

Estatinas en prevención primaria

Asist. Dr. Angel Leal, Asist. Dra. Maite Inthamoussu

Introducción

La enfermedad cardiovascular (EC) constituye la principal causa de morbi-mortalidad en el mundo, y especialmente en los países industrializados. Esto incluye afecciones cardíacas y de los vasos sanguíneos donde la presentación clínica es variada, así como sus factores de riesgos clasificados y conocidos como modificables y no modificables ⁽¹⁾.

Las EC provocan una mortalidad anual de aproximadamente 18 millones de personas en menores de 70 años y ante esta situación, se han propuesto implementar mejoras en la prevención, diagnóstico y tratamiento de estas afecciones. En Uruguay para el año 2022 23,5% de las defunciones fueron por causa cardiovascular (CV) ⁽²⁾.

Considerando las secuelas de un episodio coronario agudo o un embolismo sistémico, la carga asistencial y la mortalidad asociada, se ha planteado un conjunto de **acciones dirigidas a reducir el riesgo de una primera complicación coronaria o cerebrovascular**, entendiéndose esto como **prevención primaria**. Ésta se puede abordar desde una perspectiva individual o poblacional, teniendo como estrategias promover un estilo de vida saludable que incluye mejorar la alimentación, promover la actividad física, disminuir cifras de colesterol LDL (cLDL), reducir el consumo de tabaco y estrategias farmacológicas como el uso de estatinas ⁽³⁾.

La indicación de estatinas se basa en la identificación clínica y paraclínica de quienes son los pacientes con riesgo cardiovascular (RCV) y por tanto, a quienes se debe priorizar el retraso de la arteriosclerosis carotídea, necesidad de procedimientos de revascularización y disminución de la mortalidad, sin embargo, como cualquier medida farmacológica, esta representa una probabilidad de reacciones adversas a medicamentos (RAM), interacciones farmacológicas (IF) y costos por lo que se debe evaluar de forma adecuada el RCV del paciente y hacer una evaluación farmacoterapéutica que incluya co-medicación y cumplimiento de tratamientos ⁽³⁾.

Este artículo tiene como objetivo analizar el uso de estatinas en prevención primaria.

Reseña farmacológica

Las estatinas pertenecen a un grupo de fármacos hipolipemiantes que inhiben de forma competitiva y selectiva de la enzima HMG-CoA reductasa, encargada de catalizar la reacción que convierte 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol.

Presentan efectos de grupo y comparten indicaciones clínicas similares. Según ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) están indicadas en hipercolesterolemia primaria, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia familiar homocigótica y en prevención primaria de EC ⁽⁴⁻⁷⁾.

La magnitud de la reducción del colesterol LDL está relacionada con el tipo de estatina y de la dosis utilizada, clasificándose en de alta, moderada y baja intensidad (ver Tabla 1). La elevación del colesterol HDL es más controversial, pudiendo ser entre 1 a 10% ⁽⁹⁾.

Tabla 1. Clasificación de las estatinas según la magnitud de la reducción del colesterol LDL ⁽⁸⁾.

Intensidad	Estatina y dosis
Baja: Reducción menor a 30%	Simvastatina 10 mg/día. Pitavastatina 1 mg/día.
Moderada: Reducción entre 30 a 50%	Atorvastatina 10-20 mg/día. Rosuvastatina 5-10 mg/día. Pitavastatina 2-4 mg/día. Simvastatina 20-40 mg/día.
Alta: Reducción mayor a 50%	Rosuvastatina 20-40 mg/día. Atorvastatina 40-80 mg/día.

Poseen rápida absorción oral y baja biodisponibilidad que se atribuye a un aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o el metabolismo hepático de primer paso por el citocromo P450. Se excreta principalmente por vía biliar.

Generalmente son bien toleradas, presentando como efecto adverso más frecuente mialgias o molestias musculares, que pueden determinar el abandono del tratamiento. Otros efectos adversos menos frecuentes constituyen miopatía (mialgias generalizadas y proximales con debilidad muscular con o sin elevación de la creatinquinasa -CK-, dependiendo de la definición), rabdomiolisis (daño muscular con niveles muy elevados de CK, mayor a 10 veces del LSN con injuria renal y mayor a 50 veces del LSN sin daño renal, mioglobulinemia y/o mioglobinuria), elevación de alanina aminotransferasa, hepatotoxicidad, aumento del riesgo de diabetes e insuficiencia renal. Estos efectos están relacionados con la dosis utilizada y principalmente se observan a dosis altas ⁽⁴⁻¹¹⁾.

Sus contraindicaciones son enfermedad hepática activa, cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere 3 veces el límite superior normal (LSN), insuficiencia renal grave (tasa de filtrado glomerular <30 mL/min), miopatía, embarazo y lactancia.

Una particularidad de estos fármacos es su metabolismo por citocromo P450 (precisamente CYP3A4), principalmente atorvastatina y simvastatina. Esto tiene como consecuencia interacciones con otros fármacos y alimentos que pueden alterar su concentración plasmática, con una posible reducción de la efectividad del tratamiento y aumento del riesgo de efectos adversos. Ejemplos de interacciones constituyen antifúngicos azoles o calcioantagonistas. A su vez, el metabolismo por estas enzimas puede ser responsable de variaciones en la respuesta al tratamiento ⁽⁴⁻¹¹⁾.

Las estatinas incluidas en el Formulario Terapéutico de Medicamentos son atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina.

Prevención primaria

Para definir el uso e intensidad de las estatinas, se debe hacer un cálculo del riesgo cardiovascular (RCV). Existen varias escalas tomando en consideración que algunas pueden resultar en una sobreestimación del riesgo en poblaciones de menor riesgo.

En la *Guía Nacional para el abordaje de las dislipemias en el adulto* del Ministerio de Salud Pública de nuestro país publicada en el año 2019 se propone aplicar la tabla de estratificación de RCV de Framingham calibrada para América Latina y el Caribe por la OPS/OMS y mide la posibilidad de tener un evento CV grave (infarto, angor, accidente cerebrovascular) en los próximos 10 años ⁽⁸⁾.

Tabla 2. Estratificación de RCV (OMS/Sociedad internacional de hipertensión)

RCV < 10%	Bajo
RCV entre 10 y < de 20%	Moderado
RCV entre 20 y < de 30%	Alto
RCV entre 30 y < de 40%	Muy alto
RCV > 40%	Crítico

En aquellos con RCV superior a 10%, se recomienda considerar el uso de estatinas de moderada a alta intensidad para alcanzar cifras de cLDL < 70 mg/dL o reducción del 50% del cLDL. En caso de RCV > 30%, se recomienda estatinas de alta intensidad con los mismos objetivos terapéuticos a los

mencionados. Aquellos sin factores de RCV asociados, se podría considerar cLDL objetivo 100 mg/dL ^(8, 12).

En el *Posicionamiento del Uso apropiado de las estatinas en la Argentina*, si bien no describe por cual método estratifica el RCV, se asemeja a la pauta en nuestro país ⁽¹²⁾.

Según estas recomendaciones, las personas con diabetes mellitus con 1 o más factores de riesgo o daño de órgano blanco parece ser la población más beneficiada con el uso de estatinas de alta intensidad y los pacientes diabéticos sin otros factores de riesgos o daño de órgano blanco, enfermedad renal crónica (ERC) con filtrado glomerular < 70 mL/min y cLDL > 190 mg/dL se beneficiarían con estatinas de moderada intensidad. Luego aquellos con hipercolesterolemia familiar, RCV >10%, o ateromatosis subclínica pueden ser candidatos a estatinas de moderada o alta intensidad.

Estos datos no pueden ser generalizados en población menor a 40 años, salvo en los casos con una dislipidemia genéticamente determinada, ni en mayores de 75 años, dado que estos se encuentran subrepresentados en los ensayos clínicos ⁵. Sin embargo, en personas con estas edades que además tengan un RCV >20% y buena expectativa de vida, parece razonable indicar estatinas, por lo que deberá ser evaluado individualmente y en acuerdo con el paciente. **La duración de esta indicación no puede ser claramente determinada, dada la incertidumbre del impacto positivo sobre la mortalidad a largo plazo (> 1 año de uso)** a diferencia de estrategias no farmacológicas como alimentación saludable y actividad física individualizada ^(8, 9, 12, 13, 15).

En el caso de personas entre los 20 y 29 años con un RCV elevado, se sugiere enfocar en lograr y mantener comportamientos de estilo de vida saludable, limitando en gran medida el uso de estatinas a aquellos con evidencia de hipercolesterolemia familiar. Para los individuos entre 30 y 39 años, con RCV elevado, además de reforzar la importancia de los comportamientos de estilo de vida saludable, se podrá considerar medidas farmacológicas ⁽¹⁶⁾.

Disminuir el RCV no sólo implica una reducción de las cifras de colesterol-LDL a través del uso de estatinas, ya que el ser exigentes con las cifras objetivos pautadas, y no implementar otras estrategias en el estilo de vida, puede conllevar un aumento innecesario en la intensidad de las estatinas y mayor posibilidad de reacciones adversas ⁽¹³⁾. A esto se suma el reforzamiento de la idea de hacer recaer en un medicamento el peso de la prevención primaria, cuando ésta debe basarse en cambios del estilo de vida, que no solo tienen evidencia a largo plazo sino que no conllevan el riesgo de efectos adversos antedicho y favorecen el abordaje de otras comorbilidades para la reducción del RCV. *El uso generalizado de estatinas en prevención primaria de enfermedades cardiovasculares puede verse como un claro ejemplo de medicalización injustificada e irracional.*

Un aspecto a considerar es que las reacciones adversas son de las principales causas de la no adherencia o discontinuación de las estatinas, lo que impacta en beneficio esperado de

prevención primaria. Por tanto este aspecto tiene que ser considerado en el balance beneficio riesgo para la toma de decisión sobre el inicio de un tratamiento preventivo.

Conclusiones

Las estatinas constituyen un grupo farmacológico de amplio uso en la prevención de eventos cardiovasculares. Su indicación está respaldada por guías de práctica clínica y ensayos clínicos aleatorizados en poblaciones específicas. Un punto de reflexión es la inclusión de pacientes diabéticos que por diferentes *scores*, puede clasificar como de alto riesgo cardiovascular y quedarían universalizados con la indicación de estatinas. Esta práctica, reflejada en muchas guías de práctica clínica, podría determinar un uso irracional de las estatinas, por lo que el enfoque debería ser más integral e individualizado, **sin favorecer la medicalización, sobre todo a largo plazo donde la evidencia no es determinante.**

El uso de estatinas como prevención primaria no debe reemplazar las estrategias no farmacológicas que han demostrado impacto en la reducción del riesgo cardiovascular. **La construcción de un efecto terapéutico (hipolipemiente en este caso) y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos planteados (reducción del riesgo cardiovascular) dependen no solo del tratamiento farmacológico instaurado sino de factores que pueden influir la probabilidad de alcanzarlos.**

Cómo citar este artículo

Leal A, Inthamoussu M. Estatinas en prevención primaria. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2024. [Citado: año, mes] 2023;14(2). 6 p.



Bibliografía

1. OMS/OPS. Enfermedades cardiovasculares. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-cardiovasculares>
2. Comisión Honoraria de la Salud Cardiovascular. Informe de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio en Uruguay. Año 2022. Disponible en: <https://cardiosalud.org/informemortalidad2022/>
3. Mostaza L *et al.* Uso de las estatinas en prevención primaria. IT del Sistema Nacional de Salud. Volumen 35, N° 2/2011.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica atorvastatina. Consultada julio 2024.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica rosuvastatina. Consultada julio 2024.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica simvastatina. Consultada julio 2024.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica pitavastatina. Consultada julio 2024.
8. Guía Nacional para el abordaje de las dislipemias en el Adulto. Ministerio de Salud Pública. Uruguay 2019. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-nacional-para-abordaje-dislipemias-adulto>
9. Mach F., *et al.* Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(5):403.e1–403.e70.
10. Información Farmacoterapéutica (INFAC). Efectos adversos de las estatinas. 2015; 23(5).
11. Stroes ES, *et al.* European Atherosclerosis Society Consensus Panel, Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management, *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 17, 1 May 2015, Pages 1012–1022, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
12. Posicionamiento de uso apropiado de las estatinas en Argentina. Sociedad Argentina de Cardiología. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2018/06/documento-de-posicion-consenso-de-estatinas-2018.pdf>
13. Tejón M, Muñoz M. ¿Estatinas en mayores de 75 años? *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla - La Mancha*. Servicio de Salud de Castilla - La Mancha. Vol. XXIII, N° 1. Año. 2022.
14. Mach F *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188.
15. US Preventive Services Task Force. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2022 Aug 23;328(8):746-753.
16. Miedema MD, Nauffal VD, Singh A, Blankstein R. Statin therapy for young adults: A long-term investment worth considering. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Jan;30(1):48-53.