



SUMARIO

Revisión sistemática del lugar de las "estatinas" en terapéutica y aspectos prácticos de su utilización	77
Referencias bibliográficas	91

REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL LUGAR DE LAS "ESTATINAS" EN TERAPÉUTICA Y ASPECTOS PRÁCTICOS DE SU UTILIZACIÓN

Índice

- 1.- Introducción**
- 2.- Generalidades del tratamiento hipolipemiante**
 - 2.1.- Introducción
 - 2.2.- Evaluación del grado de riesgo cardiovascular
 - 2.3.- Cuando iniciar tratamiento farmacológico
 - 2.4.- Tratamiento
- 3.- Selección de estatinas**
 - 3.1.- Eficacia
 - 3.1.1.- Prevención Primaria
 - 3.1.2.- Prevención secundaria
 - 3.1.3.- Otras indicaciones
 - 3.2.- Seguridad
 - 3.3.- Otros criterios: Conveniencia, experiencia de uso y coste
- 4.- Conclusiones**

La utilización de estatinas está indicada para prevención primaria en pacientes de elevado riesgo cardiovascular o coronario y LDL por encima de 160-190 mg/dl pues ha demostrado disminuir los acontecimientos coronarios pero no el ACV ni la mortalidad cardiovascular ni la global.

Las estatinas mas evaluadas en esta situación y por tanto de elección son pravastatina y lovastatina.

Para prevención secundaria los beneficios de las estatinas son más evidentes pues disminuyen los acontecimientos coronarios, cardiovasculares (incluido ACV) y la mortalidad cardiovascular y global.

Las estatinas mas evaluadas en prevención secundaria y por tanto de elección son simvastatina y pravastatina.

1.- Introducción

La utilización racional de los inhibidores de la hidroximetil glutaril coenzima A reductasa (IHMG-CoAR, estatinas en adelante) implica un primer paso donde se decide qué pacientes deben recibir tratamiento; posteriormente se selecciona la estatina entre todas ellas y por último se valoran los aspectos prácticos de su utilización que aumentan los beneficios y minimizan los riesgos. Por ello es pertinente comenzar por una explicación sobre el conocimiento actual del tratamiento hipolipemiante como abordaje preventivo de las complicaciones cardiovasculares.

2.- Generalidades sobre el tratamiento hipolipemiante

2.1.- Introducción

La evaluación y tratamiento de las hiperlipemias se considera actualmente como un proceso escalonado

que comprende el cribado de pacientes, el diagnóstico, el establecimiento del tipo de hiperlipemia y la evaluación del grado de riesgo cardiovascular que presenta cada paciente.

El cribado, o búsqueda activa de pacientes con hipercolesterolemia, está justificado por su gran importancia como factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiaca coronaria¹⁻⁴.

En cambio, el papel de los triglicéridos en el desarrollo de aterosclerosis es menos claro. Un reciente metaanálisis⁵ identifica a los triglicéridos (TG) como factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria (EFC) pero varios estudios epidemiológicos^{6,7} no han podido demostrar que lo sean como factor de riesgo aislado, ya que la gran variabilidad intraindividual y su interrelación con una gran cantidad de variables, hace difícil determinar con claridad una relación causa-efecto. A pesar de ello, existe un consenso general en prestar atención a los TG elevados debido a

que se asocian frecuentemente con otros factores de riesgo, tanto lipídicos como no lipídicos, y a que niveles excesivamente altos pueden originar sintomatología.

Se sale del propósito de este artículo abordar el proceso de diagnóstico. Tan sólo mencionamos que se realiza en tres pasos: cribado de la población general y de pacientes de riesgo, determinación del colesterol total y fraccionado y diagnóstico del tipo de hiperlipemia. Se considera hipercolesterolemia si las cifras de colesterol total (CT) son superiores a 240 mg/dl; si el HDL es superior a 60 mg/dl la cifra de CT se sitúa en 260 mg/dl. Si hay antecedentes de enfermedad coronaria el diagnóstico de hipercolesterolemia se establece con LDL > 100 mg/dl o cifras de CT superiores a 180 mg/dl; si el HDL es mayor de 60 mg/dl la cifra de CT se sitúa en 200 mg/dl.

Se considera que estas cifras no deben de interpretarse como cifras aisladas sin más, sino hacerlo junto con otros factores de riesgo, para determinar de manera global el riesgo cardiovascular del paciente.

2.2.- Evaluación del grado de riesgo

El beneficio de un tratamiento hipolipemiente es mayor cuanto mayor es el riesgo cardiovascular global del paciente y de ahí que las recomendaciones actuales sobre cuándo iniciar el tratamiento se basen en la evaluación global del riesgo coronario o cardiovascular. Existen tres conceptos de riesgo que hay que diferenciar: El **riesgo coronario o riesgo coronario total**, que estima la probabilidad de presentar un acontecimiento por cardiopatía isquémica; el **riesgo cardiovascular**, que estima además, la de un acontecimiento por enfermedad cerebrovascular; y el término **riesgo coronario restringido**, que se refiere al riesgo coronario total excepto el angor estable⁹⁻¹³.

Los investigadores del grupo Framingham demostraron que el riesgo coronario es una aproximación razonable al riesgo cardiovascular⁹ y es el que utilizan las guías europeas¹⁰ y españolas^{11,12} y nosotros en este artículo; las guías americanas¹³ utilizan el concepto de riesgo cardiovascular.

En este documento presentamos tres aproximaciones que permiten calcular el riesgo coronario total: 1) el Documento de Consenso para el Control de la Colesterolemia (DCCC) en España, 2000¹¹, elaborado por un grupo de expertos del Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Arteriosclerosis y otros especialistas a título individual, y presentado y discutido en numerosas sociedades científicas; 2) el documento elaborado por el grupo de expertos del Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, 2001¹² y 3) el Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP-III) expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2001¹³.

Se ha observado que el número de pacientes en una misma población que serían susceptibles de tratamiento es muy variable según se utilice una guía u otra. Por ejemplo, Tormo y cols¹⁴ comparan la proporción de pacientes en los que estaría indicado tratamiento hipolipemiente, según se sigan las indicaciones del DCCC¹¹ o del PPAPS¹². Se observa que un 51% de pacientes no tenían indicación de tratamiento según el DCCC, mientras que si se seguía el PPAPS este porcentaje era sólo del 14%. Es por ello que es muy importante preguntarse qué guía es la más adecuada para nuestros pacientes.

La guía que propone el **NCEP** está basada en datos de estudios realizados en poblaciones no mediterráneas, y es bastante intervencionista. Es por tanto la más utilizada y difundida en países no mediterráneos y en nuestro país por aquellos que consideran deseable una utilización lo más amplia posible de hipolipemiantes. En nuestra opinión, es la menos aplicable a nuestra población porque, aunque la prevalencia y los valores promedio de factores de riesgo cardiovascular en España son similares a los observados en otros países europeos y en Estados Unidos, la incidencia y la mortalidad por enfermedad isquémica cardíaca continúan siendo más bajas en España¹⁵. Esta aparente incongruencia puede deberse a un mejor perfil lipídico (menor índice de colesterol total/HDL) por la influencia de la dieta mediterránea (aceite de oliva, vegetales, etc.) o debido a otros factores protectores no bien conocidos. Estos datos epidemiológicos se han de tener en cuenta a la hora de establecer pautas de abordaje y tratamiento de la hipercolesterolemia, ya que podría ser que el colesterol sérico de las personas residentes en el área mediterránea tuviese menos importancia como factor de riesgo de cardiopatía isquémica que en otros países de Europa. Por esta razón existe en Europa una iniciativa para obtener unas tablas propias y adaptadas a los países del norte y del sur¹⁶.

El **PAPPS** del año 2001¹², recomienda el uso de la tabla de Framingham clásica, modificada por Anderson. Esta tabla clasifica al paciente en varias categorías de riesgo coronario a los 10 años, según el sexo, edad, tensión arterial (TA), cifras de CT y HDL y otros factores (diabetes y hábito tabáquico). Sólo se puede usar en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. La presencia de factores de riesgo no contemplados en la tabla, como sedentarismo, obesidad o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, puede suponer una infraestimación del riesgo. Por otro lado, esta tabla se basa en una población americana de alto riesgo, por lo que, como hemos comentado, el riesgo calculado sobreestimaré el riesgo de una población de incidencia más baja de enfermedad cardiovascular, como las europeas del área mediterránea¹⁷.

El **DCCC** de España del año 2000¹¹, utiliza para el cálculo del riesgo coronario total la denominada tabla de colores, también basada en el estudio Framingham, pero que no tiene en cuenta como variable el HDL, que es un factor que podría influir en el riesgo de enfermedad cardiovascular. En general re-

sulta algo menos intervencionista que la del PAPPS¹⁷.

2.3.- Cuando iniciar tratamiento farmacológico

Prevención primaria

Según el grado de riesgo cardiovascular y las cifras de lípidos en sangre se iniciará o no, tratamiento farmacológico. Previamente todos los consensos recomiendan un período de 3-6 meses de seguimiento para intentar normalizar estas cifras mediante cambios en la dieta y en el estilo de vida.

El DCCC recomienda (véase tabla 1 para recomendaciones del PAPPS) iniciar tratamiento farmacológico en pacientes con riesgo cardiovascular igual o superior a 20% a los 10 años y el objetivo terapéutico se establece en un LDL inferior a 130 mg/dl.

alcanza un mayor beneficio clínico en disminuir más los niveles y que la aterogenicidad de las concentraciones plasmáticas de LDL va a ser la misma, haya habido o no un evento coronario, por lo que no sería necesario diferenciar entre prevención primaria y secundaria. Este debate excede los propósitos de este boletín pero creemos que se debe enfatizar que cualquier disminución de LDL y aumento de HDL va a ser beneficioso para el paciente, incluso aunque no se alcance completamente el objetivo de LDL<100mg/dl.

2.4.- Tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento de la hipercolesterolemia es la disminución de la incidencia de accidentes cardiovasculares y de las muertes que originan, pero no hay que olvidar que no es el único factor de riesgo modificable; así, el tratamiento de la hipertensión arterial

Tabla 1. Indicación del tratamiento farmacológico (PAPPS, 2001)¹²

	Riesgo cardiovascular alto (≥20%)		Riesgo cardiovascular moderado (<20%)	
	Indicación tratamiento farmacológico	Objetivo terapéutico ideal	Indicación tratamiento farmacológico	Objetivo terapéutico ideal
Colesterol total (mg/dl)	≥250 ^a	< 200	≥300	< 250
LDL (mg/dl)	≥160	< 130	≥190 ^b	< 160

^a Entre 200-249 mg/dl de colesterol total si el riesgo cardiovascular ≥30% o es diabético

^b En varones <35 años y en mujeres premenopáusicas, LDL >220 mg/dl

Prevención secundaria

En todos los pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular sería deseable obtener un perfil lipídico y basar el tratamiento hipolipemiente en las cifras de LDL. Si las medidas higiénico-dietéticas no son suficientes se deberá recurrir a fármacos hipolipemiantes. El momento para comenzar el tratamiento dependerá de la magnitud de la hipercolesterolemia. Ambos consensos (PAPPS y DCCC) coinciden en iniciar el tratamiento farmacológico inmediatamente con cifras de LDL superiores a 160 mg/dl y que con cifras entre 130-160 mg/dl se puede comprobar el efecto de la dieta durante un período de 6 semanas. Si ésta no funciona, a) con cifras por encima de 130 ambos consideran indicado el tratamiento, b) con cifras entre 100 y 130 el DCCC se considera indicado en función de la existencia de factores de riesgo (especialmente HDL bajo y triglicéridos altos, diabéticos y transplantados) y el PAPPS según el grado de riesgo cardiovascular de cada paciente.

En ambos consensos, así como en el NCEP-III, el objetivo terapéutico es LDL<100 mg/dl. Sin embargo, la evidencia en que se basa esta recomendación es escasa. De hecho, otros consensos como las recomendaciones de las Sociedades Europeas en Prevención Coronaria¹⁰ recomiendan un objetivo de 115 mg/dl tanto en prevención primaria como secundaria. Este consenso considera que no está demostrado que se

(HTA), el abandono del hábito tabáquico, la reducción del sobrepeso, la adecuación de la dieta y el cambio a una vida menos sedentaria son fundamentales antes y después de iniciar un tratamiento hipolipemiente.

Con la posible excepción de cifras muy elevadas tras un episodio isquémico, la intervención farmacológica debe posponerse hasta que se haya comprobado la eficacia de las medidas higiénico-dietéticas durante períodos que oscilan entre las 6 semanas y un año dependiendo del grado de riesgo inicial⁸⁻¹³.

Cada grupo de fármacos, debido a su diferente mecanismo de acción, presenta mayor eficacia en disminuir un tipo u otro de lipoproteínas (ver tabla 2), y ha sido evaluado de forma preferente en una determinada indicación. Así, por ejemplo las estatinas están indicadas sobre todo para disminuir las cifras de LDL, y han sido estudiados tanto en prevención primaria como secundaria, por lo que son el tratamiento de elección en las hipercolesterolemias. Las hipertriglicidemias, sin embargo, suelen asociarse a obesidad, sedentarismo, alcohol, etc. por lo que el tratamiento etiológico junto con la modificación dietética hace pocas veces necesario usar medicamentos; si lo fueran, parece más indicado en este caso utilizar fibratos. Las dislipemias mixtas se tratan en función de cuál sea el lípido que predomine, si se presenta un aumento moderado tanto de colesterol como de trigli-

céridos, se tratarán en función de la elevación de colesterol. Si no se alcanzan los objetivos con un solo medicamento, se pueden asociar fármacos con distintos mecanismos de acción. En caso de hipercolesterolemia la combinación más recomendable es la de resinas con estatinas (ver tabla 3)^{8-13,18-21}.

Tabla 2. Perfil de acción hipolipemiente

	↓ LDL	↑ HDL	↓ TG
Estatinas	+++	+	+
Fibratos	+	++	+++
Resinas	+++	+	O/-
Niacina	++	++	+++

Tabla 3. Elección del hipolipemiente

Tipo de hiperlipemia	Fármaco de elección	Fármaco alternativo	Fármaco en combinación
↑ LDL TG < 200 mg/dl	Estatinas	Resinas	Estatinas + Resinas
↑ LDL ↑ TG (200-400mg/dl)	Estatinas	Fibratos	Resinas + Fibratos Estatinas + Fibratos
↑ LDL ↑ TG (>400 mg/dl)	Fibratos	Estatinas	Estatinas + Fibratos
↑ TG	Fibratos		

(Modificado de Deibe L, 2002¹⁸)

3.- Selección de Estatinas

Las estatinas son un grupo farmacológico que actúa inhibiendo al enzima hidroximetilglutaril-Coenzima A-reductasa en un paso limitante en la síntesis de colesterol. Al disminuir la producción de colesterol intracelular, los hepatocitos aumentan la expresión de receptores LDL, lo que provoca un mayor aclaramiento del LDL del plasma²². En el mercado español tenemos autorizados actualmente la atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina. Parece que próximamente estará disponible la rosuvastatina. La cerivastatina fue retirada por el fabricante en el 2001.

Los criterios que se deberían utilizar para realizar la selección de cualquier medicamento son: 1) eficacia, adecuadamente demostrada en ensayos clínicos con variables de relevancia clínica, 2) seguridad o, mejor, adecuada relación beneficio/riesgo, 3) experiencia de uso, 4) conveniencia y 5) coste. Pasamos a revisar estos apartados para las estatinas.

3.1.- Evaluación Clínica de la eficacia

Para facilitar la interpretación de los datos de eficacia, hemos agrupado los ensayos clínicos en dos cate-

gorías en función de la calidad del ensayo y de la credibilidad de las conclusiones. Así, en primer lugar analizamos los ensayos clínicos controlados y aleatorizados grandes y largos que ha empleado variables "duras", relevantes desde el punto de vista clínico y en otra categoría los ensayos que han valorado variables subrogadas, son más pequeños o de menor rigor metodológico y en los que los hallazgos aportan menos a la demostración de eficacia.

3.1.1.- Ensayos clínicos en Prevención Primaria

El **WOSCOPS** (West of Scotland Coronary Prevention Study)²³, es un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la eficacia en prevenir la variable combinada, IAM o muerte por enfermedad coronaria de

un tratamiento con pravastatina (40 mg/día) frente a placebo, durante una media de 4,9 años, en 6595 varones de entre 45-64 años, con colesterol total entre 250-295 mg/dl sin antecedentes, pero con un elevado riesgo de enfermedad coronaria (76% alto riesgo, 44% fumadores). El grupo tratado con pravastatina presentó un descenso medio del CT en un 20%, de LDL en un 26%, de TG en un 12% y aumento de HDL en un 5%, frente a cifras sin cambios en el grupo tratado con placebo. A los 5 años de seguimiento el 5,5% de los hombres del grupo con pravastatina desarrollaron un evento coronario mayor frente a el 7,9% en el grupo placebo, es decir, un riesgo 31% menor en la variable principal (95% IC 0,17-0,43, p>0,001). De manera más clara: para evitar un IAM o una muerte por enfermedad coronaria sería necesario tratar 42 pacientes (NNT*=42) con esas características durante 5 años. A pesar de reducir en un 22% la mortalidad total, la diferencia no fue estadísticamente significativa. El efecto de la pravastatina fue similar en todos los subgrupos del estudio: mayores de 55 años, fumadores, factores de riesgo de enfermedad coronaria y enfermedad vascular.

* NNT (Número Necesario de Tratamientos) es una medida de efecto que resulta muy útil cuando queremos valorar el impacto sanitario que tiene una intervención (farmacológica o no) sobre una población. Cuando la aplicamos a estos ensayos, nos ilustra sobre la eficiencia comparativa que tiene una intervención sobre las diferentes poblaciones de los estudios. El NNT sería el número de personas que tendrían que recibir una intervención, durante un tiempo similar al del ensayo, para conseguir evitar un acontecimiento adverso (la variable del ensayo); se obtiene al calcular el valor inverso de la diferencia entre la incidencia del acontecimiento en la población tratada respecto a la no tratada= $NNT = 1/RD$ $RD = R_0 - R_1$.

En el **AFCAPS/Tex CAPS** (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)²⁴, se incluyeron 6605 personas (85% varones de 45-73 años y 15% mujeres posmenopáusicas de 55-73 años), sin enfermedad aterosclerótica cardiovascular y cifras de colesterol moderadas-elevadas que fueron aleatorizados a recibir durante una media de 5,2 años, lovastatina o placebo. La dosis de lovastatina empezó en 20 mg/d y se aumentó a 40 mg/d en los que mantenían un LDL > 110 mg/dl, 3 meses después del inicio del tratamiento (el 50% de participantes). En el grupo de lovastatina se observó un descenso de CT de un 18%, LDL 25%, TG 15% y un aumento de HDL del 6%. En el grupo placebo no hubo cambios relevantes. La incidencia de la variable principal, accidente coronario mayor (IAM mortal o no, angina inestable o muerte súbita cardíaca) se redujo de un 10,9% a un 6,8%, en el grupo de lovastatina frente al del placebo, es decir, un 37% menor (95% IC: 0,21-0,5, p < 0,001), ya desde el primer año de tratamiento pero el descenso de la mortalidad coronaria (28%) no fue estadísticamente significativo. No se encontraron diferencias en la mortalidad total. En mujeres la reducción fue menor y el número de accidentes demasiado pequeño para alcanzar significación estadística. Tampoco se encontraron diferencias entre subgrupos (fumadores, hipertensos, factores de riesgo de enfermedad cardiovascular).

El **ALLHAT** (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)²⁵ es un ensayo clínico muy pragmático con dos ramas de tratamiento, por un lado el tratamiento antihipertensivo y por el otro el tratamiento hipolipemiente con pravastatina (40 mg/d) vs "tratamiento habitual" (que incluye dieta y otros hipolipemiantes como resinas, fibratos, etc.) durante 6 años en 10355 pacientes (51% varones) 55 años, con HTA a tratamiento y con al menos otro factor de riesgo cardiovascular con cifras de colesterol moderadas (LDL: 120-189 mg/dl (100-129 mg/dl si tenían enfermedad cardiovascular) y TG < 350). En ambos grupos se detectó una disminución del CT y LDL con diferencias no estadísticamente significativas (pravastatina: CT de 17,2%, LDL de 28%; tratamiento habitual: CT de 8%, LDL de 11%). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa (variable principal del estudio) ni en la aparición de eventos cardiovasculares. Estos resultados fueron similares por subgrupos (lípidos, edad, sexo, raza, diabetes) e independientemente del LDL basal.

El **ASCOT** (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes trial)²⁶ es un ensayo clínico con dos ramas, una que evalúa dos regímenes antihipertensivos en 19.342 hipertensos con varios factores de riesgo cardiovascular y la que evalúa el tratamiento hipolipemiente (atorvastatina 10 mg/d vs placebo) en 10305 de estos pacientes (ASCOT-LLA). Se trata de pacientes (81% varones) de 40-79 años, con HTA y al menos otros 3 factores de riesgo cardiovascular y con cifras de colesterol total menores de 250 mg/dl, durante un período de 5 años. La variable principal fue IAM no mortal + acontecimientos cardiovasculares mortales. A

los 3 años se realizó un análisis intermedio de los resultados en el que se observó una disminución del CT del 35%, del LDL del 24%, de TG del 14% y no hubo apenas cambios en los niveles de HDL. Esta rama del ensayo ha sido interrumpida por encontrarse una reducción significativa de la variable principal del 3% (154/5000) al 2% (100/5000) (reducción del 33%) (NNT=100), observándose una disminución en la aparición de acontecimientos cardiovasculares y coronarios (ACV e IAM). No se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos en mortalidad cardiovascular ni en mortalidad total. No se encontraron diferencias significativas ni en mujeres ni en diabéticos. Precisamente por este último detalle nos parece muy inconveniente que se haya interrumpido el ensayo antes de tiempo: un mayor seguimiento podría haber obtenido mayor información de lo que ocurre en diabéticos y mujeres cuando se interviene con una estatina que no aumenta o disminuye el HDL.

Interpretación de estos estudios

De entrada hay que advertir que todos los estudios realizan intervenciones diferentes y, sobre todo, en poblaciones diferentes. Por eso, encontramos resultados diferentes e incluso a veces no comparables. El WOSCOPS interviene sobre escoceses, 76% de los cuales presentan un elevado riesgo coronario; por ello los resultados si no espectaculares son bastante positivos. El AFCAPS presenta pacientes más representativos de una población general americana de parecida edad por lo que los beneficios encontrados son menores. En el ASCOT se trata de pacientes norteamericanos y del Reino Unido con elevado riesgo cardiovascular (hipertensos + otros 3 factores de riesgo) pero con cifras de colesterol moderadas (menos de 250 mg/dl). Es una pena no disponer de estudios de este tipo realizados en poblaciones mediterráneas donde parece que la implicación del colesterol en el pronóstico cardiovascular y coronario sería menor.

De entrada el ALLHAT viene a decirnos que lo importante es reducir el colesterol y que no hay muchas diferencias en cómo consigamos reducir estos niveles respecto al número de acontecimientos y muertes coronarias o totales. Al no haber un grupo placebo la comparación con los otros tres se dificulta.

Otro aspecto importante (aunque lógico y esperable) que se observa en esa disparidad de los ensayos, es que el beneficio es mayor cuanto mayor es el grado de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, el ASCOT, que incluye pacientes con cifras no muy altas de colesterol, encuentra una incidencia en la variable principal del 2-3% frente a los 5,5-7,9% del WOSCOPS por lo que la eficiencia de una intervención farmacológica es mayor en la población del WOSCOPS (NNT de 42) que en la población del ASCOT (NNT de 100). Otra aspecto a señalar de los hallazgos de todos estos estudios es la confirmación de que, a la hora de decidir una intervención farmacológica, es más importante el nivel global de riesgo cardiovascular que determinadas cifras de colesterol pero que, a partir de un cierto riesgo cardiovascular hay que intervenir sobre aquellos con cifras elevadas de colesterol. Hemos

visto, en cierta literatura y en reuniones y congresos, la interpretación de que el ASCOT demuestra que también hay que intervenir con hipolipemiantes en pacientes con niveles de colesterol normales, interpretación que no compartimos en absoluto por la razón mencionada.

Respecto a qué podemos esperar de nuestra intervención farmacológica con estatinas vemos que tanto WOSCOPS con pravastatina como AFCAPS con lovastatina, como ASCOT con atorvastatina pero no el ALLHAT con pravastatina encuentran reducción del riesgo de accidentes coronarios. En cuanto a mortalidad coronaria, tan sólo el WOSCOPS encuentra diferencias significativas (el ASCOT también en IAM mortales) y por último, ninguno de ellos consigue demostrar una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad total aunque el WOSCOP detecta un descenso del 22%.

Otro hallazgo digno de señalar es que el beneficio sólo ha sido demostrado para varones menores de 70 años (el ASCOT hasta 79 años). En parte esto es debido a que se excluyen de los ensayos los pacientes de mayor edad, por su menor expectativa vital. En cuanto a las mujeres, podría explicarse por la inclusión de un menor número de ellas (o exclusión total como el WOSCOPS) y a que las mujeres podrían tener un mejor pronóstico (por su mejor relación colesterol total/HDL) y por tanto: 1) el menor número de acontecimientos adversos, originaría una falta de poder estadístico para detectar diferencias y/o 2) la intervención con estatinas sería menos efectiva por este mejor perfil lipídico. Sea como fuera, una interpretación rigurosa de los hallazgos, concluiría que la intervención con estatinas para prevención primaria sólo debería realizarse en varones hasta 70-79 años.

3.1.2.- Ensayos clínicos en prevención secundaria

Los únicos ensayos clínicos grandes, de buena metodología que valoran la eficacia de las estatinas en prevenir variables relevantes como mortalidad coronaria o mortalidad total en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica son el 4S (simvastatina), el CARE (pravastatina), el LIPID (pravastatina), el HPS (simvastatina) y el PROSPER (pravastatina).

El **4S** (Scandinavian Simvastatin Survival Study)²⁷ se realizó en 4444 pacientes entre 35-70 años de edad (81% varones), con IAM o angina estable previos y niveles plasmáticos de CT entre 210-310 mg/dl y TG<222 mg/dl distribuidos aleatoriamente a tratamiento con simvastatina (10-40 mg/día) o con placebo y seguidos durante una media de 5,4 años. El grupo tratado con simvastatina presentó disminuciones del 25% CT, 35% LDL y 10% TG y aumento de HDL del 8%, mientras que las cifras de lípidos en el grupo placebo apenas variaron. Se observó que un 11,5% de los pacientes en el grupo placebo habían muerto frente a un 8,2 en los pacientes tratados con simvastatina, es decir, una reducción del 30% en la variable principal (mortalidad global) (95% IC:0,15-0,42, p<0,0003) y de mortalidad coronaria en un 42%. El NNT para evitar una muerte fue de 30. Los pacientes diabéticos de alto riesgo con enfermedad cardiovas-

cular establecida fueron los que obtuvieron un beneficio mayor. El beneficio se relaciona con la disminución de LDL, sin encontrar un punto de corte a partir del cual no sea beneficioso. Un posterior seguimiento hasta los 8 años confirmó estos resultados.

El **CARE** (Colesterol And Recurrent Events Trial)²⁸ estudió la eficacia de 40 mg/día de pravastatina frente a placebo en 4159 pacientes <75 años (86% varones) con antecedentes de IAM y con niveles de CT<240 mg/dl, LDL:115-174 mg/dl y TG<350 mg/dl, que fueron seguidos durante una media de 5 años. En el grupo de pravastatina se encontró una reducción del CT en un 20%, del LDL en un 28% y los TG en un 14% y aumentó el HDL en un 5% en comparación con placebo. La variable principal, enfermedad coronaria mortal + IAM confirmado, se redujo de un 13.2% a un 10.2%, es decir un 24% (95% IC: 0,9-0,36, p<0,03) pero a expensas de este último ya que la mortalidad por enfermedad coronaria no alcanzó significación estadística, y la mortalidad total apenas se redujo. También se redujo la frecuencia de cirugía de *bypass* y de angioplastias en un 27% y la variable accidente cerebro vascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) en un 27%, hallazgo no encontrado en los estudios de prevención primaria. El NNT para evitar un accidente coronario es de 33. El grupo con LDL>150 mg/dl obtuvo una reducción de acontecimientos coronarios del 35%, el de LDL entre 125-150 una reducción del 26% y en los pacientes con niveles basales <125 el riesgo se incrementó un 3%.

El **LIPID** (Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)²⁹ incluyó a 9014 pacientes <75 años (86% varones) que habían padecido un IAM previo o angina inestable en los últimos 3 años, con CT:155-271 mg/dl y TG<445 mg/dl. Fueron asignados mediante distribución aleatoria a placebo o pravastatina (40 mg/d), con un seguimiento de 6 años. Pravastatina logró disminuir el CT un 18% y LDL un 25% más que el grupo placebo. La variable principal fue muerte por enfermedad coronaria que se produjo en un 8,3% de los pacientes del grupo placebo frente a 6,4% en el grupo de pravastatina, es decir, una reducción del 24% (NNT=33). También se observó una disminución de la mortalidad por cualquier causa de un 22%. Se encontró una reducción del 19% en la incidencia de ictus (ACV y AIT) que no alcanzó significación estadística. El análisis por subgrupos reveló que pravastatina fue efectiva en pacientes con niveles basales de CT altos (>251 mg/dl), moderados (213-250 mg/dl) y bajos (<213 mg/dl), sin embargo, la reducción del riesgo en pacientes con niveles menores de 136 mg/dl no fue significativa.

El **HPS** (Heart Protection Study)³⁰ es un ensayo con pacientes más heterogéneos ya que incluyó a 20.536 pacientes (75% varones) 40-80 años, con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, diabetes (DM) o HTA y con concentraciones de CT>135 mg/dl, que se distribuyeron aleatoriamente a recibir simvastatina (40 mg/d) o placebo, durante 5 años. De forma simultánea, el total de pacientes se aleatorizaron a recibir de forma ciega placebo o una combinación de vitaminas antioxidan-

tes de modo que se pudiera hacer un análisis de ambos tratamientos. Los pacientes que recibieron simvastatina tuvieron al final del seguimiento, niveles de LDL aproximadamente 40 mg/dl menores que los del grupo placebo, sin embargo los niveles de HDL no variaron significativamente entre los dos grupos. Se produjeron un 12,9% de muertes en el grupo tratado con simvastatina frente a un 14,7% en el grupo placebo, es decir, una reducción del 13% (95% IC: 0,6-0,19, $p < 0.0003$) en la variable principal (mortalidad global), con un NNT de 55. Asimismo el grupo tratado con simvastatina presentó una incidencia significativamente menor de eventos vasculares mayores definidos como enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral y revascularización. Al analizar individualmente cada uno de estos eventos la diferencia se mantiene significativa entre los dos grupos. Este efecto beneficioso también se observa en pacientes de edad avanzada, mujeres y diabéticos, y de forma similar en todos los grupos sin importar el nivel basal de LDL ni CT. Los pacientes asignados a la combinación de vitaminas antioxidantes no mostraron diferencia con los del grupo placebo en lo que se refiere a mortalidad total o por causas específicas.

El estudio **PROSPER** (The PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)³¹ ha evaluado el efecto del tratamiento con pravastatina 40 mg/dl frente a placebo en 5804 pacientes (48% varones) entre 70-82 años, con cifras moderadas de CT(155-350 mg/dl) e historia de enfermedad cardiovascular o alto riesgo de padecerla. Se observó una mejora del perfil lipídico, LDL disminuyó un 34%, CT un 23%, TG 13% y aumentó un 5% los valores de HDL. Se produjeron un 16,2% de episodios de la variable principal (muerte coronaria, IAM no mortal y ACV) en el grupo placebo frente a un 14,1% en el grupo pravastatina, reducción del 15% (NNT=47 pacientes en 3 años). Se obtuvo un descenso significativo de la mortalidad coronaria pero no en la cardiovascular ni en la global ni tampoco en la incidencia de ACV. Tampoco se observó beneficio en el subgrupo de diabéticos.

Estos estudios muestran que la intervención con simvastatina o pravastatina mejora el pronóstico coronario y cardiovascular en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica. En general, no se observaron problemas de seguridad en ninguno de estos ensayos clínicos, excepto en el CARE, en que se observó un aumento del cáncer de mama en mujeres tratadas con pravastatina y en el PROSPER en el cual se observó un incremento del 25% de cánceres en el grupo de pacientes a tratamiento con pravastatina.(ver apartado de seguridad).

3.1.3.- Ensayos de segundo nivel y otras indicaciones

El resto de los ensayos son de menor tamaño, de menor calidad metodológica o utilizan variables subrogadas por lo que su utilidad para orientarnos sobre la utilización racional de las estatinas es escasa. Incluso en muchos de ellos los autores expresan unas conclusiones, en nuestra opinión, inadecuadas para el diseño o los resultados encontrados o en el

mejor de los casos excesivamente optimistas. Algunos de estos ensayos son muy comentados difundidos y utilizados como carta de presentación y aval de algunas estatinas. Presentamos los ensayos realizados en prevención secundaria de acontecimientos cardiovasculares, prevención de reestenosis coronaria, aterosclerosis y síndrome coronario agudo. Está en una fase muy preliminar el estudio de los efectos de las estatinas en otras situaciones como demencia, deterioro cognitivo, osteoporosis y trombosis venosa profunda.

Prevención secundaria

El **GREACE** (The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation Study)³² es un estudio no ciego, realizado sobre 1600 pacientes (78% varones), con enfermedad coronaria establecida con LDL>100 mg/dl, a los que se le administra atorvastatina (10-80 mg/d) en un hospital o tratamiento habitual en atención primaria (QUÉ TRATAMIENTO: DIETA, RESINAS,...?) y se siguen durante 3 años. La variable principal es una variable compuesta por mortalidad total, mortalidad coronaria, morbilidad coronaria y ACV. La atorvastatina logró disminuciones de CT del 36%, LDL del 46%, TG del 31% y aumentó HDL un 7% respecto a las alcanzadas por el grupo control. También se encontró una disminución del 49% del riesgo entre el grupo que recibe atorvastatina frente al grupo control (95% IC: 0,27-0,73, $p < 0,0001$).

El GREACE es un ensayo clínico con una filosofía parecida a la del ALLHAT (valorar el efecto de una estatina frente al tratamiento hipolipemiante "habitual") pero con un diseño, en nuestra opinión incorrecto, que impide valorar el papel real de la atorvastatina al mezclar otra variable decisiva: tratamiento hospitalario monitorizado e intensivo frente a tratamiento "habitual" en atención primaria. En nuestra opinión lo único que demuestra el ensayo es que una intervención intensiva, monitorizada en el hospital que descienda las cifras de colesterol es más efectivo que una intervención rutinaria que no consiga descender las cifras de colesterol en atención primaria. De hecho se observa que el descenso en las cifras de colesterol se logra en un 95% de pacientes con atorvastatina-tratamiento intensivo, frente a un 3% en el grupo con tratamiento libre lo que demuestra que el cumplimiento es muy diferente entre ambos grupos (muy diferente a lo conseguido en el ALLHAT).

El **LISA** (Lescol in severe Atherosclerosis Trial)³⁴ incluyó a 365 pacientes con enfermedad coronaria e hipercolesterolemia, con cifras de LDL>160 mg/dl, que fueron asignados a recibir fluvastatina (40 mg/d, incrementándose hasta 80 mg/d si LDL no disminuía un 30%) o placebo, con un seguimiento de 1 año. La variable de medida estaba compuesta por IAM fatal, muerte súbita, IAM no fatal, by-pass coronario y angina inestable. El número de acontecimientos encontrado en este ensayo es insuficiente para extraer conclusiones (3 eventos cardíacos en el grupo tratado con fluvastatina y 10 en el grupo de placebo).

El **AVERT** (Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment)³⁵ compara el tratamiento con atorvastatina

(80 mg/d) frente a la angioplastia en 341 pacientes (80% varones) con enfermedad coronaria estable, 50% estenosis en al menos una coronaria y LDL>115. No hay diferencias significativas en nuevos episodios coronarios a los 18 meses aunque la angioplastia mejoró significativamente los síntomas de angina. En un ensayo pequeño como éste el hecho de no encontrar diferencias no permite ninguna conclusión, salvo que hubiera un tercer grupo con placebo.

Pitt et al³⁶ han realizado un ensayo clínico en el que se compara el tratamiento con atorvastatina (80 mg/d) vs angioplastia en 341 pacientes con enfermedad coronaria estable, función ventricular izquierda prácticamente normal y al menos 115 mg/dl de LDL. La variable principal de medida fue el número de eventos coronarios isquémicos a los 18 meses. Se observó una disminución del 36% en el grupo de atorvastatina frente a angioplastia (13% vs 21%), que no fue significativa.

Profilaxis de reestenosis coronaria

Weintraub et al³⁷ publicaron un ensayo clínico en el que se compara el tratamiento con lovastatina (80 mg/día) frente a placebo en 384 pacientes con estenosis coronaria que precisasen angioplastia y un 90% de probabilidad de que la angioplastia fuese exitosa. El tratamiento se administró desde los 7-10 días previos a la angioplastia hasta 6 meses después. La variable principal fue el grado de reestenosis tras la angioplastia, no observándose diferencias significativas entre ambos grupos.

El **FLARE** (Fluvastatin Angiographic Reestenosis)³⁸ incluyó a 834 pacientes con lesiones coronarias susceptibles de angioplastia coronaria percutánea transluminal (PTCA) y cifras de colesterol moderadamente elevadas, a los que se les administró fluvastatina (80 mg día) o placebo. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la reducción de la frecuencia de reestenosis tras la angioplastia.

El **LIPS** (Lescol Intervención Prevention Study)³⁹ se realizó en 1677 pacientes con cifras de colesterol moderadas y que no habían sufrido ningún evento cardíaco tras una primera angioplastia a los que se le administró 80 mg/día de fluvastatina o placebo durante 3-4 años. Se observó una disminución en el riesgo de acontecimientos cardíacos graves (muerte por causa cardíaca, IAM no fatal, o reintervención) de un 21,4% en el grupo de fluvastatina y un 26,7% en el grupo placebo (p=0,01).

Christenson⁴⁰ realizó un ensayo clínico en el que compara la administración de simvastatina previa a *bypass* coronario frente a la no administración en 77 pacientes con enfermedad coronaria e hipercolesterolemia. La variable principal de medida fue la aparición de trombocitosis (plaquetas>400000/micromol) postoperatoria, observándose una menor incidencia en el grupo a tratamiento con simvastatina.

Aterosclerosis

Hay varios ensayos clínicos publicados que han sugerido efectos beneficiosos de las estatinas en varia-

bles subrogadas, y por tanto menos relevantes, como por ejemplo estudios de regresión de aterosclerosis. Debido a requerimientos de espacio no podemos comentarlos extensamente pero en general se trata de estudios de pequeño y medio tamaño con pacientes con aterosclerosis y cifras de colesterol moderadas/elevadas donde se observan efectos beneficios de las diferentes estatinas en la regresión de la aterosclerosis detectada mediante angiografía coronaria. En nuestro país tienen aprobada la indicación en aterosclerosis coronaria fluvastatina, lovastatina, simvastatina y pravastatina

Frente a placebo disponemos del **LCAS** (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study)⁴¹ en 429 pacientes con fluvastatina, el **CIS** (The multicenter Coronary Intervention Study)⁴², el **MAAS** (Multicentre Anti-Atheroma Study)⁴³ y el **SCAT** (Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial)⁴⁴ en 254, 381 y 460 pacientes respectivamente con simvastatina, el **CARS** (Coronary Artery Regression Study)⁴⁵ con 90 pacientes, el **REGRESS** (The Regression Growth Evaluation Statin Study)⁴⁶ en 1653 varones el **PLAC I y II** (Pravastatin limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries)^{47,48} en 559 pacientes con pravastatina, el **CCAIT** (The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial)⁵⁰ en 331 pacientes, el **MARS** (Monitored Atherosclerosis Regression Study)⁵¹ en 270 pacientes, el **ACAPS** (Asymptomatic Carotid Artery Progression Study)³³ en 919 pacientes y el **Post-CABG trial** (The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial)⁵² en 1351 pacientes con lovastatina.

Hay también dos ensayos comparativos entre estatinas: el **ASAP** (Atorvastatin vs Simvastatin on Atherosclerosis Progression)⁵³ que compara el efecto de atorvastatina 80 mg/d o simvastatina 40 mg/d para disminuir el grosor de la intima en la carótida, en 325 pacientes con hipercolesterolemia familiar durante 2 años y el **ARBITER** (Arterial Biology for the Investigation of the treatment Effects of Reducing Cholesterol)⁵⁴ que compara el efecto de atorvastatina (80 mg/d) frente a pravastatina (40 mg/d) en 161 pacientes. En ambos se obtiene un mejor resultado con atorvastatina aunque, dado el tamaño de los ensayos y la importancia de la variable principal, su aportación a la evaluación global de las estatinas nos parece irrelevante.

Síndrome coronario agudo

En esta indicación disponemos de los siguientes estudios.

El **PRISM** (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management)⁵⁵ es un ensayo clínico en el que se compara el tratamiento con aspirina y tirofiban vs aspirina y heparina en 3232 pacientes con angina inestable. Heeschen et al⁵⁶ en un subgrupo con 1616 pacientes de este estudio, compara de manera retrospectiva y observacional, la evolución y pronóstico entre los pacientes que recibían tratamiento con estatinas antes del síndrome coronario agudo y las siguieron recibiendo frente a los que no llevaban este tratamiento y frente a los que lo llevaban pero les fué

retirado. La variable combinada de mortalidad y IAM no mortal a los 30 días fueron significativamente menor en los que continuaron recibiendo las estatinas tras el episodio. No se detectaron diferencias entre las diferentes estatinas utilizadas (simvastatina, lovastatina y pravastatina).

El **MIRACL** (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)⁵⁷ en 3086 pacientes con IAM sin onda Q previo o angina inestable asignados a recibir placebo o atorvastatina 80 mg/d, durante 16 semanas. La variable principal fue compuesta por muerte, IAM no fatal, paro cardíaco con resucitación o isquemia miocárdica sintomática y recurrente. No se hallaron diferencias significativas en cada variable por separado, con la excepción de la isquemia miocárdica sintomática, que se redujo en un 27% (NNT=45). Este es un típico ejemplo (lo mismo que el siguiente ensayo) de la tendencia actual a enmascarar e hipertrofiar resultados utilizando variables combinadas que incluyen variables de diferente rango y de escasa justificación desde un punto de vista clínico. En este ensayo se mezclan en la misma variable la isquemia miocárdica con la mortalidad total y un seguimiento de ¡16 semanas!

El **L-CAD** (Lipid-Coronary Arterie Disease)⁵⁹, comparó pravastatina (20-40 mg/d) con o sin colestiramina/niacina vs abordaje estándar en 126 pacientes con angor inestable o a los que se le había realizado una revascularización coronaria. La variable de medida fue una variable compuesta por mortalidad total, mortalidad cardiovascular, IAM no mortal, necesidad de intervención coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) e inicio de enfermedad vascular periférica. Tras 2 años de seguimiento se observó un menor número de eventos en el grupo tratado con pravastatina.

El **FLORIDA** (Fluvastatin on Risk Diminishing After Acute Myocardial Infarction)⁵⁸ comparó fluvastatina (40 mg bid) vs placebo en 540 pacientes con IAM. El tratamiento se inició en los 14 días posteriores al IAM y la variable principal fue la disminución de isquemia cardíaca medida al año del IAM. No se observaron diferencias en la aparición de isquemia cardíaca, ni tampoco hubo diferencias en mortalidad o aparición de eventos cardíacos mayores al año.

El **RECIFE** (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium)⁶⁰ comparó pravastatina 40 mg/d vs placebo en 60 pacientes con IAM o angina inestable y niveles de colesterol moderados tras un síndrome coronario agudo. La variable principal de medida fue la mejoría de la función endotelial a las 6 semanas tras el episodio coronario, observándose mejores resultados en el grupo de pravastatina.

No compartimos las opinión del DCCC que recomienda iniciar un tratamiento precoz con estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo y LDL superior a 130 mg/dl porque, en nuestra opinión los ensayos que acabamos de mencionar, son bastante mediocres. De hecho, el artículo que contiene las recomendaciones del DCCC, cita en este apartado al RECIFE, un ensayo con 60 pacientes y 6 semanas de seguimiento que sólo demuestra mejoría en variables

muy subrogadas (función endotelial y flujo valorados por ecocardiografía). Nuestra opinión es que las evidencias de beneficio a corto plazo con estatinas en esta situación son muy escasas.

3.2.- Seguridad

3.2.1.- Efectos indeseados

Las estatinas son medicamentos, bien tolerados en general, con algunos efectos indeseados menores y frecuentes como los gastrointestinales, elevación de transaminasas, insomnio, etc. y otros menos frecuentes e importantes como la miopatía y la polineuropatía.

La elevación de las transaminasas es un efecto dosis dependiente, y su relación con daño hepático no ha sido bien estudiada, aunque sabemos que es rara la progresión a fallo hepático. Suele revertir al reducir la dosis y no suele recurrir si se cambia de estatina. Las estatinas están contraindicadas en pacientes con colestasis o enfermedad hepática activa. Es recomendable realizar controles hepáticos a las 6 semanas de empezar el tratamiento, cada 3 meses el primer año y después con intervalos más prolongados. Si se elevan en más de 3 veces el límite superior de la normalidad se debe suspender el tratamiento⁶¹⁻⁶³.

3.2.2.- Seguridad a largo plazo

Una de las principales preocupaciones respecto a la seguridad de las estatinas ha sido la mortalidad de causa no cardiovascular, tanto por cáncer como por suicidio, a raíz de algunos hallazgos obtenidos en los primeros ensayos clínicos.

En varios estudios epidemiológicos⁶⁴⁻⁶⁶ se ha encontrado una asociación entre concentraciones bajas de colesterol en sangre y aumento en el **riesgo de suicidio**. Además, a principios de los 90 se publicó un metaanálisis de ensayos en prevención primaria de enfermedad cardiovascular⁶⁷, en el que se recogieron 103 muertes violentas o por suicidio siendo éstas significativamente más frecuentes en el grupo de individuos con dietas bajas en colesterol o a tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Este hallazgo, a pesar de su aparente falta de plausibilidad farmacológica, generó una intensa polémica que parece haber quedado zanjada, o cuando menos aparcada, con la publicación de otro metaanálisis⁶⁸ que incluyó 70.704 pacientes, entre los que hubo 215 muertes de causa no cardiovascular, y en el que se analizó específicamente la asociación entre estatinas, otros tratamientos hipolipemiantes y la mortalidad no cardiovascular. En este análisis no se evidencia un aumento significativo de mortalidad por suicidio, accidentes o traumatismo en el grupo a tratamiento con estatinas, aunque sí se observa un mayor incremento, aunque sin alcanzar significación estadística, en los pacientes con otros tratamientos o con dieta hipolipemiante.

Respecto al riesgo de **carcinogénesis**, se ha observado que las estatinas son carcinogénicas en ratones⁶⁹ y en algunos ensayos clínicos^{28,31}, se observó una mayor incidencia de cáncer de mama en pacientes en tratamiento con estatinas. Esto no se observó en ensayos siguientes^{25,26,29,30}. Posteriormente han

sido publicados varios estudios que analizan la seguridad de las estatinas de manera específica⁷⁰⁻⁷¹ como el del Quebec Healthcare Plan⁷² donde se siguieron 6.700 pacientes durante al menos 3 años, encontrándose que no había diferencias significativas respecto a la incidencia de cánceres entre los pacientes que tomaban hipolipemiantes y el grupo control. Incluso observaron un menor riesgo de cáncer en los pacientes tratados con estatinas comparados con los tratados con otros fármacos como las resinas. También ha sido publicado un metaanálisis de los 5 principales estudios con estatinas y riesgo de cáncer⁷³ en total 31,000 pacientes seguidos 6 años, en el que no se observó ningún incremento en el riesgo de cáncer.

También se han publicado algunos estudios observacionales que relacionan el uso prolongado de estatinas con cuadros de **polineuropatía**.

El primero es un estudio de cohortes llevado a cabo en el Reino Unido⁷⁴ en el que se estudiaron 17.219 personas que recibían tratamiento con hipolipemiantes frente a 28.974 personas diagnosticados de hiperlipemia que no recibían ningún tratamiento hipolipemiente y frente a una 3ª cohorte de 50.000 personas de la población general, en los que se valoró la incidencia de neuropatía periférica. Se observó que los pacientes a tratamiento con estatinas tenían un riesgo 2.5 veces mayor de presentar neuropatía periférica frente a los que no estaban a tratamiento, aunque dada la amplitud de los intervalos de confianza, estos resultados no se consideraron concluyentes

El segundo, es un estudio de casos y controles efectuado en un registro poblacional de pacientes en Odense (Dinamarca)⁷⁵ para identificar los casos de polineuropatía idiopática (PI) registrada y relacionarlos con el uso previo o no de estatinas. Los resultados indican que el uso sostenido con estatinas pueden incrementar el riesgo de polineuropatía (PI). La razón de probabilidades (Odds Ratio; medida de riesgo que se utiliza en los estudios de casos y controles) es (tomando sólo los casos definidos), de 14.2 (IC 95%: 5.3-38) para los que han tomado alguna vez estatinas, de 16.1 (IC 95%: 5.7-45.4) para los usuarios actuales y de 26.4 (IC 95%: 7.8-45.4) para los usuarios de más de 2 años.

Además se han comunicado series pequeñas de casos de polineuropatía (neuropatía sensitivomotora con implicación de fibras grandes) asociada a todas las estatinas entre 1994 y la actualidad⁷⁶⁻⁷⁹ por lo que se piensa que sería un efecto de clase. Se desconoce el mecanismo por el que las estatinas pueden producir polineuropatía y se ha invocado la reducción del colesterol, al ser éste un constituyente ubicuo de las membranas celulares, y a la inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial por inhibición del enzima ubiquinona, lo que podría alterar la utilización neuronal de energía y originar la neuropatía.

Si bien la incidencia de neuropatía periférica asociada al uso de estatinas es baja, el aumento de riesgo es sustancial y relacionado proporcionalmente con la duración del tratamiento. Además, el problema no es

despreciable debido al elevado consumo de estatinas entre la población. Por ello, consideramos importante que los médicos conozcan la posibilidad de que la neuropatía que presenta su paciente podría ser debida al consumo de estatinas.

3.2.3.- La miopatía por estatinas

Entendemos por miopatía cualquier enfermedad muscular; por mialgia, el dolor muscular o debilidad sin elevación de CPK; la miositis, como cualquier síntoma muscular asociado a un aumento de CPK y la rabdomiolisis si a los síntomas musculares se añade una elevación marcada de CPK (10 veces), aumento de creatinina y generalmente mioglobulinuria⁶³.

El dolor muscular es un efecto muy característico de las estatinas. A veces se presenta como miositis y rara vez puede complicarse con rabdomiolisis y mioglobulinuria. El riesgo es mayor si se dan dosis elevadas o si se asocian con el uso de ciclosporina, fibratos (gemfibrozilo), macrólidos, antifúngicos azólicos y niacina debido a la posibilidad de interacciones, sobre todo vía citocromo P450⁶¹⁻⁶³.

A pesar de ello, parecía que la frecuencia de aparición y la gravedad de estos problemas no era alarmante. Sin embargo en mayo de 2001 el Sistema Español de Farmacovigilancia difundió a través de la Agencia Española del Medicamento una nota informativa sobre cerivastatina y casos de rabdomiolisis. En esta fecha se conocían 34 casos de rabdomiolisis asociados a cerivastatina en España, siendo la cifra muy superior a la del resto de estatinas. En el 65% de los casos el paciente estaba en tratamiento concomitante con gemfibrozilo. Se formó un grupo de trabajo para evaluar este hallazgo que concluyó modificando la ficha técnica de cerivastatina con unas recomendaciones sobre su uso haciendo énfasis en que no debe utilizarse en combinación con gemfibrozilo, que fuera dosificada según la ficha técnica, que se tuviera precaución con posibles interacciones y que se estuviera alerta ante la aparición de dolor o debilidad muscular. El 8 de agosto a petición del laboratorio fabricante, Bayer, la Agencia retira la cerivastatina del mercado⁸⁰.

Un comité de expertos con representantes del American College of Cardiology (ACC), la American Heart Association (AHA) y el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) formado para evaluar la seguridad de las estatinas (Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins)⁶³ y utilizando los datos publicados por la FDA sobre su sistema de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas⁸¹, ha estudiado el problema y publicado las siguientes conclusiones: 1) la frecuencia de rabdomiolisis fatales por estatinas es baja (menos de 1 muerte por millón de prescripciones), 2) esta frecuencia es mucho más elevada (16-80 veces superior) para cerivastatina, incluso tras excluir los casos en que se coadministró con gemfibrozilo. 3) Se observó en los casos notificados una relación dosis dependiente, y en más del 60% de los casos fatales con cerivastatina se habían usado las dosis más altas autorizadas en EEUU (0.8 mg/d) 4) no hay diferencias relevantes entre el resto

de estatinas disponibles en EEUU (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina) respecto a la frecuencia de rhabdomiolisis fatales.

En los datos publicado por Ucar et al⁸² a partir de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas al programa internacional de la OMS, también se observa que entre las estatinas disponibles en la actualidad no existen diferencias reseñables en la aparición de molestias musculoesqueléticas (10-13%), artralgias (1.3-1.7%), mialgias (6-9%), miopatías (0.1-1.8%) ni rhabdomiolisis (0.2-0.5%). Hay que recalcar que estos son datos extraídos de notificaciones voluntarias, no datos de incidencia, por lo que no son recomendables para una comparación rigurosa entre fármacos.

El mecanismo por el que se produce la miopatía no se conoce. In vitro se ha observado disminución de ubiquinona (un componente esencial para la producción de energía en la célula), lo que produce una alteración de la mitocondria, alteraciones en la respiración celular y causa diversos efectos entre los que se incluye rhabdomiolisis, pero no se ha demostrado in vivo. Lo que sí parece claro es que este efecto adverso podría estar relacionado con unos niveles elevados de la estatina debido a una interacción a nivel del citocromo P450, cuando éstas se administran junto con otros fármacos que comparten metabolismo con el mismo citocromo. También se ha observado que el ejercicio, en combinación con lovastatina, produce mayores elevaciones de CPK, sugiriendo que las estatinas podrían exacerbar el daño muscular producido por el ejercicio. Lo que no se ha podido explicar de manera concluyente es por qué la cerivastatina presenta un mayor riesgo; la mayoría de los autores con-

Las poblaciones con mayor riesgo de miopatía son los ancianos, pacientes con pequeño índice de masa corporal (IMC), con enfermedades concomitantes, polimedicados, pacientes en el período perioperatorio y en general aquellos que reciben o consumen inhibidores enzimáticos: fibratos (especialmente gemfibrozilo pero también otros), ácido nicotínico, ciclosporina, antifúngicos azólicos, macrólidos, inhibidores de la proteasa, nefazodona (retirada en España el 7/01/03 por hepatotoxicidad grave), verapamil, amiodarona, zumo de pomelo en grandes cantidades y abuso agudo de alcohol.

3.3.- Otros criterios de selección: conveniencia, experiencia de uso y coste.

3.3.1.- Conveniencia

El criterio de conveniencia hace referencia a aspectos que normalmente no se incluyen en los apartados de eficacia y seguridad pero que pueden ser relevantes en ayudar a los pacientes a utilizar correctamente el medicamento. Así, las vías de administración disponibles y el intervalo de dosificación pueden ser importantes para la selección (sobre todo para fármacos equivalentes en eficacia y seguridad, o cuando es imprescindible una determinada vía de administración). Podríamos decir que es todo aquello que ayuda a aumentar el beneficio y a disminuir los riesgos acercando la efectividad a la eficacia. También pueden incluirse aquí conceptos que pueden ser relevantes para subpoblaciones específicas de pacientes como por ejemplo, la necesidad de ajuste de dosis en situaciones especiales (por ejemplo, insuficiencia renal), las contraindicaciones o el riesgo de interacciones farmacológicas relevantes.

Tabla 4. Características farmacocinéticas de las estatinas

	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Cerivastatina
Isoenzima	3A4	2C9	3A4	3A4	-	3A4
Lipofilia	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí
Unión prot	98%	> 98%	> 95%	95 - 98%	50%	> 99%
Metabolitos activos	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí
Semivida	14 h	1.2 h	3 h	2 h	1.9 h	2 h
Elim. renal	Menor	Menor	Mayor	mayor	mayor	mayor

sidera que la cerivastatina estaba comercializada con una dosis relativa superior al resto de estatinas junto a una mayor liposolubilidad y otras diferencias farmacocinéticas que modificarían su entrada en tejidos y la harían más susceptible de provocar estos efectos.

El diagnóstico se realiza mediante monitorización de CPK. Se debe obtener una determinación previa al inicio del tratamiento. Ante la aparición de dolor muscular se debe comprobar CPK, si es >10 veces el valor basal se debe retirar inmediatamente, si está entre 3-10 se debe realizar un seguimiento semanal, si la situación empeora, disminuir o retirar temporalmente.

Se ha comentado que las **diferencias farmacocinéticas** en algunos casos pueden afectar a la elección de la estatina aunque, en nuestra opinión casi nunca debe primar sobre cuestiones de eficacia y seguridad. Por ejemplo, todas las estatinas se excretan por orina y heces pero en diferentes proporciones, así en pacientes con fallo renal importante, se debe disminuir la dosis de todas las estatinas, excepto atorvastatina y fluvastatina, ya que se eliminan en menor proporción por riñón.

Otras cuestiones que nos parecen irrelevantes, mientras no se demuestre lo contrario, salvo en pacientes muy concretos de forma individualizada, son la semivida plasmática que permitiría elegir el momento de

la administración de la atorvastatina (por la noche o por el día) y las diferencias en cuanto a liposolubilidad, que en teoría originarían un menor riesgo de insomnio (fluvastatina y pravastatina no atraviesan la barrera hematoencefálica por ser hidrosolubles)^{83,84}.

Un aspecto relevante en algunos pacientes son las **interacciones farmacológicas** que en el caso de las estatinas se producen fundamentalmente por su metabolismo vía citocromo P450. Cuando se combinan con medicamentos que utilizan la misma vía enzimática pueden aparecer aumentos en la concentración plasmática de las estatinas y provocar efectos adversos graves como miopatías o en el peor de los casos rhabdomiolisis. Las estatinas metabolizadas por la isoenzima CYP3A4 (atorvastatina, lovastatina, y simvastatina) tendrían un mayor riesgo potencial de interactuar con otros fármacos como se observa en la tabla 5 mientras que la fluvastatina, que utiliza diferentes vías 2C9 (75%), 2C8 (5%) y 3A4 (20%), podría compensar la inhibición de un isoenzima mediante la hiperactividad de otro. Esto, por el momento, son consideraciones teóricas que requieren comprobación en la práctica clínica. La pravastatina no se metaboliza vía citocromo P450 sino que se elimina por vía fundamentalmente renal⁸⁴⁻⁸⁶.

alimentos aumenta su biodisponibilidad hasta en un 50%⁸⁴

Otro aspecto que se ha presentado como decisivo para la selección de la estatina es la diferente **potencia farmacológica** de las estatinas para disminuir los niveles de lípidos en plasma. El estudio CURVES (Comparative Dose Efficacy of Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin)⁸⁷ es un ensayo clínico no ciego con distribución aleatoria en el que se analiza de manera comparativa las curvas dosis-respuesta hipolipemiente de las estatinas disponibles en la actualidad, en 522 pacientes de ambos sexos, entre 18 y 80 años de edad y con cifras de LDL 160 mg/dl y triglicéridos 400 mg/dl. Se evaluaron las siguientes estatinas y dosis: atorvastatina (10, 20, 40 y 80 mg), simvastatina (10, 20, 40 mg), pravastatina (10, 20 y 40 mg), lovastatina (20, 40, 80 mg) y fluvastatina (20, 40 mg). Aunque es un ensayo no ciego, los hallazgos del CURVES coinciden con los hallazgos de otros estudios mas pequeños y de comparaciones menos amplias entre estatinas⁸⁸⁻⁹².

Como se observa en la figura 1 este ensayo muestra, que en el rango de 10 a 40 mg, atorvastatina consigue reducciones significativamente mayores de LDL

Tabla 5. Interacciones farmacológicas de las estatinas (Tomada de Hipercolesterolemia. Guies de práctica clínica i material docent.²⁰)

	Atorva	Fluvas	Lovast	Simva	Prava	Comentario
Fibratos	X	X	X	X	X	Aumenta el riesgo de miopatía o rhabdomiolisis
Macrólidos	X	X	X	X	!	
Ciclosporina	X	!	X	X	!	
Azoles, ritonavir	X	-	X	X	-	
Diltiazem, verapamil	?	?	X	X	-	
Digoxina	X	X	!	X	-	↑ digoxina
Warfarina	!	X	X	X	-	↑ sangrado
Resinas	X	X	X	X	X	↓ efecto

X: Interacción !:Precaución -:No interacción ?:No datos

La interacción de las estatinas con los fibratos es particularmente importante, pero su mecanismo no está bien aclarado. No existen interacciones clínicamente significativas de las estatinas con los alimentos excepto la lovastatina, la cual si se administra con

que las dosis equivalentes de los otros fármacos y que a las dosis iniciales usuales la reducción de LDL es mayor con atorvastatina.

Es pertinente aclarar que lo importante en una curva dosis respuesta no es la potencia sino la actividad

máxima o eficacia. La atorvastatina es más potente que el resto porque consigue mayores reducciones que las otras con la misma dosis; pero esto, cuando es sólo una diferencia de potencia, se soluciona aumentando la dosis de las otras. Ahora bien, es más importante si la actividad, o sea el efecto máximo es mayor, sea cual sea la dosis de que utilice. El CURVES encuentra que esta actividad o efecto máximo es mayor para atorvastatina y lovastatina que para simvastatina y pravastatina.

Otro hallazgo del CURVES, es que la dosis de 80 mg de atorvastatina añade muy poco a la dosis de 40 mg, al contrario de lo que ocurre con la lovastatina en la que la dosis de 40 mg añade muy poco y la dosis de 80 mg casi duplica el efecto (ver figura 1).

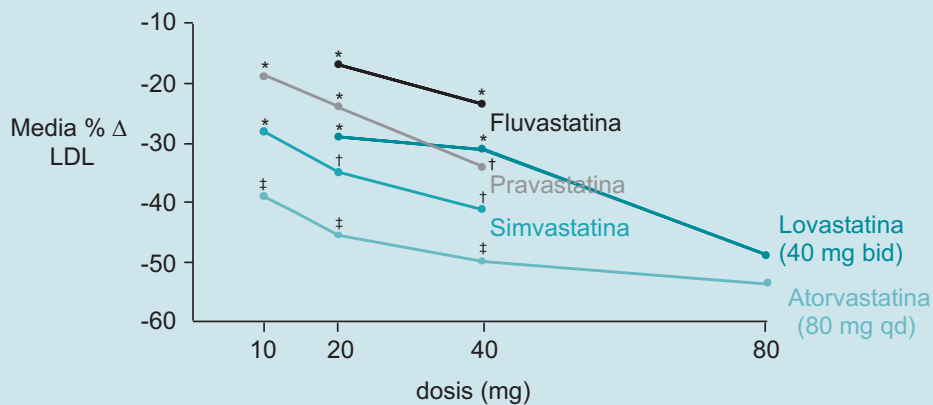
Como contrapartida a este mayor efecto sobre LDL, hay que considerar que atorvastatina, lovastatina y

fluvastatina ejercen un efecto nulo o incluso negativo sobre las cifras de HDL mientras que simvastatina y pravastatina inducen aumentos importantes de esta fracción (ver tabla 6).

3.3.2.- Experiencia de uso

Por último la experiencia de uso es un criterio muy relacionado con la seguridad y de gran relevancia a la hora de seleccionar un medicamento entre varios de su clase. Hay una tendencia en nuestro entorno profesional a considerar que lo nuevo y lo último es lo mejor; nosotros pensamos que no es así sino al contrario. A mayor experiencia de uso mayor tranquilidad respecto a que no habrá sorpresas con efectos indeseados graves y/o desconocidos. Y precisamente el caso de las estatinas, y en concreto la cerivastatina, es un ejemplo ilustrativo de esta importante y poco utilizada precaución.

Figura 1. Respuestas hipolipemiantes encontradas en el CURVES (Tomado de Jones PH, et al, 1998⁸²)



* Disminución menor que atorvastatina 10 mg ($P < 0.02$).

† Disminución menor que atorvastatina 20 mg ($P < 0.01$).

‡ Disminución mayor que la dosis equivalente de los otros fármacos ($P \leq 0.01$).

Tabla 6. Efectos hipolipendentes de las diferentes dosificaciones de estatinas

	Dosis (mg)	LDL (%↓)	TG (%↓)	HDL (%↑)
Atorvastatina	10	38	13	5.5
	20	46	20	5.1
	40	51	32	4.8
	80	54	25	0.1 (↓)
Fluvastatina	20	17	5	0.9
	40	23	13	3.0 (↓)
Lovastatina	20	29	12	7.3
	40	32	2	4.6
	80	48	13	8.0
Pravastatina	10	19	3 (↑)	19
	20	24	15	24
	40	34	10	34
Simvastatina	10	28	12	28
	20	35	17	35
	40	41	15	41
	80	46	36	46

3.3.3.- Coste

En cuanto al coste, lo que nos parece más relevante es que cuando se consideran medicamentos similares desde el punto de vista del resto de criterios mencionados, parece razonable utilizar el más barato; si en alguno de los otros criterios hay ventajas claras de uno sobre otro, esta ventaja habitualmente debe primar sobre diferencias no muy sustanciales de coste. Las diferencias de eficacia, seguridad, grado de evidencia y experiencia de uso deberían primar incluso por encima de diferencias más sustanciales en el precio. Por último la utilización de genéricos, dejando aparte consideraciones monetarias, tiene ventajas obvias para todos los grupos de medicamentos, pues al seleccionar y utilizar los medicamentos mediante su nombre genérico o "farmacológico" frente al comercial o "de fantasía", nos recuerda y utilizamos información más fiable de las características del producto.

4.- Conclusiones

- 1.- La intervención activa para disminuir el colesterol en pacientes sin antecedentes de enfermedad coronaria presenta una relación beneficio/riesgo favorable en pacientes no mediterráneos que presentan otros factores de riesgo y en los que existe un riesgo cardiovascular importante.
- 2.- Ateniéndonos a la literatura publicada no hay datos que nos permitan afirmar que esto es aplicable de manera rigurosa a la población española debido a que el grado de riesgo cardiovascular en función del nivel de colesterol podría ser diferente al encontrado en otras poblaciones. Tampoco existen estudios adecuados en población mediterránea que demuestren, como ha ocurrido en otras poblaciones, que la intervención mediante estatinas para reducir el colesterol es eficaz en la prevención primaria cardiovascular ni coronaria.
- 3.- Sin embargo, es corriente general y ampliamente aceptado por todos los expertos, que los pacientes españoles con riesgo cardiovascular y colesterol elevado deben ser tratados con hipolipemiantes. Recomendamos utilizar las guías españolas (PAPPS y DCCC) para la selección de pacientes a tratar.
- 4.- La utilización de estatinas para prevención primaria en pacientes de elevado riesgo cardiovascular o coronario puede disminuir los acontecimientos coronarios pero no se ha demostrado, de manera concluyente, que pueda disminuir la incidencia de ACV ni la mortalidad cardiovascular y menos, la mortalidad global. Es importante señalar que uno de los cuatro ensayos que disponemos demuestra que el beneficio conseguido proviene del descenso de las cifras de colesterol independientemente de cómo se consiga. El número necesario de pacientes que necesitamos tratar durante 3-5 años para evitar un acontecimiento coronario es de 24-100 según la población y el grado de riesgo sobre la que se inter venga.
- 5.- Por ello, la utilización de estatinas en prevención primaria estaría justificada en menores de 79 años que presenten cifras mayores de 160 mg/dl de LDL o de 190 mg/dl según la existencia o no de otros factores de riesgo cardiovascular. En hombres mayores de 79 o mujeres el beneficio no ha sido demostrado (ver apartado 2.3.)
- 6.- No consideramos indicado utilizar estatinas para prevención primaria en pacientes con niveles normales de colesterol a pesar de que tengan un elevado riesgo cardiovascular.
- 7.- Las estatinas que mejor han demostrado mediante ensayos clínicos adecuados su favorable relación beneficio/riesgo en prevención primaria son lovastatina, pravastatina, y en nuestra opinión, son de elección. La publicación del ASCOT es un primer paso para incluir en este grupo a la atorvastatina aunque su desfavorable efecto sobre el HDL y el poco llamativo beneficio encontrado en este ensayo nos obliga a ser prudentes.
- 8.- Está justificada la utilización de estatinas en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria y LDL-colesterol por encima de 130-160 mg/ml pues han demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes disminuyendo los acontecimientos coronarios, cardiovasculares (incluido ACV) y la mortalidad cardiovascular y global.
- 9.- Esta también justificado este tratamiento en pacientes con LDL superior a 130 mg/ml que han sufrido un ACV, presentan arteriopatía de miembros inferiores o diabetes. Hay autores y consensos que sitúan el umbral de tratamiento en diabéticos en cifras aún más bajas de LDL (ver apartado 2.3.).
- 10.- Aunque algunos autores proponen tratar con estatinas a todos los pacientes coronarios aunque no tengan cifras elevadas de colesterol (basándose en los hallazgos del HPS) el beneficio de esta práctica no está adecuadamente demostrado (este subgrupo fue poco numeroso en el HPS).
- 11.- La evidencia de beneficio a corto plazo del tratamiento precoz con estatinas después del IAM o tras cirugía de revascularización es escasa y no definitiva. El DCCC recomienda que las personas en esta situación con LDL > 160 mg/dl y CT > 240 mg/dl deben recibir tratamiento farmacológico con estatinas de forma precoz.
- 12.- Existe una corriente amplia dentro de la literatura sobre este tema, que acepta que las estatinas comparten efecto de clase, es decir lo que ha demostrado una no necesita demostrarlo otra. Así, la selección de la estatina se haría en función de su perfil de modificación de lípidos, en su potencia, etc. Nosotros no compartimos esta visión. En nuestra opinión, frente a igualdad de otros criterios, la disponibilidad de datos publicados y, en última instancia, la inversión realizada en investigación son criterios de más valor.
- 13.- Las estatinas para las que mejor ha sido evaluado su utilidad en prevención secundaria y, en nuestra opinión son de elección, son la simvasta-

tina y la pravastatina. Sin embargo, el descenso de las cifras de colesterol en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria es clave en la mejoría del pronóstico. Si no se consigue el descenso deseado con las mencionadas estatinas, puede utilizarse entonces lovastatina (80mg) o atorvastatina (40 mg). No hay que olvidar que es-

tos dos últimos abordajes se acompañan de un descenso del HDL, cuyo impacto sobre el pronóstico es desconocido, por lo que en pacientes con valores de HDL bajos, sería más recomendable la asociación de simvastatina con resinas (o incluso con fibratos).

Referencias bibliográficas

- Castelli WP, Anderson K. A population at risk. Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham Study. *Am J Med* 1986;80:23-32.
- Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700-7.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19:A2-11.
- Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980;302:1383-9.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*, 1996;3:213-9.
- Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980;302:1383-9.
- Comisión de Farmacia e Terapéutica da Área de A Coruña. Serie de: Difusión de protocolos. Hipercolesterolemia y riesgo cardiovascular. Boletín de Farmacoterapéutica 2002;3:1-5.
- Villar F, Maiques A, Brotons C, Torcal J, Lorenzo A, Vilaseca J, Banegas JR. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;28: 23-36.
- Anderson Km, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1990;121:293-8.
- Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart Journal* 1998;19:1434-503.
- Plaza I, Villar F, Mata P, Pérez F, Maiquez A, Casasnovas JA, et al. Control de la colesterolemia en España, 2000: un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Clin Esp* 2000;200:494-515.
- National Cholesterol Education Program. Third report of the expert panel on the detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Available at: .
- Tormo J, García MJ, Gázquez I, García MF, Sellés F, Valverde JJ. Tratamiento con fármacos hipolipemiantes: ¿Prescripciones adecuadas según consensos nacionales?. *Medicina de Familia (And)* 2002;3:161-4.
- World Health Organization. World Health Statistics Annual 1995. Ginebra:WHO,1996.
- ESC Working Group on Epidemiology and Prevention. The systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE). Annual Report 2000-2001. Available at:
- Álvarez Cosmea. Las tablas de riesgo cardiovascular. Una revisión crítica. *Medifam* 2001;11:122-139
- Lago F. Dislipemias. Guías clínicas 2002;2 (41). Available at:
- Chicano P. Hipolipemiantes.). Available at:
- Brotons C, Ciurana R, Franzi A, García MR, Isach A, Tobías J, et al. Hipercolesterolemia. Guies de práctica clínica i material docent . Direcció Clínica en l'atenció primària. Institut Càtala de la Salut.
- Criterios de utilización de estatinas. Boletín de Información Terapéutica. Atención Primaria de Baleares, Julio2000.
- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569-82.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al; for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney W, Shapiro SR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS Airforce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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* 2002;288:2998-3044.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
- 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;344:1383-89.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al for the Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, et al. The PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Lancet* 2002;360:1623-30.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Research and Opinion* 2002;18:220-229.
- Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994;90:1679-87.
- Riegger G, Abletshauser C, Ludwig M, Schwandt P, Widimsky J, Weidinger G et al. The effect of fluvastatin on cardiac events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. *Atherosclerosis* 1999;144:263-70.
- Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AdJ, Schwartz L, Title LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-6.
- Pitt B, Waters D, Brown WV, Van Boven J, Schwartz L, Title LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:70-76.
- Weintraub WS, Bocuzzi SJ, Klein JL, Kosinski AS, King SB, Ivanhoe R, et al. Lack of effect of lovastatin on reestenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;331:1331-7.
- Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, et al. A randomized placebo-controlled trial of reestenosis after successful coronary balloon angioplasty: final results of the fluvastatin angiographic reestenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999;20:58-69.
- Serruys PW, De Feyter PJ, Benghozi R, Hugenholtz PG, Lesaffre E. The Lescol® Intervention Prevention Study (LIPS): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the long-term effect of fluvastatin after successful transcatheter therapy in patients with coronary heart disease. *Int J Cardiovasc Intervent* 2001;4:165-72.
- Christenson JT. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:394-9

41. Herd JA. The lipoprotein and coronary atherosclerosis study (LCAS): lipid and metabolic factors related to atheroma and clinical events. *Am J Med* 1998;104:42S-9.
42. Bestehorn HP, Rensing UF, Roskman H, Betz P, Benesch L, Schemeit K, et al. The effect of simvastatin on progression of coronary artery disease. The Multicenter coronary Intervention Study (CIS). *Eur Heart J* 1997;18:226-34.
43. Effect of Simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994;344:633-8.
44. Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000;102:1748-54.
45. Tamura A, Mikuyira Y, Nasu M. Effect of pravastatin on progresión of coronary atherosclerosis in patients with serum total cholesterol levels from 160-220 mg/dl and angiographically documented coronary artery disease. Coronary Artery Regression Study (CARS). *Am J Cardiol* 1997;79:893-6.
46. Mulder HJ, Bal ET, Jukema JW, Zwiderman AH, Schalij MJ, van Boven AJ, et al. Pravastatin reduces restenosis two years after percutaneous transluminal coronary angioplasty (REGRESS trial). *Am J Cardiol* 2000;86:742-6.
47. Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial. *Am J Cardiol* 2002;90:89-94.
48. Crouse JR, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW et al. Pravastatin, lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II)
49. Furberg CD, Pitt B, Byington RP, Park JS, McGovern ME. Reduction in coronary events during treatment with pravastatin. PLAC-I and PLAC-II Investigators. Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries. *Am J Cardiol* 1995;76:60C-63C.
50. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le May M, Bocuzzi SJ, et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994;89:959-68.
51. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN, et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). The MARS Research Group. *Ann Intern Med* 1993;119:969-76
52. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:153-62.
53. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised double-blind trial. *Lancet* 2001; 357:577-81.
54. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055-60
55. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
56. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD; Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446-52.
57. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. for the MIRACL investigators. The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) trial: effects of intensive atorvastatin treatment on early recurrent events after an acute coronary syndrome. Presented at the American Heart Association Scientific Session, New Orleans, November 15, 2000.
58. Van Boven AJ, Liem A. Fluvastatin on risk diminishig after acute myocardial infarction (FLORIDA). Available at:
59. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, et al. Beneficial effects of pravastatin (cholestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease (L-CAD) Study. *Am J Cardiol* 2000;86:1293-8.
60. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999;99:3227-33.
61. Game FL. Adverse effects of drugs used to treat hyperlipidaemia. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 1996;176:667-669.
62. Bonafont X, Costa J, Salvà P. Seguretat dels inhibidors de la HMG-CoA reductasa. *Butlletí del Medicament* 2001;vol 3 (13).
63. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz N, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
64. Gallerani M, Manfredi R, Caracciolo S, Scapoli C, Molinari S, Fersini C. Serum cholesterol concentrations in parasuicide. *BMJ* 1995;310:1632-6.
65. Golier JA, Markuz PM, Leon AC, Weiner C, Tardiff K. Low serum cholesterol level and attempted suicide. *Am J Psychiatry* 1995;308:218-225.
66. Kunugi H, Takei N, Aoki H, Nanko S. Low serum cholesterol in suicide attempters. *Biol Psychiatry* 1997; 41:196-200.
67. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990;301:309-14.
68. Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, Kaplan JR, Belle SH. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2001;322:11-4.
69. Newman TB, Hulley SB. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA* 1996;275:55-8.
70. Law MR, Thompson SG. Low serum cholesterol and the risk of cancer: an analysis of the published prospective studies. *Cancer Causes Control* 1991;2:253-61.
71. Kaye JA, Meier CR, Walker AM, Jick H. Statin use, hyperlipidaemia and the risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2002;86:1436-9.
72. Blais L, Desgagne A, LeLorier J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:2363-8.
73. Bjerre Lm, LeLorier J. Di statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med* 2001;110:716-23.
74. Gaist D, Garcia Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Are users of lipid-lowering drugs at increased risk of peripheral neuropathy? *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 56:931-933.
75. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002; 58:1321-1322.
76. Jacobs MB. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and peripheral neuropathy. *Ann Intern Med* 1994; 120:270.
77. Ahmad S. Lovastatin and peripheral neuropathy. *Am Herat J* 1995; 130:1321.
78. Ziajka PE, Wehmeier T. Peripheral neuropathy and lipid lowering therapy. *South Med J* 1998; 91:667-668.
79. Jeppesen U, Gaist D, Smith T, Sindrup SH. Statins and peripheral neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54:835-838.
80. Cervastatina y casos de raddomiolisis. Nota emitida por la Agencia Española del Medicamento. Available at:http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/cervastatina_new.asp
81. Staffa JA, Chang J, Green L. Cervastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346:539-40.
82. Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Safety* 2000;22:441-57.
83. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med* 2001;111:390-400.
84. Chong PH. Lack of therapeutic interchangeability of HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2002;36:1907-17.
85. Jones PH. Comparing HMG-CoA reductase Inhibitors. *Clin Cardiol* 2003;26:S15-S20.
86. Product Information. Lescol®. Available at: http://www.easp.es/cadime/asp/pdf_fnt/FNT1996_3_FLUVASTATINA.pdf
87. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunnighake D, for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.
88. Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 1995;29:743-59.
89. Davidson MH, Stein EA, Dujovne CA, Hunninghake DB, Weiss SR, Knopp RH, et al. The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/d. *Am J Cardiol* 1997;79:38-42.
90. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pinto X, Reckless JP, Stein E, Mc Kenney J, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended -release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther* 2001;23:177-92.
91. Davidson MH, Nawrocki JW, Weiss SR, Schwartz SL, Lupien PJ, Jones PH, et al. Effectiveness of atorvastatin for reducing low density lipoprotein cholesterol to National Cholesterol Education Program treatment goals. *Am J Cardiol* 1997;80:347-8.
92. Dose response, safety, and efficacy of an extended release formulation of lovastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;89:226-9.