IAM + Muerte Súbita + Angor Inestable; PROSPER: Muerte Coronaria + IAM no fatal + ACV; ALLHAT-LLT y ASCOT-LLA: Muerte Coronaria + IAM no fatal; CARDS: Muerte coronaria+IAM+Angor+Resucitación; SENDCAP: isquemia probable en ECG según código de Minnesota; Helsinki y DIS: acontecimientos coronarios; HPS: acontecimientos vasculares mayores, datos correspondiente a los 2912 diabéticos sin ECV

3/ Prevención primaria en hipertensión arterial

Sólo en 1 de los 5 ensayos en prevención primaria, ASCOT-LLA¹⁰, aparecen reducciones estadísticamente significativas en acontecimientos coronarios, cerebrovasculares o cardiovasculares, en los pacientes hipertensos tratados con estatinas, con reducciones absolutas en 3,3 años inferiores al 2% (NNT entre 50 y 158).

ASCOT es uno de los 2 recientes ensayos recientes con estatinas realizados específicamente en población hipertensa de alto riesgo, el otro es ALLHAT-LLT⁹. ASCOT-LLT, tiene la particularidad de incluir hipertensos con niveles de colesterol total < 250 mg/dl. Como puede observarse en los resúmenes que se ofrecen en los cuadros 2 y 3, los resultados de ambos estudios son contradictorios. La explicación más extendida para este hecho es la que minimiza los resultados del ALLHAT (ver "limitaciones"). Pero cabe otra: la eficacia de las estatinas está ligada, más que a los niveles de LDL o CT, al riesgo CV basal del paciente, de forma que aparecen resultados positivos (aunque sea con valores absolutos bajos) cuando el RCV es homogéneamente muy alto (ASCOT, varones de muy alto riesgo) y no cuando el riesgo basal es menor y no homogéneo (ALLHAT, varones y mujeres de riesgo alto)

Cuadro 2. Resumen del Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)¹⁰

Ensayo clínico multicéntrico, controlado con placebo y aleatorizado. Su objetivo era evaluar los beneficios de la reducción del colesterol en la prevención primaria de la enfermedad coronaria (EC) e ictus, en pacientes hipertensos con concentraciones de colesterol total igual o inferior a 250 mg/dl.

Pacientes y método: De un total de 19.342 pacientes hipertensos (de 40-79 años de edad, TA>160/100 -media 179/102- o HTA en tratamiento con mal control²² y con un mínimo de otros tres factores de riesgo cardiovascular -media 3,7-, que habían sido asignados a dos pautas de tratamiento antihipertensivo (ASCOT), 10.305 pacientes (81% varones, edad media de 63 años) fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con atorvastatina 10 mg o con placebo (ASCOT-LLA). El análisis de los datos fue por intención de tratar.

Resultados:

- Se suspendió el estudio prematuramente (3,3 años) por la "reducción altamente significativa" en la variable principal (mortalidad coronaria+IM no fatales y silentes). La reducción en esta variable fue, en términos absolutos, un 1,06%^a en el grupo de atorvastatina. No se proporcionan datos separados de mortalidad coronaria. No hubo reducciones estadísticamente significativas de la mortalidad total ni de la mortalidad cardiovascular. Hubo reducciones estadísticamente significativas de (RAR): acontecimientos coronarios (1,36%)^b, cardiovasculares (2%)^c y ACV (0,63%)^d.
- La reducción de CT y de LDL en el grupo de la atorvastatina respecto al control fue, respectivamente, del 19% y 29%.
- No aparecieron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal en los siguientes subgrupos: menores de 60 años, diabéticos, mujeres, pacientes con antecedentes de ECV, hipertrofia ventricular izquierda o síndrome metabólico ni en personas con la función renal normal.

Conclusiones: En angloescandinavos hipertensos y con 3,7 FRCV adicionales, atorvastatina redujo la incidencia de acontecimientos coronarios, ictus y cardiovasculares en menos del 2% en términos absolutos. La mortalidad cardiovascular y total no se vieron afectadas.

Limitaciones:

- No se proporcionan datos numéricos ni de significación acerca de la aparición de más casos de arritmias, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y de nuevos casos de diabetes en el grupo de la atorvastatina.
- Tampoco se ofrecen datos sobre incidencia de cáncer; sólo se informa, sin números, de que la mortalidad por cáncer fue similar en los dos grupos de estudio.
- Existen dudas sobre la repercusión que la interrupción prematura del ensayo haya podido tener en el análisis de los efectos adversos y en la repercusión de los mismos en los efectos globales del ensayo.
- Los resultados en algunos de los subgrupos no son coherentes con la información procedentes de otros estudios, particularmente la falta de efecto en prevención secundaria.
- No puede excluirse la interacción de los fármacos antihipertensivos en el efecto atribuido a la atorvastatina.²³

^a RRR 36% (17-50), NNT 93; ^b RRR 28% (14-41), NNT 73; ^c RRR 21% (10-31), NNT 50; ^d RRR 27% (4-44), NNT 158.

Conclusión

No se dispone de evidencias que permitan recomendar el tratamiento con estatinas en pacientes hipertensos con independencia de su RCV global. El único estudio en el que las estatinas fueron eficaces se realizó en hipertensos norteamericanos con PA >179/102 o con HTA conocida y no controlada, y con 3 ó más FRCV adicionales.

Por tanto, **en hipertensos sin antecedentes de ECV sin de aplicación las mismas pautas que en población general**, toda vez que la HTA ya confiere un incremento de riesgo en las tablas.

Cuadro 3. Resumen del Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT)⁹

Ensayo Clínico multicéntrico (centros de Atención Primaria de EEUU), aleatorio, no ciego. Su objetivo era determinar si la Pravastatina comparada con asistencia habitual reducía la mortalidad por todas las causas en pacientes hipertensos con hipercolesterolemia moderada y con un factor de riesgo de enfermedad coronaria adicional (prevención primaria = 86%).

Pacientes y método

10.355 pacientes ambulatorios con edad media de 66 años y niveles de LDL entre 120-189 mg/dl sin CI, y entre 100-129 mg/dl con CI, fueron asignados aleatoriamente a recibir Pravastatina 40 mg/día o "asistencia habitual".

La variable principal fue la mortalidad por todas las causas. Variables secundarias: IM no fatal y enfermedad coronaria mortal, ictus (fatal y no fatal), mortalidad causa específica, ICC y cáncer. El análisis de los datos fue por intención de tratar.

Resultados

- El seguimiento medio fue de 4,8 años. Al final del estudio, un 28,5% de los pacientes asignados a asistencia habitual tomaron hipolipemiantes y un 22,6% de los asignados a pravastatina no lo tomaron. La reducción de CT y de LDL en el grupo de la pravastatina respecto al control fue, respectivamente, del 9,6% y 16%.
- No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad total, coronaria, por ictus o por otras enfermedades cardiovasculares (RAR < 0,20% y RRR < 1%). Tampoco hubo diferencias significativas en morbilidad coronaria, por ictus o por ICC (RAR < 0,8% y RRR < 10%).
- La mortalidad no cardiovascular y la aparición de cáncer fue similar en ambos grupos.

Conclusiones

La pravastatina no reduce ni la mortalidad por todas las causas ni la enfermedad coronaria ni el ictus de forma significativa cuando se compara con asistencia habitual en pacientes hipertensos con niveles de LDL moderados.

Limitaciones

- Estudio no ciego
- Cruzamiento entre ambos grupos
- La falta de efecto podría deberse a no haber logrado suficiente diferencia en las reducciones de los niveles de colesterol y de LDL entre ambos grupos, comparado con lo conseguido en otros ensayos clínicos con estatinas. No obstante cuando se excluye a las mujeres, la reducción encontrada, aunque modesta, RRR 16% (0-29), se acerca a la significación estadística.

Tabla 4. Ensayos en hipertensos en prevención primaria (Acontecimientos *)

	n	Estatina		Placebo		n	%	RAR	OR (IC 95%)	Significación Estadística
		n estatinas	n placebo	n	%					
AFCAPS	1448	719	729	38	5,3	62	8,5	3,22	-	NS
PROSPER	3592	1799	1793	246	13,7	283	15,8	2,11	0,84 (0,71-1,00)	NS
ALLHAT	10355	5170	5185	380	7,4	421	8,1	0,77	0,91 (0,79-1,04)	NS
ASCOT	10305	5168	5137	100	1,93	154	3,00	1,06	0,64 (0,50-0,83)	S

*Ver en tabla 3 (WOSCOPI, no proporciona datos)

4/ Prevención primaria en ancianos

Cuadro 4. Resumen del ensayo Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER)⁸

Se trata de un ensayo clínico randomizado doble ciego, multicéntrico de 3.2 años de duración. Su objetivo fue estudiar si el tratamiento con pravastatina 40 mg/día reduce el riesgo de acontecimientos cardiovasculares frente a placebo. Otros objetivos fueron: explorar la función cognitiva, los accidentes isquémicos transitorios y la discapacidad.

Pacientes y método

Se incluyeron 5804 pacientes (2804 hombres y 3000 mujeres) entre 70 y 82 años que tuvieran enfermedad cardiovascular (prevención secundaria 44%) o que presentaran alto riesgo de padecerla (pacientes con hipertensión arterial -62%, diabetes -11% o fumadores -27%). Tenían que presentar un nivel de colesterol total entre 154 y 346 mg/dl y un nivel de triglicéridos menor de 545 mg/dl. Se excluyeron los pacientes con una función cognitiva pobre. El análisis se hizo por intención de tratar.

Resultados:

- Como puede verse en la figura, la pravastatina obtuvo diferentes resultados en prevención primaria que en secundaria. En la variable principal (mortalidad coronaria o IM no fatal o ACV) la reducción absoluta en prevención primaria fue del 0.68% (RRR 6%), sin significación estadística, y en secundaria del 4,3% (RRR 20%), significativa. En el conjunto de la población de estudio, la RAR fue del 2,1% (RRR 15% IC95% 3-26; NNT 47)
- La mortalidad coronaria fue menor en el grupo de la pravastatina (RAR 0.9%, RRR 24% IC95% 1-42). Sin embargo, la mortalidad por ACV, por cáncer y no cardiovascular fue superior en el grupo asignado a pravastatina, aunque sin significación estadística.
- No se encontraron diferencias en la incidencia de ACV, TIA, revascularización ni en hospitalización por insuficiencia cardíaca. El empeoramiento cognitivo fue similar en ambos grupos.
- En el análisis de subgrupos, y en la variable principal, no aparecieron diferencias estadísticamente significativas en: mujeres, fumadores, hipertensos ni diabéticos. Tampoco aparecieron cuando el nivel inicial de LDL fue menor de 158 mg/dl ni cuando el HDL fue mayor de 43 mg/dl.
- En los pacientes tratados con pravastatina se diagnosticó un 25% más de nuevos cánceres (RR=1.25%; IC 95%=1.04-1.51). En la discusión, los autores presentan un meta-análisis sobre la incidencia de cáncer, en el que no se apreciaron diferencias en la misma en los grupos de pravastatina y otras estatinas respecto a placebo.
- El resto de efectos adversos comunicados (rabdomiolisis, mialgias e incrementos de CPK y transaminas) fue similar en ambos grupos.

Conclusiones:

El estudio PROSPER muestra que en pacientes mayores de 70 años sin ECV previa la pravastatina no produce beneficios.

En ancianos varones con antecedentes de ECV y LDL superior a 160 mg/dl, la pravastatina reduce la morbimortalidad coronaria, pero no afecta a la cerebrovascular.

La aparición de un mayor número de cánceres en el grupo de pravastatina en los 3 años que duró el estudio, a pesar de ser neutralizado en un meta-análisis, es un elemento a tener en cuenta en la valoración del beneficio/riesgo de las estatinas en los pacientes mayores de 70 años.

PROSPER

Se dispone de un ensayo dirigido específicamente a valorar el efecto de las estatinas en personas mayores de 70 años, el PROSPER⁸ (6.804 personas de 70 a 82 años). En este estudio, como en otros, se proporcionan de forma conjunta los resultados de los pacientes con y sin ECV previa. Pero también se ofrecen datos parciales en un gráfico que se reproduce en la figura. En él puede observarse cómo en un mismo ensayo, y con similares tamaños de muestra, **las estatinas en prevención secundaria reducen significativamente los acontecimientos cardiovasculares (RAR en torno al 4%)**, mientras que **no lo hacen en prevención primaria** a pesar de ser ancianos de alto riesgo (RAR en torno a 0,7% sin significación estadística). Un resumen del estudio se ofrece en el cuadro 4.

El resto de los ensayos en prevención primaria, salvo ALLHAT, no proporcionan datos referidos a mayores de 65 años: WOSCOP porque no incluyó ninguno, AFCAPS porque da los resultados en relación a la mediana (varones > 57 y mujeres >62 años) -aunque no encuentran diferencias estadísticamente significativas- y ASCOT porque hace el corte en los 60 años (encuentra RAR del 1,2%, estadísticamente significativa). En ALLHAT no aparecen diferencias en los >65 años en mortalidad total ni en acontecimientos coronarios.

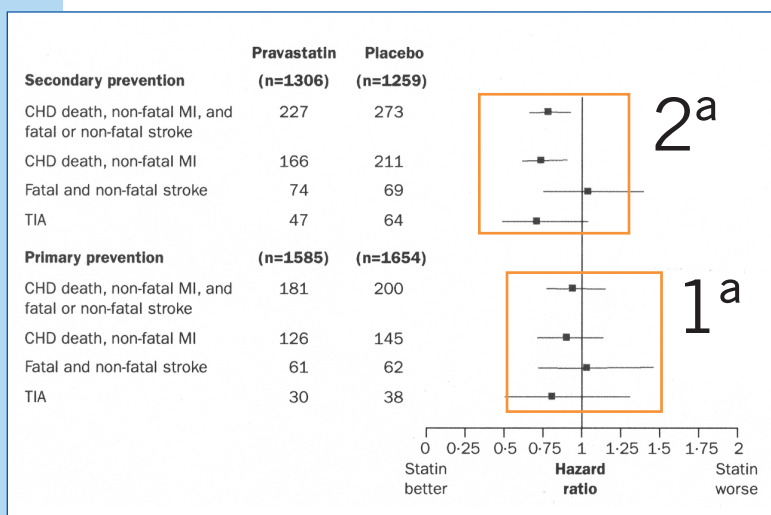


Figura. Resultados del estudio PROSPER en prevención primaria y en prevención secundaria.

Conclusión

No existen bases evidenciales para recomendar la utilización de estatinas en personas mayores de 65-70 años para la prevención primaria de ECV.

Adicionalmente, **el mayor número de cánceres** aparecidos en el estudio PROSPER -**estudio específico** en población mayor de 70 años- **así como los diferentes resultados obtenidos** en prevención **primaria** y en prevención **secundaria**, **parece desaconsejar el uso de estatinas en ancianos sin ECV previa.**

En varones mayores de 70 años con ECV y LDL superiores a 160 mg/dl habrá de valorarse la relación beneficio/riesgo.

5/ Prevención primaria en mujeres

Con excepción de 2 de los más recientes estudios (PROSPER y ALLHAT) los ensayos con hipolipemiantes, tanto en prevención primaria como en secundaria, han incluido preferentemente varones (del 75 al 100% de los individuos).

Las estatinas no han demostrado ser eficaces en la prevención primaria de ECV en mujeres. Las reducciones absolutas de episodios coronarios, sin significación estadística, han sido menores del 0,5%, excepto en AFCAPS, en donde la reducción absoluta fue del 1,19% y la relativa del 48%, sin significación estadística. No obstante todo, este dato ha servido para que los autores de este estudio dieran por demostrado que "la lovastatina reduce el riesgo de primer acontecimiento agudo coronario mayor en varones y en mujeres". Los autores piensan que su estudio "extiende el beneficio a segmentos de población general de bajo riesgo" al "incluir, [entre otros], por primera vez en un ensayo en prevención primaria (...) un sustancial número de mujeres, 997"

A esta interpretación de los datos del AFCAPS se suele unir la exposición de los resultados obtenidos en subgrupos de mujeres en ensayos en prevención secundaria, donde se han descrito reducciones del riesgo de acontecimiento coronarios o vasculares inferiores (HPS¹⁶, RAR 3,3%), similares (4S²⁴, RAR 7,2%) o superiores (CARE²⁵ RAR 11,1%) a los varones. En LIPID²⁶ no se observó beneficio en la mortalidad coronaria, el único dato que se proporciona (RAR 2% no significativa estadísticamente).

Conclusión

No existen pruebas procedentes de ensayos clínicos que apoyen la utilización de **estatinas en la prevención primaria de la ECV en mujeres.**

Como se recogió en Sacylíte 2004, nº 1, la mujer presenta un riesgo de morir por ECV notablemente inferior al varón y el **riesgo basal** es una precondition para la eficacia de las estatinas.

TABLA 5 RESULTADOS DE LOS ENSAYOS EN PREVENCIÓN PRIMARIA EN MUJERES Acontecimientos*

	% mujeres	n	n estatina	n placebo	Estatina		Placebo		RAR	OR (IC 95%)	Signif. Estad.
					n	%	n	%			
AFCAPS ⁷	15	997	492	498	7	1,4	13	2,6	1.19	0.53	NS
PROSPER ⁸	52	3000	1495	1505	186	12,4	194	12,9	0,45	0,96	NS
ALLHAT-LLT ⁹	49	5051	2511	2540	-	-	-	-	-	1,02 (0,81-1,28)	NS
ASCOT-LLA ¹⁰	19	1942	979	963	19	1,9	17	1,8	-0,18	1,10 (0,57-2,12)	NS

*AFCAPS: IAM + Muerte Súbita + Angor Inestable; PROSPER: Muerte Coronaria + IAM no fatal + ACV; ALLHAT-LLT y ASCOT-LLA: Muerte Coronaria + IAM no fatal. Los resultados del PROSPER incluyen conjuntamente prevención primaria y secundaria. Datos recogidos de los ensayos originales.

6/ Aspectos prácticos de la farmacología de las estatinas

Mecanismo de acción: ¿lípidos o endotelio?

Las estatinas forman un grupo de hipolipemiantes cuya acción principal se debe a la inhibición de la síntesis de colesterol que conduce a una disminución de LDL y un aumento de HDL. Estos cambios en el perfil lipídico tardan de cuatro a seis semanas en detectarse, sin embargo en los ensayos clínicos algunos de los beneficios del tratamiento aparecían demasiado pronto para ser consecuencia sólo del cambio lipídico. Las estatinas podrían tener un efecto directo sobre el endotelio, cuya función se ve alterada en el infarto, ACV o la diabetes y éste contribuiría a los efectos de las estatinas sobre la morbimortalidad cardiovascular²⁷.

La posibilidad de que el efecto cardiovascular de las estatinas se deba más a efectos endoteliales que a la reducción del colesterol, así como que recientes ensayos con estatinas hayan sido realizados en pacientes con colesterol normal^{10, 15} se añade al actual debate acerca de la validez y utilidad del LDL como criterio para el inicio del tratamiento o para fijar los objetivos de control.²⁸

Potencia, dosis óptima y su relación con la eficacia y con los efectos adversos²⁹

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. La mayoría del efecto sobre la disminución lipídica pueden obtenerse con dosis bajas. En general, doblar la dosis sólo disminuye el LDL un 6%.

Las dosis utilizadas en los ensayos, tanto en prevención primaria como secundaria y las dosis equipotentes en relación al descenso de LDL de las diferentes estatinas se recogen en la tabla 6.

Estas son las dosis recomendables en prevención primaria. En el cuadro 6 se ofrecen algunas de las razones que avalan esta reco-

mendación. Por otro lado, no existe ninguna prueba de que reducciones adicionales de LDL logradas mediante la asociación de otros fármacos mejore la morbimortalidad (ver **Sacilyme de Ezetimibe**). Respecto a la disminución de triglicéridos y la elevación del HDL no parecen existir grandes diferencias entre las distintas estatinas. En algunos estudios, atorvastatina fue más efectiva en disminuir los TG que simvastatina y por otra parte, simvastatina fue más efectiva en el aumento de HDL.

Interacciones con alimentos y fármacos²⁹

La absorción de las estatinas no se ve afectada significativamente por los alimentos; solo la lovastatina se absorbe mejor si se toma con alimentos.

Las diferencias en sus propiedades farmacocinéticas, no parecen tener gran relevancia clínica, salvo su metabolismo, que condiciona las potenciales interacciones con otros fármacos.

Todas, excepto pravastatina, se metabolizan a través del citocromo P 450: fluvastatina por el CYP 2C9 y el resto (lovastatina, simvastatina, atorvastatina) por el CYP 450 3 A4. Pueden aumentar la concentración plasmática de estatinas y la posibilidad de efectos adversos (ej. mialgias, miopatía) los inhibidores del CYP 450 3A4: macrólidos, ciclosporina, antifúngicos, inhibidores de la proteasa, verapamilo, nefazodona y el zumo de pomelo. E igualmente los inhibidores del CYP 2C9: amiodarona, antifúngicos azólicos, trimetropin/sulfametoxazol, zafirlucast, fluvoxamina, metronidazol y cimetidina.

Pueden disminuir la eficacia de las estatinas los inductores del CYP 450: rifampicina, carbamacepina y barbitúricos.

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina
Dosis	10 mg	80 mg	40 mg **	40 mg	20 mg ***
Reducción LDL *	34-38 %	36-40 %	30-35 %	26-34 %	24-40 %

Tabla 6. Dosis de estatinas utilizadas en ensayos clínicos y equivalentes en la reducción de LDL.

* Los % de reducción de LDL correspondiente a cada dosis de estatina han sido los obtenidos en los múltiples ensayos que han medido esta variable intermedia, tal como se recoge en la revisión de Kelley²⁹.

** Lovastatina se utilizó en los ensayos de morbimortalidad en dosis inicial de 20 mg y se subió a 40 mg cuando el LDL era superior a 110 mg/dl. La reducción de LDL asociada a la dosis de 20 mg oscila entre el 21 y 29%.

*** Simvastatina fue utilizada en el 4S en dosis de 10 a 40 mg para lograr LDL entre 115 y 200 mg/dl. En HPS se utilizó la dosis única de 40 mg. La reducción de LDL asociada a la dosis de 40 mg es: 34-43%.

Cuadro 6. Dosis y objetivos de tratamiento. El estudio PROVE-IT.³¹

La recomendación de utilizar **estatinas a las dosis estándar** utilizada en los ensayos (**tabla 6**) se basa en los siguientes argumentos:

- Los ensayos con estatinas, en general, han utilizado una **dosis fija del hipolipemiente a lo largo de todo el estudio**, y sin plantearse en sentido estricto objetivos de tratamiento, a diferencia de otras intervenciones sobre factores de riesgo.

- Han debido retirarse del mercado varias estatinas por la aparición de toxicidad grave, en parte ligada a la utilización de dosis altas de las mismas. (Cuadro 7)

- No está claro cuáles deben ser los **objetivos del tratamiento** hipolipemiente ni qué parámetros deben utilizarse. Actualmente existe un debate abierto sobre si han de lograrse ciertos niveles de LDL o si lo importante es el % de reducción respecto a la situación de partida^{21, 30}, o incluso, si ha de prescindirse del LDL como marcador de control²⁸. Lo cierto es que, a diferencia de la HTA, por ejemplo, **no existen datos basados en ensayos de morbilidad para responder a estas cuestiones.**

- Sólo existe un ensayo reciente que se ha planteado comparar los efectos diferenciales sobre la morbilidad del tratamiento hipolipemiente intensivo frente al estándar, utilizando dos fármacos distintos, PROVE-IT³¹.

Este ensayo, aleatorizado y doble ciego y de 2 años de duración, se realizó en 4.162 pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo reciente y con un colesterol total < 240 mg/dl. La mediana basal de LDL fue de 106 mg/dl.

Se comparó un tratamiento estándar de 40 mg de pravastatina con atorvastatina a 8 veces la dosis equipotente (80 mg). Se consiguieron valores medios de LDL de 95 y 62 mg/dl respectivamente.

No se detectaron diferencias en los grupos de estudio en la mortalidad total ni en la coronaria ni en la incidencia de infarto de miocardio o de ictus.

Aparecieron diferencias estadísticamente significativas en la revascularización y en la incidencia de angor inestable hospitalizado. Y también cuando se unen todas estas variables en una variable conjunta principal (RRR 16% IC95%:5-26; RAR 3.9%).

En esta variable principal conjunta no se apreciaron diferencias, entre otros casos, si el LDL basal era <125 mg/dl ni si el antecedente coronario era IM con elevación de ST.

La interrupción del tratamiento alcanzó el 30% en ambos grupos; la interrupción por mialgias o incremento de CPK, el 3%. No se detectaron casos de rhabdomiolisis. El aumento de GPT (x3 veces) fue tres veces superior en el grupo de atorvastatina (3,3% versus 1,1%).

Comentario

- PROVE-IT es un estudio realizado en **pos-síndrome coronario**, en el que dosis de atorvastatina **8 veces superiores** a la estándar ha conseguido sólo **beneficios parciales** respecto a una dosis estándar de pravastatina.
- Exceptuando la afectación hepática, **no han aparecido diferencias de toxicidad**, pero experiencias previas aconsejan **prudencia** en la administración de dosis altas de estatinas.
- **En ningún caso este estudio puede servir para recomendar dosis altas de estatinas en la prevención primaria de la ECV.**
- De este estudio **tampoco puede desprenderse** que en **todo paciente** con antecedentes de ECV haya que disminuir el LDL **debajo de 70 mg/dl**. Los pacientes que forman parte del estudio parten de un colesterol basal inferior a 240 mg/dl y mediana de LDL de 106 mg/dl.
- Actualmente está marcha un estudio a 5 años que compara diferentes dosis de atorvastatina (10 y 80 mg). "Hasta que esos ensayos se completan, se requiere prudencia para establecer un objetivo inferior a 70 mg/dl en pacientes de alto riesgo"²¹.

7/ Seguridad de las estatinas

En general las estatinas son bien toleradas si se utilizan a las dosis recomendadas (ver **tabla 6** y **cuadro 7**). Los efectos adversos más frecuentes son generalmente moderados y transitorios: molestias gastrointestinales, dolor de cabeza, insomnio y rash. Los **efectos adversos más serios pero menos frecuentes** incluyen: elevación de las transaminasas (> 3 veces el valor normal) y elevación de la CPK (más de 1000 U/l) con o sin síntomas musculares.

Miototoxicidad: Mialgias y Rhabdomiolisis³²

Los efectos adversos musculares de las estatinas se conocen desde hace tiempo y son **comunes a todas las estatinas**, así como a otros hipocolesterolemiantes, sobre todo fibratos. Los signos clínicos de miopatía son mialgias y debilidad muscular, asociados o no a elevación de la actividad de la creatinina quinasa sérica (CPK).

Las **mialgias** no graves han sido comunicadas durante los ensayos clínicos con una frecuencia de 1 a 6 %. En el 3 al 5% de los pacientes que toman estatinas se observan elevaciones moderadas de CPK. Son generalmente transitorias, incluso en caso de seguir tomando la estatina. Elevaciones de la CPK del orden de 10 veces el valor de referencia aparecen con una frecuencia del 0,1 al 0,5 %.

En algunos casos, la miopatía ligada a una estatina evoluciona a una destrucción masiva de las células musculares. Se habla entonces de **rhabdomiolisis**, que puede ocasionar cuadros mortales, insuficiencia renal aguda y cuadros cardíacos. La frecuencia de rhabdomiolisis es difícil de evaluar. Se estima entre 0,08 y el 0,5% de los pacientes tratados.

Factores de riesgo de miopatía

Las estatinas en **combinación con fibratos** pueden causar miopatía, existiendo más riesgo en ancianos y en personas con insuficiencia renal (caso de cerivastatina y gemfibrocilo).

El **riesgo muscular** inducido por estatinas está **ligado a la dosis**, y **aumenta en las siguientes circunstancias**: Insuficiencia renal o insuficiencia hepática por acumulación; Interacciones que puedan aumentar las concentraciones; Patología muscular preexistente e hipotiroidismo; Edad avanzada; Bajo peso corporal; Abuso del alcohol; Intervención quirúrgica reciente; Varios años de tratamiento a dosis moderada.

Actitud clínica ante la miopatía

En caso de **síntomas** musculares debe realizarse una **determinación de la CPK**. Debe **retirarse la estatina** si los síntomas musculares son importantes y/o con una actividad de la CPK mayor de cinco veces el límite superior del valor normal.

No se recomienda una determinación de la CPK inicialmente excepto para pacientes con factores de riesgo.

Se recomienda **interrumpir temporalmente el tratamiento con estatinas en caso de** factores predisponentes agudos: infección aguda severa, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, traumatismos, problemas metabólicos, epilepsia no controlada.

Cuadro 7. El caso de la cerivastatina y la rosuvastatina

En Julio de 2001 la FDA contabilizó 31 muertes asociadas a cerivastatina. En agosto de 2001 se retiró la cerivastatina del mercado en todo el mundo debido al riesgo de rhabdomiolisis. Aunque este episodio puede ser el resultado de la combinación de diversos factores científicos, reguladores y mediáticos, parece que la dosis recomendada de cerivastatina era proporcionalmente más alta que la de otras estatinas, lo que aumentaba la eficacia sobre la disminución de las cifras de colesterol, pero también el riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, miopatía y rhabdomiolisis.

Posteriormente, en agosto de 2003, la FDA aprobó la comercialización de rosuvastatina, solicitada por Astra Zéneca en 2001, aunque posteriormente se atrasó cuando la compañía detuvo el ensayo clínico en el que se había detectado casos de daño renal y miopatía en pacientes que estaban tomando 80 mg diarios. Finalmente, la dosis se estableció entre 5 y 10 mg con un máximo de 40 mg. Menos de un año después de su aprobación en EEUU, una carta publicada por el grupo Investigador "Citizen Research" en Lancet llamaba la atención sobre la notificación de 11 casos de rhabdomiolisis y 12 de daño renal en el escaso tiempo en que el fármaco estaba comercializado y solicitaba su retirada del mercado³⁵. El laboratorio comercializador atribuye estos efectos adversos a una mala utilización del fármaco con dosis demasiado altas.

Hepatotoxicidad

Todas las estatinas pueden producir aumento de las transaminasas hepáticas. Ocurre en aproximadamente el 1 % de los pacientes y el riesgo se incrementa con el incremento de la dosis²⁹. La elevación de las transaminasas es reversible con la discontinuación o reducción de la dosis y es pobremente predictiva de hepatotoxicidad.

Seguridad a largo plazo

Los datos sobre la seguridad a largo plazo de las estatinas, especialmente sobre su posible efecto carcinogénico, son aún motivo de controversia. Existen estudios experimentales en los que se demostró que las estatinas aumentaban la incidencia de algunos cánceres en ratones. Otros sugieren que las estatinas tienen un efecto inhibitorio sobre la proliferación de células cancerígenas. Así mismo, se han publicado una serie de estudios epidemiológicos en los que los niveles bajos de colesterol se asociaban con un incremento de incidencia de cáncer gastrointestinal. Posteriormente dos estudios caso-control no hallaron una clara asociación entre el uso de estatinas y la incidencia de cáncer en localizaciones específicas.

Por su parte, los resultados procedentes de ensayos clínicos se comunican de modo muy dispar e incluso incompletos, tanto en lo que se refiere a localizaciones específicas como a datos globales de mortalidad o de incidencia.

Los meta-análisis^{27, 33, 8} no encontraron diferencias significativas en la incidencia de cáncer (diferenciando en fatal o no fatal o con me-

lanoma o sin melanoma). Sin embargo existen importantes limitaciones³⁴ intrínsecas en los ensayos originales que impiden que se pueda llegar a conclusiones definitivas. Tres fundamentales son:

- Es poco probable que la exposición a estatinas aumente la incidencia de cualquier tipo de cáncer. Con mayor probabilidad serán algunos tipos de específicos los que puedan ser afectados. Por tanto la variable final de "todos los cánceres" es muy poco sensible, pues puede no detectar efecto en alguna localización concreta.
- La media de duración de los ensayos incluidos en el meta-análisis ha sido de 5 años. El cáncer aparece después de largos periodos de latencia tras la exposición al fármaco y no se dispone de ensayos clínicos de duración suficiente que permitan excluir el efecto carcinógeno de las estatinas.
- Como se ha dicho, existen datos incompletos, e incluso ausencia de ellos, en algunos importantes ensayos.

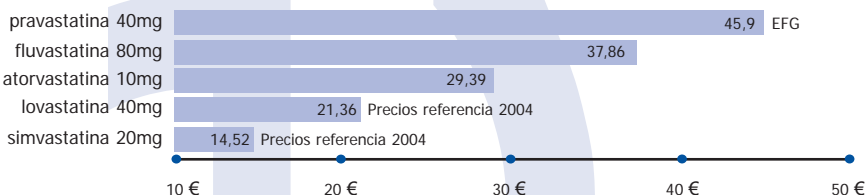
Por tanto, serán necesarios estudios epidemiológicos de seguimiento a largo plazo que puedan ayudar a resolver las dudas sobre la seguridad de estos fármacos.

Mientras tanto, en el contexto de la prevención primaria, dado que se trata de una intervención población sana y dado el gran número potencial de pacientes en tratamiento, deberá valorarse el balance beneficio/riesgo y utilizar las estatinas en los casos claramente favorables.

AGRADECIMIENTOS

Se agradecen las aportaciones a los Sacylites 2004, números 1-3 a: Alejandro Merino Senovilla, Ruperto Sanz Cantalapedra y Javier Mediavilla Bravo

8/ Coste tratamiento/mes de estatinas



Fte de datos: Nomenclator Digitalis INGESA. Junio 2004. Precios de Referencia 2004

Bibliografía

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97. Informe completo en: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/
- Malmberg K, Yusuf S, Phil D, Gerstein H, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of Diabetes on Long-Term Prognosis in Patients With Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction. Circulation 2000; 102: 1014-19
- Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med 1998; 339: 229-34.
- Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. BMJ 2003; 324: 939-13
- Lotufo PA, Gaziano M, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John, Moreno-John Gina, Buring JE, Manson JE. Diabetes and All-Cause and Coronary Heart Disease Mortality Among US Male Physicians. Arch Intern Med 2001; 161: 242-47.
- Lee Ch.D, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular Events in Diabetic and Nondiabetic Adults With or Without History of Myocardial Infarction. Circulation 2004; 109: 855-60.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. JAMA 1998; 279: 1615-22.
- Shepherd J, Baluw G, Murphy MB, Bollen E, Buckley BM, Cobbe S, Ford J, Gaw A, Hyland M, Jukema W, Kamper A, Macfarlane P, Meinder A, Norrie J, Packard C, Perry I, Stott D, Sweeney B, Twomey C, Westendorp R. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease. Lancet 2002; 360: 1623-629
- Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin vs Usual Care. JAMA 2002; 288: 2998-3007.
- Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Bevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen S, Kristinsson A, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J. 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: 1149-58
- Colhoun H, Betteridge J, Durrington P, Hitman G, Neil A, Livingstone S, Thomason M, Mackness M, Menys V, Fuller J on behalf of the CARDS Investigators. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study. Communication to 64th Annual Scientific Sessions American Diabetes Association. Orlando, Florida, June 4-8, 2004.
- Holman R. The Lipids in Diabetes Study. Diabetes 1999; 48: A362
- Neil A, Wheeler F, Cull C, Manley S, Keenan J, Holman R. Combination statin and fibrinolytic therapy in type 2 diabetes: results from the lipids in diabetes study. Diabetes 2003; 52: A74
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. Lancet 2003; 361: 2005-16
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22
- Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Heikki Frick M. Coronary Heart Disease Incidence in NIDDM Patients in The Helsinki Heart Study. Diabetes Care 1992; 15: 820-25.
- Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis AN, Mahmood S, Richmond W, Mather H, Sharp P, Feher MD. Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 641-48.
- Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, Rthe G, Schulze J, Dude H, Schwanebeck U, Julius U. Diabetes Intervention Study. Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. Diabete Care 1991; 14: 308-17
- Snow V, Aronson MD, Hornbake ER, Mottur-Pilson C, Weiss KB. Lipid Control in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2004; 140: 644-50
- American Diabetes Association. Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 568-71
- Grundy SM, Cleeman JJ, Bairley Merz CN, Brewer H B, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004; 110: 227-39
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Bevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, McInnes G, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J. Rationales, design, methods and baseline demography of participants o the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. J Hypertension 2001; 19: 1139-47.
- Killestein J. ASCOT-LLA: questions about the benefits of atorvastatin. Lancet 2003;361:17-22
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Surviv Study (4S). Lancet. 1994; 344: 1383-9
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun Chuan-Chuan, Davis BR, Braunwald E; CARE Trial Investigators. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. N Eng J Med 1996; 335: 1001-9
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. N Eng J Med. 1998; 339: 1349-57
- Cholesterol and statins. April 2004. www.ebandolier.com
- Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennepe JE, Frohlich J, Jungner I, Walldius G. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. Lancet. 2003;361:777-80.
- Kelley C, Helfand M, Good CH, Ganz M. Class Review Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A Reductase Inhibitors (statins) December 2002. Disponible en: http://www.vapm.org or http://www.pbm.med.va.gov
- Faergeman O. Evolution of statin therapy: an ongoing story. European Heart Journal Supplements 2004; 6 (Supp A): A3-A7
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Danie BS, Rader J, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction Study 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504
- Effets indésirables musculaires des estatinas. La revue prescrire 2003; 241:509-514.
- Bjerre LM LeLorier JL. Do statins cause cancer? A Meta-analysis of large randomized Clinical Trials. Am J Med. 2001;110:716-723
- Gualar E, Goodman SN. Statins and Cancer a case of Meta-uncertainty. Am J Med. 2001;110:738-740
- Wofe SM. Dangers of rosuvastatin identified before and after FDA approval. Lancet 2004;363:2189-2190.



Comité de redacción: Mar Álvarez, Alejandra García, Sagrario Garrido, Félix Miguel, María José Montero.
Comité Editorial: Alejandra García Ortiz, M^o Angeles de Marino Gómez-Sandoval, Nieves Martín Sobrino, Félix Miguel García, Carlos Fernández Rodríguez

