



bg

Estatinas: ¿nos pasamos de la raya?

Recientemente, el *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) han publicado nuevas recomendaciones sobre uso de estatinas en prevención cardiovascular. El NICE y otros organismos han anunciado una revisión de sus guías. En Cataluña las estatinas son el segundo grupo de fármacos más prescritos. Si se aplicaran estas recomendaciones revisadas, aumentaría considerablemente el número de personas para las que se recomienda este tratamiento.

En este número resumimos las nuevas recomendaciones y examinamos el impacto que tendrían en Cataluña. En los próximos revisaremos su balance beneficio-riesgo.

Las nuevas recomendaciones

Hasta ahora las guías proponían tratar con estatinas según la concentración de colesterol LDL y otros factores de riesgo.¹ La nueva guía del ACC y la AHA recomienda decidir la prescripción de estos fármacos sobre la base del riesgo cardiovascular (RCV) predicho a 10 años, y abandona la cifra de colesterol en sangre, o el antecedente de infarto de miocardio o de ictus ("prevención secundaria") como criterios para iniciar el tratamiento.² En el Cuadro 1 se resumen las novedades de las últimas recomendaciones.

La recomendación ACC/AHA propone iniciar tratamiento con una estatina en pacientes sin enfermedad cardiovascular pero con un RCV predicho a 10 años de 7,5% o más. También propone considerar su posible prescripción a personas con un RCV de entre 5% y 7,5%.

La guía reconoce que, sólo en EEUU, esto implicaría tratar a 45 millones de personas más,³ que

serían mayoritariamente individuos de 60 a 74 años sin enfermedad cardiovascular.⁴ Aplicadas a una población del norte de Europa, supondrían tratar a casi todos los hombres y dos tercios de las mujeres mayores de 55 años.⁵

Pruebas poco sólidas

Las nuevas recomendaciones se basan en los resultados de un metanálisis del grupo *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*, con datos individuales de 27 ensayos clínicos. Se concluyó que las estatinas reducen la mortalidad por todas las causas en un 9,1% relativo, y la morbimortalidad cardiovascular (infarto no mortal o muerte coronaria, ictus y revascularización coronaria) en un 20% relativo por cada mmol/L de reducción del colesterol LDL, independientemente del riesgo basal.⁶

Estas cifras de reducción relativa del riesgo parecen contundentes, pero no lo son tanto como parece. Véase la tabla 1: la eficiencia del tratamiento con estatinas depende sobre todo del RCV del paciente.

Tabla 1.- Número de personas que hay que tratar (NNT) para evitar un caso de infarto o un caso de muerte cardiovascular, según el riesgo cardiovascular del paciente a 5 años.⁶

	Para evitar un infarto	Para evitar una muerte
<5%	555	5.000
5-10%	345	769
10-20%	357	667
20-30%	178	417
Prevención primaria	370	1.111
Prevención secundaria	196	385

Cuadro 1. Novedades en las recomendaciones del ACC y la AHA sobre prevención cardiovascular (<http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/>).

1. Las anteriores recomendaciones de la ATP-III (2001) proponían tratar según los dos criterios combinados de colesterol en sangre y riesgo coronario predicho:
 - personas con antecedente de cardiopatía isquémica o riesgo coronario a 10 años de >20% y LDL \geq 130 mg/dL;
 - sin antecedente de cardiopatía isquémica, pero con riesgo coronario a 10 años de 10-20% y LDL \geq 130 mg/dL;
 - sin antecedente de cardiopatía isquémica, pero con riesgo coronario a 10 años <10% y LDL \geq 160 mg/dL, y
 - sin antecedente de cardiopatía isquémica, 0-1 factores de riesgo cardiovascular y LDL \geq 190 mg/dL.
2. Las nuevas recomendaciones ACC/AHA proponen considerar el riesgo cardiovascular global del paciente en vez de la cifra de colesterol.
3. **Rebajan el umbral de tratamiento desde un riesgo coronario a 10 años de 20%, a un riesgo cardiovascular a 10 años de 7,5%.**
4. Definen cuatro grupos de personas en las que está indicado el tratamiento con una estatina:
 - con antecedente de enfermedad cardiovascular (prevención secundaria);
 - colesterol LDL >190 mg/dL;
 - todos los de 40 a 75 años con diabetes, y
 - personas sin antecedente de enfermedad cardiovascular y sin diabetes, con colesterol LDL <190 mg/dL, pero con un riesgo cardiovascular calculado a 10 años de 7,5% o más.
5. Identifican a los subgrupos de pacientes en los que estaría indicado un tratamiento intensivo: (1) los de <75 años con antecedente de enfermedad cardiovascular, (2) todos los que tengan un colesterol LDL \geq 190 mg/dL, y (3) los diabéticos de 40-75 años con un RCV \geq 7,5% y sin enfermedad.
6. Abandonan el establecimiento de un objetivo terapéutico de nivel de colesterol.
7. Reconocen que los hipolipemiantes que no son estatinas no tienen una relación beneficio-riesgo favorable para reducir el riesgo cardiovascular.
8. Recomiendan nuevos algoritmos para calcular el riesgo cardiovascular a 10 años. Estos algoritmos sobreestiman el riesgo, sobre todo en la población de Cataluña (en la que se recomienda el calculador de riesgo de REGICOR).
9. Identifican grupos de riesgo cardiovascular elevado en los que las estatinas no mejoran el pronóstico: pacientes en hemodiálisis y pacientes con insuficiencia cardíaca de grado III o IV.
10. Antes de iniciar el tratamiento, recomiendan considerar el efecto beneficioso potencial junto con la posibilidad de efectos adversos e interacciones farmacológicas en cada paciente concreto, así como las preferencias del paciente.
11. Dan recomendaciones sobre el tratamiento de los efectos adversos de las estatinas.

El comité que ha elaborado las nuevas recomendaciones estuvo formado por **14 personas, de las que siete declararon conflictos de intereses**. (Se considera que un persona tiene un conflicto de interés si tiene un 5% o más de las acciones de una compañía, o bien si el que recibe de una compañía equivale a más de 5% de los ingresos en el año anterior).

Por otra parte, hay que tener en cuenta que los ensayos incluidos en el metanálisis de la CTT habían sido promovidos por los laboratorios fabricantes de estatinas. Por tanto, habían sido diseñados, analizados e interpretados con el fin de dar la mejor imagen posible del fármaco en estudio (generalmente más positiva que la real). Por ejemplo, en muchos grandes ensayos clínicos con estatinas hubo una primera fase de "incorporación" (*run in*), en la que todos los participantes recibían la estatina; los que presentaban efectos indeseados (por ej., mialgia) o los que eran malos cumplidores, no llegaban a ser aleatorizados,⁷ de manera que estos ensayos se hicieron en poblaciones seleccionadas.⁸⁻¹⁰

En un análisis reciente el tratamiento con estatinas en personas de bajo riesgo cardiovascular no redujo la mortalidad por todas las causas y aumentó el riesgo de efectos adversos (véase el Cuadro 2).^{11,12}

En pacientes de bajo RCV las estatinas no reducen la mortalidad. Además, no está demostrado que reduzcan la morbimortalidad total. Sin embargo, el riesgo de efectos indeseados es el mismo, de manera que la relación beneficio/riesgo será desfavorable.

Consumo de estatinas en Cataluña

En 2013 se hicieron 7,6 millones de prescripciones de hipolipemiantes (estatinas en un 90%) a cargo del CatSalut. Entre 2000 y 2012, en el conjunto del estado español su consumo se ha multiplicado por seis: ha pasado de 15 a 92 DDD por 1.000 habitantes y día.¹⁵ Según datos del CatSalut, en Cataluña actualmente cerca de 800.000 personas –un 11% de la población– reciben tratamiento con estatinas. ¿Son lógicas estas cifras? ¿Responden a las recomendaciones más fiables sobre prevención cardiovascular?

Para responder a esta pregunta hay que conocer la demografía del RCV en Cataluña. La predicción del RCV se basa en la edad, el sexo, la cifra de presión arterial, el hábito tabáquico, la cifra de colesterol y la presencia de diabetes. La primera tabla de predicción del RCV fue la de Framingham. Pronto se comprobó que esta tabla sobreestima el riesgo, y esto ha dado lugar al desarrollo de otros métodos de predicción. Actualmente en la red se encuentra una infinidad de calculadores de RCV. La nueva guía ACC/AHA recomienda

Los ensayos clínicos de prevención cardiovascular con estatinas se han realizado en pacientes "poco representativos"

Cuadro 2. ¿Estatinas en personas con riesgo cardiovascular inferior a 10%? Limitaciones del metanálisis de la CTT.¹¹

El objetivo del metanálisis de la CTT fue evaluar “el efecto beneficioso neto global” de la disminución del colesterol con estatinas en personas con riesgo cardiovascular bajo.

Se incluyeron cuatro ensayos clínicos más que en el anterior metanálisis. **Los resultados no son diferentes; lo que ha cambiado sobre todo es su interpretación.**

La variable más convincente y menos sujeta a sesgos es la **mortalidad por todas las causas**, porque no es susceptible de determinación inexacta de la causa de muerte. En las personas con RCV de <10% la reducción de la mortalidad no fue estadísticamente significativa.

Después de la mortalidad por todas las causas, las variables más fiables (o “duras”) son las que componen la **morbimortalidad cardiovascular** grave (muerte de causa cardiovascular, infarto o ictus), porque son poco vulnerables a errores o imprecisiones de diagnóstico. También son importantes porque dejan secuelas permanentes.

En algunos ensayos clínicos incluidos en el metanálisis de la CTT se ha aumentado el poder estadístico mediante la inclusión en la variable principal de otros acontecimientos menos “duros”, como **procedimientos de revascularización coronaria**. Esta variable es menos precisa, porque hay variabilidad geográfica en su aplicación y porque, aunque el ensayo sea “a doble ciego”, generalmente se sabe a qué grupo está aleatorizado cada paciente, sólo mirando las cifras de colesterol. (El sesgo por pérdida del doble ciego ha sido demostrado con todas las variables, excepto la mortalidad por todas las causas.¹³)

En el metanálisis de la CTT la reducción de la incidencia de muerte + infarto + ictus fue de 7,5 por cada 1.000 personas de bajo riesgo tratadas durante 5 años. En otras palabras, **hay que tratar a 140 personas de bajo riesgo durante 5 años para evitar un acontecimiento coronario o un ictus, sin que se reduzca la mortalidad por todas las causas.**

El indicador más adecuado del efecto neto global de las estatinas sobre la salud debería ser la **morbimortalidad total** (número total de acontecimientos graves): muerte por todas las causas, ingresos hospitalarios, alargamiento de la estancia hospitalaria, cáncer e incapacidad permanente. Esta información sólo se había recogido de manera completa en tres ensayos clínicos (JUPITER, ASCOT y LIPID), y en ninguno de ellos se observó que la estatina redujera su incidencia.

Los resultados del metanálisis de la CTT **no están a disposición pública**, porque las compañías farmacéuticas promotoras de los ensayos clínicos cedieron los datos a condición de que no estuvieran disponibles para terceras personas.

Las publicaciones de la CTT suelen afirmar que la incidencia de **efectos indeseados** de las estatinas es muy baja. Sin embargo, el primer autor ha reconocido que, de hecho, la base de datos de la CTT no contiene información sobre efectos indeseados, porque no se había recogido de manera comparable en todos los ensayos.¹⁴ **No tener la información no equivale a que la información sea negativa.**

utilizar una nueva escala (*Pooled Cohort Risk Assessment Equations*), que también ha sido criticada por sobreestimar el riesgo. El NICE recomienda la escala denominada QRISK2, que también sobreestima el riesgo en nuestra población. **La tabla de predicción del riesgo validada en la población de Cataluña es la elaborada por el estudio REGICOR** (www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/?1).¹⁶ Esta tabla calcula sólo el riesgo coronario; con el fin de conocer el RCV hay que multiplicar el riesgo coronario por 2,1.¹⁷

El estudio REGICOR ha permitido conocer las proporciones de población de Cataluña en diferentes niveles de RCV: tal como se indica en la tabla 2, hay casi 400.000 personas con RCV de 10% o más, cifra que contrasta con la de 800.000 personas que reciben estatinas. **Por tanto, parece que en Cataluña hemos aplicado las nuevas (y agresivas) recomendaciones antes de que fueran publicadas: nos pasamos de la raya.**

En Cataluña hay muchas personas que no necesitan una estatina y sin embargo la reciben. Contrariamente, no se puede descartar que personas que podrían obtener un efecto beneficioso no la reciben. Los estudios sobre la utilización de estatinas realizados en otros países indican que menos de la mitad de las personas en tratamiento crónico con una estatina la necesitan realmente. Al mismo tiempo, muchos pacientes de riesgo elevado en los que serían beneficiosas no las toman.^{18,19}

Tabla 2. Riesgo cardiovascular (RCV) predicho a 10 años en la población de Cataluña de 35 a 74 años (estudio REGICOR).¹⁶

Grupo de riesgo	Personas en Cataluña con este nivel de riesgo (%)	Personas en Cataluña con este nivel de riesgo (n) ^a
<5%	65,76%	2.518.296
5-9,9%	24,14%	937.351
10-14,9%	6,44%	251.843
≥15%	3,65%	144.084

^a Ajustado por sexo.

Conclusiones

El efecto preventivo de las estatinas no depende de las concentraciones de colesterol o de colesterol LDL, sino del riesgo cardiovascular (RCV) global de cada paciente: cuanto más elevado es el RCV, más favorable es la relación beneficio/riesgo de la estatina. El calculador de RCV más ajustado a la población de Cataluña es el del REGICOR.

Nos parece muy positivo que para decidir si hay que prescribir una estatina, **la nueva guía sobre dislipemia y RCV** abandone el criterio de la cifra de colesterol en sangre y recomiende basarse en el RCV global de cada paciente. Sin embargo, recomienda prescribir una estatina cuando el RCV a 10 años es de 5% o más, y esto amplía considerablemente la población diana que teóricamente debe recibir tratamiento.

Hay que tener en cuenta que en personas de bajo riesgo (prevención primaria) se debería tratar a 1.111 pacientes **durante 5 años** para evitar una muerte y a 370 para evitar un IAM. En prevención secundaria la relación es más favorable: hay que tratar a 385 pacientes durante 5 años para evitar una muerte, y a 196 para evitar un caso de IAM.

En conjunto, los grandes ensayos clínicos con estatinas fueron realizados en poblaciones seleccionadas y no representativas de los pacientes habituales. Esto explica que la incidencia de efectos indeseados haya sido más alta en estudios observacionales que en ensayos clínicos.

En Cataluña hay unas 150.000 personas con RCV a 10 años de más de 15% y unas 400.000 personas con RCV a 10 años de 10 a 15%. Como ejemplo, hay 800.000 personas que reciben tratamiento crónico con una estatina: desde antes de la publicación de la nueva guía, **ya hay más gente tratada que la que proponen las nuevas y controvertidas recomendaciones.**

En resumen, en personas con bajo RCV una estatina no reduce la mortalidad por todas las causas ni la morbilidad cardiovascular grave.

Bibliografía

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486-97.
2. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. *JACC* 2013; noviembre.
3. Ridker PM, Cook NR. *Lancet* 2013;382:1762-65.
4. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, Ralph B, et al. *N Engl J Med* 2014; 370:1422-31.
5. Kavousi M, Leening MJG, Nanchen D, et al. *JAMA* 2014;311:1416-23.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet* 2012; 380:581-90.
7. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al, for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
8. Laporte JR, Bosch M. *BMJ* 2014, 2 mayo.
9. Finegold JA. *BMJ* 2014, 7 mayo.
10. Goldacre B. *BMJ* 2014;348:g2940.
11. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. *BMJ* 2013; 347:f6123.
12. Godlee F. *BMJ* 2013;347:f6412.
13. Wood L, Egger M, Gluud LL, et al. *BMJ* 2008;336:601.
14. <http://www.dailymail.co.uk/health/article-2582958/Statins-Millions-healthy-Britons-set-prescribed-GPs-say-wont-statins.html>
15. Ministerio de Sanidad, Igualdad y Asuntos Sociales. Informe de utilización de medicamentos. U/HLP/V1/17012014. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. Fecha de publicación: 27/01/2014.
16. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, et al. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:385-94.
17. Baena-Díez JM, García-Lareo M, de la Poza-Abad M, Hernández-Ibáñez R, Muñoz-Rubio A, García-Rey Z. *Med Clin (Barc)* 2006;127:8-10.
18. Kmiotowicz Z. *BMJ* 2013;347:1.
19. Johansen ME, Gold KJ, Sen A, Arato N, Green LA. *JAMA Intern Med* 2013;173:586-88.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Agradecemos la revisión del texto al Dr. Jaume Marrugat, director del REGICOR.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en *Butlletí Groc* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando documento acreditativo).



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.