



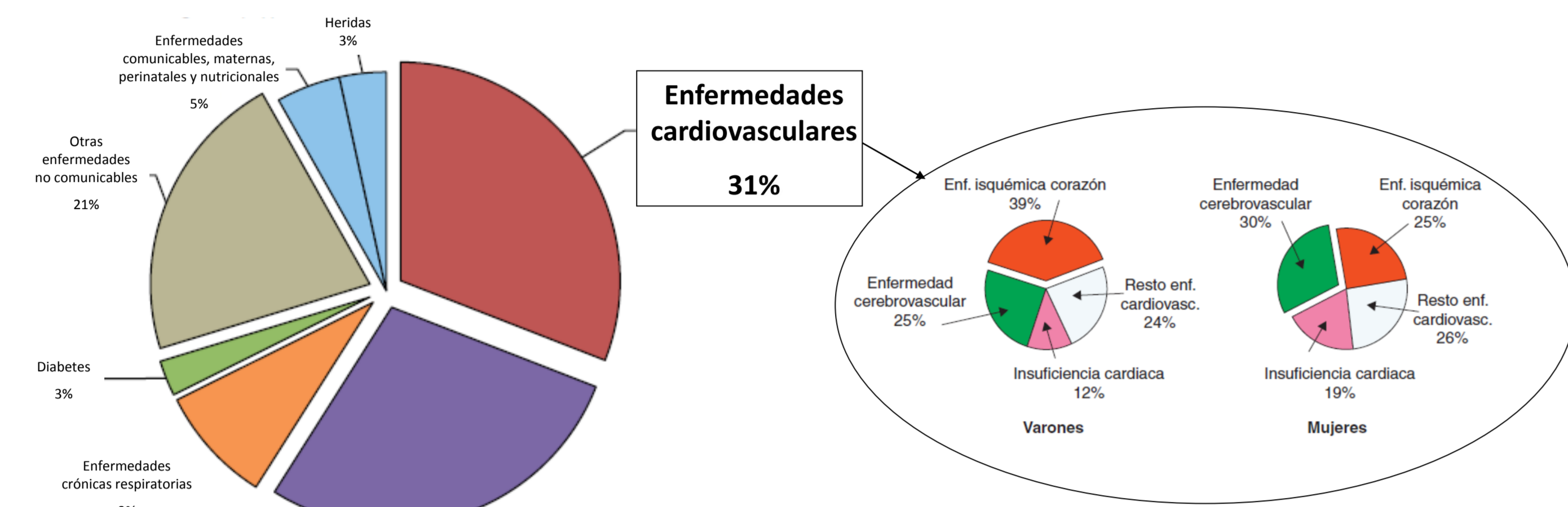
¿Son todas las estatinas iguales?

El consumo de estatinas en España y la evidencia actual

1- INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.

• Dislipemias y riesgo cardiovascular

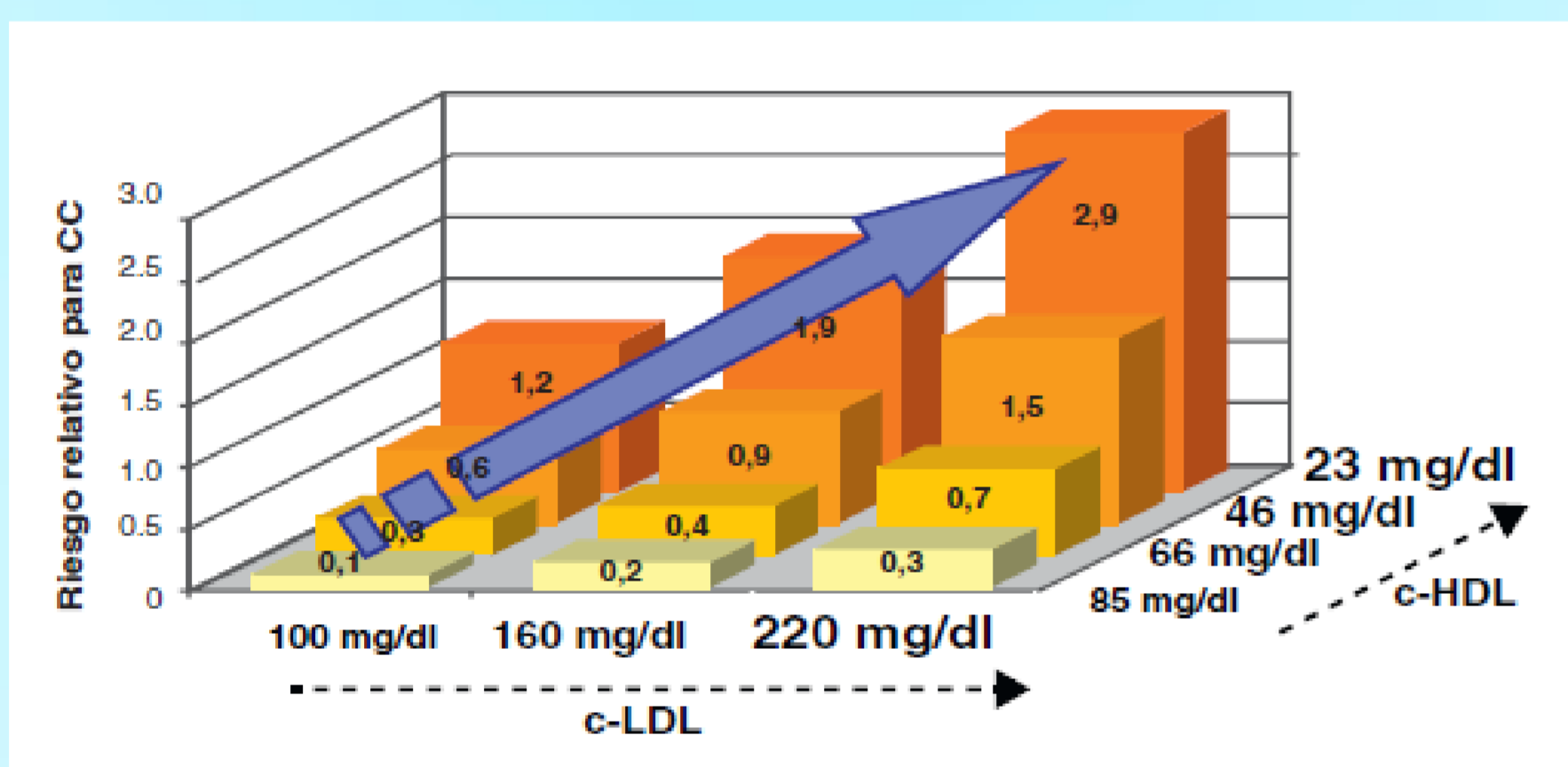
Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en España.



Causas de mortalidad en porcentajes (en ambos sexos y todas las edades) en España y desglose por sexos de las muertes por enfermedades cardiovasculares en España. Datos de 2012 extraídos de la OMS.

Se observa que la **cardiopatía isquémica** es una de las principales enfermedades cardiovasculares que causan la muerte tanto en hombres como en mujeres. Su principal característica comparada con otras enfermedades de alta morbilidad y que también suponen una gran gasto económico para el Sistema Sanitario (neoplasias, enfermedades neurodegenerativas, etc.), es su naturaleza **claramente prevenible** mediante la modificación de sus principales factores de riesgo.

Los **altos niveles de LDLc** y **bajos niveles de HDLc** constituyen el principal factor de riesgo para la cardiopatía isquémica.



Aumento del riesgo de cardiopatía isquémica en todos los niveles de LDLc al disminuir los niveles de HDLc a presión arterial sistólica de 135 mmHg. Datos extraídos del estudio Framingham Heart.

Se **clasifica a los pacientes** según su riesgo cardiovascular (bajo, moderado, alto o muy alto) atendiendo a sus niveles de LDLc, si son fumadores o no, si han sufrido o no eventos cardiovasculares en el pasado, etc.

• Uso de estatinas como hipolipemiantes.

Las estatinas han demostrado ser **los fármacos más eficaces** a la hora de reducir los niveles de LDLc, así como el riesgo de eventos cardiovasculares en prevención primaria como secundaria, aunque su uso en prevención primaria se está discutiendo. En la actualidad, la FDA y la EMEA han reconocido **ocho moléculas** pertenecientes al grupo terapéutico de las estatinas: **Atorvastatina, Cerivastatina** (retirada en 2002), **Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Simvastatina y Rosuvastatina**. Las estatinas inhiben de forma selectiva, competitiva y reversible la HMG-CoA reductasa, enzima esencial en la síntesis endógena del colesterol, reduciendo así su producción. Además, promueven una regulación positiva de los receptores de las LDL en las membranas del hepatocito, lo que desemboca en una **reducción del LDLc entre un 10-58 %**, un **aumento HDLc entre un 5-15%** y una **reducción de triglicéridos entre un 10-15 %**.

En cuanto a factores de **seguridad**, son fármacos **habitualmente bien tolerados**, siendo sus principales efectos adversos la **toxicidad muscular** (normalmente en forma de calambres y en raros casos rhabdomiolisis) y la **toxicidad hepática**.

El uso o no de estatinas, así como la elección de una estatina de menor o mayor potencia, para tratar una dislipemia se hace **atendiendo al riesgo del paciente**, siendo siempre prioritaria la intervención en el estilo de vida.

2- OBJETIVOS

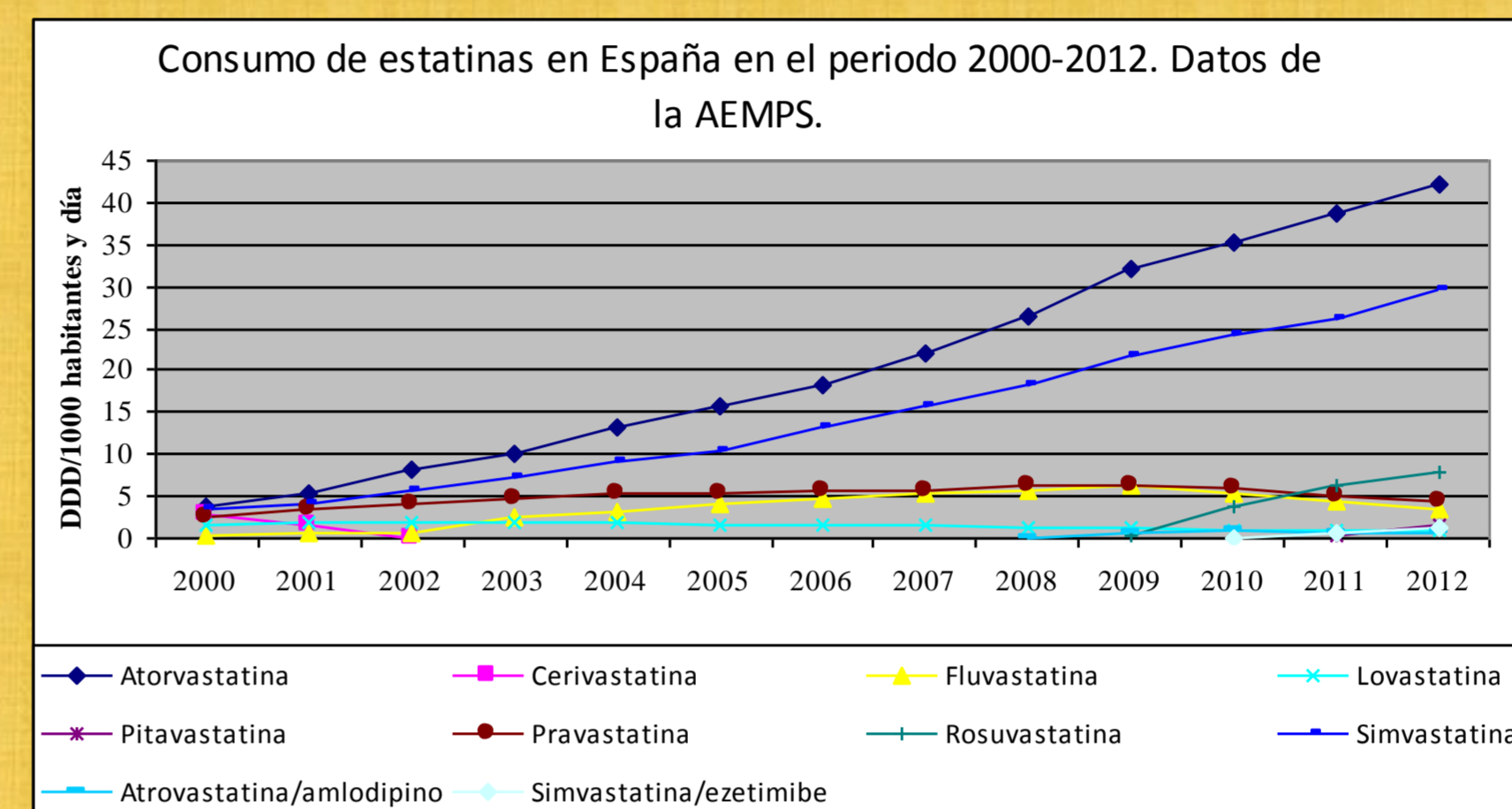
En una familia de fármacos tan ampliamente utilizada como ésta y que supone un gasto tan importante para el Sistema Nacional de Salud, conocer las diferencias entre cada una de las moléculas aprobadas es de suma importancia para ofrecer al paciente la opción más adecuada y mejorar la relación coste/beneficio. Por lo que los objetivos del presente Trabajo de Fin de Grado son los siguientes:

- 1- Determinar cuáles son las estatinas de mayor prescripción en España
- 2- Realizar una **revisión y evaluación de la evidencia existente sobre la eficacia y seguridad comparada** entre las distintas moléculas aprobadas en la actualidad.
- 3- Comprobar si la **práctica clínica habitual** es acorde con la **evidencia actual**.

3- MATERIAL Y MÉTODOS

Para ello, se han consultado los datos nacionales de utilización de medicamentos más recientes en las fuentes oficiales, se ha realizado una **revisión sistemática** en bases de datos como PubMed/MEDLINE, con los criterios de búsqueda: "statin comparative effectiveness", "simvastatin atorvastatin comparison", "cost-effectiveness statins", etc; así como una búsqueda manual a través de Internet en revistas y organismos públicos. También se han consultado las **guías clínicas de referencia** en la materia, tanto de organismos internacionales como nacionales, para tener una visión global de cuáles son las recomendaciones y actuaciones habituales en la práctica clínica, así como los consensos acordados en el tratamiento de las dislipemias con estatinas.

4- RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Los datos están expresados en número de **Dosis Diaria Definida (DDD)** consumidos por 1000 habitantes y por día. La DDD es la dosis de mantenimiento promedio en la principal indicación de un fármaco para pacientes adultos y se utiliza para dar una idea del número promedio de personas tratadas diariamente con un fármaco o grupo de fármacos en una región o país, facilitando comparaciones. La estatina más utilizada durante todo el periodo 2000-2012 fue la **atorvastatina**, siendo la segunda la **simvastatina**.

Dosis de estatina por día	Rango potencial de disminución del LDLc de ensayos clínicos comparativos.	Porcentaje principal de disminución del LDLc en la información para la prescripción que ofrece el fabricante.	Número de ensayos clínicos*
Atorvastatina			
10 mg	28.9%-40.2%	39%	35
20 mg	38.4%-46.1%	43%	14
40 mg	45.1%-51.3%	50%	7
80 mg	46.3%-55.4%	60%	11
Fluvastatina			
20 mg	17.0%-21.8%	22% ^b	5
40 mg	22.0%-26.0%	25% ^b	2
80 mg	29.6%-30.6%	36% ^{b,c}	6
80 mg XL ^d		35% ^d	0
Lovastatina			
10 mg	21.6%-24.0%	21%	2
20 mg	21.0%-29.0%	27%	8
40 mg	27.9%-33.0%	31%	5
80 mg	39.0%-48.0%	42% ^e	2
Pravastatina			
10 mg	18.0%-24.5%	22%	10
20 mg	23.0%-29.0%	32%	12
40 mg	25.2%-34.0%	34%	10
80 mg ^f		37%	0
Rosuvastatina			
5 mg	39.1%-46.0%	45%	7
10 mg	37.1%-50.6%	52%	22
20 mg	45.0%-52.4%	55%	7
40 mg	53.6%-58.8%	63%	5
Simvastatina			
10 mg	26.0%-33.1%	30%	20
20 mg	18.5%-40.0%	38%	23
40 mg	34.3%-43.0%	41%	10
80 mg	43.0%-48.8%	47%	6

Descenso de LDLc	20-23%	24-28%	29-35%	36-41%	42-46%	47-50%	51-54%
Lovastatina	10 mg	20 mg	40 mg				
Pravastatina	10 mg	20 mg	40 mg				
Simvastatina		10 mg	20 mg	80 mg			
Atorvastatina				10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Fluvastatina		20 mg	40 mg				
Rosuvastatina				5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
Pitavastatina			1 mg	2 mg	4 mg		

La **tabla de arriba** se basa en las estimaciones de un meta-análisis de ensayos controlados con placebo de 2003 y otros ensayos como el STELLAR, que comparaba la eficacia de la Rosuvastatina con otras estatinas (Simvastatina, Atorvastatina y Pravastatina). Apareció en 2012 en la **Revista de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria** y es la que **se utiliza como referencia** en las guías de cardiología nacionales para realizar el intercambio terapéutico entre estatinas en nuestro país.

En cambio, la **tabla de la izquierda** se basa en un metanálisis de 2009 y se indica la cantidad de ensayos que se utilizaron para estimar los porcentajes. Como puede observarse los resultados son coherentes entre sí.

En un estudio de cohortes publicado en 2014, se comparan la eficacia de la simvastatina, rosuvastatina, atorvastatina y pravastatina, durante el periodo de Enero de 2007 y Septiembre de 2012 en un hospital de la India. El estudio incluyó 1.542 diabéticos diagnosticados desde hace más de 18 años. Los resultados de este estudio muestran que la dosis diaria de **rosuvastatina 10 mg, resultó la más eficaz reduciendo el LDLc (28,59% de reducción media)**, seguida por la simvastatina 20 mg (16,7%), la atorvastatina 20 mg (15,9%) y la pravastatina 20 mg (11,59%). Siendo todas las estatinas seguras respecto a las funciones musculares y hepáticas, aunque resultando la **atorvastatina más segura** por ser la que menos pacientes con microalbuminuria presentó.

Respecto a la prevención primaria, otro estudio observacional de 2014, comparó la efectividad de la **rosuvastatina frente a la simvastatina** en prevención primaria de eventos cardiovasculares. Se analizaron un total de 106.941 en el grupo de la rosuvastatina 5 mg y 56.860 en el de la simvastatina de 20 mg y se realizó un seguimiento hasta Diciembre de 2011. **No se encontró una diferencia significativa** en la incidencia de muerte o eventos cardiovasculares entre los pacientes que fueron tratados con rosuvastatina 5 mg y los que fueron tratados con simvastatina 20 mg, tanto en hombres como en mujeres. El estudio concluye que los resultados del estudio, **no apoyan la prescripción preferente de rosuvastatina, de mayor coste, frente a simvastatina en prevención primaria**.

• Coste-eficacia de las estatinas de mayor uso en España

Dos estudios en España: En el estudio de 2012 se utilizan los datos del estudio STELLAR para simular cómo se conseguirían los objetivos de LDLc utilizando diferentes dosis de rosuvastatina y atorvastatina genérica, por un periodo inicial de un año en distintos tipos de pacientes. **La rosuvastatina resultó tener una mayor relación coste-eficacia**. En otro estudio de 2010, se comparó la relación del coste eficacia de estos tratamientos: rosuvastatina 5-20 mg/día; atorvastatina, simvastatina y pravastatina 10-40 mg/día; lovastatina y fluvastatina 20-80 mg/día; y terapias combinadas entre una estatina y colestiramina 12-24 g/día o ezetimibe 10 mg/día. Concluyendo que la rosuvastatina debería ser el tratamiento de primera elección en pacientes con alto riesgo cardiovascular, mientras que la simvastatina debería serlo en los pacientes con riesgo moderado y bajo.

5- CONCLUSIONES

La **estatina de mayor uso en España es la atorvastatina**, seguida por la simvastatina aunque a una distancia considerable (una diferencia de 12,44 DDD/1000 habitantes y día en 2012); sumando ambas el 78,2% del consumo del total de estatinas en 2012. La evidencia actual sugiere que, a pesar de su poder hipolipemiante ligeramente inferior, **la simvastatina tiene una mayor relación coste-eficacia que la atorvastatina en la prevención primaria** de pacientes con riesgo bajo-moderado, teniendo un precio casi 5 veces más barato que ésta (Simvastatina 10 mg, 28 cáps.= 0,95€; Atorvastatina 10 mg, 28 cáps.= 4,61€), sin que la diferencia de poder hipolipemiante parezca tener una influencia significativa en la prevención de riesgo cardiovascular y con un perfil de seguridad similar. Sería recomendable continuar realizando estudios comparativos directos entre las capacidades de reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y de muerte coronaria de la atorvastatina y simvastatina, ya que esto podría desembocar en el ahorro de millones de euros para el Sistema Nacional de Salud.

En prevención primaria de pacientes con riesgo cardiovascular alto, **existe una evidencia limitada de que la rosuvastatina tiene una mayor relación coste-eficacia respecto a la atorvastatina**, a pesar de su precio mucho más elevado (Crestor 10 mg, 28 cáps.= 25,95 €), por lo que es necesaria una mayor cantidad de estudios al respecto y la adquisición de más experiencia de uso con la rosuvastatina, así como la realización de ensayos clínicos comparativos directos para comprobar si el mayor poder hipolipemiante de la rosuvastatina se traduce en una menor incidencia de eventos cardiovasculares y muerte coronaria, ya que se trata de un fármaco de introducción relativamente reciente.

A pesar de que las guías nacionales e internacionales son coherentes con la evidencia científica actual y recomiendan tener en cuenta criterios fármaco-económicos como el coste-eficacia a la hora de prescribir una estatina, **esto no parece trasladarse a la práctica clínica diaria en España**, ya que la gran diferencia de consumo existente entre la atorvastatina y la simvastatina no parece estar justificada por la evidencia en cuanto a coste-eficacia ni en cuanto a la capacidad de reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y muerte coronaria.