



FRANQUEO CONCERTADO N°26/80

Volumen 2 • nº2
Septiembre 2007

Boletín Farmaco- terapéutico de La Rioja

El Boletín Farmacoterapéutico de La Rioja es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de La Rioja con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos.

CERISME
Bretón de los Herreros, 33
26071 Logroño • La Rioja
Telf.: 34 941 291 752 • Fax: 34 941 291 861
e-mail: cerisme@riojasalud.es

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



Estatinas (2) Por una prescripción racional y razonada

La prevención cardiovascular ocupa un lugar cada vez más importante entre las preocupaciones de los pacientes. Junto con la edad, el tabaco, la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (RCV) y a menudo el primero.

Los estudios epidemiológicos han demostrado una relación creciente, continua y lineal entre el nivel de colesterol y la morbi-mortalidad cardiovascular. Y viceversa los estudios de intervención han demostrado un paralelismo equivalente entre la reducción de estas tasas y la del riesgo cardiovascular. En valor absoluto, esta reducción es proporcional a la del riesgo inicial del paciente.

Tras la publicación de los grandes estudios de eficacia de estatinas, se ha iniciado una tendencia hacia su prescripción independientemente de la evaluación cuantitativa del riesgo global del paciente y por tanto, sin evaluar concretamente la relación beneficio/riesgo de tal actitud.

Por ello, en este boletín trataremos de analizar las recomendaciones de los principales estudios sobre valoración y manejo del riesgo cardiovascular, la eficacia de las diferentes estatinas en prevención primaria y secundaria, así como los elementos decisivos para su selección racional, integrando a los criterios de utilidad aquellos de seguridad y de coste.

VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Mediante estudios epidemiológicos y ensayos clínicos a gran escala se han identificado muchos factores de riesgo cardiovascular (RCV), algunos de los cuales, como la hipercolesterolemia, son modificables. Generalmente, los factores de riesgo como el sexo, edad, niveles de colesterol total (CT), colesterol LDL (C-LDL), presión arterial sistólica y el tabaco son utilizados para calcular el RCV individual. La historia familiar de antecedentes de ECV prematura, diabetes, síndrome metabólico y obesidad abdominal también son otros factores de riesgo pero no están incluidos en las tablas de los modelos de cálculo de RCV^{1,2,3}. El RCV puede expresarse como la probabilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular (ECV) en un período determinado de tiempo, generalmente 10 años^{4,9,10}.

El procedimiento de identificación de los pacientes con riesgo y la intervención clínica en este grupo ha cambiado sustancialmente en los últimos años. Mientras que antes se atribuía una gran importancia a la evaluación de los factores de riesgo tomados individualmente, actualmente, la **evaluación cuantitativa del riesgo global** del paciente es la que está en primer plano. Este concepto ha sido sostenido por los resultados del estudio INTERHEART⁵ que ha demostrado que 9 factores (tabla 1) permitirían predecir el 90% de los riesgos de infarto de miocardio.

Hasta ahora para el cálculo del RCV, las guías^{6,7,8} recomendaban la utilización de las tablas de riesgo de Framingham⁹, aunque se sabía por diferentes estudios que, excepto en el norte de Europa¹⁰, estas tablas sobreestimaban el riesgo en la mayoría de las poblaciones europeas, sobre todo en las mediterráneas^{11,12,13}. Esto ha conducido

a su calibración y a la búsqueda de alternativas para la estimación del riesgo coronario más cercanas a la realidad de cada país, incluido España^{14,15}.

Tabla 1. Factores ligados al riesgo de infarto de miocardio

Seis factores que aumentan el riesgo - Tabaquismo - Dislipemia - Hipertensión - Obesidad abdominal* - Diabetes - Estrés* (factores psicosociales)	Tres factores protectores - Actividad física regular - Consumo diario de frutas y verduras* - Consumo moderado de alcohol*
Tomado de «Le Médecin du Québec, vol 41, número 3, mars 2006». * los factores en negrita han sido reconocidos recientemente.	

El Plan integral de Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud considera prioritario disponer de un procedimiento de cálculo específico para la población española. Actualmente se dispone de dos tablas que pueden satisfacer este requerimiento: las tablas de

Framingham calibradas para la población española (REGICOR)¹³ y las tablas del Proyecto europeo Score¹⁶. En la tabla 2 se recogen las características más importantes de las mismas¹⁷.

Los resultados que ofrecen las citadas tablas nos van a permitir tomar decisiones adecuadas según las evidencias disponibles actualmente sobre prevención primaria de la ECV y detectar al paciente de riesgo que puede beneficiarse de un tratamiento con estatinas.

Estas tablas no son aplicables en los siguientes casos:

- Pacientes en prevención secundaria (cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o vascular cerebral)
- Pacientes diabéticos tipo 2 o tipo 1 con microalbuminuria
- Pacientes en prevención primaria que padecen una hiperlipidemia familiar con elevado riesgo aterogénico:
 - Hipercolesterolemia familiar monogénica
 - Hiperlipidemia familiar combinada
 - Disbetalipoproteinemia

Tabla 2. CARACTERÍSTICAS DE LAS TABLAS CALIBRADAS PARA LA POBLACIÓN ESPAÑOLA FRAMINGHAM-REGICOR Y DE LAS DE SCORE¹⁷

	TABLAS CALIBRADAS PARA LA POBLACIÓN ESPAÑOLA FRAMINGHAM-REGICOR ¹³	SCORE ¹⁶
Población	Cohorte de Framingham adaptada a la población española	Cohorte de 12 países europeos (incluyendo 3 cohortes españolas)
Medida	Riesgo coronario (todos los eventos coronarios, mortales o no, incluyendo todo tipo de angina, IAM asintomáticos e IAM sintomáticos, mortales o no).	Riesgo de muerte cardiovascular (incluye sólo eventos letales) por enfermedad isquémica cardíaca, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y otras enfermedades vasculares ateroscleróticas.
Variables	Edad (35-74 años); sexo; C-HDL; colesterol total; PAS/PAD (mmHg); tabaquismo; diabetes.	Edad (40-65 años); sexo; colesterol total/C-HDL; colesterol total; PAS/PAD (mmHg); tabaquismo.
Diabetes	Existen tablas específicas para diabéticos.	Considera a los diabéticos tipo 2 y tipo 1 con microalbuminuria como pacientes de alto riesgo cardiovascular, de ahí que no existan tablas específicas para la diabetes.
Paciente de alto riesgo	Riesgo coronario $\geq 20\%$. El porcentaje de pacientes con riesgo $>20\%$ a 10 años es 13 veces menor que con la ecuación de Framingham ¹⁸ .	Riesgo de muerte cardiovascular $\geq 5\%$. Se equipara el 5% de riesgo de muerte cardiovascular con el 20% de riesgo coronario total.
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Evita la limitación de Framingham de sobrevaloración del riesgo, al basarse en población mediterránea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se basa en muertes de origen cardiovascular, lo que permite estimar el riesgo cardiovascular global. • Ofrece la posibilidad de obtener tablas para países de alto y bajo riesgo (España), además de obtener por separado tablas para acontecimientos coronarios, cerebrovasculares y cardiovasculares.
Limitaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Toma datos de incidencia de IAM en Girona (15% inferior a la media de España en el estudio IBERICA), y por tanto la validez externa de la ecuación para otras zonas de España debe aceptarse con las debidas precauciones. • Necesidad de realizar una estimación de la tasa de incidencia de la angina y de IAM silente basada en la proporción observada en el estudio de Framingham. 	<ul style="list-style-type: none"> • No tiene en cuenta los eventos no letales, lo que puede distanciarse del objetivo del cálculo de riesgo en prevención primaria, que no es sólo detectar pacientes con alto riesgo de morir, sino también de sufrir un episodio cardiovascular que puede causar secuelas y afectar a la calidad de vida¹⁹. • Puede no ser válida la aplicación directa de los resultados de los ensayos clínicos con estatinas en prevención primaria que valoran morbi-mortalidad coronaria²⁰.
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • No hay ninguna recomendación que indique a partir de qué nivel de riesgo hay que realizar la intervención preventiva. La aplicación directa del umbral del 20% de las tablas de Framingham para catalogar las personas de alto riesgo puede no ser adecuada, y podría privar a una parte importante de nuestra población de los beneficios de la prevención primaria cardiovascular. • Adjudica una categoría de riesgo coronario más baja que la de Framingham en más del 50% de mujeres y casi el 90% de los hombres. Como consecuencia, se reduce la necesidad de instaurar tratamiento farmacológico²⁰. 	<ul style="list-style-type: none"> • Para el cálculo del riesgo de muerte cardiovascular en España se deben utilizar las tablas para países de bajo riesgo. • La equivalencia del 5% de riesgo de muerte cardiovascular con el 20% de riesgo coronario no está probada y se desconocen las consecuencias clínicas de su aplicación²¹. • Recomendadas por la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica (Third Joint Task Force Europeo 2003)².

EFICACIA DE LAS ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA

Se han realizado numerosos ensayos clínicos controlados comparando la eficacia de las estatinas frente a placebo. No obstante, en su evaluación surgían problemas, ya que en diversos estudios se utilizaban dosis de estatinas no equipotentes. Otros estudios incluían grupos de pacientes no comparativos, diferencias en el nivel de la colesterolemia intra e inter-grupo, diversos regímenes de dosificación y horario de administración de la dosis de estatina no estandarizado (por ejemplo, administración con o sin alimento).

Las estatinas se han utilizado ampliamente en pacientes con riesgo sin que hayan desarrollado todavía enfermedad coronaria. No obstante, los resultados de los grandes estudios clínicos de prevención primaria han proporcionado resultados contradictorios: Si los resultados de WOSCOP²² o AFCAPS/TexCAPS²³ han sido positivos, no había beneficio en los estudios PROSPER²⁴ y ALLHAT-LLT²⁵.

Esta contradicción ha sido aclarada en un metanálisis²⁶ que reagrupa los datos actualizados de 7 grandes estudios realizados en prevención primaria: los cuatro arriba citados, además de ASCOT-LLA²⁷, CARDS²⁸ (tabla 3) y el subgrupo de diabéticos del estudio HPS²⁹.

En total se han estudiado 21.409 pacientes que han sido tratados con estatinas durante una media de 4,3 años y 21.439 pacientes que han recibido un placebo. Los citados estudios han tenido en común el haber incluido en su gran mayoría a pacientes en prevención primaria (90% de los incluidos no padecían enfermedad cardiovascular) salvo los estudios PROSPER y HPS que contaban con el 60% y 35% de los pacientes incluidos en prevención primaria, respectivamente. No obstante, presentaban diferencias, ya que, según los estudios, los pacientes eran hipercolesterolémicos o por el contrario, tenían un CT o C-LDL normal pero asociado a factores de riesgo.

Este metanálisis ha revisado más bien a la baja el beneficio del tratamiento con estatinas en prevención primaria: según los autores, las estatinas han reducido un 29,2% el riesgo de eventos coronarios principales, 14,4% el riesgo de ACV (ACV fatal o no) y un 33,8% la tasa de revascularización. La reducción del riesgo de los eventos se ha observado independientemente de los niveles de C-LDL que tenían los pacientes al inicio del estudio.

En cambio, **las estatinas redujeron la mortalidad coronaria de forma no significativa en un 22,6%**, mientras que **la reducción de la mortalidad total fue de tan solo un 8% y tampoco fue significativa.**

Los investigadores calcularon que había que tratar durante 4,3 años en prevención primaria a 60, 268 y a 93 pacientes para prevenir un evento coronario principal, un evento cerebrovascular principal y una revascularización respectivamente.

En un análisis del coste, los investigadores calcularon que las estatinas reducirían el riesgo absoluto de un evento coronario principal a 4.3 años en un 0.75% (en los grupos de bajo riesgo), 1.63% (en los de riesgo intermedio) y

2.51% (en los de alto riesgo). Esto trasladado a número de pacientes necesarios para tratar (NNT) sería 133, 61 y 40 pacientes, respectivamente. Por consiguiente, **el coste-efectividad de las estatinas en prevención primaria varía en función del riesgo paciente.**

Asimismo, concluyeron que las estatinas podrían ser coste-efectivas en pacientes con un riesgo absoluto a 10 años de tener un episodio coronario > 20%, pero no serían coste-efectivas en pacientes con riesgo < 10% y que su uso sería controvertido en pacientes con riesgo intermedio del 10-20%.

Por otro lado, los resultados del estudio MEGA³¹ tal vez podrían aclarar el papel de las estatinas en la prevención primaria en poblaciones cuya mortalidad coronaria es baja. En este estudio, en el que se comparaba la dieta más pravastatina frente a la dieta sola en cuanto a reducción de episodios coronarios, se incluyeron 7.832 pacientes japoneses de ambos sexos que se siguieron durante un tiempo medio de 5,3 años. Del total de pacientes, 3.966 se sometieron a régimen solo y 3.866, a régimen más pravastatina a dosis bajas (10-20 mg, tratamiento iniciado con 10 mg y aumentado a 20 mg en caso de no alcanzar el valor objetivo de CT < 2.20 g/l, posología media de 8,3 mg/día).

Hay que tener en cuenta que los pacientes del estudio tenían un nivel de RCV moderado y que la tasa de mortalidad coronaria /100.000 habitantes de la población japonesa es de las más bajas del mundo³².

El nivel basal medio de C-LDL fue 156 mg/dl en ambos brazos del estudio y el nivel medio de C-HDL fue relativamente alto (57 mg/dl) en ambos grupos. Durante el tiempo de seguimiento, el tratamiento con pravastatina (10 mg/día) redujo significativamente el CT y el C-LDL en 11.5% y 18%, respectivamente.

Según los investigadores del estudio, el tratamiento con pravastatina y dieta redujo el riesgo de episodios coronarios un 33% en comparación con los pacientes sometidos a dieta sola. El beneficio absoluto fue bajo (reducción absoluta de riesgo algo superior al 1%) y el NNT para prevenir un episodio coronario adicional fue 119.

Las implicaciones del estudio "MEGA" para la práctica clínica en los países con RCV bajo podrían ser las siguientes:

- **En prevención primaria**, en los pacientes que presentan una hipercolesterolemia moderada con un número limitado de factores de riesgo asociados (edad, HTA, tabaquismo, diabetes) y que pertenecen a una población de riesgo cardiovascular bajo (como la japonesa, francesa o española), el tratamiento con pravastatina (10 mg/día) y dieta asegura una protección cardiovascular tan buena, como la obtenida con dosis más altas (40 mg de pravastatina, en los estudios WOSCOPS y PROSPER) o con una estatina más potente (atorvastatina 10 mg/día, en los estudios CARDS y ASCOT-LLA) en poblaciones de alto riesgo (anglosajonas, escandinavas y europeas del Este).

Tabla 3. Ensayos clínicos controlados en prevención primaria con estatinas frente a placebo

Variable	West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS 1995) ²²	AFCAPS/TexCAPS, 1998 ²³	Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER2002) ²⁴	Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT, 2002) ²⁵	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT, 2003) ²⁷	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS, 2004) ²⁸
Nº pacientes	6.595	6.605	5.804	10.355	10.305	2.838
Población	Escocia	California, Texas	Escocia, Irlanda, Holanda	EEUU, Canadá, Puerto Rico	Irlanda, Reino Unido, Finlandia, Islandia, Suecia, Noruega	Reino Unido, Irlanda
RCV (población)	Alto	Intermedio	Alto	Alto	Alto	Intermedio-Alto
Duración seguimiento (años)	4.9	5.2	3.2	4.8	3.3	3.9
Estatina utilizada	Prava, 40 mg	Lova, 20-40 mg	Prava, 40 mg	Prava, 40 mg	Atorva, 10 mg	Atorva, 10 mg
Reducción CT	20%	18%	-	10%a	24%	26%
Reducción C-LDL	-26%	-25%	-34%	- 17%a	-35%	-40%
Criterio principal	IM no fatal, mortalidad	IM fatal o no, coronaria angina inestable, muerte súbita cardiaca	Muerte origen coronario, ACV fatal o no, IM no fatal	Mortalidad por cualquier causa	Enfermedad coronaria grave, IM no fatal	Evento coronario agudo, ACV, revascularización
RRR	-31%	-37%	-15%	-1%	-36%	-37%
Significación Estadística (P)	P< 0.001	P< 0.001	P= 0.014	P= 0.88	P= 0.0005	P= 0.001
NNT	42	49	48	250	91	31

Tomado y adaptado de Ong HT³⁰ (2006). <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371%2Fjournal.pmed.0030050>

"a: en pacientes que no estaban previamente bajo estatinas se observó una reducción del C- LDL del 51% y 22% cuando se sometieron a atorvastatina y pravastatina (40 mg), respectivamente. En los pacientes que previamente estaban bajo estatinas se observó una reducción del C-LDL del 32% y 0%, cuando se sometieron a atorvastatina (80 mg) y pravastatina (40 mg), respectivamente. IM (infarto de miocardio); Prava (pravastatina); Lova (Lovastatina); Atorva (Atorvastatina)

- Los excelentes resultados se han obtenido a pesar de una disminución modesta del C-LDL (-15% respecto a la dieta sola).
- Aunque es apreciable en términos relativos, el beneficio obtenido es modesto en términos absolutos, porque son 119 pacientes los que deben ser tratados durante 5,3 años para evitar un evento coronario principal, lo

que lleva a pensar que **el beneficio de las estatinas en prevención primaria es relativo.**

- El estudio MEGA no permite dilucidar la cuestión del beneficio de las estatinas en prevención primaria en las mujeres. Pues, el estudio comportaba casi un 70% de mujeres, pero fueron los hombres los que llevaron los resultados hacia la significación estadística

EFICACIA DE LAS ESTATINAS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

El tratamiento de estatinas ha demostrado un beneficio claro en pacientes con enfermedad coronaria y niveles elevados de colesterol (4S)³³, niveles habituales de colesterol (CARE)³⁴ y niveles moderadamente elevados de colesterol (LIPID)³⁵ (tabla 5).

Para entender mejor el efecto de las estatinas en términos absolutos, la revisión del National Institute of Clinical Excellence (NICE)³⁶ refleja la RAR y el NNT, calculados para cada uno de los tres ensayos clínicos de prevención cardiovascular secundaria arriba citados (TABLA 6).

Por otro lado, el metanálisis "Cholesterol Treatment Trialists" Collaborators (CTT)³⁷ concluye que, en personas con IM previo, el uso de estatinas disminuye el riesgo absoluto de eventos cardiovasculares principales en un 4,8% (IC 95%: 3.9-5.7%) por cada mmol/L de reducción de C-LDL.

El análisis de estos resultados demuestra un **beneficio significativo de algunas estatinas en prevención cardiovascular secundaria, en cuanto a reducción de la mortalidad, de los eventos coronarios y de los ACV y esto, ocurre independientemente de la edad, sexo o del nivel del CT basal.**

Tabla 5. Características y resultados de los principales estudios de prevención secundaria con estatinas

Estudio	Edad años	nº pacientes	Duración (años)	Nivel basal CT	TTº	Variación CT	Variación C-LDL	Eventos coronarios	Mortalidad CV	Mortalidad total
4 S	35-70	4.444 (18%)	5.4	5.5 - 8 mmol/l	Simva. 20-40 mg/día	↓ 25%	↓ 35%	↓ 30%	↓ 42%	↓ 30%
CARE	24-75	4.159 (14%)	5.0	< 6.1 mmol/l	Prava. 40 mg/día	↓ 20%	↓ 28%	↓ 24%	↓ 20%	↓ 8% (NS)
LIPID	31-75	9.014 (17%)	6.0	4-7 mmol/l	Prava. 40 mg/día	↓ 18%	↓ 25%	↓ 23%	↓ 24%	↓ 23%

Tomado y adaptado de Actualités d'Angéologie, 1998 ; 222 ; 43-47.

Tabla 6. Efectividad de las estatinas en tres ensayos clínicos de prevención secundaria de enfermedad coronaria, expresada en término de reducción absoluta del riesgo

Estudio/criterio	Riesgo en el brazo placebo	RAR (IC: 95%)	NNT (IC: 95%)
4S (simvastatina)			
Mortalidad cualquier causa	11.52	3.32 (1.57-5.07)	31 (19.7-63.6)
Mortalidad coronaria	8.5	3.5 (2.03-4.98)	29 (20.1-49.2)
ACV total	nd	nd	nd
Mortalidad coronaria + IM no fatal	27.98	8.57 (6.09-11.06)	12 (9.0-16.4)
CARE (pravastatina)			
Mortalidad cualquier causa	9.3	0.78 (-0.96-2.53)	ns
Mortalidad coronaria	5.73	1.11 (-0.23-2.46)	ns
ACV total	3.66	1.16 (0.11-2.21)	87 (45.3-915.6)
Mortalidad coronaria + IM no fatal	13.19	3.00 (1.05-4.95)	34 (20.2-95.5)
LIPID (pravastatina)			
Mortalidad cualquier causa	14.06	3.02 (1.66-4.39)	34 (22.8-60.4)
Mortalidad coronaria	8.29	1.92 (0.85-3.00)	52 (33.3-117.7)
ACV total	4.53	0.79 (-0.04-1.61)	ns
Mortalidad coronaria + IM no fatal	15.88	3.54 (2.10-4.97)	29 (20.1-47.6)

RAR: reducción absoluta de riesgo; NNT: número necesario para tratar; ACV: accidente cerebrovascular; IM: infarto de miocardio
 nd: no disponible; ns = no significativo
 tomado de <http://mednet3.who.int/EML/expcom/expcom15/applications/newmed/statins/Statins.pdf>

ESTATINAS Y ACV.

La revisión sistemática de Amarengo et al³⁸ referenciada en Clinical Evidence³⁹ demuestra que, "en personas con enfermedad coronaria, hipercolesterolemia, normocolesterolemia, diabetes, hipertensión, ACV previo o ataque isquémico transitorio (TIA) y en los ancianos, **las estatinas reducen significativamente el riesgo de ACV en comparación con el placebo o con no tratamiento, excepto en los pacientes con ACV previo.** Tras una media de seguimiento de 4.3 años, la RRR fue del 21% (2.7% vs 3.4%; OR 0.79, IC 95%:0.73 - 0.85). Dicho efecto estaba asociado con la reducción del C-LDL, de tal forma que un 10% de reducción del C-LDL reducía el riesgo de ACV en un 16% aproximadamente."

En el estudio HPS⁴⁰, la simvastatina (40 mg/día) administrada durante 5 años redujo el riesgo relativo de ACV en un 25% (IC 95%: 15-34; p < 0,0001) en comparación con el placebo, con una reducción del 30% (IC 95%: 19-40; p < 0,0001) de ACV isquémico. No hubo diferencia significativa en cuanto a la ocurrencia de ACV hemorrágico. La reducción relativa de riesgo fue similar para el ACV fatal o severo y el ACV no fatal. En cambio se observó una reducción significativa de riesgo relativo (RRR) de los TIA (p = 0,02).

El estudio SPARCL⁴¹ ha demostrado, en los pacientes no coronarios que han sufrido un ACV o un TIA, la superioridad de la atorvastatina (80 mg/día) frente al placebo en los términos de prevención de nuevos ACV y de otros eventos vasculares. Tras un seguimiento de 4,9 años, la reducción absoluta de riesgo de ACV, fatal o no fatal, ha sido de 2,2%. Esta reducción ha estado ligada a una disminución de recidivas de ACV isquémicos (218 vs 274), mientras se ha observado un aumento de riesgo de ACV hemorrágicos (55 vs 33). Según el análisis multivariante, llevado a cabo por Amarengo después de la publicación del estudio SPARCL, los factores asociados al aumento del riesgo hemorrágico observado en este ensayo fueron la edad, sexo masculino y la hipertensión no controlada. En cambio, un nivel de C-LDL- bajo no aumentaría dicho riesgo. Pero no ha sido posible excluir una asociación entre la atorvastatina a dosis altas, afección de pequeños vasos y riesgo hemorrágico.

Por lo tanto, sería prematuro recomendar la prescripción de una estatina a todos los pacientes post-ACV. Tampoco es cierto que la dosis de 80 mg de atorvastatina sea justificada, porque no se ha realizado ningún estudio comparativo con diferentes dosis. Además, con los 80 mg de atorvastatina se ha observado un aumento del número de hemorragias cerebrales.

ancianos

En una revisión reciente⁴² que proporciona la mejor evidencia en cuanto a los beneficios de las estatinas en los ancianos, se incluyeron análisis de subgrupos de edad y/o individuales de 12 estudios: PROSPER²⁴, 4S⁴³, CARE⁴⁴ y LIPID⁴⁵, ALLHAT²⁵, A to Z⁴⁶, ASCOT-LLA²⁷, HPS²⁹, el metanálisis CTT (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators 2005) y por último, 3 estudios de cohorte^{47,48,49} que reportan información sobre eventos adversos.

Esta revisión concluye que “los beneficios de las estatinas en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares es extensible a la población anciana. **El beneficio relativo del tratamiento con estatinas en esta población fue similar al observado en los no ancianos, mientras que el beneficio absoluto fue mayor, debido al aumento de los eventos cardiovasculares en esta población.**

Entre las limitaciones de estas conclusiones se citan las siguientes:

- La evidencia disponible se refiere principalmente a la prevención secundaria de eventos coronarios.
- La reducción relativa de riesgo (y de manera ecuánime, la absoluta) observada con las estatinas es muy pequeña cuando son usadas en prevención primaria en los ancianos.
- La evidencia disponible no representa todo el espectro de edad de los pacientes ancianos: los ensayos incluyeron pocos pacientes mayores de 75 años y prácticamente, no incluyeron ancianos de 80 años (sólo PROSPER incluyó a pacientes de 70-82 años, con una media de 75 años) y las comparaciones directas entre poblaciones ancianas y no ancianas se han llevado a cabo con rangos de edad muy estrechos.
- Otro factor que limita el beneficio de las estatinas en la población anciana es su baja expectativa de vida: **Para los ancianos con expectativas de vida muy cortas, el beneficio absoluto del tratamiento con estatina es reducido.** El tiempo de tratamiento en los estudios disponibles es de 3-7 años. **La mayoría de los pacientes ancianos sin enfermedad terminal tendrán una expectativa de vida que excede los 5-7 años y por lo tanto, podrán beneficiarse de un tratamiento con estatina.** El metanálisis individual reporta un beneficio por tiempo de tratamiento y concluye que **un beneficio significativo puede observarse tras 1 año de tratamiento.**

mujeres

Los resultados de dos metanálisis de subgrupos de pacientes de estudios llevados a cabo en poblaciones mixtas^{36,50} refleja que el tratamiento de estatinas en mujeres está asociado con una reducción significativa del riesgo de muerte por causa coronaria más IM no fatal en

prevención secundaria, pero no en prevención primaria (RR 1,1; IC 95%: 0,57-2,10).

A raíz de un metanálisis publicado recientemente en el Lancet que concluye que las estatinas no reducen los eventos coronarios en las mujeres⁵¹, ha surgido una división de opiniones sobre si se debe ofrecer o no a las mujeres fármacos hipocolesterolemiantes para prevenir la ECV:

Los que están a favor⁵², no recomiendan a las mujeres un tratamiento hipocolesterolemiantes para evitar eventos cardiovasculares y argumentan que la evidencia del beneficio de las estatinas en las mujeres no tiene la suficiente fuerza, para ellos, la mujer, con o sin enfermedad cardiovascular no responde como el hombre al tratamiento de estatinas.

Los que están en contra⁵³, recomiendan el uso de las estatinas en las mujeres porque el riesgo cardiovascular convierte el tratamiento preventivo en esencial. El aumento del nivel de colesterol es un factor de riesgo mayor para sufrir un evento cardiovascular, tanto en el hombre como en la mujer. Por lo tanto, las lesiones ateromatosas son las mismas y aunque se desarrollan más lentamente en la mujer, se pueden identificar subgrupos de mujeres cuyo riesgo es similar al de los hombres y por ello, deberían beneficiarse de un tratamiento hipocolesterolemiantes.

Concluyendo, **antes de iniciar el tratamiento, lo ideal sería estimar el riesgo cardiovascular absoluto para asegurar que las mujeres de bajo riesgo no sean tratadas inútilmente y prescribir una estatina en combinación con dieta a las mujeres con múltiples factores de riesgo y a aquellas con riesgo moderado y alto.**

Diabéticos

En el caso particular de diabetes, las recientes guías^{36,54} recomiendan un tratamiento hipolipemiantes en presencia de un RCV alto por otra causa además de la diabetes. Las tablas SCORE y de Framingham calibradas no pueden ser utilizadas en los diabéticos ya que se dispone de otras tablas de evaluación^{55,56}.

En los diabéticos, la simvastatina y la atorvastatina son las estatinas mejor evaluadas. Su eficacia en la reducción de los eventos cardiovasculares principales en estos pacientes ha sido demostrada en los estudios HPS²⁹ y CARDS²⁸ respectivamente.

A la vista de los resultados de estos estudios, la prescripción sistemática de una estatina a todo paciente con diabetes de tipo 2 con RCV alto se ha convertido en una recomendación oficial, tanto que el efecto protector observado es independiente del nivel de colesterol previo al tratamiento.

No obstante, un estudio reciente refleja que la administración de atorvastatina (10 mg/día) no demuestra resultados favorables en la prevención cardiovascular, aunque el paciente diabético tenga o no otros factores de riesgo⁵⁷.

En un reciente metanálisis⁵⁸ sobre la eficacia del tratamiento con hipolipemiantes en los pacientes diabéticos y no diabéticos, los autores concluyen que existen pruebas consistentes de que un tratamiento hipolipemiante con estatinas reduce significativamente el riesgo cardiovascular en los individuos diabéticos y no diabéticos, con un beneficio mayor en los diabéticos, tanto en prevención primaria como en secundaria (tabla 7). El umbral de tratamiento y los valores objetivo de los lípidos quedan por determinar, especialmente en prevención primaria.

Una lectura crítica de este metanálisis refleja que el autor no hace referencia sobre el hecho de que no ha sido observada ninguna reducción absoluta de riesgo en los

diabéticos en prevención primaria⁵⁹, cuando precisamente, la RAR es la medida que nos ayuda a estimar la pertinencia clínica de la eficacia demostrada.

Concluyendo, **el tratamiento hipolipemiante, especialmente con estatinas, reduce el riesgo cardiovascular, con un beneficio superior en los individuos con diabetes tipo 2. El tratamiento hipolipemiante en prevención secundaria está indicado y no se discute. Este beneficio no ha sido demostrado, en valor absoluto, en prevención primaria en los pacientes diabéticos y depende del riesgo cardiovascular.** Este estudio no aporta pruebas en que la elección deba ser diferente, en prevención primaria, para las personas diabéticas.

Tabla 7. Reducción relativa de riesgo (RRR) y reducción absoluta de riesgo (RAR) de eventos coronarios principales en prevención primaria o secundaria según la presencia o no de una diabetes

Prevención	Diabetes	RRR			RAR		
		%	IC 95%	(valor de p)	%	IC 95%	(valor de p)
Primaria	Sí	21	11-30	(p<0,0001)	-0,02	de -0,04 a -0,0	(p=0,1)
	No	23	12-33	(p=0,0003)	-0,02	de -0,02 a -0,01	(p<0,00001)
Secundaria	Sí	21	10-31	(p=0,0005)	-0,07	de -0,11 a -0,03	(p<0,0003)
	No	23	19-26	(p<0,00001)	-0,06	de -0,06 a -0,04	(p<0,00001)

Tomado de: Minerva mars 2007, volume 6, número 3

CONCLUSIONES

- El objetivo del tratamiento farmacológico hipolipemiante es reducir el riesgo cardiovascular del paciente y la indicación del mismo es proporcional al RCV global individual.
- Las medidas higiénico-dietéticas deben ser prescritas mientras dure el tratamiento farmacológico e incluso una vez finalizado el mismo.
- Si se decide prescribir un tratamiento farmacológico, la elección dependerá del paciente (su clínica y su perfil lipídico) y del medicamento (eficacia, riesgo de efectos adversos y coste).
- Entre las clases de fármacos disponibles, las estatinas son las más estudiadas y las más eficaces (reducen el riesgo relativo de 25 a 30%).
- Los análisis farmacoeconómicos demuestran que el rendimiento del tratamiento será mayor cuando el riesgo inicial del paciente a tratar es más alto y la estatina utilizada es clínicamente eficaz y barata.
- Basados en la evidencia de los ensayos clínicos y en el coste, la simvastatina genérica 20 mg o 40 mg al día parece ser una razonable primera elección^{36,54}, y recomendada por el NICE.
- La atorvastatina 10 mg/día puede ser una razonable alternativa. Sin embargo su coste tratamiento/día es de 2 a 4 veces superior que el de simvastatina 40 mg y 20 mg respectivamente.
- La pravastatina, a diferencia de las otras estatinas, por ser hidrófila y tener un metabolismo independiente del citocromo P450, está menos sometida a interacciones. Esta molécula puede ser una alternativa atractiva en los pacientes polimedcados.
- Una vigilancia de los niveles de creatinfosfocinasa (CPK) y transaminasas es requerida al menos durante los 3 primeros meses de tratamiento.
- La persistencia de un perfil lipídico desfavorable nos debe llevar a reforzar las medidas dietéticas, verificar el cumplimiento terapéutico, aumentar progresivamente la dosis del medicamento, cambiar la clase del mismo y/o proponer una asociación medicamentosa de forma puntual según los casos.

“bibliografía”

1. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 2003;24(17):1601-10.
2. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-97.
3. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. CMAJ. 2003;169(9):921-4.
4. Fulcher GR, Amarena JV, Conner GW, Gilbert RE, Hankey GJ. Prevention of cardiovascular disease: an evidence-based clinical aid 2004. Med J Aust. 2004;181(6 Suppl):F4-F14.
5. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuus 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). Lancet 2004;364:937-52.

6. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199-270.
7. Villar Álvarez F, Maiqués Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Ortega Sánchez-Pinilla R, Vilaseca Canals J, et al. Actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria. Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud, actualización 2003. *Aten Primaria* 2003; 32 (suppl 2):15-29.
8. Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
9. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An Updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe.
10. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham Risk Function valid for Northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40-6.
11. Menotti A, Pudd PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
12. Elosua R, Belmonte E, Sentí M, Masiá R y Marrugat J. ¿Debe diseñarse una estrategia específica de prevención primaria de la cardiopatía isquémica para los países mediterráneos de Europa? *Clin. Invest Arterioscl* 2000; 12: 43-55.
13. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovás J, Córdón F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 253-61.
14. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovás J, et al. An adaptation of the Framingham coronary risk function to southern Europe Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003: 57634-8.
15. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Alvarez-Sala L, Armario P, Artigao RR, Conthe P et al. Guía Europea de Prevención CV en la práctica clínica. Adaptación Española del CEIPC (Comité Español Interdisciplinario de Prevención CV), 2004.
16. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
17. Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular: ¿estainas?. Información Farmacoterapéutica de la Comarca (INFAC) Volumen 12 - Nº 2 / Febrero 2004.
18. Brotons C, Cascant P, Ribera A, Moral I, Permanyer G. Utilidad de la medición del riesgo coronario a partir de la ecuación del estudio de Framingham: estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(9):327-30.
19. Brotons C. Mejoramos la predicción del riesgo coronario en España. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(3): 225-7.
20. Ramos R, Solanas P, Córdón F, Rohlf s I, Elosua R, Sala J, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(14):521-6.
21. Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Guía de Prevención Cardiovascular en Atención Primaria. Madrid: PAPPSSEMFYC; 2003. [Monografía en internet]. Disponible en: <http://www.papps.org/guacardio/cardiocvascular.pdf>
22. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333: 1301-1307.
23. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, et al. for the AFCAPS/TexCAPS Research Group (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 279: 1615-1622.
24. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, et al., on behalf of the PROSPER study group (2002) Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet* 360: 1623-1630.
25. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Cooperative Research Group (2002) Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 288: 2998-3007.
26. Paaladinesh Thavendiranathan et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases With Statin Therapy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:2307-2313.
27. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, et al. (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 361: 1149-1158.
28. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, et al. on behalf of the CARDS investigators (2004) Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 685-696.
29. Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: A randomized placebo controlled trial. *Lancet* 360: 7-22.
30. Ong HT (2006) Evidence-Based Prescribing of Statins: A Developing World Perspective. *PLoS Med* 3(3): e50 doi:10.1371/journal.pmed.0030050
31. NAKAMURA H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1155-63.
32. International Cardiovascular Disease Statistics. Disponible en: http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1173881029846InternationDeathRates_2007.pdf
33. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9 4S.
34. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New Engl J Med* 1996;335:1001-09 CARE.
35. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57 LIPID.
36. NICE. Statins for the prevention of coronary events. Technology Appraisal 94. January 2006. <http://www.nice.org.uk/pdf/TA094guidance.pdf>
37. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366: 1267-78.
38. Amarenco P, Labreuche J, Vallee P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-9.
39. Clinical Evidence. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. Published on web in December 2005.
40. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-767.
41. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simonovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; 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(6):549-59.
42. Technology Evaluation Center. Special Report: The Efficacy and Safety of Statins in the Elderly. Assessment Program Volume 21, No. 12 February 2007.
43. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG et al. (1997). Cholesterol-lowering in women and elderly patients with myocardial infarction and angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*, 96:4211-8.
44. Lewis SJ, Moyé LA, Sacks FM et al. (1998). Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Ann Intern Med*, 129:681-9.
45. Hunt D, Young P, Simes J et al. (2001). Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med*, 134:931-40.
46. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. (2004). Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 292:1307-16.
47. Horiuchi H, Kita T, Mabuchi H et al. (2004). Primary cardiovascular prevention and serum lipid levels in elderly Japanese with hypercholesterolemia undergoing 6-year simvastatin treatment: a subanalysis of the Japan lipid intervention trial. *J Am Geriatr Soc*, 52:1981-1987.
48. Mellies MJ, DeVault AR, Kessler-Taub K et al. (1993). Pravastatin experience in elderly and non-elderly patients. *Atherosclerosis*, 101:97-110.
49. D'Agostino RB, Kannel WB, Stepanians MN et al. (1992). Efficacy and tolerability of lovastatin in elderly hypercholesterolemic patients. *Clin Ther*, 14:68-76.
50. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243-52.
51. Abramson J, Wright JM. Are lipid-lowering guidelines evidence-based? *Lancet* 2007;369:168-9.
52. Malcolm Kendrick. Should women be offered cholesterol lowering drugs to prevent cardiovascular disease? No. *BMJ* 2007;334:983 (12 May), doi:10.1136/bmj.39202.397488.AD
53. Scott M Grundy. Should women be offered cholesterol lowering drugs to prevent cardiovascular disease? Yes. *BMJ* 2007;334:982 (12 May), doi:10.1136/bmj.39202.399942.AD
54. Atorvastatine, simvastatine, dans l'hypercholestérolémie de type III: préférer la simvastatine, mieux évaluée cliniquement par ailleurs. *Rev Prescr* 2005;25:92.
55. www.dtu.ox.ac.uk
56. Donnan PT, Donnelly L, New JP, Morris AD. Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a U.K. type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2006;29:1231-6.
57. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
58. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006;332(7550):1115-24.
59. Van Driel M, Chevalier P. Lipid lowering drugs in diabetes. Abstract was misleading [letter]. *BMJ* 2006;332:1272.