

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

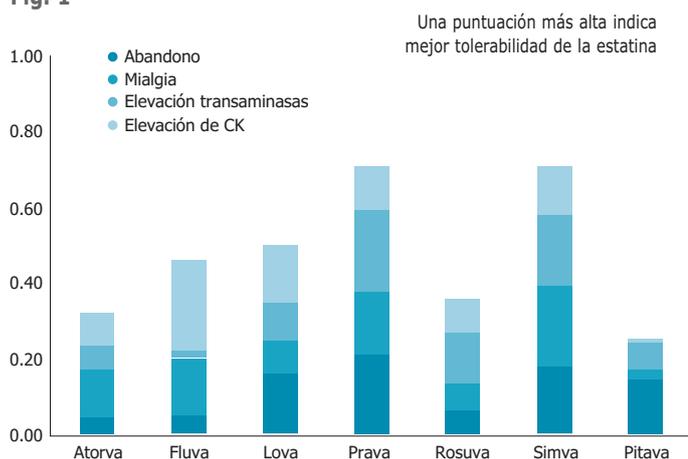
La idea general es que las estatinas son habitualmente seguras y bien toleradas. Sin embargo, el colesterol forma parte de las membranas celulares y participa en la síntesis de muchas sustancias con un papel fundamental en las funciones corporales (enzimas, proteínas, ácidos biliares, vitamina D...) 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/>

DIABETES

Existe suficiente evidencia de que las estatinas aumentan el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Los datos de los ensayos JUPITER y PROSPER se confirmaron con el meta-análisis de Sattar¹⁴ que cuantificó en un 18%, OR=1.18 [1.04-1.23], el aumento de riesgo de diabetes asociado a rosuvastatina y en un 9% al global de estatinas, OR=1.09 [1.02 -1.17]. Si se trata a 255 pacientes (95% CI 150-852) con estatinas durante cuatro años, aparecería un caso más de diabetes.

Posteriormente en otros meta-análisis, se confirmó el efecto diabético dosis dependiente de las estatinas, un 12% mayor con dosis altas frente a dosis moderadas, 1.12 [1.04-1.22]¹⁵ y un aumento de riesgo de diabetes asociado a cada estatina y cada dosis¹⁶: 25% con rosuvastatina 20 mg/d, 15% con atorvastatina 80 mg/d y 7% con pravastatina 40 mg/d.

Dos estudios observacionales de base poblacional, asociaron el uso de estatinas a un aumento de riesgo de diabetes entre el 14%¹⁷ y el 17%¹⁸. En otro estudio reciente¹⁹ la estimación del riesgo fue mucho mayor 57% (1.54-1.59), aunque los mismos autores reconocen un sesgo de supervivencia que explicaría este riesgo tan alto.

Otros dos estudios observacionales compararon tratamientos. En uno de ellos²⁰ se utilizó la pravastatina como comparador, el resultado fue que la atorvastatina y la rosuvastatina se asociaron con un 22% y 18% respectivamente, la simvastatina con un 10% más de riesgo de diabetes que pravastatina. El mismo estudio realizó la comparación frente a la "terapia de intensidad baja", el riesgo fue un 30% mayor con terapia de alta potencia y un 22% mayor con potencia moderada. En pacientes con antecedentes de infarto, otro estudio²¹ estimó que el riesgo de desarrollar diabetes era un 15% mayor en el grupo tratado con estatinas de alta potencia vs baja potencia.

¿Compensa el beneficio cardiovascular el riesgo de aparición de diabetes?

El meta-análisis¹⁵ de Preiss se diseñó con el objetivo de dar respuesta a esta pregunta. Se seleccionaron 32.752 pacientes sin diabetes de 5 ensayos clínicos en prevención secundaria (PROVE_IT, A to Z, TNT, IDEAL, SEARCH). Se comparó el riesgo de desarrollar diabetes con el beneficio cardiovascular de dosis altas de estatinas frente a dosis moderadas. En términos relativos el riesgo de diabetes (12%) y el beneficio cardiovascular (16%) fueron similares. Cuando los resultados se expresaron en valor absoluto se obtuvo que por cada 3 pacientes en los que se evita un acontecimiento cardiovascular, aparece una diabetes (NNT=155 y NNH=498).

Según estos resultados, en los pacientes no diabéticos con antecedentes de enfermedad cardiovascular tratados con dosis altas de estatinas el beneficio cardiovascular obtenido compensaría al riesgo de aparición de diabetes.

Lo que no se puede afirmar es que en pacientes en prevención primaria en los que el beneficio cardiovascular de estatinas es mucho menor, compense el riesgo asociado que supone la aparición de una diabetes, o cual sería el balance si el riesgo de diabetes superara lo estimado en este estudio, 17 % como indican los datos de estudios observacionales.

MIOPATÍA

Está establecido que las estatinas pueden causar toxicidad muscular (mialgia, miositis o rhabdomiólisis). El riesgo aumenta con la dosis y con estatinas más potentes, edad avanzada, hipotiroidismo no controlado, enfermedad renal, e interacción con fibratos, eritromicina y antifúngicos azólicos.

La rhabdomiólisis clínica y la mionecrosis severa son más graves pero más raras (0.1 y 0.5% respectivamente), y son las que se tratan de identificar en los ensayos clínicos.

Las miopatías leves (mialgia, fatiga, calambres...) aparecen en el 1%-5% de los pacientes de los ensayos clínicos mientras que en los estudios observacionales, realizados en más de 31.000 pacientes, se producen en el 10%²² al 19%²³ de los pacientes tratados. Un tercio de estos pacientes no podían realizar esfuerzos moderados o actividades cotidianas, a pesar de que estaban tratados con dosis medias de estatinas. Si las estatinas impiden la realización de ejercicio físico, desaparece una de las medidas más importantes de prevención de los eventos cardiovasculares²⁴.

En pacientes que presentan síntomas musculares (mialgia, sensibilidad, calambres, debilidad muscular) se debe retirar la estatina y monitorizar la creatinfosfoquinasa (CPK). Si los niveles de CPK son normales y los síntomas musculares tolerables se puede continuar el tratamiento, pero si

los síntomas no se toleran o son progresivos se debe retirar definitivamente la estatina.

INSUFICIENCIA RENAL

El tratamiento con estatinas debe revisarse en pacientes con insuficiencia renal (IR).

En pacientes con IR crónica no se ha demostrado la eficacia de las estatinas; además, los riesgos de miopatía y diabetes son mayores y pueden interaccionar con la medicación habitual de estos pacientes. Las estatinas no reducen la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con IR terminal por lo que se recomienda evitar su utilización habitual.

En general las estatinas no requieren ajuste de dosis en IR leve o moderada aunque en IR crónica se recomienda ajustar las dosis según la función renal ya que producen miopatía y rhabdomiólisis con mayor frecuencia²⁵.

Un estudio observacional retrospectivo²⁶ estableció un 34%, OR 1.34 (IC 95% 1.25-1.43) más riesgo de ingreso por insuficiencia renal aguda en los 120 días siguientes al inicio del tratamiento con simvastatina≥40 mg, atorvastatina≥20 mg, y rosuvastatina≥10 mg, con respecto a los pacientes tratados con estatinas a dosis menores. Ese aumento de riesgo podría estar relacionado con un incremento del riesgo de rhabdomiólisis, si bien el mecanismo no es del todo conocido.

ESTATINAS Y CATARATAS

Un amplio estudio²⁷ de casos y controles anidados demuestra una asociación estadísticamente significativa entre el uso de estatinas y el desarrollo de cataratas candidatas a cirugía (riesgo ajustado: cohorte British Columbia RR=1,27; IC95% 1,24-1,30 y cohorte IMS LifeLink RR=1,07; IC95% 1,04-1,10). Las causas de esta asociación parecen relacionadas con defectos enzimáticos del metabolismo del colesterol, la alteración de la biosíntesis de colesterol en la región cortical externa del cristalino o el estrés oxidativo que pudiera potenciarse con los efectos oxidativos mitocondriales ejercidos por las estatinas.

INTERACCIONES

El riesgo de interacciones farmacocinéticas depende en gran medida de la vía de metabolización. En el caso de las estatinas las rutas conocidas abarcan las isoenzimas CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C8 (Tabla). La mitad de los fármacos con rutas metabólicas conocidas son metabolizados por el isoenzima CYP3A4. Por otra parte la isoenzima CYP2C9 es responsable del metabolismo de fármacos con estrecho margen terapéutico y por tanto susceptible de interacciones con relevancia clínica.

VÍA METABÓLICA	ESTATINAS		
CYP2C9	Fluvastatina	Rosuvastatina	Pitavastatina
CYP3A4	Simvastatina	Atorvastatina	Lovastatina
CYP2C8	Pitavastatina		
Sulfatación	Pravastatina		

Interacciones clínicamente relevantes de estatinas

- Antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol, ketoconazol): evitar asociación. Pravastatina y rosuvastatina menos probable que interaccionen, por lo que pueden ser una alternativa.
- Macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina, telitromicina): evitar asociación. Pravastatina y rosuvastatina pueden ser una alternativa.
- Ciclosporina: no administrar dosis superiores de simvastatina 10 mg/día
- Amiodarona o verapamilo: no administrar dosis superiores de simvastatina 20 mg/día
- Diltiazem: no administrar dosis superiores de simvastatina 40 mg/día
- Fibratos: evitar asociación (aumenta la toxicidad muscular). Considerar fenofibrato en caso de ser necesaria la administración junto con estatinas.
- Anticoagulantes orales (acenocumarol): monitorizar el INR al inicio del tratamiento con la estatina o si se modifica la dosis de alguno de los dos fármacos.

La pravastatina es la estatina con menos potencial de interacciones por su diferente vía metabólica

4 Pacientes mayores

El papel de las estatinas en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular no está completamente establecido. La evidencia disponible es escasa, especialmente en mayores de 80 años. Los datos de los ensayos provienen de un subgrupo de "personas mayores" realizados pos-hoc y los grupos de edad establecen el corte a partir de 65 años, con lo cual no hay evidencia de qué ocurre en edades más avanzadas.

El único estudio realizado íntegramente en personas mayores de 70 años (PROSPER²⁸), evidenció que en el subgrupo de ancianos de alto RCV pero sin ECV previa (prevención primaria en pacientes de alto riesgo) las estatinas no son mejores que placebo en la reducción de las variables analizadas, en concreto en la variable principal (episodios CV).

El resto de los datos proceden de grupos de pacientes desde los 65 años, como el meta-análisis de Savarese²⁹ de ocho causas clínicas, que concluye que las estatinas en prevención primaria redujeron el riesgo de infarto agudo de miocardio (RR=0,61; IC95% 0,43-0,85) y de ictus (RR=0,76; IC95% 0,63-0,93), pero no disminuyeron la mortalidad por cualquier causa (RR=0,94; IC95% 0,86-1,03) ni la mortalidad de causa cardiovascular (RR=0,91; IC95% 0,69-1,20) respecto al placebo. Los datos proceden mayoritariamente de subgrupos no especificados en el diseño y no proporciona el número de casos en cada grupo (intervención y no intervención), además no establece diferencias por sexo ni en función de la existencia de diabetes o no.

En este mismo subgrupo de mayores de 65 años un meta-análisis³⁰ (realizado con los datos de WOSCOPS, AFCAPS, PROSPER, ALL-LLT, ASCOT-LLA, HPS, CARDS, ASPEN, MEGA Y JUPITER) no encontró diferencias entre el grupo tratado con estatinas frente al tratado con placebo, ni en mortalidad, ni eventos cardiovasculares mayores, ni en ACV.

En prevención secundaria, los resultados de ensayos y meta-análisis en mayores de 65 años evidencian una reducción del riesgo de mortalidad total y cardiovascular, de ictus y de infarto. No obstante en pacientes con enfermedad cerebrovascular las estatinas disminuyen el riesgo de ictus isquémico recurrente pero incrementan el riesgo de ictus hemorrágico³¹. La eficacia de estatinas en prevención secundaria parece ser un efecto de clase, sin diferencias observadas entre las de alta o baja potencia³². No hay ningún dato que permita recomendar la utilización de dosis altas de

estatinas en pacientes mayores de 75 años¹. Si hay antecedentes personales de enfermedad cardiovascular (prevención secundaria) se recomienda tratar con estatinas de potencia moderada¹.

La edad es un factor de riesgo de efectos adversos como miopatía, diabetes o alteraciones cognitivas. Las personas mayores tienen menos masa muscular y suele haber comorbilidad asociada, polimedición, IR renal e I Hepática. Las dosis altas de estatinas, las estatinas de potencia alta, y el periodo de exposición, incrementan más el riesgo de efectos adversos en ancianos y no son más efectivos.

En esta población es necesario, antes de iniciar el tratamiento farmacológico, valorar siempre la relación beneficio-riesgo y tener en consideración otros factores como las expectativas de vida y sus intereses. De hecho, en prevención primaria los pacientes ancianos parecen dar más importancia a la ausencia de efectos secundarios que a los posibles beneficios³³.

La adherencia al tratamiento con estatinas en mayores de 66 años es menor del 40% a los 2 años de inicio de tratamiento, y en pacientes en prevención primaria baja al 24%³⁴.

A pesar de lo anterior y aunque no existen evidencias para apoyar el tratamiento en prevención primaria con estatinas en las personas mayores y en prevención secundaria no hay datos de eficacia entre estatinas de potencia alta o moderada, el 35% de los pacientes tratados con estos fármacos en 2014 en Sacyl, tenía más de 75 años y el 13% de los mayores de esta edad estaban tratados con estatinas de potencia alta.

Tabla 3 Pacientes mayores de 75 años tratados con estatinas según potencia 2014

EDAD	BAJA	MEDIA	ALTA	TOTAL
75-80	9.748	29.196	6.262	45.206
>80	18.735	50.486	10.260	79.481
TOTAL	28.483	79.682	16.522	124.687

fuentes de datos Concylla

NICE 2014²: ¿Cuál es la efectividad de estatinas en ancianos?

Pocos de los ensayos que han valorado resultados en variables cardiovasculares incluyen personas de más de 80 años. Dado el importante efecto de la edad en el riesgo cardiovascular, se podría suponer que a estos pacientes se les puede ofrecer tratamiento con estatinas. Sin embargo no hay evidencia que permita validar el beneficio cardiovascular y los efectos adversos musculares o sobre la función renal en este grupo de edad. También existe controversia sobre la eficacia de las estatinas en prevenir o promover otras enfermedades relacionadas con el envejecimiento como son la demencia, el Parkinson o la degeneración macular.

El comentario anterior matiza aún más la recomendación de la propia guía en prevención primaria: "Para pacientes de más de 85 años sopesar que el posible tratamiento con atorvastatina 20 mg, quizá produzca algún efecto en la reducción del riesgo de infarto, valorando otros factores que podrían hacer este tratamiento inapropiado: comorbilidades, polifarmacia, fragilidad general y expectativa de vida".

2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline¹. Mayores de 75 años

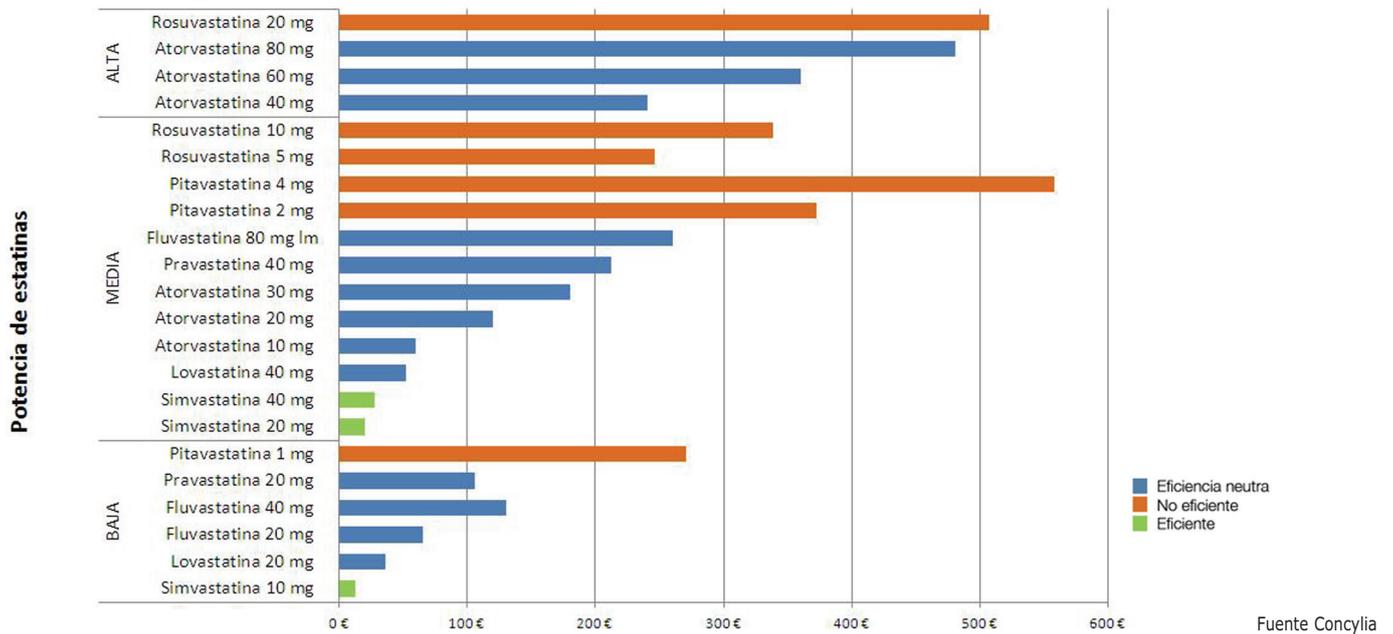
Hay datos de ensayos clínicos aleatorizados que apoyan la continuidad de tratamiento con estatinas en pacientes mayores de 75 años, siempre y cuando estos pacientes ya las estuvieran tomando y fueran bien toleradas. Son muchos los datos que apoyan el uso de estatinas de intensidad moderada para prevención secundaria en pacientes mayores de 75 años pero no hay evidencia para las estatinas de alta intensidad. Hay pocos datos sobre el beneficio de estatinas en prevención primaria en mayores de 75 años. Por tanto, el inicio del tratamiento en prevención primaria en mayores de 75 años debe realizarse teniendo en cuenta otros factores, incluyendo la comorbilidad, la seguridad y las preferencias del paciente.

Choose Wisely³⁵. Evite el uso de medicamentos hipolipemiantes en personas con una esperanza de vida limitada

No hay evidencia de que la hipercolesterolemia o colesterol HDL bajo sean factores de riesgo importantes para la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad por cardiopatía coronaria, hospitalización por infarto de miocardio o angina inestable en personas mayores de 70 años. De hecho, los estudios muestran que los pacientes de edad avanzada con el colesterol más bajo tienen mayor tasa de mortalidad después de ajustar otros factores de riesgo.

En prevención primaria no está establecido el beneficio del tratamiento con estatinas, debe tenerse en cuenta la comorbilidad, la seguridad y las preferencias del paciente antes de plantearse la continuación o el inicio del tratamiento. En prevención secundaria no hay evidencia de la eficacia de estatinas de alta intensidad y sí de mayor riesgo, se recomiendan el tratamiento de estatinas de intensidad moderada.

Fig. 2. Estimación de Coste anual del Tratamiento con estatinas



Fuente Concyllia

Bibliografía

- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PWF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;00:000-000.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 181. July 2014.
- Miedema MD, Lopez FL, Blaha MJ, Viran SS, Coresh J, Ballantyne CM, et al. Eligibility for Statin Therapy According to New Cholesterol Guidelines and Prevalent Use of Medication to Lower Lipid Levels in an Older US Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities Study Cohort. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(1):138-140.
- Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MÁ, Alegría Ezquerro E, Armario P, Brotons Cuixart C, Camaforat Babkowski M, Cordero Fort A, Maiques Galán A, Mantilla Morató T, Pérez Pérez A, Pedro-Botet J, Villar Álvarez F, González-Juanatey JR. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:913-9.
- Wolfe S. Rosuvastatin: winner in the statin wars, patients' health notwithstanding. *BMJ* 2015;350:h1388
- Green JB, Ross JS, Jackevicius CA, Shah ND, Krumholz HM. When choosing statin therapy: the case for generics. *JAMA Intern Med*. 2013;173(3):229-32.
- Therapeutics initiative. High dose versus standard dose statins in stable coronary heart disease. *Therapeutics Letter*. Jul-Aug 2012;87.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753): 1670-1681.
- Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011; 32(11):1409-15.
- Nichols SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel R, Libby P, et al. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2011; 365:2078-2087.
- Solanas Saura P. ¿Es necesario reducir aún más el colesterol-LDL en prevención secundaria?. *FMC*. 2014;21(8):471-4
- Aguirrezabala JR, Aizpuru I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Barrondo S, et al. Los lípidos como factor de riesgo cardiovascular: tratamiento farmacológico. Información Farmacoterapéutica de la comarca INFAC. 2014; 22(7).
- Naci H, Brugs J, Ades T. Comparative Tolerability and Harms of Individual Statins A Study-Level Network Meta-Analysis of 246 955 Participants From 135 Randomized, Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;06:390-399.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375(9716):735-742.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305(24):2556-2564.
- Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1123-30.
- Danaei G, García Rodríguez LA, Fernandez Cantero O, Hernán MA. Statins and risk of diabetes: an analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1236-40.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 894-900.
- Macedo AF, Douglas I, Smeeth L, Forbes H, Ebrahim S. Statins and the risk of type 2 diabetes mellitus: cohort study using the UK clinical practice research datalink. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014; 14:85.
- Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ*. 2013; 346:f2610. Erratum in: *BMJ*. 2013;347:f4356.
- Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014 May 29;348:g3244.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005 ;19(6):403-14.
- Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Makris U, Mortensen EM. Statins and Musculoskeletal Conditions, Arthropathies, and Injuries. *JAMA Intern Med*. 2013;173(14):1-10.
- Rosenbaum D, Dallongeville J, Sabouret P, Bruckert E. Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: a survey in real life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013 ;23 (9):871-5.
- Aguilera C, Agustí A, Bosch M, Danés I, Llop R. ¿Estatinas para todos?. *Butlletí groc*. 2014; 27(1).
- Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013; 346:f880.
- Wise SJ, Nathoo NA, Etminan M, Mikelberg FS, Mancini GB. Statin use and risk for cataract: a nested case-control study of 2 populations in Canada and the United States. *Can J Cardiol*. 2014 Dec;30(12):1613-9.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 ;360(9346):1623-30.
- Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2090-9.
- Brugs J, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78
- Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Tu JV, Eisenberg MJ, Humphries K, et al. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *CMAJ*. 2005;172(9):1187-94.
- Fried TR, Tinetti ME, Towle V, O'Leary JR, Iannone L. Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Arch Intern Med*. 2011;171(10):923-928.
- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002 Jul 24;288(4):462-7.
- AMDA The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine Choosing Wisely. Five Things Physicians and Patients Should Question [internet]. Disponible en: <http://www.choosingwisely.org/doctor-patient-lists/amda/>



Autores: Alejandra García Ortiz, M^a José Montero Alonso, Ana M^a Sierra Santos.
Revisores: Ángel Matía Cubillo, Médico de Familia. Javier López Díaz, Cardiólogo. Carmen Marquina Verde, Farmacéutica. Judit Ceruelo Bermejo, Farmacéutica

Comité Editorial: Judit Ceruelo Bermejo, Nieves Martín Sobrino, José Jolín Garijo.

Sacylite es una publicación gratuita dirigida a los profesionales sanitarios.
 Su objetivo es optimizar la selección de los medicamentos para mejorar los resultados en salud de la población.

