

INFAC

ESKUALDEKO FARMAKOTERAPI INFORMAZIOA INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LA COMARCA

SELECCIÓN DE ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOCORONARIO

INTRODUCCIÓN

En el boletín INFAC nº 8/99 se evaluaron los aspectos más relevantes de la evaluación del riesgo cardiocoronario (1). Como complemento del tema, a continuación se revisa el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia por ser uno de los factores de riesgo cardiocoronario.

Los ensayos clínicos publicados han demostrado que la elevación del LDL-colesterol está asociada al aumento del riesgo de enfermedad cardiocoronaria, y que la reducción del LDL-colesterol reduce la morbi-mortalidad en los pacientes con o sin enfermedad cardiovascular previa (2).

El principal objetivo del control lipídico es la prevención de los eventos cardiovasculares, especialmente los coronarios. En prevención primaria las medidas no farmacológicas deben ser utilizadas al menos durante los primeros 6 meses: terapia dietética (evitando grasas saturadas y colesterol), eliminación del tabaquismo y realización de ejercicio físico. Sólo cuando estas medidas sean ineficaces, deberá valorarse la instauración de un tratamiento farmacológico, pero siempre como complemento y no como sustitutivo de las mismas (3).

Los fármacos que reducen los niveles de LDL-colesterol pueden prevenir la formación, enlentecer el progreso y producir la regresión de las lesiones ateroscleróticas, mejorar la vasodilatación coronaria y reducir la mortalidad por cardiopatía coronaria (4).

FARMACOLOGÍA Y MECANISMO DE ACCIÓN (1, 4)

Las estatinas actúan inhibiendo la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa que cataliza el paso limitante de la biosíntesis de colesterol.

Todas las estatinas comercializadas reducen los niveles de LDL-colesterol, colesterol total y aumentan los niveles de HDL-colesterol.

Poseen una curva dosis-respuesta no lineal (a dosis altas la curva alcanza una meseta), por lo que su efecto no aumenta proporcionalmente con la dosis.

El efecto farmacológico de las estatinas es dosis-dependiente, presentando todas una eficacia y efectos adversos similares, cuando se administran a dosis equipotentes.

TABLA DE DOSIS EQUIPOTENTES (en mg) (5)

ATORVASTINA	CERIVASTATINA**	FLUVASTATINA	LOVASTATINA	PRAVASTATINA	SIMVASTATINA
5*	0,2-0,3*	40	20	20	10
10		80	40	40	20

* Las presentaciones de 5 mg de atorvastatina y 0,3 mg de cerivastatina no están comercializadas en España.

** Valores aproximados; por el momento, no está establecida la dosis equipotente de cerivastatina.

EFICACIA CLÍNICA

En la siguiente tabla se recoge la eficacia demostrada para cada una de las estatinas, obtenida según los

datos de los ensayos clínicos controlados y randomizados (6):

PRINCIPIO ACTIVO	Hipercolesterolemia primaria y mixta	Prevención primaria de enfermedad cardiovascular	Prevención secundaria (en pacientes con cardiopatía coronaria o vasculopatía previa)
ATORVASTATINA	SI	NO	NO
CERIVASTATINA	SI	NO	NO
FLUVASTATINA	SI	NO	NO
LOVASTATINA	SI	SI	NO
PRAVASTATINA	SI	SI	SI
SIMVASTATINA	SI	NO	SI

En los últimos años las estatinas han adquirido gran importancia terapéutica debido a que algunas han demostrado su eficacia en la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular y mortalidad total.

A continuación se indican los grandes ensayos clínicos realizados y sus resultados más relevantes (7-11):

PARÁMETRO	Prevención primaria		Prevención secundaria			
	Ensayo y fármaco empleado	AFCAPS (7) LOVASTATINA	WOSCOPS (8) PRAVASTATINA	4S (9) SIMVASTATINA	CARE (10) PRAVASTATINA	LIPID (11) PRAVASTATINA
Infarto miocardio no fatal y fatal		RR: 0,63 NNT durante 5 años para prevenir un infarto de miocardio NNT=50	RR: 0,69 NNT durante 5 años para prevenir un infarto de miocardio NNT=42	RR:0,66 NNT durante 5 años para prevenir un infarto de miocardio NNT=11	RR: 0,76 NNT durante 5 años para prevenir un infarto de miocardio NNT=33	RR: 0,76 NNT durante 6 años para prevenir un infarto de miocardio NNT=28
Mortalidad global				RR: 0,70 NNT durante 5 años para prevenir una muerte NNT=30		RR: 0,78 NNT durante 5 años para prevenir una muerte NNT=32

RR: Riesgo relativo NNT=Nº de pacientes que hay que tratar

Como conclusiones de los macroestudios referenciados podríamos decir:

1º En **prevención primaria**, pravastatina (WOSCOPS) y lovastatina (AFCAPS) han demostrado su eficacia en la reducción de la morbi-mortalidad cardiocoronaria, pero ninguno de estos fármacos ha demostrado su eficacia en la reducción de la mortalidad global de forma significativa. Sin embargo habría que hacer algunas matizaciones a los resultados del estudio WOSCOPS puesto que está realizado con población escocesa, que tiene la tasa más alta de incidencia de mortalidad por cardiopatía coronaria conocida. Además las personas estudiadas eran exclusivamente varones de edad media y

con valores de colesterol basal altos y riesgo coronario elevado, lo cual hace difícil extrapolar los resultados a otros grupos de pacientes. Por otra parte en el estudio AFCAPS, los pacientes son hombres y mujeres con niveles de colesterol medios y lovastatina sí muestra reducciones significativas del riesgo coronario (12).

2º En **prevención secundaria**, es decir, en pacientes con cardiopatía coronaria previa y/o otras enfermedades ateroscleróticas, simvastatina (4S) y pravastatina (CARE, LIPID) han demostrado su eficacia en la reducción de la morbi-mortalidad cardiocoronaria. También ambos fármacos han demostrado reducir la mortalidad global frente a placebo de forma significativa.

3º La **conclusión** que se puede extraer de los 5 grandes estudios publicados con estatinas, es que el beneficio es muy superior en prevención secundaria comparado con el beneficio obtenido en prevención primaria. Los pacientes con enfermedad cardiocoronaria y con niveles elevados de colesterol serán los que más se beneficien del tratamiento con estatinas.

NUEVAS ESTATINAS: ATORVASTATINA Y CERIVASTATINA

Las 2 últimas estatinas que han sido comercializadas hasta el momento son: atorvastatina y cerivastatina. Sin embargo, aún no disponemos de resultados de los estudios que están investigando los posibles beneficios de atorvastatina y cerivastatina sobre la morbi-mortalidad en pacientes con o sin enfermedad coronaria. Por tanto, la evaluación de su eficacia clínica se basa en estos momentos en sus efectos hipolipemiantes, un marcador indirecto de su potencial terapéutico (13).

ATORVASTATINA:

Atorvastatina, utilizada a las dosis máximas autorizadas en la hipercolesterolemia primaria (80 mg), puede alcanzar reducciones del 50-60% de LDL-colesterol frente a reducciones del 30-40% con dosis máximas de otras estatinas (14). Sin embargo, reducciones tan elevadas de los niveles de LDL-colesterol raramente son necesarias en atención primaria.

Atorvastatina también reduce los niveles de triglicéridos en pacientes con hiperlipemia combinada o hipertrigliceridemia. Aunque la hipertrigliceridemia parece ser un factor de riesgo independiente, tanto en mujeres como en hombres, no se dispone de datos directos del beneficio clínico de su reducción (4).

CERIVASTATINA:

En cuanto a cerivastatina, a pesar de que se promociona como una estatina mejor porque se administra a dosis muchos menores, esto no supone ninguna ventaja clínica. Parece ser que, a diferencia de otras estatinas, no presenta interacciones con hidróxido de magnesio-aluminio, digoxina, cimetidina y warfarina (6, 15, 16).

CONCLUSIÓN

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo cardiocoronario. El objetivo clínico no es tanto reducir el nivel de colesterol, que no es más que un factor de riesgo entre otros, sino evitar la aparición de problemas cardiovasculares. El tratamiento farmacológico debe reservarse para los pacientes hipercolesterolémicos de alto riesgo y siempre como complemento al tratamiento dietético, y no como sustitutivo.

Dado el origen multifactorial de la enfermedad coronaria, la decisión de iniciar el tratamiento farmacológico en la hipercolesterolemia debe hacerse en función del riesgo cardiovascular global del paciente, recordando que el máximo beneficio lo obtendremos en los pacientes con enfermedad coronaria establecida y en aquéllos con asociación de varios factores de riesgo.

Las estatinas constituyen hoy en día uno de los grupos farmacológicos clave en el tratamiento farmacológico de los pacientes con hipercolesterolemia. En prevención primaria, lovastatina y pravastatina han demostrado reducir la morbi-mortalidad cardiocoronaria, aunque no redujeron significativamente la mortalidad global. En prevención secundaria, solamente simvastatina y pravastatina han demostrado su eficacia en reducir la morbi-mortalidad coronaria y también en reducir la mortalidad global.

Atorvastatina y cerivastatina son 2 nuevas estatinas que presentan un perfil de eficacia y seguridad similar al del resto de estatinas. Sin embargo, todavía no se han establecido sus efectos sobre la morbilidad y la mortalidad por cardiopatía coronaria. La atorvastatina, a las dosis máximas autorizadas es el hipolipemiante más potente, aunque de cuestionable utilidad práctica en atención primaria, puesto que es muy infrecuente la necesidad de reducir los niveles de LDL-c por encima del 40-50%. Por el momento, y mientras no se disponga de una mayor experiencia clínica, atorvastatina y cerivastatina no aportan ventajas destacables sobre lovastatina, simvastatina y pravastatina.

COSTE TRATAMIENTO / DÍA DE ESTATINAS

PRINCIPIO ACTIVO	COSTE RANGO DOSIS / DIA (ptas.)	COSTE DOSIS EQUIPOTENTE / DIA (ptas.)
ATORVASTATINA	181-1.448 (10-80 mg)	181 (10 mg)
CERIVASTATINA	136-317 (0,1-0,3 mg)	181 (0,2 mg)
FLUVASTATINA	98-286 (20-80 mg)	286 (80 mg)
LOVASTATINA	93-433 (20-80 mg)	217 (40 mg)
PRAVASTATINA	137-362 (10-40 mg)	362 (40 mg)
SIMVASTATINA	140-358 (10-40 mg)	200 (20 mg)

* Coste calculado según Catálogo de Especialidades Farmacéuticas de 1999 del Consejo Gral. de Colegios Oficiales de Farmacéuticos con las especialidades farmacéuticas de menor precio y menor nº de cápsulas por día.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prevención primaria de la enfermedad cardiocoronaria: evaluación del riesgo cardiocoronario en atención primaria. Información Farmacoterapéutica de Comarca (INFAC) 1999; 7: 42-47.
2. Brown AS, Bakker-Arkema RG, Yellen L et al. Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program-recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin. J Am Coll Cardiol 1998;32: 665-672.
3. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Dislipemias. Manejo de las dislipemias en atención primaria. Madrid: EMISA;1997.
4. Hipolipemiantes de elección. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics (ed. española) 1999; XXI: 9-14.
5. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. Am J Cardiol 1997; 80: 106-7.
6. Fichas técnicas de Cardyl®, Lipobay®, Lescol®, Mevacor®, Lipemol®, Zocor®.
7. Downs JR, Clearfield M, Weiss S, Whitney E, Shapiro DR, Beeze PA et al. Prevención primaria de los eventos coronarios agudos con lovastatina en varones y mujeres con concentraciones promedio de colesterol. Resultados del AFCAPS/Tex-CAPS. JAMA (ed. esp.) 1998; 7:305-313.
8. 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. New Engl J Med 1995; 333: 1301-7.
9. 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: 1383-1389.
10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA 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: 1001-1009.
11. Lipid Study Group. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease. N Eng J Med 1998; 339: 1349-1357.
12. Hurley E. Assessing the statins. Aust Prescr 1999; 22: 114-117.
13. Lea AP, McTavish D. Atorvastatin: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidaemias. Drugs 1997; 53: 828-847.
14. Jones P, Kafonek S, Laurora I et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am J Cardiol 1998; 81: 582-587.
15. McClellan KJ, Wiseman LR, McTavish D. Cerivastatin. Drugs 1998; 55(3): 415-420.
16. Cerivastatina para la hipercolesterolemia. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics (ed. española) 1998; XX: 27-28.

IDAZKUNTZA BATZORDEA / CONSEJO DE REDACCIÓN

Iñigo Aizpurua (Responsable de CEVIME), María Armendáriz* (C. Gipuzkoa-Oeste), Arritxu Etxeberria* (C. Gipuzkoa-Este), Julia Fernández* (C. Ezkerraldea-Enkarterri), Susana Fernández* (C. Uribe), Iñaki García* (C. Gipuzkoa-Oeste), Josune Iribar* (C. Gipuzkoa-Este), Nekane Jaio* (C. Interior), Itxasne Lekue*(C. Gipuzkoa-Oeste), Javier Martínez* (C. Araba), Carmela Mozo* (C. Gipuzkoa-Este), Elena Ruiz de Velasco* (C. Bilbao), Rita Sainz de Rozas* (C. Ezkerraldea-Enkarterri), Elena Valverde* (C. Gipuzkoa-Oeste),

* Farmacéuticos de Comarca

GALDERA, IRADOKIZUN EDO PARTE-HARTZE LANAK NORI ZUZENDU PARA CONSULTAS, SUGERENCIAS Y APORTACIONES DIRIGIRSE A:

Zure komarkako farmazilaria / El farmacéutico de su comarca

ISSN: 1575054-X

D.L.: BI-587-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD