

# MONOGRAFÍAS

Volumen 2, Número 1, Abril 2014

## **Tratamiento con estatinas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en las guías europeas frente a las guías norteamericanas como base del tratamiento de la dislipemia**

COORDINADOR

*Vicente Bertomeu Martínez*

# MONOGRAFÍAS

© Copyright 2014 Sociedad Española de Cardiología

**Edita la Sociedad Española de Cardiología  
Edición y Administración: Elsevier España, S.L.**

**Travesera de Gracia, 17-21, 08021 Barcelona  
Tel. 932 000 711**

**José Abascal, 45, planta 3ª, 28003 Madrid.  
Tel. 914 021 212**

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ELSEVIER ESPAÑA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Monografías con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Elsevier ni la Sociedad Española de Cardiología tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional. Sección Ciencias de la Salud

Impreso en España.

Depósito legal: B. 23053-2013

ISSN: 2340-7352

Papel ecológico libre de cloro.  
Esta publicación se imprime en papel no ácido.  
This publication is printed in acid-free paper.

## MONOGRAFÍAS

Volumen 2, Número 1, Abril 2014

# Tratamiento con estatinas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en las guías europeas frente a las guías norteamericanas como base del tratamiento de la dislipemia

**Coordinador:** *Vicente Bertomeu Martínez*

## Sumario

---

- Guía europea frente a guía norteamericana. ¿Realmente están justificadas las cifras objetivo?** ..... 1  
*Alberto Cordero y Vicente Bertomeu-Martínez*
- ¿Cómo seleccionar la estatina? ¿Son todas iguales? Tratamiento individualizado de pacientes de alto riesgo en las guías europea y norteamericana** ..... 9  
*Iñaki Lekuona*
- Coste-eficacia del tratamiento con estatinas. ¿La sanidad puede beneficiarse del uso de estatinas de alta eficacia en pacientes de alto riesgo?** ..... 19  
*Vivencio Barrios y Carlos Escobar*

Esta monografía ha sido patrocinada por Ferrer.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Aunque se espera que el material publicitario se atenga a las normas éticas (médicas), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni aval algunos de calidad o de valor de los productos ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante sobre él.

# Guía europea frente a guía norteamericana. ¿Realmente están justificadas las cifras objetivo?

Alberto Cordero\* y Vicente Bertomeu-Martínez

Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Sant Joan d'Alacant, Alicante, España

## ■ Introducción

La dislipemia es uno de los factores de riesgo con mayor asociación con la enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. Se ha demostrado que el tratamiento de los valores elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) reduce el riesgo de incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica<sup>2</sup> e incluso llega a conseguir regresión de las placas ateromatosas<sup>3,4</sup> coronarias, por lo que se posiciona como el objetivo principal de diagnóstico y tratamiento de la dislipemia. Las estatinas se han consolidado como el tratamiento de referencia para la reducción de la concentración sérica de cLDL. El tratamiento intensivo con estatinas se ha demostrado claramente superior a las dosis bajas para mejorar el pronóstico cardiovascular<sup>5-9</sup>. Las guías de diagnóstico y tratamiento de la dislipemia de la *American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC)*<sup>10</sup> de 2013 han propuesto el tratamiento intensivo con estatinas para todos los pacientes con enfermedad cardiovascular aterotrombótica (ECVA) o alto riesgo de sufrirla, lo cual marca una clara diferencia con la recomendación de la guía de 2011 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Atherosclerosis Society (EAS)*<sup>11</sup>, que basaba la orientación del tratamiento en función de unos objetivos de cLDL claramente definidos para cada categoría de riesgo. En esta revisión se discuten los puntos clave de esta controversia.

## ■ Peculiaridades de la dislipemia y su enfoque terapéutico

La evidencia disponible sobre el tratamiento de la dislipemia tiene importantes diferencias respecto a los demás factores de riesgo que podrían explicar las posiciones tan enfrentadas de las guías norteamericana y europea. Por una parte, la respuesta al tratamiento hipolipemiente es mucho más homogénea y predecible que con los antihipertensivos o los hipoglucemiantes<sup>2</sup>. Además, el tratamiento en monoterapia es el más ampliamente estudiado, y hay muy poca evidencia que respalde la combinación de diferentes hipolipemiantes<sup>12,13</sup>. Por último, dentro del principal grupo terapéutico, existen grandes diferencias entre las estatinas en cuanto a su potencia y su metabolización, de tal forma que se puede llegar a considerar tres categorías de tratamiento diferenciadas<sup>10</sup>: potencias alta, intermedia y baja. Algunos ensayos han comparado simplemente el tratamiento con una misma estatina pero a diferentes dosis, normalmente potencia alta frente a baja<sup>9</sup>; en otros ensayos se ha comparado la dosis máxima de dos estatinas por el mero hecho de saber que sus perfiles de potencia y tolerancia eran claramente diferentes<sup>7,8</sup>.

Salvo algunos escenarios clínicos muy concretos, como los pacientes con insuficiencia renal terminal<sup>14</sup> o insuficiencia cardíaca<sup>15</sup>, todos los ensayos clínicos de tratamiento con estatinas han mostrado un claro beneficio en la reducción de morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica<sup>5-9</sup>. Este dato es congruente con lo observado en el tratamiento farmacológico de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial (HTA) o la diabetes mellitus (DM). Sin embargo, analizando detenidamente cómo se diseñaron los ensayos clínicos en cada contexto, se puede

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acorderofort@gmail.com (A. Cordero).

observar una clara diferencia, ya que los estudios para el control de la dislipemia se diseñaron para evaluar la eficacia de dos ramas de tratamiento diferenciadas por la potencia reductora del cLDL, sin considerar la adición de más fármacos, por protocolo<sup>7,8</sup>; por el contrario, los ensayos clínicos de HTA o DM se diseñaron para alcanzar el control de cada factor de riesgo con base en estrategias terapéuticas diferentes y se estimulaba la utilización de más fármacos para el control de cada factor de riesgo.

Sí que es cierto que algunos ensayos clínicos, como el COURAGE<sup>16</sup> o AIM-HIGH<sup>17</sup>, contaron con un esquema terapéutico específico para el control del cLDL y alcanzar valores < 70 mg/dl. Sin embargo, estos ensayos tampoco tenían como objetivo primario analizar el pronóstico en función del control de la dislipemia o incluso mostraron ausencia de beneficio asociado al control del cLDL.

Por último, y como gran diferencia respecto a todas las variables biológicas, es muy importante destacar que en el caso del cLDL no se ha encontrado un umbral inferior a partir del cual se eleve el riesgo cardiovascular<sup>2</sup>, el denominado «efecto de curva en J», como sí se ha descrito para la HTA<sup>18</sup> o la DM<sup>19</sup>. Este hecho se ve reflejado en cómo las guías de práctica clínica han ido reduciendo progresivamente el objetivo terapéutico de cLDL en la última década<sup>20</sup>. Es más, algunos estudios han mostrado que alcanzando valores tan bajos como cLDL < 50 mg/dl todavía se obtiene mayor reducción en la incidencia de enfermedad cardiovascular<sup>21</sup>. A esto se añade el hecho de que el tratamiento con estatinas también mejora el pronóstico de los pacientes de alto riesgo sin valores de cLDL elevados ni enfermedad cardiovascular<sup>22</sup> o, además, el de los pacientes con infarto pero cifras de cLDL < 70 mg/dl<sup>23-25</sup>.

Por otra parte, es importante destacar que, al igual que en el caso de la HTA o la DM, la reducción de los niveles de colesterol mediante el tratamiento con estatinas conduce a mayores reducciones en la incidencia de complicaciones cuanto mayores sean los valores de cLDL<sup>9,26</sup>.

## ■ Principales mensajes y controversias entre las guías

### ■ Puntos en común

En primer lugar, es importante establecer que el gran elemento en común de ambas guías es posicionar el cLDL como principal lipoproteína para el diagnóstico y el único objetivo terapéutico, al igual que considerar las estatinas como la base del tratamiento (tabla 1). El mensaje de que tanto el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) como los triglicéridos tienen cierta evidencia epidemiológica, pero que los ensayos clínicos dirigidos a su tratamiento no han podido corroborar el beneficio clínico de su control, también es común a ambas recomendaciones. Por otra parte, el tratamiento combinado de estatina con ezetimiba tiene una recomendación IIb en la guía europea<sup>11</sup> y prácticamente se desaconseja en la norteamericana<sup>10</sup>.

### ■ Formulación de las recomendaciones

La guía norteamericana de dislipemia formula sus recomendaciones con el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que evalúa la evidencia en función de los objetivos del estudio que sean realmente relevantes, realiza una separación explícita entre la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones y, además, emplea criterios para calificar la evidencia disponible<sup>27</sup>; esta formulación ya fue incorporada a la guía europea de prevención cardiovascular de 2012<sup>28</sup>. La guía europea de dislipemia siguió la formulación clásica de clases de recomendación (I, IIa, IIb y III) y niveles de evidencia (A, B, C).

### ■ Estimación del riesgo

Las principales diferencias entre ambas guías, y lo que ha generado en gran parte el actual debate, son la estimación del riesgo cardiovascular individual, la estrategia terapéutica y los objetivos. En primer lugar, la guía norteamericana basa la estimación del riesgo de ECVA en cuatro

**Tabla 1** Puntos clave de cada guía

	ESC/EAS 2011	AHA/ACC 2013
Formulación de las recomendaciones	Clases de recomendación, niveles de evidencia	Formulación GRADE
Estimación del riesgo	SCORE y factores de riesgo cardiovascular clásicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de ECVA</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• cLDL &gt; 190 mg/dl</li> <li>• Riesgo de ECVA <math>\geq</math> 7,5% a 10 años</li> </ul>
cLDL	Lipoproteína fundamental para diagnóstico y objetivo de tratamiento	Lipoproteína fundamental para diagnóstico
cHDL	Objetivo secundario de tratamiento	Sin objetivo terapéutico
Objetivo terapéutico	cLDL para cada categoría de riesgo	Intensidad del tratamiento con estatinas en función de los cuatro estimadores de riesgo
Tratamiento fundamental	Estatinas para control del cLDL	Estatinas con la potencia ajustada a los cuatro estimadores de riesgo
Recomendación de tratamiento combinado	IIB	No recomendado

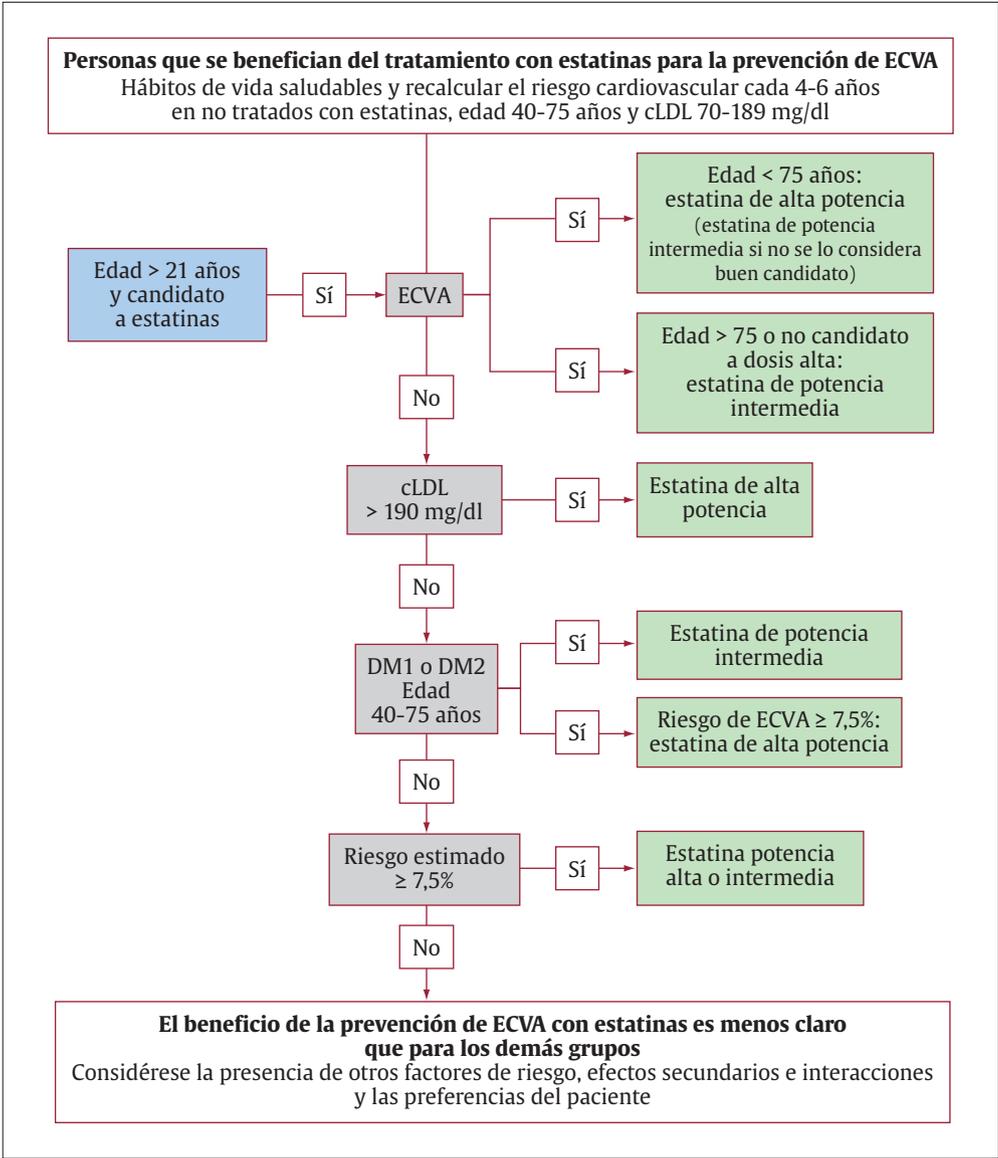
AHA/ACC: American Heart Association y American College of Cardiology; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ECVA: enfermedad cardiovascular aterotrombótica; ESC/EAS: Sociedad Europea de Cardiología y European Atherosclerosis Society.

puntos clave: presencia de ECVA, cLDL > 190 mg/dl, DM y el riesgo estimado a 10 años según una escala de estudios observacionales<sup>10</sup>, tal y como se presenta en la figura. Los primeros tres puntos son bastante lógicos y coinciden con el enfoque de la guía europea<sup>11</sup>, pero el punto más criticado es el último<sup>29,30</sup>. El Grupo de Trabajo de Estimación del Riesgo Cardiovascular elaboró una escala para la predicción de ECVA, tanto de cardiopatía isquémica como de accidente cerebrovascular, que sería aplicable a personas sin ECVA previa ni DM con cLDL 70-189 mg/dl. La guía norteamericana argumenta que su decisión de recomendar tratamiento con estatinas con base en estos cuatro puntos resulta de que esa fue la metodología utilizada en los ensayos clínicos que han mostrado el beneficio de las estatinas; además, enfatiza que ningún ensayo estimó el riesgo cardiovascular basado en la suma de factores de riesgo (como recomienda la guía europea) y que no existe ninguna justificación para los puntos de corte de cLDL a partir de los cuales la guía europea recomienda iniciar el tratamiento con estatinas.

La elaboración de una escala de riesgo a partir de estudios observacionales y, especialmente, que esta escala no se haya validado en estudios prospectivos son dos de los principales puntos de crítica de la guía norteamericana. De hecho, un análisis conjunto de tres estudios prospectivos de prevención primaria mostró que la ecuación propuesta por AHA/ACC sobrestima el riesgo de complicaciones en un 75-150%<sup>29</sup>; además, se observó que, según la estratificación del riesgo propuesta, habría hasta un 40-50% más pacientes con indicación de iniciar tratamiento con estatinas.

### ■ Objetivo terapéutico

El segundo aspecto realmente controvertido es el abandono de los objetivos terapéuticos por la guía norteamericana, que recomienda la medición basal de los valores de cLDL, otra pasados



**Figura** Algoritmo terapéutico de las guías de diagnóstico y tratamiento de la dislipemia de *American Heart Association* y *American College of Cardiology*<sup>10</sup> de 2013. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ECVA: enfermedad cardiovascular aterotrombótica.

1-3 meses y anualmente después, pero únicamente para valorar si se ha alcanzado una reducción del 30-45% con estatinas de potencia intermedia o > 50% con tratamiento intensivo<sup>10</sup>. Este enfoque se enfrenta claramente a todas las recomendaciones previas<sup>20</sup>, y se argumenta con base en dos puntos: a) ningún ensayo se diseñó para alcanzar un objetivo de cLDL, y b) la monitorización de los valores de cLDL de pacientes que ya están recibiendo tratamiento intensivo con estatinas

**Tabla 2** Clasificación de las estatinas por su potencia

<b>Tratamiento intensivo</b>	<b>Potencia intermedia</b>	<b>Potencia baja</b>
Reducción de cLDL $\geq$ 50%	Reducción de cLDL 30-50%	Reducción de cLDL < 30%
Atorvastatina (40) 80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10 (20) mg Rosuvastatina (5) 10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40 (80) mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina 40-80 mg Pitavastatina 2-4 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1 mg

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Los valores entre paréntesis cuentan con datos indirectos de estudios clínicos.

podría llevar a iniciar el tratamiento combinado con fármacos de los que no se ha demostrado que reduzcan la incidencia de ECVA. Los principales críticos con esta recomendación han argumentado que todos los factores de riesgo tienen un objetivo de tratamiento, ya que esto facilita el inicio del tratamiento y orienta sobre su intensidad<sup>30</sup>.

Este cambio en el paradigma de objetivo terapéutico tiene implicaciones directas en la utilización de las estatinas. El hecho de recomendar el tratamiento intensivo con estatinas directamente para pacientes con ECVA sin importar el valor de cLDL alcanzado evitaría tanto la repetición de analíticas como el ajuste de la dosis de estatina necesaria. Independientemente de que este aspecto se considere acertado o no, sí parece claramente positivo presentar una clasificación organizada de las diferentes estatinas y sus dosis en función de su potencia (tabla 2).

## ■ Valoración crítica

Los múltiples ensayos clínicos con estatinas disponibles, en prevención tanto primaria como secundaria, demuestran que este tratamiento reduce la morbimortalidad cardiovascular independientemente del valor de cLDL de partida, probablemente en relación no solo con el descenso de este, sino con otros efectos pleotrópicos, fundamentalmente por la estabilización y la reducción de las placas de aterosclerosis coronarias<sup>3,4,31,32</sup>.

De la aparente disparidad de conceptos entre las guías norteamericana y europea, y tras los diversos comentarios publicados en reacción a la norteamericana<sup>29,30</sup>, se puede extraer varias conclusiones, y claramente la primera es que no hay unanimidad en cuanto al tratamiento ideal de la dislipemia. Desde el punto de vista de la prevención primaria, el planteamiento de la guía norteamericana supondría tratar a más personas, fundamentalmente debido a la estimación del riesgo mediante una escala poco validada<sup>29</sup>. Además, el sobretratamiento en prevención primaria es el contexto más cuestionado del tratamiento con estatinas, ya que el balance riesgo-beneficio puede ser más dudoso<sup>33</sup>. Aunque ambas guías destacan la necesidad de monitorizar la incidencia de efectos secundarios del tratamiento crónico con estatinas, es la norteamericana la que hace más énfasis en este aspecto. Sin embargo, posiblemente sea más acertada la visión de la guía europea, que valora el riesgo cardiovascular total y los valores basales de cLDL para iniciar y ajustar el tratamiento con estatinas.

Por el contrario, en el ámbito de la prevención secundaria, las recomendaciones de la guía norteamericana parecen más ajustadas a la evidencia disponible. El tratamiento en monoterapia con estatinas de alta potencia se ha demostrado como la mejor estrategia hipolipemiente hasta el momento en este contexto, y por ello debe ser la primera opción. Según las recomendaciones europeas, los pacientes con ECVA y cLDL 70-100 mg/dl deberían recibir una estatina para alcanzar

cLDL < 70 mg/dl; esto supone una reducción < 30% y podría conseguirse con cualquier estatina de potencia baja o intermedia (tabla 2). Sin embargo, los estudios que han comparado las dosis bajas o intermedias frente a las altas han demostrado que las últimas aportan mayor reducción de mortalidad y complicaciones cardiovasculares independientemente del valor basal de cLDL<sup>7,8</sup>.

El tratamiento combinado en la dislipemia sigue siendo un aspecto controvertido. La guía europea otorga un grado de recomendación IIb con nivel de evidencia C a la combinación de estatinas con ezetimiba<sup>11</sup>, lo cual significa que el tratamiento podría considerarse aunque la evidencia de su utilidad y eficacia sea menos clara; por el contrario, la guía norteamericana no recomienda su utilización<sup>10</sup>. Ciertamente existe un matiz en las diferentes recomendaciones de cada guía, aunque ambas indican no utilizarlo sin verter una recomendación explícita. Ambas guías hacen referencia a los resultados positivos del estudio SHARP<sup>12</sup>, aunque dejan claro que se trata estrictamente de un ensayo de prevención primaria de cardiopatía isquémica en pacientes con insuficiencia renal. Tanto la guía norteamericana como la europea mencionan en apartados diferentes que algunos pacientes precisan la utilización de terapia combinada para alcanzar valores de cLDL bajos y que la estrategia más eficaz en este objetivo es la adición de ezetimiba a la dosis más alta de estatina tolerada. Los resultados del estudio IM-PROVEIT<sup>34</sup> podrán aportar algunos argumentos en este aspecto tan controvertido del tratamiento de la dislipemia, aunque solo parcialmente. Este ensayo clínico aleatorizado se enmarca en el contexto de la prevención secundaria de pacientes con síndrome coronario agudo, y las ramas de tratamiento son simvastatina 40 mg/día frente a simvastatina 40 mg más ezetimiba 10 mg/día; por lo tanto, comparará la eficacia de una estatina de potencia intermedia frente al tratamiento combinado con el argumento de que la combinación supone un tratamiento hipolipemiente intensivo. Actualmente no disponemos de evidencia científica de ensayos aleatorizados de que el tratamiento combinado de una estatina de dosis intermedia más ezetimiba 10 mg/día sea equiparable al tratamiento intensivo con estatinas, por lo que el estudio IM-PROVEIT no permitirá incluir el tratamiento combinado en la primera opción de tratamiento que recomienda la guía norteamericana; este dato podría haberse obtenido si el estudio se hubiera diseñado con la comparación de un tratamiento intensivo con estatinas (columna 1 de la tabla 2) frente a la rama de tratamiento del estudio de simvastatina 40 mg más ezetimiba 10 mg/día.

## ■ Conclusiones

La guía de AHA/ACC de 2013 aporta un cambio en el paradigma de tratamiento de la dislipemia que probablemente sea más acertado para prevención secundaria que para prevención primaria.

La correcta estratificación del riesgo cardiovascular para elegir qué estrategia terapéutica se debe emplear tiene un papel clave en la controversia entre ambas guías, pero es indudable que el respaldo científico de la europea es mayor. La estimación del riesgo propuesta por la guía AHA/ACC sobrestima el riesgo y el número de personas que necesitarían tratamiento, especialmente en población mediterránea.

El cLDL es la lipoproteína fundamental para el diagnóstico de la dislipemia y la estimación del riesgo cardiovascular. Si los pacientes con ECVA o alto riesgo de sufrirla están en tratamiento con las dosis adecuadas, el objetivo de cLDL no parece razonable, ya que no hay evidencia que justifique los objetivos terapéuticos, pero sí la hay para el tratamiento intensivo con estatinas.

El tratamiento hipolipemiente combinado no tiene suficiente respaldo científico actualmente.

## ■ Conflicto de intereses

Ninguno.

## ■ Bibliografía

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. 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;376:1670-81.
3. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
4. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365:2078-87.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
8. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437-45.
9. Larosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
10. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov 7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002 [Epub ahead of print].
11. Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
12. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
13. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
14. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395-407.
15. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248-61.
16. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
17. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Svignnes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365:2255-67.
18. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
19. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:351-7.
20. Cordero A, Sirena D, Bertomeu-Martinez V. Parámetros lipídicos y objetivos terapéuticos. *Rev Esp Cardiol*. 2012;12 Supl C:12-8.
21. Hsia J, Macfadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1666-75.
22. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
23. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, et al. Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1664-71.

24. Cordero A, López-Palop R, Bertomeu-González V, Carrillo P, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Martínez V. Perfil clínico y pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad < 70 mg/dl. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:588-9.
25. Oduncu V, Erkol A, Kurt M, Tanboga IH, Karabay CY, Sengul C, et al. The prognostic value of very low admission LDL-cholesterol levels in ST-segment elevation myocardial infarction compared in statin-pretreated and statin-naive patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2013;167:458-63.
26. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1405-10.
27. Alonso-Coello P, Sola I, Ferreira-Gonzalez I. La formulación de recomendaciones con GRADE: cuestión de confianza. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:163-7.
28. Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
29. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*. 2013;382:1762-5.
30. Martin SS, Blumenthal RS. Concepts and controversies: The 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Risk Assessment and Cholesterol Treatment Guidelines. *Ann Intern Med*. 2014 [en prensa].
31. Puri R, Nissen SE, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, et al. Coronary atheroma volume and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:3182-90.
32. Kini AS, Baber U, Kovacic JC, Limaye A, Ali ZA, Sweeny J, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:21-9.
33. Redberg RF, Katz MH. Healthy men should not take statins. *Lancet*. 2012;307:1491-2.
34. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008;156:826-32.

# ¿Cómo seleccionar la estatina? ¿Son todas iguales? Tratamiento individualizado de pacientes de alto riesgo en las guías europea y norteamericana

Iñaki Lekuona

Servicio de Cardiología, Hospital Galdakao-Usansolo, Galdakao, Vizcaya, España

---

## ■ Introducción

Las estatinas reducen de manera significativa la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares de los pacientes en prevención tanto primaria como secundaria.

Dos metanálisis publicados desde 2012 sustentan de forma inequívoca esta afirmación. Los datos de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*<sup>1</sup> demostraron una reducción del riesgo relativo (RR) de un 9% —RR = 0,91; intervalo de confianza del 95% (IC95%), 0,85-0,97— en todas las causas de mortalidad y una reducción del 25% —RR = 0,75; IC95%, 0,70-0,80— en la reducción de eventos cardiovasculares mayores por cada 1,0 mmol/l (39 mg/dl) de reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) incluso en pacientes de bajo riesgo cardiovascular tratados con estatinas.

La incidencia de efectos adversos es pequeña: miopatía, 0,5/mil a 5 años; rhabdomiólisis, 0,1/mil; ictus hemorrágico, 0,5/mil por cada 1 mmol de reducción, que se minimiza por la disminución de ictus isquémico, y diabetes mellitus de nueva aparición el 0,1% al año, más frecuente en pacientes con prediabetes o síndrome metabólico. La incidencia de cáncer no está incrementada respecto al placebo. El beneficio del tratamiento supera en 50 veces el riesgo del tratamiento.

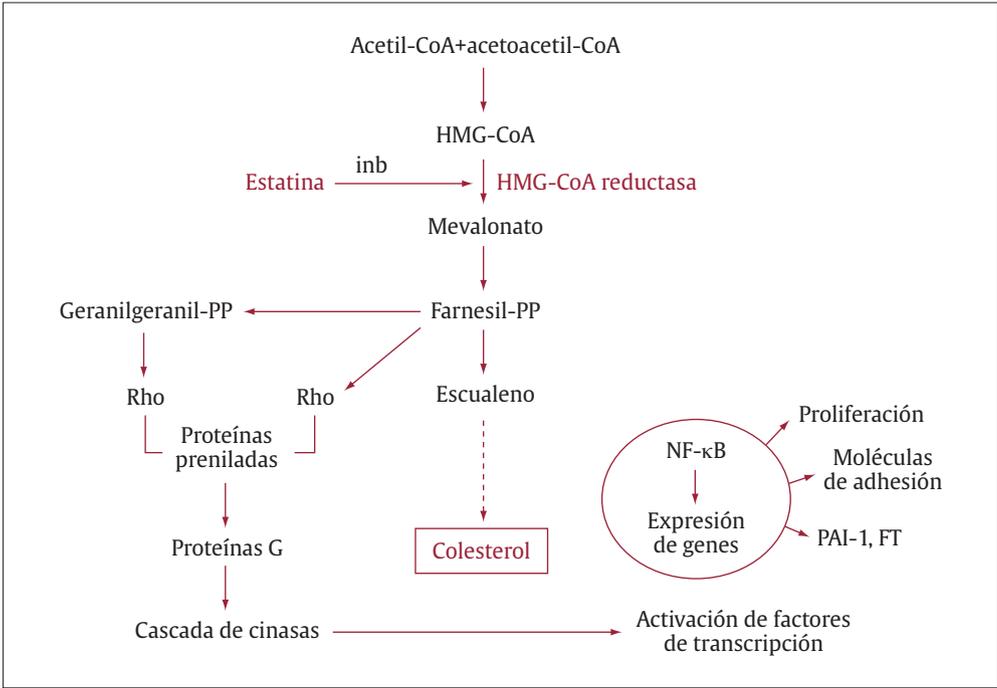
La revisión Cochrane<sup>2</sup> de 2013 reafirmó estas observaciones, que incluían una reducción del 14% (RR = 0,86; IC95%, 0,79-0,94) en todas las causas de mortalidad y una reducción del 25% (RR = 0,75; IC95%, 0,70-0,81) en los eventos cardiovasculares con el tratamiento con estatinas a pesar de un incremento en la aparición de diabetes mellitus de un 18% (IC95%, 1,01-1,39). El incremento medio en otros estudios está en torno a un 9%.

Por lo tanto, se puede afirmar que la reducción combinada de la morbimortalidad cardiovascular con estatinas supera con mucho el riesgo de efectos adversos, incluso en prevención primaria<sup>3</sup>.

Esta disminución del riesgo se atribuye principalmente a la reducción de la síntesis de cLDL y los consecuentes cambios en los factores de transcripción y señalización celular que regulan diferentes aspectos del metabolismo de las lipoproteínas, como quilomicrones y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)<sup>4</sup>.

Las estatinas incrementan la expresión de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9), un inhibidor de receptor del cLDL vía activación de SREBP-2 (*factor sterol response element-binding protein 2*)<sup>5,6</sup>, lo que limita su capacidad de reducir el cLDL.

Reducen la síntesis de colesterol en los hepatocitos mediante la inhibición selectiva, competitiva y reversible de la enzima HMG-CoA reductasa (figura), enzima moduladora en la cadena de síntesis del colesterol en el hígado y otros tejidos. Las estatinas producen la activación de la maduración y la translocación en el núcleo de una serie de proteínas reguladoras fijadoras del



**Figura** Biosíntesis del colesterol. Las estatinas son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa, reducen la síntesis endógena y la formación de proteínas intermedias farnesil y geranil, que participan en las modificaciones postraslacionales de proteínas y la señalización celular.

elemento regulador de los esteroides (SREBP-2) que promueven la expresión de receptores de cLDL que facilitan la captación celular del cLDL<sup>7</sup>.

Todo ello conduce a una mayor extracción de cLDL de la sangre circulante, con lo que disminuye su concentración un 25-55% según qué estatina y qué dosis se utilice. El comienzo del descenso del cLDL se produce a las 2 semanas y alcanza su máximo en torno a las 4 semanas.

Además, por diferentes mecanismos, tienen efectos adicionales en el perfil lipídico (tabla 1), ya que aumentan la concentración de cHDL en torno a un 5-10% y disminuyen la de triglicéridos (TG) un 10%<sup>4</sup>.

Las estatinas tienen otros efectos adicionales, antiinflamatorios, antiproliferativos, antitrombogénicos y de mejora en la función endotelial, relativamente independientes del cLDL<sup>8</sup>, que son importantes en el síndrome coronario agudo y las hace interesantes en el tratamiento de otro tipo de enfermedades, que van desde la bacteriemia hasta las enfermedades autoinmunitarias.

En España se han comercializado siete estatinas: lovastatina, pravastatina y simvastatina (estatinas naturales) y fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina (estatinas sintéticas).

La reducción del cLDL es el objetivo principal en el tratamiento de las dislipemias, por su relación directa con el riesgo cardiovascular (RCV). En función del RCV se establecen objetivos terapéuticos, que definen qué fármaco elegir y su posología.

## ■ ¿Son todas iguales?

Pese a mostrar efecto de clase, no todas las estatinas son iguales. Las diferencias en la estructura química, la liposolubilidad o la hidrosolubilidad, la absorción, la biodisponibilidad, la excreción,

**Tabla 1** Estatinas: dosis y reducción porcentual de cLDL, cHDL y TG. Modificado de «Dislipemias: Manejo de las dislipemias en atención primaria. Guías de actualización» (SEMFYC ediciones; 2012)

	Dosis mg/dl	↓ cLDL	↑ cHDL	↓ TG
Lovastatina	20	25	8	10
	40	32	7	14
	80	40	10	19
Simvastatina	10	29	7	13
	20	34	6	15
	40	41	8	20
Pravastatina	10	19	10	8
	20	25	6	11
	40	30	5	11
Fluvastatina	20	20	5	10
	40	23	2	5
	80	27	8	15
Atorvastatina	10	39	6	19
	20	43	9	26
	40	50	6	29
	80	55	5	37
Rosuvastatina	5	42	8	16
	10	46	8	20
	20	52	10	24
Pitavastatina	1	33	9	15
	2	38	9	17
	4	47	8	21

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

la semivida, el metabolismo, el efecto hipolipemiante y que sean naturales o sintéticas hacen que sean diferentes sus propiedades y su potencia (entendida como gradiente de beneficio) para disminuir la concentración de cLDL, los efectos secundarios y las interacciones. Todas estas características pueden tener efectos clínicos relevantes. Las propiedades farmacocinéticas se muestran en la tabla 2.

Se han publicado numerosos estudios comparativos de estatinas en cuanto a seguridad y eficacia. La reducción de los eventos cardiovasculares y, en última instancia, la mortalidad es el objetivo del tratamiento y la mejor medida de su eficacia. La mayoría de los estudios utilizan el porcentaje de reducción de cLDL, por su relación con el RCV, como parámetro de medida más habitual a la hora de evaluar la eficacia y/o la potencia de una estatina determinada<sup>9,10</sup>.

## ■ Metabolismo

Las estatinas, cuanto más lipófilas, penetran de manera más efectiva las membranas celulares por difusión pasiva, mientras que las estatinas hidrófilas necesitan de transporte activo.

**Tabla 2** Características de las estatinas

	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina	Pitavastatina
Biodisponibilidad (%)	< 5	17	6	< 5	12	20	> 30
Metabolitos activos	Sí	No	No	Sí	Sí	No	No
Unión a proteínas (%)	> 95	50	98	95	≥ 90	89	96%
Vida media (h)	2	1-2	4,7	1-2	14	19	11-18
Principal vía de excreción	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal
Excreción renal (%)	10	20	< 6	13	2	10	3
Metabolización hepática	CYP4503A4	Sulfatación	CYP4502C9	CYP4503A4	CYP4503A4	CYP4502C9 y 2C19*	CYP2C9; CYP2C8
Solubilidad	Lipófila	Hidrófila	Lipófila	Lipófila	Lipófila	Hidrófila	Lipófila
Efecto de la comida en la absorción	Incrementa	Disminuye	Insignificante	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Óptimo momento de administración	Mañana/tarde	Noche	Noche	Tarde	Tarde	Cualquiera	Noche

Modificado de Rev Esp Cardiol Supl. 2011;11(B):14-20.

La simvastatina y la lovastatina son profármacos con estructura química de lactona, que les proporciona una elevada lipofilia. Esta característica hace que puedan pasar la barrera hematoencefálica. La simvastatina y la lovastatina tienen baja biodisponibilidad (< 5%) como consecuencia de su efecto de primer paso en la pared intestinal y el hígado, debido al efecto de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y la glucoproteína P (P-gp). La biodisponibilidad de las demás estatinas es superior y varía desde el 14% de la atorvastatina al 51% de la pitavastatina. La actividad del CYP3A4 intestinal y las proteínas transportadoras de fármacos y el pH gastrointestinal son causas de las variaciones en la biodisponibilidad de las estatinas<sup>11</sup>. La unión de las estatinas liposolubles a proteínas plasmáticas es elevada, y es menor la de las más hidrófilas pravastatina y rosuvastatina.

La lovastatina y la simvastatina se transforman en formas activas por acción de las esterasas. El CYP3A4 intestinal es la principal causa de la importante eliminación presistémica de la lovastatina y la simvastatina. El CYP3A4 hepático inactiva la lovastatina y la simvastatina y favorece la formación de metabolitos activos de atorvastatina encargados de la mayor parte de la actividad hipolipemiente. La fluvastatina se metaboliza principalmente a través del CYP2C9<sup>12</sup>. Entre las estatinas hidrófilas, la rosuvastatina utiliza el CYP2C9 y el CYP2C19 en un bajo porcentaje (< 10%), mientras que la pravastatina no se metaboliza por la vía del CYP, sino por otras vías enzimáticas (glucuronización) del hepatocito<sup>13</sup>. La pitavastatina, a pesar de ser lipófila, no interactúa con el CYP3A4 por la presencia del grupo ciclopropilo en su estructura<sup>14</sup>. La pitavastatina se metaboliza mínimamente por la vía del CYP450, y son el CYP2C9 y, en menor medida, el CYP2C8, los responsables del metabolismo. La P-gp da lugar a la eliminación intestinal y biliar de atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina y las formas ácidas de lovastatina y simvastatina<sup>15</sup>.

Las estatinas hidrosolubles pravastatina y rosuvastatina precisan del anión orgánico transportador de polipéptidos 1B1 (OATP1B1) para acceder al hepatocito. La lovastatina y la simvastatina penetran en los hepatocitos parcialmente en su forma de lactona (liposoluble), difundiendo a

través de la membrana plasmática y otra parte en su forma ácida (hidrosoluble) a través del OATP1B1. La actividad del OATP1B1 parece ser importante en el acceso de la pitavastatina al hepatocito, presenta una relevancia aún por definir como transportador de la atorvastatina y no parece que influya en el acceso de la fluvastatina<sup>16</sup>.

La actividad de las estatinas liposolubles está condicionada por el efecto de primer paso (actividad CYP3A4 y P-gp) y por la actividad del transportador OATP1B1. En el caso de las estatinas hidrófilas, su capacidad para inhibir la enzima HMG-CoA reductasa depende de la actividad del OATP1B1 y la P-gp.

Después de que la pitavastatina ejerce su efecto farmacológico en la célula hepática, el hígado secreta la pitavastatina y su lactona principalmente hacia la bilis a través de diversos transportadores (MDR1, MDP2, BCRP).

La insuficiencia hepática y la variabilidad individual (polimorfismo genético en *CYP3A4*, *CYP2C9* y *SLCO1B1* o gen codificador de OATP1B1) pueden afectar a la eficacia y la seguridad de estos fármacos. La administración concomitante de otros fármacos modificadores de la actividad de CYP3A4, CYP2C9, OATP1B1 o P-gp puede generar interacciones que causen sobredosificación o infradosificación de las estatinas. Estos hechos exigen precaución máxima a la hora de prescribir estos medicamentos<sup>17</sup>.

La respuesta individual a las estatinas es muy variable. Los *Genome Wide Association Studies* (GWAS) han tratado de encontrar los contribuidores genéticos que expliquen esta variabilidad. En el estudio JUPITER, la respuesta en cuanto al cLDL en 7.000 pacientes aleatorizados a rosuvastatina 20 mg o placebo se asoció a tres genes —*ABCG2* (*hepatic drug transporter ATP-binding cassette G2*), de lipoproteína(a) y de apolipoproteína E—, lo que indica que estos genes están asociados a la farmacocinética de las estatinas y la captación de las lipoproteínas y que participan en la respuesta a ellas<sup>18</sup>.

### ■ Eficacia individualizada de las estatinas en prevención secundaria y primaria

En prevención secundaria, las estatinas de las que se ha demostrado que disminuyen los eventos cardiovasculares son fluvastatina<sup>19</sup>, atorvastatina<sup>20</sup>, pravastatina<sup>21-23</sup> y simvastatina<sup>24,25</sup>. De la simvastatina, la pravastatina y la atorvastatina, la mortalidad total ha disminuido con simvastatina y pravastatina. No se han publicado estudios relevantes con lovastatina o pitavastatina en prevención secundaria. La rosuvastatina no mostró disminución de la morbimortalidad comparada con placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) II-IV o con enfermedad renal avanzada<sup>26-28</sup>.

En prevención primaria, la mortalidad se redujo con pravastatina<sup>29</sup>, simvastatina<sup>24</sup> y rosuvastatina en sujetos con proteína C reactiva elevada<sup>30</sup>. Los eventos cardiovasculares se redujeron con lovastatina<sup>31</sup>, atorvastatina<sup>32,33</sup>, pravastatina<sup>34</sup> y simvastatina<sup>19</sup>. No se ha publicado evidencia relevante sobre fluvastatina o pitavastatina.

Los resultados de los estudios con mayor impacto permiten elaborar una propuesta de aproximación a la dosis de cada estatina que puede ser necesaria para reducir el cLDL en un valor porcentual determinado<sup>35</sup>.

La guía de AHA/ACC de 2013<sup>36</sup> ha propuesto una clasificación de las estatinas en relación con la intensidad del tratamiento y su capacidad para reducir los valores de cLDL.

Un tema que ha despertado gran interés desde la comercialización de las estatinas es el de las posibles interacciones con otros fármacos. Hoy es conocido que dichas interacciones son mayores en el caso de las moléculas que se metabolizan por la isoenzima 3A4 del citocromo p450 (simvastatina, lovastatina y atorvastatina), dado que la ruta metabólica es fundamental para múltiples fármacos de uso común. Sin embargo, la pravastatina, la fluvastatina y la rosuvastatina se metabolizan por rutas metabólicas más restrictivas e independientes del citocromo p450 y, por lo tanto, con menos posibilidades de interacción con otros fármacos. Las interacciones más comunes que aumentan el riesgo de hepatopatía, miopatía y rabdomiólisis son edad avanzada, sexo femenino, hipotiroidismo, insuficiencia hepática y renal, ingesta excesiva de alcohol y polifarmacia. En la tabla 3 se señalan las interacciones más comunes.

**Tabla 3** Fármacos que pueden incrementar el riesgo de miopatía y rabdomiólisis cuando se utilizan con estatinas (inhibidores de CYP3A4/sustratos u otros mecanismos)

Fibratos (particularmente gemfibrozilo)	Utilice fenofibrato
Ciclosporina, tacrolimus	Si es inevitable, utilice pravastatina
Macrólidos: azitromicina, claritromicina, eritromicina (excepto con pravastatina)	La eritromicina disminuye el área bajo la curva de la rosuvastatina
Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol, fluconazol), excepto pravastatina y fluvastatina	
Antagonistas del calcio (diltiazem, verapamilo), excepto pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina	
Nefazodona	
Inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), excepto pravastatina y fluvastatina	
Sildenafil	
<b>Interacciones con otros fármacos</b>	
Digoxina	La lovastatina, la simvastatina, la fluvastatina y la atorvastatina pueden aumentar la concentración
Anticoagulantes orales contra la vitamina K	Pueden aumentar riesgo hemorrágico (excepto pravastatina)
Pravastatina y simvastatina	Son las menos relacionadas con aumento de diabetes mellitus, aunque se considere un efecto de clase
Resinas	Disminuyen la eficacia de las estatinas

La guía europea sobre lípidos<sup>37</sup> señala subgrupos de pacientes con los que se debe tener consideraciones especiales, aunque hay nuevos datos sobre ictus e insuficiencia renal y los efectos adversos de cada estatina.

### ■ Eficacia individualizada de las estatinas en ictus

Las estatinas son importantes en la prevención del ictus. La eficacia de las diferentes estatinas no se ha estudiado. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática<sup>38</sup> para conocer este aspecto, con base en 61 ensayos clínicos que incluyen a 187.038 pacientes con enfermedad cardiovascular o con riesgo de sufrirla. En general, las estatinas fueron más eficaces que el placebo en la reducción de los eventos cerebrovasculares mayores (RR = 0,82; IC95%, 0,77-0,87), sin diferencias significativas entre las diferentes estatinas. Considerando individualmente cada estatina, se obtuvieron reducciones del riesgo significativas con atorvastatina (RR = 0,74; IC95%, 0,63-0,85), pravastatina (RR = 0,86; IC95%, 0,76-0,97) y simvastatina (RR = 0,75; IC95%, 0,62-0,88) respecto a los comparadores de todas las poblaciones estudiadas.

### ■ Eficacia individualizada de las estatinas en insuficiencia renal

No hay estudios que comparen estatinas en esta situación clínica. Una reciente revisión<sup>39</sup>, que analizó datos de 48.429 pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), 6.690 eventos cardiovasculares mayores y 6.653 muertes, señala una reducción del RR de un 23%<sup>16,30</sup> de los eventos cardiovas-

culares mayores ( $p = 0,001$ ) y una reducción del RR del 18%<sup>8,27</sup> en los eventos coronarios, el 9%<sup>1,16</sup> de las muertes cardiovasculares por cualquier causa, pero no del ictus (21%; -12 a 44), y sin efecto en la insuficiencia renal (5%; 21 a 10). Los efectos adversos no estaban incrementados por las estatinas.

Las guías KDIGO<sup>40</sup> realizan una serie de recomendaciones para la dosificación de las diferentes estatinas basadas en la evidencia de los estudios realizados en pacientes con diferentes grados de ERC: en estadios 1-2 se puede indicar todas las estatinas a las mismas dosis utilizadas en la población general. Para ERC estadios 3-5, incluidos los pacientes en diálisis o trasplantados, se aconseja fluvastatina hasta 80 mg, atorvastatina hasta 20 mg, rosuvastatina hasta 10 mg, pravastatina hasta 40 mg, simvastatina hasta 40 mg, pitavastatina hasta 2 mg y la combinación simvastatina+ezetimiba hasta 20+10 mg.

La nueva guía norteamericana no realiza recomendaciones para pacientes con ERC y señala la imposibilidad de hacer recomendaciones para pacientes en diálisis o con insuficiencia cardiaca por falta de pruebas que respalden la indicación de estatinas en las situaciones clínicas mencionadas.

### ■ Tolerabilidad y efectos secundarios de las estatinas de forma individualizada

Se ha publicado un metanálisis<sup>41</sup> (con 246.995 sujetos) acerca de la tolerabilidad y los efectos secundarios de cada estatina mediante ensayos controlados con placebo y tratamiento activo, que concluye que los efectos adversos de las estatinas como clase son poco frecuentes y no se asocian con cáncer, aunque sí a un pequeño aumento del riesgo de diabetes mellitus. Individualmente, la simvastatina y la pravastatina parecen ser más seguras y tolerables que las demás estatinas.

Desde el punto de vista práctico, se proponen doce recomendaciones para la utilización de las estatinas:

1. Utilice la estatina que quiera o con la que esté más familiarizado y trate de individualizar en función del paciente, sus características clínicas y su riesgo cardiovascular.
2. Use la dosis que *a priori* pueda alcanzar el objetivo de cLDL teniendo en cuenta si es un paciente nuevo o ya está en tratamiento con una estatina.
3. Utilice estatinas a altas dosis para reducir el cLDL al menos un 50% en los pacientes de más alto riesgo.
4. Si el objetivo es superior al 50%, piense en utilizar tratamiento combinado.
5. Administre la estatina por la noche; la rosuvastatina se puede utilizar a cualquier hora.
6. Si quiere minimizar los efectos secundarios, piense en tratamiento combinado.
7. Si hay disfunción renal, filtrado glomerular bajo, utilice las estatinas que se eliminan por vía hepática: fluvastatina, pitavastatina o atorvastatina.
8. Si aparece dolor muscular, mida las enzimas musculares (creatincinasa), reduzca la dosis de estatina o pase a tratamiento no estatínico.
9. Si aparece insomnio o similar, utilice las estatinas hidrosolubles rosuvastatina o fluvastatina.
10. Trabaje seriamente la adherencia.
11. Tenga en cuenta enfermedades concomitantes como hipotiroidismo, ERC, enfermedad hepática y miopatía o la edad avanzada.
12. Tenga en cuenta la posibilidad de interacciones medicamentosas, habida cuenta del número creciente de fármacos que toman los pacientes.

### ■ Tratamiento individualizado de pacientes de alto riesgo en las guías europea y norteamericana

Existen diferencias significativas entre las nuevas guías de la AHA/ACC<sup>37</sup> de 2013 y las europeas tanto de lípidos<sup>36</sup> como de prevención<sup>42</sup>. La diferencia sustancial es que las guías europeas buscan alcanzar objetivos de cLDL en función del RCV y la norteamericana abandona el objetivo

de cLDL y aconseja tratar a los pacientes según su riesgo con estatinas de mayor o menor intensidad, ya que no existen evidencias de ensayos que hayan tratado de alcanzar un objetivo concreto de cLDL. Se puede decir que las guías europeas son «cLDL-céntricas» y la norteamericana, «estatinocéntrica».

En las guías europeas se categoriza el riesgo en cuatro grupos:

- **Muy alto riesgo:** pacientes con enfermedad cardiovascular documentada por métodos invasivos o no invasivos, infarto de miocardio previo, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria por cualquier método, ictus isquémico o enfermedad vascular periférica, también en la diabetes mellitus tipo 2 o tipo 1 con lesión de órgano diana —como microalbuminuria— y pacientes con ERC con filtrado glomerular  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un *score* de riesgo  $> 10\%$ . Para este nivel de riesgo se aconseja alcanzar cifras de cLDL  $\leq 70$  mg/dl o al menos un 50% del nivel basal.
- **Alto riesgo:** pacientes con un factor de riesgo muy elevado (hipertensión grave o dislipemia familiar), diabetes mellitus 1 o 2 sin lesión subclínica o factores de riesgo acompañantes y ERC con filtrado glomerular en 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Para estos, las cifras de cLDL objetivo deben ser  $\leq 100$  mg/dl.
- Además, existen otros dos grupos de riesgo intermedio y bajo.

El tratamiento aconsejado para alcanzar los valores señalados se basa en la utilización de estatinas, pero solo dos alcanzan la potencia suficiente para reducir el cLDL: atorvastatina y rosuvastatina a las más altas dosis.

La guía norteamericana señala cuatro grupos de pacientes susceptibles de tratamiento con estatinas de diferente intensidad:

- Sujetos con enfermedad vascular aterosclerótica (prevención secundaria).
- Individuos con elevaciones del cLDL  $\geq 190$  mg/dl.
- Individuos de 40-75 años con diabetes mellitus y cLDL en 70-189 mg/dl.
- Sujetos sin enfermedad vascular aterosclerótica con cLDL en 70-189 mg/dl y un riesgo  $> 7,5\%$  a 10 años por la nueva herramienta (*pooled cohort equation*) para el cálculo del RCV.

Para estos, como ya se ha mencionado, se señala la necesidad de utilizar estatinas (no de alcanzar objetivos concretos de cLDL) de diferente intensidad en función del grupo al que pertenece el paciente.

Se definen como estatinas de alta intensidad la atorvastatina a dosis de 80 mg (para intolerantes, 40 mg) y la rosuvastatina 40 o 20 mg. Estas dosis disminuyen las cifras de cLDL en un 50% al menos. Entre las de moderada intensidad con capacidad para reducir el cLDL un 30-50%, clasifican atorvastatina 10 (20) mg, rosuvastatina (5) 10 mg, simvastatina 20-40 mg, pravastatina 40 (80) mg, lovastatina 40 mg, fluvastatina XL 80 mg, fluvastatina 40 mg dos veces día y pitavastatina 2-4 mg. De baja intensidad, con disminuciones de cLDL  $< 30\%$ , son simvastatina 10 mg, pravastatina 10-20 mg, fluvastatina 20-40 mg y pitavastatina 1 mg.

Por lo tanto, la guía norteamericana señala como de alto o muy alto riesgo a los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica establecida, los pacientes mayores de 21 años con cLDL  $> 190$  mg/dl y los diabéticos de 40-75 años con una puntuación superior al 7,5% según su calculadora (el 80% de los pacientes en la práctica clínica). Para todos ellos, aconseja utilizar estatinas de alta intensidad. En este sentido, abandona las recomendaciones del ATP-III, en las que la diabetes mellitus figuraba como equivalente de riesgo coronario y, por lo tanto, susceptible de alcanzar objetivos  $< 100$  mg/dl y con diferentes factores asociados a 70 mg/dl.

Las guías enfatizan la importancia de los cambios terapéuticos del estilo de vida y la necesidad de individualizar el tratamiento teniendo en cuenta los diferentes factores, como edad, disfunción renal y polifarmacia, y discutiendo las diferentes alternativas con el paciente.

## ■ Conflicto de intereses

Ninguno.

## ■ Bibliografía

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
2. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease [Internet]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD004816.
3. Minder CM, Blumenthal RS, Blaha MJ. Statins for primary prevention of cardiovascular disease: The benefits outweigh the risks. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28:554-60.
4. Lamon-Fava S. Statins and lipid metabolism: An update. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24:221-6.
5. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, Seidah NG, Bernier L, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1454-9.
6. Jeong HJ, Lee HS, Kim KS, Kim YK, Yoon D, Park SW. Sterol-dependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2. *J Lipid Res*. 2008;49:399-409.
7. Briggs MR, Yokoyama C, Wang X, Brown MS, Goldstein JL. Nuclear protein that binds sterol regulatory element of low density lipoprotein receptor promoter. I. Identification of the protein and delineation of its target nucleotide sequence. *J Biol Chem*. 1993;268:14490-6.
8. Sadowitz S, Maier KG, Gahtan V. Basic science review: statin therapy-part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vasc Endovasc Surg*. 2010;44:241-51.
9. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423-7.
10. Juridique HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1121-6.
11. Nakai D, Nakagomi R, Furuta Y, Tokui T, Abe T, Ikeda T, et al. Human liver-specific organic anion transporter. LST-1, mediates uptake of pravastatin by human hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;297:861-7.
12. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract*. 2005;59:239-52.
13. Transon C, Leeman T, Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising P450 isoenzymes (CYP2C9, CYO2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50:209-15.
14. Hayashi T, Yokote K, Saito Y, Iguchi A. Pitavastatin: efficacy and safety in intensive lipid lowering. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:2315-27.
15. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80:565-81.
16. Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:463-74.
17. García-Ríos A, Delgado-Lista J, Pérez Martínez P, Fuentes-Jiménez F, Pérez-Jiménez F, López-Miranda J. Eficacia de las estatinas en el manejo de la dislipemia. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2011;11(B):14-20.
18. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5:257-64.
19. Serruys P, Feyter P, Benghozi R, Hugenholtz PG, Lesaffre E. The Lescol® Intervention Prevention study (LIPS): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the long-term effects of fluvastatin after successful transcatheter therapy in patients with coronary heart disease. *Acute Cardiac Care*. 2001;4:165-72.
20. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004;93:154-8.
21. 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;360:1623-30.
22. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
23. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
24. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. 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.

25. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
26. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248-61.
27. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231-3.
28. Fellstrom B, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *EC AURORA*. *N Engl J Med*. 2009;360:1395-407.
29. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
30. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: A prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373:1175-82.
31. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
32. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
33. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
34. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
35. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92:152-60.
36. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 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 [Epub ahead of print]. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.citation>
37. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
38. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Ades AE. Comparative effects of statins on major cerebrovascular events: a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Q J Med*. 2013;106:299-306.
39. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2013;34:1807-17.
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:259-305.
41. Naci H, Jasper 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;6:390-9.
42. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.

# Coste-eficacia del tratamiento con estatinas. ¿La sanidad puede beneficiarse del uso de estatinas de alta eficacia en pacientes de alto riesgo?

Vivencio Barrios<sup>a,\*</sup> y Carlos Escobar<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

## ■ Introducción

En los últimos años se está observando una disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica ajustada por edad en nuestro entorno, en gran medida debido al mejor control de los factores de riesgo cardiovascular. Así, en un estudio realizado en España entre 1988 y 2005 con sujetos de 35-74 años, la mortalidad por cardiopatía isquémica ajustada por edad disminuyó aproximadamente en un 40%. La mitad de este descenso se debió al mejor control de los factores de riesgo durante ese periodo, principalmente del colesterol total (razón de alrededor del 31% en la caída de la mortalidad) y la presión arterial sistólica (alrededor del 15%)<sup>1</sup>. Sin embargo, a pesar del mejor control de los factores de riesgo cardiovascular, este todavía es muy mejorable. Datos del estudio CINHTIA<sup>2</sup>, que incluyó a más de 2.000 pacientes con hipertensión arterial y cardiopatía isquémica crónica atendidos en las consultas de cardiología en España, demostraron que solo 3/4 pacientes tomaban fármacos hipolipemiantes, principalmente estatinas, y que alrededor del 30% de los pacientes con dislipemia tenían adecuadamente controlado el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y eso que en ese estudio<sup>2</sup> el objetivo era < 100 mg/dl. Esto significa que todavía hay gran margen de mejora en el control del colesterol en nuestro país, bien aumentando la prescripción de estatinas, bien utilizando las que tengan la potencia adecuada para alcanzar los objetivos de control.

Ahora bien, en general, las estatinas más potentes también son las más caras si se compara únicamente el precio por pastilla. En consecuencia, los tratamientos más potentes son los que van a conseguir una mayor reducción del cLDL a costa de incrementar el coste por pastilla<sup>3</sup>. Por tanto, ¿compensa entonces emplear estatinas más potentes? En un estudio de 2005 en el que se comparó a una población menor de 65 años en el Reino Unido con otra de similares características en Estados Unidos, el coste pagado por las estatinas en Estados Unidos, donde los sujetos tenían seguros privados, fue 4 veces superior que el coste pagado por las estatinas por el gobierno del Reino Unido<sup>4</sup>. Uno de los motivos principales de este coste superior fue el mayor uso de simvastatina genérica en el Reino Unido, incluso en pacientes de alto riesgo cardiovascular<sup>4</sup>. Sin embargo, el descenso de la mortalidad por cardiopatía isquémica fue mayor en Estados Unidos que en el Reino Unido<sup>5</sup>. Es más, mientras que en el Reino Unido parece que se ha alcanzado una meseta en la reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica, en Estados Unidos este descenso sigue en progreso<sup>6,7</sup>. Esto significa que la prescripción de estatinas genéricas no necesariamente se traduce en la opción más coste-efectiva para el paciente con dislipemia<sup>8</sup>. Además, se ha demostrado que cuestionar los beneficios que tiene el tratamiento con estatinas conduce a un menor uso o a un uso inadecuado, lo que se traduciría en mayor número de eventos cardiovasculares a medio y

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vivencio.barrios@gmail.com; vbarrios.hrc@salud.madrid.org (V. Barrios).

largo plazo<sup>9</sup>. Al igual que ocurría en el Reino Unido, en España el descenso de la mortalidad por cardiopatía isquémica está siendo menor que en Estados Unidos, en parte por un mejor control de los factores de riesgo en Estados Unidos, incluido el colesterol<sup>10</sup>.

Ahora bien, aunque es cierto que el beneficio del tratamiento con estatinas es evidente, sobre todo para los pacientes de mayor riesgo, no es menos cierto que las estatinas más potentes suelen ser más caras. En una situación económica como la actual, es imprescindible tomar la actitud más eficiente, esto es, escoger la estatina más adecuada para cada paciente. En este contexto, el análisis de los estudios de coste-efectividad es fundamental. Es decir, ¿las estatinas son coste-efectivas en todos los pacientes o esto depende del nivel de riesgo?

## ■ Estatinas para pacientes que no han tenido un evento cardiovascular

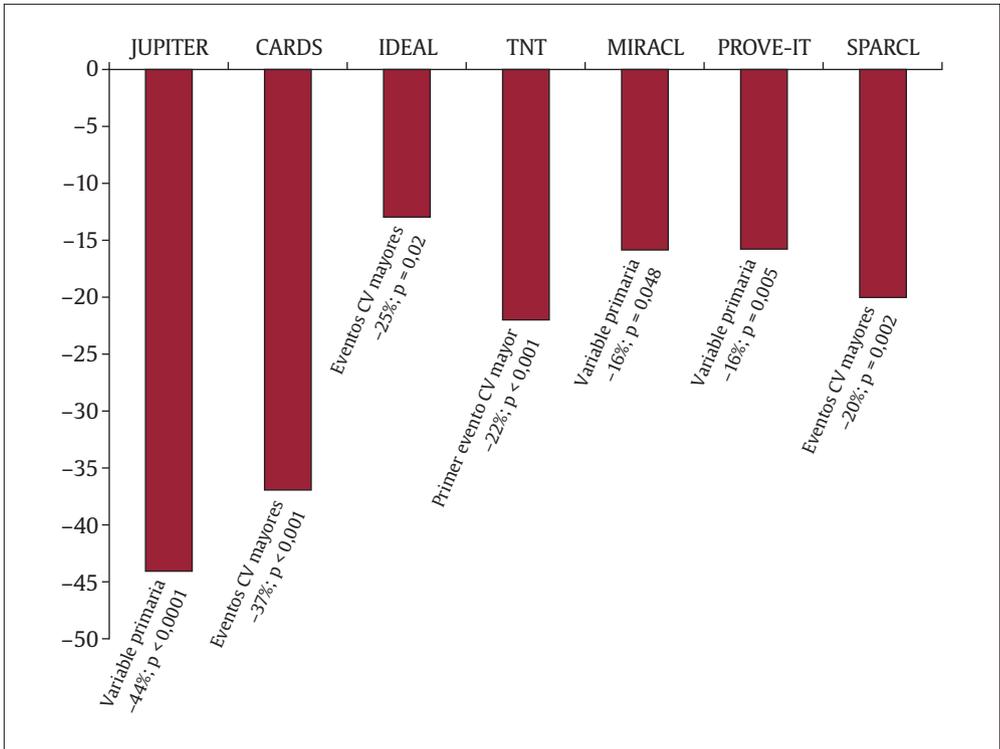
Dentro de este epígrafe se engloban diferentes grupos de pacientes con un riesgo cardiovascular muy variado, desde pacientes con un riesgo cardiovascular muy bajo (pacientes jóvenes con solo el colesterol elevado) hasta aquellos con un riesgo cardiovascular muy elevado, como los diabéticos con varios factores de riesgo cardiovascular concomitantes. En consecuencia, no se puede dar una recomendación única para la prevención primaria, sino que habrá que definir el perfil de pacientes que más van a beneficiarse del tratamiento con estatinas.

En pacientes de bajo riesgo de países como los Países Bajos o Bélgica, parece que el tratamiento con estatinas no es coste-efectivo en prevención primaria<sup>11,12</sup>. Parece lógico que, en este grupo de población, la mejor medida sea promover los cambios en el estilo de vida (pérdida de peso, dieta pobre en grasas animales, ejercicio físico, etc.). En cambio, en pacientes con hipercolesterolemia y algún otro factor de riesgo cardiovascular, el empleo de estatinas de bajo coste podría ser ya coste-efectivo<sup>13</sup>. En un estudio realizado en población coreana, el tratamiento con estatinas fue coste-efectivo en prevención primaria de sujetos de 45 años o más<sup>14</sup>.

Estos datos no son discordantes, ya que es importante destacar que los beneficios del tratamiento con estatinas, desde un punto de vista de coste-efectividad, no solo dependen del riesgo cardiovascular de los pacientes, que depende tanto del perfil clínico del propio paciente como de la región donde este se encuentre, sino también del marco sanitario (seguros privados, reembolso, etc.) y el coste de la estatina, ya que este varía no solo entre diferentes países, sino también en un mismo país con el tiempo, ya que el coste de las estatinas tiende a reducirse con el paso de los años<sup>15</sup>.

Para los pacientes con hipercolesterolemia familiar, incluidos los jóvenes, el tratamiento con estatinas potentes es coste-efectivo en comparación con estatinas menos potentes, por lo que las de mayor potencia (atorvastatina o rosuvastatina) suponen la mejor opción en esta población<sup>16</sup>.

En el estudio JUPITER<sup>17</sup> se incluyó a cerca de 18.000 sujetos aparentemente sanos, con cLDL < 130 mg/dl y proteína C reactiva de alta sensibilidad  $\geq 2,0$  mg/l. Se aleatorizó a los pacientes a recibir rosuvastatina 20 mg/día o placebo. El estudio se interrumpió precozmente cuando se llevaba un seguimiento medio de 1,9 años, debido a que el tratamiento con rosuvastatina se asoció con una reducción significativa del 44% ( $p < 0,00001$ ) en el riesgo de la variable primaria compuesta por infarto de miocardio, ictus, revascularización arterial, hospitalización por angina inestable o muerte de causa cardiovascular (figura), el 54% ( $p = 0,0002$ ) en el riesgo de infarto de miocardio, el 48% ( $p = 0,002$ ) en el riesgo de ictus y el 20% ( $p = 0,02$ ) en el riesgo de muerte por cualquier causa (tabla 1). Aunque basalmente los pacientes no habían tenido un evento cardiovascular, la realidad es que se trataba de pacientes con un riesgo cardiovascular al menos moderado, ya que algo más del 40% de los pacientes incluidos tenían síndrome metabólico<sup>17</sup>. Se han realizado diferentes estudios de coste-efectividad teniendo en cuenta los datos del estudio JUPITER y diferentes sistemas sanitarios de distintos países<sup>18-20</sup>. Así, en un estudio realizado en Suecia, se demostró que a largo plazo el tratamiento con rosuvastatina 20 mg frente a no tratar es coste-efectivo en pacientes con un riesgo cardiovascular según Framingham  $> 20\%$ <sup>18</sup>. En Estados Unidos, el beneficio se obtuvo a partir de un riesgo estimado según Framingham  $\geq 10\%$ <sup>19,20</sup>.



**Figura** Resultados principales de los ensayos clínicos con estatinas<sup>17,22,31,32,46,48,49</sup>. CV: cardiovascular.  
<sup>a</sup> Variable primaria JUPITER: infarto de miocardio, ictus, revascularización arterial, hospitalización por angina inestable o muerte de causa cardiovascular.  
<sup>b</sup> Variable primaria MIRACL: muerte, infarto de miocardio no fatal, muerte cardíaca recuperada o rehospitalización por isquemia miocárdica recurrente sintomática.  
<sup>c</sup> Variable primaria PROVE-IT TIMI 22: muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable, revascularización al menos 30 días después de la aleatorización e ictus.

La población diabética tiene un elevado riesgo cardiovascular. Según la última guía europea de prevención cardiovascular, en pacientes diabéticos sin ningún otro factor de riesgo ni lesión orgánica, el objetivo de control de cLDL debe ser < 100 mg/dl, y en caso de que concurra cualquiera de estas circunstancias, < 70 mg/dl<sup>21</sup>. En el Reino Unido e Irlanda, el estudio CARDS<sup>22</sup> incluyó a más de 2.800 pacientes de 40-75 años, diabéticos tipo 2, sin enfermedad cardiovascular previa, con cLDL ≤ 4,14 mmol/l, triglicéridos ≤ 6,78 mmol/l y al menos uno de los siguientes factores: retinopatía, albuminuria, fumador activo o hipertensión. Se aleatorizó a los pacientes a atorvastatina 10 mg o placebo. El estudio se interrumpió precozmente, pues la atorvastatina redujo eficazmente los eventos cardiovasculares (figura y tabla 1). Varios estudios que emplearon datos del CARDS y los adaptaron a distintos países, como el Reino Unido, Francia, Bélgica o Estados Unidos, han demostrado que emplear atorvastatina 10 mg en prevención primaria para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es una medida coste-efectiva<sup>23-26</sup>.

Varios estudios de coste-efectividad han comparado diferentes estatinas entre sí en pacientes de alto riesgo. Así, en un estudio realizado en Suecia en pacientes con elevado riesgo cardiovascular,

rosuvastatina 20 mg fue más coste-efectiva que simvastatina genérica 40 mg en pacientes con un riesgo calculado por Framingham  $\geq 30\%$ , y que atorvastatina 40 mg en pacientes con un riesgo calculado de Framingham  $\geq 20\%$ <sup>27</sup>. En un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos en pacientes a los que se prescribió tratamiento con estatinas por primera vez, el porcentaje de reducción de cLDL fue significativamente mayor con rosuvastatina (-31,6%) que con otras estatinas (-13,9 a -21,9%;  $p < 0,001$ ). Esto se tradujo en un mayor porcentaje de pacientes con riesgo moderado-elevado adecuadamente controlados con rosuvastatina (76,1%), en comparación con otras estatinas (57,6-72,6%;  $p < 0,001$ ). De hecho, la rosuvastatina fue más coste-efectiva que la atorvastatina<sup>28</sup>. En un estudio realizado en Canadá en pacientes con hipercolesterolemia, para conseguir los objetivos de control del cLDL, rosuvastatina 10 mg fue más coste-efectiva que atorvastatina de marca a dosis de 10 y 20 mg, y que las estatinas genéricas simvastatina a dosis de 20 y 40 mg y pravastatina a dosis de 20 y 40 mg<sup>29</sup>.

Finalmente, en un estudio realizado en Suecia en pacientes de alto riesgo cardiovascular, tras un seguimiento de 52 semanas y un objetivo de cLDL  $\leq 2,5$  mmol/l (96,5 mg/dl), se observó que la mejor estrategia de coste-efectividad era empezar con estatinas de menor coste para los pacientes con el cLDL más bajo, pero comenzar directamente con estatinas de elevada potencia para los pacientes con elevaciones del cLDL moderadas-importantes<sup>30</sup>.

## ■ Estatinas para pacientes que ya han tenido un evento cardiovascular

El beneficio de reducir intensivamente el colesterol de los pacientes que han tenido un evento isquémico es indudable. Así, en el estudio IDEAL (*Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering*), que incluyó a 8.888 pacientes de hasta 80 años de edad con antecedentes de infarto agudo de miocardio, tras un seguimiento medio de 4,8 años, el tratamiento con atorvastatina 80 g/día (cLDL medio durante el estudio, 81 mg/dl) redujo significativamente el riesgo de infarto de miocardio no fatal y de eventos cardiovasculares mayores, frente a simvastatina 20 mg/día (cLDL medio durante el estudio, 104 mg/dl) (figura y tabla 1)<sup>31</sup>. En el TNT<sup>32</sup>, con aproximadamente 10.000 pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable y cLDL  $< 130$  mg/dl, tras un seguimiento medio de 4,9 años, el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día (colesterol medio, 77 mg/dl) se asoció con una reducción significativa de los eventos cardiovasculares mayores en comparación con atorvastatina 10 mg/día (colesterol medio, 101 mg/dl) (figura y tabla 1).

Varios estudios han analizado los beneficios en coste-efectividad del tratamiento intensivo con estatinas en prevención secundaria. Teniendo en cuenta los resultados del estudio IDEAL, en un estudio realizado en Canadá y otro en Escandinavia (Dinamarca, Noruega y Suecia), el uso de atorvastatina 80 mg/día fue coste-efectivo en comparación con simvastatina 20-40 mg/día en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio<sup>33,34</sup>.

A partir de los datos del TNT, también se han realizado diferentes estudios de coste-efectividad. Así, desde la perspectiva de Estados Unidos, el tratamiento durante 5 años con dosis elevadas de atorvastatina solo supuso un pequeño incremento del coste, pero con una reducción significativa de las complicaciones y los procedimientos<sup>35</sup>. Igualmente, el tratamiento con atorvastatina 80 mg fue coste-efectivo en pacientes con cardiopatía isquémica estable en comparación con atorvastatina 10 mg en Canadá, el Reino Unido, España y Alemania<sup>36,37</sup>.

Varios estudios han comparado el coste-efectividad de diferentes estatinas entre sí en prevención secundaria. Así, en pacientes de alto riesgo en Grecia, con una proyección a 20 años, la rosuvastatina fue la estatina más coste-efectiva tanto en prevención primaria como secundaria, en comparación con atorvastatina, simvastatina y pravastatina<sup>38</sup>. En un estudio de prevención tanto primaria como secundaria realizado en Finlandia, se incluyó a varones con una media de edad de 55 años y un riesgo basal de muerte por causa cardiovascular de un 3,3-6,6%. Con una proyección a 10 años, en comparación con atorvastatina 20 mg y simvastatina 40 mg, rosuvastatina 10 mg fue la alternativa más coste-efectiva<sup>39</sup>.

**Tabla 1** Ensayos clínicos relevantes sobre el beneficio del tratamiento con estatinas en prevención cardiovascular

Estudio	Diseño/población de estudio	Resultados principales
JUPITER <sup>17</sup>	Se incluyó a aproximadamente 18.000 sujetos aparentemente sanos, con cLDL < 130 mg/dl y proteína C reactiva de alta sensibilidad $\leq$ 2,0 mg/l. Se aleatorizó a los pacientes a recibir rosuvastatina 20 mg/día o placebo. Seguimiento medio, 1,9 años (el estudio se interrumpió precozmente)	El tratamiento con rosuvastatina redujo significativamente el riesgo de infarto de miocardio, ictus, revascularización arterial, hospitalización por angina inestable o muerte de causa cardiovascular (reducción del 44%; $p < 0,00001$ ) y el riesgo de infarto de miocardio (reducción del 54%; $p = 0,0002$ ), ictus (reducción del 48%; $p = 0,002$ ) y muerte por cualquier causa (reducción del 20%; $p = 0,02$ )
CARDS <sup>22</sup>	Se incluyó a más de 2.800 pacientes del Reino Unido e Irlanda, con 40-75 años de edad y diabetes mellitus tipo 2, sin enfermedad cardiovascular previa, con cLDL $\leq$ 4,14 mmol/l, triglicéridos $\leq$ 6,78 mmol/l y al menos uno de los siguientes factores: retinopatía, albuminuria, fumador activo o hipertensión. Se aleatorizó a los pacientes a atorvastatina 10 mg o placebo. Seguimiento medio, 3,9 años (el estudio se interrumpió precozmente)	El tratamiento con atorvastatina se asoció con reducciones significativas en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (37%), eventos coronarios agudos (36%), revascularizaciones coronarias (31%) e ictus (48%), con tendencia a reducción de la mortalidad (27%; $p = 0,059$ )
IDEAL <sup>31</sup>	Se incluyó a 8.888 pacientes de 80 o menos años con antecedentes de infarto agudo de miocardio. Se aleatorizó a los pacientes a atorvastatina 80 mg o simvastatina 20 mg. Seguimiento medio, 4,8 años	El tratamiento con atorvastatina se asoció con reducciones significativas de infartos de miocardio no fatales (17%), eventos cardiovasculares mayores (13%) y cualquier evento coronario (16%)
TNT <sup>32</sup>	Se incluyó a aproximadamente 10.000 pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable y cLDL < 130 mg/dl. Se aleatorizó a los pacientes a atorvastatina 80 mg o atorvastatina 10 mg. Seguimiento medio, 4,9 años	El tratamiento con atorvastatina 80 mg se asoció con una reducción significativa del 22% en el riesgo de un primer evento cardiovascular (muerte por cardiopatía isquémica, infarto de miocardio no fatal, muerte cardiaca recuperada o ictus)
MIRACL <sup>48</sup>	Se incluyó a algo más de 3.000 pacientes con angina inestable o infarto de miocardio no Q. Se aleatorizó a los pacientes a atorvastatina 80 mg o placebo. Seguimiento, 16 semanas	El tratamiento con atorvastatina se asoció con una reducción significativa del 16% en el riesgo de muerte, infarto de miocardio no fatal, muerte cardiaca resucitada o rehospitalización por isquemia miocárdica recurrente sintomática
PROVE IT-TIMI 22 <sup>49</sup>	Se incluyó a algo más de 4.000 pacientes hospitalizados por un síndrome coronario agudo en los 10 días previos. Se aleatorizó a los pacientes a atorvastatina 80 mg o pravastatina 40 mg. Seguimiento medio, 24 meses	El tratamiento con atorvastatina se asoció con una reducción significativa del 16% en el riesgo de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable, revascularización al menos 30 días después de la aleatorización e ictus
SPARCL <sup>46</sup>	Se incluyó a más de 4.700 pacientes con un ictus o accidente isquémico transitorio en los 1-6 meses previos a la inclusión, con cLDL 100-190 mg/dl, sin cardiopatía isquémica conocida. Se aleatorizó a los pacientes a atorvastatina 80 mg o placebo. Seguimiento medio, 4,9 años	El tratamiento con atorvastatina se asoció con una reducción significativa en el riesgo de ictus fatal y no fatal (16%), así como de los eventos cardiovasculares mayores (20%)

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

En otro estudio realizado en Estados Unidos que analizó tanto la eficacia como el coste-efectividad del tratamiento con estatinas (atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina) en pacientes de 18-70 años de edad con cardiopatía isquémica o equivalente coronario en condiciones de práctica clínica habitual, las reducciones de cLDL fueron mayores con rosuvastatina que con atorvastatina o simvastatina (el 37 frente al 28 y el 27% respectivamente;  $p < 0,05$ ), así como el porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos de cLDL conforme a los criterios NCEP-ATPIII (el 69,7 frente al 54,8 y el 51,2%;  $p < 0,05$ ). Asimismo, la rosuvastatina fue la opción más coste-efectiva en comparación con las otras estatinas<sup>40</sup>.

## ■ Estudios de coste-efectividad en España

Aunque los estudios mostrados hasta ahora demuestran claramente cómo el tratamiento intensivo con estatinas potentes resulta una opción coste-efectiva en el tratamiento de pacientes de alto riesgo cardiovascular, es evidente que el beneficio en estos términos se ha de analizar en cada país de acuerdo con su sistema sanitario y sus recursos económicos<sup>41</sup>. En este sentido, varios estudios han analizado si el tratamiento intensivo con estatinas es coste-efectivo en España.

Para los pacientes de bajo riesgo con hipercolesterolemia, parece que simvastatina 10-20 mg es más coste-efectiva que atorvastatina 10-20 mg (tabla 2)<sup>42</sup>. Ahora bien, en otro estudio, en el que ya se incluyó a pacientes con hipercolesterolemia (colesterol total  $> 240$  mg/dl, cLDL  $> 160$  mg/dl) y uno o más factores de riesgo cardiovascular (el 82,1% tenía hipertensión arterial; el 37,1%, diabetes mellitus; el 17,9% eran fumadores), tras 6 meses de tratamiento, atorvastatina 10 mg fue más coste-efectiva (coste por paciente que alcanza los objetivos de control) que fluvastatina 40 mg, simvastatina 20 mg y pravastatina 20 mg (tabla 2)<sup>43</sup>. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y teniendo en cuenta los datos del estudio CARDS, al igual que en otros países, el uso de atorvastatina 10 mg en España también es coste-efectivo (tabla 2)<sup>44</sup>.

En un estudio de coste-efectividad que analizó las estatinas disponibles en 2010 tras la introducción de los nuevos genéricos y precios de referencia, se tomaron como objetivos de control los del NCEP-ATPIII. Las estatinas que se incluyeron en el análisis eran rosuvastatina 5-20 mg/día; atorvastatina, simvastatina y pravastatina 10-40 mg/día y lovastatina y fluvastatina 20-80 mg/día. También se estudió la combinación de estatinas con colestiramina 12-24 g/día o ezetimiba 10 mg/día. El análisis de coste-efectividad se realizó en términos de coste por porcentaje de reducción del cLDL. La rosuvastatina fue la estatina más coste-efectiva para lograr los objetivos de control de cLDL en los pacientes con elevado riesgo de eventos isquémicos, mientras que la simvastatina fue la más coste-efectiva para lograr los objetivos de control de cLDL en los pacientes con riesgo bajo o moderado. Las combinaciones de rosuvastatina con ezetimiba, simvastatina con ezetimiba y atorvastatina con ezetimiba fueron las más coste-efectivas para lograr los objetivos de cLDL (tabla 2)<sup>45</sup>.

También se han realizado estudios de coste-efectividad en prevención secundaria. En el estudio SPARCL, se demostró en más de 4.700 pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio 1-6 meses antes de la inclusión en el estudio, cLDL 100-190 mg/dl y sin cardiopatía isquémica conocida, que, tras un seguimiento medio de 4,9 años, el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día se asoció con una reducción en la incidencia total de ictus y eventos cardiovasculares, a pesar de un pequeño incremento de los ictus hemorrágicos en comparación con placebo (tabla 1)<sup>46</sup>. En España, y considerando los datos del estudio SPARCL, el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día, basado en la reducción observada tanto en el riesgo de ictus y ataque isquémico transitorio como de los eventos coronarios (infarto de miocardio, angina inestable y revascularización coronaria) se ha demostrado coste-efectivo (tabla 2)<sup>47</sup>.

Se ha demostrado en pacientes con síndrome coronario agudo que, en comparación con placebo, el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día reduce las recurrencias de eventos isquémicos en las primeras 16 semanas de tratamiento<sup>48</sup> y que, en comparación con pravastatina 40 mg/día, tras un seguimiento medio de 24 meses, reduce el riesgo de muerte o eventos cardiovasculares<sup>49</sup> (figura y tabla 1)<sup>49</sup>. En España se ha demostrado que el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día tras un

**Tabla 2** Estudios de coste-efectividad de las estatinas realizados en España

Estudio (año de publicación)	Diseño/población de estudio	Resultados principales
Badia <sup>42</sup> (1999)	Se incluyó a pacientes de diez países europeos, de 18-80 años de edad (media, 57 años), con cLDL basal 160-300 mg/dl y triglicéridos < 400 mg/dl. Se aleatorizó a los pacientes a simvastatina 10 mg o atorvastatina 10 mg. Si a las 16 semanas de tratamiento los pacientes no habían alcanzado los objetivos de cLDL, se dosificaba simvastatina 20 mg o atorvastatina 20 mg. El seguimiento total fue de 52 semanas	En ocho de los diez países estudiados (incluida España), en los pacientes de bajo riesgo con hipercolesterolemia, simvastatina 10-20 mg fue más coste-efectiva que atorvastatina 10-20 mg (en los otros dos países, Alemania y Finlandia, no se encontraron diferencias)
Gómez-Gerique <sup>50</sup> (2004)	En este estudio se analizó si en España, en comparación con placebo, el tratamiento con atorvastatina 80 mg tras un síndrome coronario agudo era coste-efectivo a las 16 semanas de tratamiento, con base en los datos del estudio MIRACL. Como referencia se tomaron los costes de 2001	En comparación con placebo, el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día tras un síndrome coronario agudo es coste-efectivo, ya que el aumento del coste asociado a este fármaco se ve claramente compensado por la reducción de gasto que supone la reducción de eventos cardiovasculares
Tárraga-López <sup>43</sup> (2005)	En este estudio de prevención primaria basado en un estudio de intervención abierto, prospectivo, naturalístico y aleatorizado, realizado en condiciones de práctica clínica en atención primaria, se incluyó a pacientes con hipercolesterolemia (colesterol total > 240 mg/dl, cLDL > 160 mg/dl) y uno o más factores de riesgo cardiovascular. Como referencia se tomaron los costes de 2001	Se incluyó en total a 161 sujetos sin evidencia de enfermedad cardiovascular (media de edad, 65 años; el 82,1% tenía hipertensión arterial; el 37,1%, diabetes mellitus; el 17,9% eran fumadores); 48 pacientes recibieron atorvastatina 10 mg; 32, fluvastatina 40 mg; 44, simvastatina 20 mg, y 37, pravastatina 20 mg. Tras 6 meses de tratamiento, atorvastatina 10 mg fue más coste-efectiva (coste por paciente que alcanza los objetivos de control) en comparación con las otras estatinas
Fernández de Bobadilla <sup>44</sup> (2006)	Análisis de coste-efectividad de prevención primaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 basado en los datos del estudio CARDS	Atorvastatina 10 mg es coste-efectiva en prevención primaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en España
Taylor <sup>37</sup> (2009)	En este estudio se evaluó si, en comparación con atorvastatina 10 mg, el tratamiento con atorvastatina 80 mg era coste-efectivo en pacientes con cardiopatía isquémica crónica según los resultados del estudio TNT en el Reino Unido, España y Alemania	En los tres países se demostró que, en comparación con atorvastatina 10 mg, el tratamiento con atorvastatina 80 mg es coste-efectivo en pacientes con cardiopatía isquémica estable
Plans-Rubió <sup>45</sup> (2010)	En este estudio se realizó un análisis de coste-efectividad con las estatinas disponibles en 2010 tras la introducción de nuevos genéricos y precios de referencia (rosuvastatina 5-20 mg/día, atorvastatina, simvastatina y pravastatina 10-40 mg/día y lovastatina y fluvastatina 20-80 mg/día). También se estudió la combinación de estatinas con colestiramina 12-24 g/día o ezetimiba 10 mg/día. Se tomaron como objetivos de control los del NCEP-ATPIII. El análisis de coste-efectividad se realizó en términos de coste por porcentaje de reducción del cLDL	La rosuvastatina fue la estatina más coste-efectiva para lograr los objetivos de control del cLDL en los pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos, mientras que simvastatina fue la más coste-efectiva para lograr los objetivos de control del cLDL en los pacientes con riesgo bajo o moderado. Las combinaciones de rosuvastatina con ezetimiba, simvastatina con ezetimiba y atorvastatina con ezetimiba fueron las más coste-efectivas para lograr los objetivos de control del cLDL

Continúa en la página siguiente

**Tabla 2** Estudios de coste-efectividad de las estatinas realizados en España (continuación)

Estudio (año de publicación)	Diseño/población de estudio	Resultados principales
Arrospeide <sup>47</sup> (2010)	Este estudio se realizó para conocer si atorvastatina 80 mg es una opción coste-efectiva en España para reducir el riesgo de ictus en pacientes sin cardiopatía isquémica con un ictus o accidente isquémico transitorio reciente, empleando como base los datos del estudio SPARCL	En comparación con placebo, atorvastatina 80 mg redujo 22 ictus, 22 infartos de miocardio, 33 accidentes isquémicos transitorios y 37 revascularizaciones por cada 1.000 pacientes tras 5 años de seguimiento. Además, el tratamiento con atorvastatina 80 mg fue coste-efectivo
Barrios <sup>51</sup> (2012)	En este estudio se comparó el coste-efectividad de la rosuvastatina frente a la atorvastatina genérica en pacientes con alto riesgo cardiovascular (SCORE $\geq$ 5% o enfermedad cardiovascular previa) en España, con base en los datos del estudio STELLAR. Mediante el modelo de Markov, se estimó el número de complicaciones cardiovasculares y los años de vida ajustados por calidad (QALY) y los costes de salud (tratamiento hipolipemiante y eventos cardiovasculares) con una proyección a 20 años, teniendo en cuenta los costes de 2010	En comparación con la atorvastatina genérica, la rosuvastatina fue más coste-efectiva (coste por QALY ganado < 30.000 euros) en prevención primaria en la mayor parte de los pacientes de alto riesgo, mientras que en prevención secundaria la rosuvastatina fue más coste-efectiva en todos los subgrupos de varones estudiados y la mayoría de los subgrupos de mujeres (excepto en algunos subgrupos de no fumadoras mayores de 60 años)

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; QALY: años de vida ajustados por calidad.

síndrome coronario agudo es coste-efectivo frente a placebo, ya que el aumento del coste asociado a este fármaco se ve claramente compensado por la reducción de gasto que supone la reducción de los eventos cardiovasculares (tabla 2)<sup>50</sup>. Considerando los datos del TNT, también se ha demostrado que en España, en comparación con atorvastatina 10 mg, el tratamiento con atorvastatina 80 mg es coste-efectivo en pacientes con cardiopatía isquémica estable (tabla 2)<sup>37</sup>. Estos estudios son más antiguos y se realizaron antes de la incorporación de la rosuvastatina y la pitavastatina al arsenal terapéutico.

En un estudio reciente realizado en nuestro país en 2012, se comparó el coste-efectividad de la rosuvastatina frente al de la atorvastatina genérica en pacientes con alto riesgo cardiovascular (SCORE  $\geq$  5% o enfermedad cardiovascular previa) en España<sup>51</sup>. Para valorar la eficacia en cuanto a la reducción del cLDL, se emplearon los datos del estudio STELLAR<sup>52</sup> y, mediante el modelo de Markov, se estimó el número de complicaciones cardiovasculares y años de vida ajustados por calidad (QALY) y los costes de salud (tratamiento hipolipemiante y eventos cardiovasculares) con una proyección a 20 años, teniendo en cuenta los costes de 2010. Los resultados de este estudio mostraron que, en comparación con la atorvastatina genérica, la rosuvastatina fue más coste-efectiva (coste por QALY ganado < 30.000 euros) en prevención primaria en la mayor parte de los pacientes de alto riesgo, mientras que en prevención secundaria la rosuvastatina fue más coste-efectiva en todos los subgrupos de varones estudiados y la mayoría de los subgrupos de mujeres (tabla 2)<sup>51</sup>.

## ■ Conclusiones

Son indudables los beneficios que tiene reducir el cLDL en la prevención de eventos cardiovasculares, beneficio que es mayor conforme aumenta el riesgo del paciente. Asimismo, cuanto antes se consigan los objetivos de control, mayores son los beneficios<sup>53</sup>. Además, y a diferencia de lo que ocurre con la presión arterial y la glucemia, no se ha visto un umbral por debajo del cual reducir el colesterol sea perjudicial<sup>54</sup>.

Ahora bien, no todos los pacientes tienen el mismo riesgo de sufrir un evento cardiovascular y no todos los tratamientos tienen el mismo coste. En consecuencia, mientras que en unos pacientes estará plenamente justificado el tratamiento con estatinas, en otros, como aquellos con riesgo cardiovascular bajo y ligeras elevaciones del colesterol, el tratamiento no está justificado desde el punto de vista de coste-efectividad, ya que el coste de la terapia hipolipemiante con estatinas será mayor que el asociado a evitar un posible evento. Por lo tanto, es importante identificar correctamente el riesgo del paciente para poder pautar el tratamiento más adecuado. Es importante considerar que no siempre el tratamiento más barato es el que más va a beneficiar al paciente individual y a la población<sup>55</sup>.

Por lo tanto, los estudios de coste-efectividad son imprescindibles para identificar a los pacientes cuyo beneficio con el tratamiento con estatinas va a ser mayor. Sin embargo, se debe reconocer que los estudios de coste-efectividad tienen ciertas limitaciones. Por un lado, hay que tener en cuenta que se basan en las reducciones de cLDL obtenidas en uno o varios ensayos clínicos, y que no necesariamente estas reducciones tienen que ser iguales a las obtenidas en pacientes en la práctica clínica habitual. Además, en estos estudios se asume que la adherencia al tratamiento va a ser adecuada, cosa que no siempre ocurre<sup>56</sup>. Asimismo, los resultados de los estudios de coste-efectividad dependen también de la proyección temporal que se haga. Es decir, los tratamientos más caros, que suelen ser los que más reducen el cLDL, tenderán a ser más coste-efectivos cuanto mayor sea la proyección temporal analizada, ya que serán capaces de disminuir más eventos. Por otra parte, se ha observado que hay tendencia a que los estudios de coste-efectividad patrocinados por la industria farmacéutica favorezcan a sus productos, sobre todo en prevención primaria<sup>57</sup>.

A pesar de todas estas limitaciones, los estudios de coste-efectividad tienen gran relevancia clínica, ya que permiten identificar el mejor tratamiento para cada paciente y la mejor estrategia poblacional para el sistema sanitario. Como demuestran los resultados de los estudios expuestos en la presente revisión, el tratamiento intensivo con estatinas es coste-efectivo en todos los casos de prevención secundaria y para los pacientes de mayor riesgo cardiovascular en prevención primaria. Dicho de otra manera, no tratar a estos pacientes con estatinas potentes a las dosis adecuadas, además de aumentar la morbilidad y la mortalidad, puede acabar incrementando el gasto sanitario a medio y largo plazo.

## ■ Conflicto de intereses

Los Dres. Vivencio Barrios y Carlos Escobar han recibido honorarios de MSD, Pfizer, Astra-Zeneca, Recordati y Esteve como ponentes en diversas reuniones y congresos.

## ■ Bibliografía

1. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:988-96.
2. Barrios V, Escobar C, Bertomeu V, Murga N, De Pablo C, Calderón A. Control de los factores de riesgo en los pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica crónica atendidos en las consultas de cardiología. Estudio CINHTIA. *Rev Clin Esp.* 2008;208:400-4.
3. Lachaine J, Merikle E, Tarride JE, Montpetit M, Rinfret S. A model for assessing the cost-effectiveness of atorvastatin and simvastatin in achieving Canadian low-density lipoprotein cholesterol targets. *Clin Ther.* 2007;29:519-28.
4. Jick H, Wilson A, Wiggins P, Chamberlin DP. Comparison of prescription drug costs in the United States and the United Kingdom, Part 1: statins. *Pharmacotherapy.* 2012;32:1-6.
5. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation.* 2004;109:1101-7.
6. Allender S, Scarborough P, O'Flaherty M, Capewell S. Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: Possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health.* 2008;8:148.
7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:e18-209.
8. Tran YB, Frial T, Miller PS. Statin's cost-effectiveness: a Canadian analysis of commonly prescribed generic and brand name statins. *Can J Clin Pharmacol.* 2007;14:e205-14.

9. Saib A, Sabbah L, Perdrix L, Blanchard D, Danchin N, Puymirat E. Evaluation of the impact of the recent controversy over statins in France: the EVANS study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:511-6.
10. Orozco-Beltrán D, Cooper RS, Gil-Guillén V, Bertomeu-Martínez V, Pita-Fernández S, Durazo-Arvizu R, et al. Tendencias en mortalidad por infarto de miocardio. Estudio comparativo entre España y Estados Unidos: 1990-2006. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:1079-85.
11. Greving JP, Visseren FL, De Wit GA, Algra A. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. *BMJ.* 2011;342:d1672.
12. Neyt M, De Laet C, Van Brabant H, Franco O, Ramaekers D. Cost-effectiveness of statins in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and economic analysis for Belgium. *Acta Cardiol.* 2009;64:1-10.
13. Lazar LD, Pletcher MJ, Coxson PG, Bibbins-Domingo K, Goldman L. Cost-effectiveness of statin therapy for primary prevention in a low-cost statin era. *Circulation.* 2011;124:146-53.
14. Kang HY, Ko SK, Liew D. Results of a Markov model analysis to assess the cost-effectiveness of statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease in Korea: the Korean Individual-Microsimulation Model for Cardiovascular Health Interventions. *Clin Ther.* 2009;31:2919-30.
15. Mitchell AP, Simpson RJ. Statin cost effectiveness in primary prevention: a systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States. *BMC Res Notes.* 2012 24;5:373.
16. Nherera L, Calvert NW, Demott K, Humphries SE, Neil HA, Minhas R, et al. Cost-effectiveness analysis of the use of a high-intensity statin compared to a low-intensity statin in the management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:529-36.
17. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
18. Ohsfeldt RL, Olsson AG, Jensen MM, Gandhi SK, Paulsson T. Cost-effectiveness of rosuvastatin 20 mg for the prevention of cardiovascular morbidity and mortality: a Swedish economic evaluation of the JUPITER trial. *J Med Econ.* 2012;15:125-33.
19. Ohsfeldt RL, Gandhi SK, Smolen LJ, Jensen MM, Fox KM, Gold A, Hsia J. Cost effectiveness of rosuvastatin in patients at risk of cardiovascular disease based on findings from the JUPITER trial. *J Med Econ.* 2010;13:428-37.
20. Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, Avorn J. The cost-effectiveness of C-reactive protein testing and rosuvastatin treatment for patients with normal cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:784-91.
21. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
22. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685-96.
23. Lafuma A, Colin X, Solesse A. Cost-effectiveness of atorvastatin in the prevention of cardiovascular events in diabetic patients: a French adaptation of CARDS. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008;101:327-32.
24. Raikou M, McGuire A, Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, et al; CARDS Investigators. Cost-effectiveness of primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes: results from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia.* 2007;50:733-40.
25. Annemans L, Marbaix S, Webb K, Van Gaal L, Scheen A. Cost effectiveness of atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pharmacoeconomic analysis of the collaborative atorvastatin diabetes study in the belgian population. *Clin Drug Invest.* 2010;30:133-42.
26. Ramsey SD, Clarke LD, Roberts CS, Sullivan SD, Johnson SJ, Liu LZ. An economic evaluation of atorvastatin for primary prevention of cardiovascular events in type 2 diabetes. *Pharmacoeconomics.* 2008;26:329-39.
27. Gandhi SK, Jensen MM, Fox KM, Smolen L, Olsson AG, Paulsson T. Cost-effectiveness of rosuvastatin in comparison with generic atorvastatin and simvastatin in a Swedish population at high risk of cardiovascular events. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:1-11.
28. Ohsfeldt RL, Gandhi SK, Fox KM, McKenney JM. Statin cost-effectiveness comparisons using real-world effectiveness data: formulary implications. *Value Health.* 2008;11:1061-9.
29. Costa-Scharplatz M, Ramanathan K, Frial T, Beamner B, Gandhi S. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin from a Canadian health system perspective. *Clin Ther.* 2008;30:1345-57.
30. Martikainen JA, Soini E, Paulsson T. Cost-effectiveness of single agent, uptitration and switching statin treatment strategies for lipid lowering in Sweden. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:389-96.
31. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:2437-45.
32. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.

33. Wagner M, Lindgren P, Merikle E, Goetghebeur M, Jönsson B. Economic evaluation of high-dose (80 mg/day) atorvastatin treatment compared with standard-dose (20 mg/day to 40 mg/day) simvastatin treatment in Canada based on the Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid-Lowering (IDEAL) trial. *Can J Cardiol*. 2009;25:e362-9.
34. Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jönsson B; IDEAL Trial Investigators. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J*. 2007;28:1448-53.
35. Mark DB, Knight JD, Cowper PA, Davidson-Ray L, Anstrom KJ. Long-term economic outcomes associated with intensive versus moderate lipid-lowering therapy in coronary artery disease: results from the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Am Heart J*. 2008;156:698-705.
36. Wagner M, Goetghebeur M, Merikle E, Pandya A, Chu P, Taylor DC. Cost-effectiveness of intensive lipid lowering therapy with 80 mg of atorvastatin, versus 10 mg of atorvastatin, for secondary prevention of cardiovascular disease in Canada. *Can J Clin Pharmacol*. 2009;16:e331-45.
37. Taylor DC, Pandya A, Thompson D, Chu P, Graff J, Shepherd J, et al. Cost-effectiveness of intensive atorvastatin therapy in secondary cardiovascular prevention in the United Kingdom, Spain, and Germany, based on the Treating to New Targets study. *Eur J Health Econ*. 2009;10:255-65.
38. Fragoulakis V, Kourilaba G, Maniadakis N. Economic evaluation of statins in high-risk patients treated for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Greece. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:135-43.
39. Peura P, Martikainen J, Soini E, Hallinen T, Niskanen L. Cost-effectiveness of statins in the prevention of coronary heart disease events in middle-aged Finnish men. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1823-32.
40. Ohsfeldt RL, Gandhi SK, Fox KM, Stacy TA, McKenney JM. Effectiveness and cost-effectiveness of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin among high-risk patients in usual clinical practice. *Am J Manag Care*. 2006;12(15 Suppl):S412-23.
41. Ruiz García A, Gordillo López FJ, Arranz Martínez E, Hermosa Hernán JC. Optimización fármaco-económica del tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:119-25.
42. Badia X, Russo P, Attanasio E. A comparative economic analysis of simvastatin versus atorvastatin: results of the Surrogate Marker Cost-Efficacy (SMaC) study. *Clin Ther*. 1999;21:1788-96.
43. Tárraga-López PJ, Celada-Rodríguez A, Cerdán-Oliver M, Solera-Albero J, Ocaña-López JM, López-Cara MA, et al. A pharmacoeconomic evaluation of statins in the treatment of hypercholesterolaemia in the primary care setting in Spain. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:275-87.
44. Fernández de Bobadilla J, López de Sa E, Alonso Troncoso I, Moreno Gómez R, Rubio-Terrés C, Soto Alvarez J. Análisis coste-efectividad del uso de atorvastatina en pacientes diabéticos de tipo 2: modelo farmacoeconómico del estudio CARDS. *An Med Interna (Madrid)*. 2006;23:213-9.
45. Plans-Rubió P. The cost effectiveness of statin therapies in Spain in 2010, after the introduction of generics and reference prices. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:369-82.
46. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
47. Arrospide A, Mar J, Vivancos-Mora J, Rejas-Gutiérrez J, Caro J. Estudio coste-efectividad del uso de dosis altas de atorvastatina en la prevención secundaria del ictus en España. *Rev Neurol*. 2010;51:1-11.
48. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
49. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
50. Gómez-Gerique JA, Casciano R, Stern L, Rejas J. A pharmacoeconomic evaluation of the effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes in Spain. *Eur J Health Econ*. 2004;5:278-84.
51. Barrios V, Lobos JM, Serrano A, Brosa M, Capel M, Alvarez Sanz C. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin vs generic atorvastatin in Spain. *J Med Econ*. 2012;15 Suppl 1:45-54.
52. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92:152-60.
53. Barrios V, Escobar C. Rosuvastatin and cardiovascular continuum when time is important. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1645-6.
54. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1666-75.
55. Ara R, Pandor A, Stevens J, Rafia R, Ward SE, Rees A, et al. Prescribing high-dose lipid-lowering therapy early to avoid subsequent cardiovascular events: is this a cost-effective strategy? *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:474-83.
56. Bates TR, Connaughton VM, Watts GF. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:2973-85.
57. Catalá-López F, Sanfélix-Gimeno G, Ridao M, Peiró S. When are statins cost-effective in cardiovascular prevention? A systematic review of sponsorship bias and conclusions in economic evaluations of statins. *PLoS One*. 2013;8:e69462.