



ORIGINAL

Una visión actualizada del tratamiento hipolipemiante de alta intensidad en los pacientes de alto riesgo cardiovascular



Juan Pedro-Botet^a y Xavier Pintó^{b,*}

^a Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Unidad de Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, Universitat de Barcelona, Fipec. CIBERobn, Barcelona, España

Recibido el 20 de octubre de 2015; aceptado el 27 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 3 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Estatinas

Resumen Las estatinas son fármacos de alta eficacia para disminuir la concentración plasmática de lipoproteínas aterogénicas y prevenir las enfermedades cardiovasculares. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de estatinas de alta intensidad para disminuir el cLDL al menos un 50% en los pacientes con ECV y en los de alto RCV. Las recomendaciones para el tratamiento de la hipercolesterolemia del ACC/AHA han supuesto un cambio de paradigma en la prevención cardiovascular al abandonar los objetivos terapéuticos del cLDL y plantear el tratamiento con estatinas de alta o moderada intensidad en cuatro grupos poblacionales bien identificados de alto RCV. Dichas recomendaciones son distintas a las de las guías europeas de prevención cardiovascular en las que se mantienen dichos objetivos del cLDL. Este trabajo revisa dicha controversia desde distintos ángulos y desde la perspectiva del Comité Español Interdisciplinar para la Prevención Cardiovascular y también los estudios de intervención con estatinas de alta intensidad en prevención primaria, en pacientes con síndrome coronario agudo y con cardiopatía isquémica estable. Asimismo, se aborda el tratamiento con estatinas de alta intensidad en cuanto a su eficacia en prevención cardiovascular y a su seguridad, con particular atención a los efectos musculares, teniendo en cuenta las características farmacológicas de las distintas estatinas y la mayor seguridad de las que presentan un menor potencial de interacciones. Por último se describen nuevos agentes para el tratamiento de la hipercolesterolemia con especial énfasis en los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9, un nuevo grupo terapéutico de alta eficacia hipocolesteremiante que supondrá un enorme progreso en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xpinto@bellvitgehospital.cat (X. Pintó).

KEYWORDS

Statins

An updated overview of the high intensity lipid lowering therapy in high cardiovascular risk patients

Abstract Statins are highly effective drugs to decrease the plasma concentrations of atherogenic lipoproteins and prevent cardiovascular disease. The clinical practice guidelines recommend the use of high-intensity statins to lower LDL-cholesterol by at least 50% in patients with CVD and those at high cardiovascular risk. The recommendations for the treatment of hypercholesterolaemia by the ACC/AHA have led to a paradigm shift in cardiovascular prevention. These recommendations have abandoned the therapeutic goals of LDL-cholesterol, and recommend the treatment with statins of high or moderate intensity in four high cardiovascular risk groups. These recommendations are different from the European guidelines on cardiovascular disease prevention, in which their objectives are still towards LDL-cholesterol. This paper reviews this controversy from different angles and from the perspective of the Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention. Intervention studies with high intensity statins in primary prevention, in patients with acute coronary syndrome, and with stable ischaemic heart disease are also described. Likewise, treatment with statins of high intensity is addressed in terms of their effectiveness in cardiovascular prevention and in terms of their safety, with particular attention to muscle effects, as well as taking into account the pharmacological characteristics of the different statins and the increased safety of those with less potential for interactions. Finally, new agents are described for the treatment of hypercholesterolaemia, with special emphasis on anti-PCSK9 monoclonal antibodies, a new therapeutic group for the treatment of hypercholesterolaemia that will offer a huge progress in the prevention of cardiovascular diseases.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Desde la década de los noventa del siglo xx, numerosas evidencias procedentes de los grandes ensayos clínicos aleatorizados y controlados han confirmado los beneficios del tratamiento con estatinas en la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV), tanto en prevención primaria¹⁻⁴ y secundaria⁴⁻⁷, como sobre la evolución de la aterosclerosis⁸. Además, se ha demostrado un alto perfil de seguridad de las estatinas⁹, que las sitúa como el fármaco de elección en el control de la hipercolesterolemia y la prevención cardiovascular.

Existe una relación directa entre la reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y la incidencia de episodios cardiovasculares¹⁰, de forma que por cada 39 mg/dl de descenso de la concentración de cLDL, se consigue una reducción del riesgo cardiovascular (RCV) del 20%. En distintos metaanálisis se ha confirmado que cuanto mayor es la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol, menor es el riesgo de presentar una ECV¹¹.

A pesar de dichas evidencias, un gran porcentaje de pacientes, especialmente los de muy alto RCV, continúan sin alcanzar los objetivos terapéuticos. En este sentido, el EUROASPIRE IV¹², registro de 7.998 pacientes con una edad inferior a los 80 años en prevención secundaria pertenecientes a 24 países constató que el 87% estaba tomando fármacos hipolipemiantes, estatinas casi exclusivamente; de estos, el 58% tenía un nivel de cLDL < 100 mg/dl, pero solo el 21% alcanzó el objetivo de cLDL < 70 mg/dl. En nuestro medio, el estudio EDICONDIS-ULISEA realizado en las unidades de lípidos y RCV acreditadas por la Sociedad Española de Arteriosclerosis mostró resultados similares; el 65% tenía un nivel cLDL < 100 mg/dl, pero solo el 18% una

concentración < 70 mg/dl¹³. De la misma forma, diferentes registros y estudios nacionales han confirmado que la consecución del objetivo de cLDL < 70 mg/dl en pacientes con ECV es en general < 20%¹⁴⁻¹⁶. Se han señalado como causas principales de la deficiente prevención secundaria de la ECV, la prescripción inadecuada y, por parte de los pacientes, una escasa mejora del estilo de vida y con el tiempo el abandono del tratamiento farmacológico¹⁷.

Implicaciones clínicas de las guías europea y estadounidense de prevención cardiovascular

A finales del 2013, aparecieron las recomendaciones para el tratamiento de la hipercolesterolemia del *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*¹⁸, que suponen un cambio de paradigma en la prevención cardiovascular. Esta guía se basa en el tratamiento con estatinas de alta o moderada intensidad en cuatro grupos poblacionales bien identificados de alto RCV, abandonando los objetivos terapéuticos del cLDL, una característica fundamental de los anteriores *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel*¹⁹ (NCEP-ATP) y de la guía europea de prevención cardiovascular 2012²⁰. En las guías de la ACC/AHA¹⁸ se definen como estatinas de alta intensidad a las que pueden disminuir el cLDL un 50% o más e incluyen la atorvastatina a dosis de 40-80 mg/día y la rosuvastatina a dosis de 20-40 mg/día. Se consideran tratamientos de intensidad moderada a los que pueden disminuir la concentración de cLDL entre un 30 y < 50% que corresponden a las dosis diarias de 10-20 mg de atorvastatina, 5-10 mg de rosuvastatina,

2-4 mg de pitavastatina, 20-40 mg de simvastatina, 40 mg de pravastatina, 40 mg de lovastatina y 80 mg de fluvastatina. Dosis inferiores se consideran de baja intensidad.

Por tanto, en la actualidad, los profesionales pueden encontrarse con dos formas diferentes de afrontar la decisión de instaurar un tratamiento farmacológico en prevención cardiovascular. Por una parte, la recomendación europea²⁰ fundamentada en una estrategia que prioriza la consecución de los objetivos terapéuticos de cLDL en función del RCV y por otra, la alternativa americana, basada en indicar una dosis fija de una estatina de intensidad variable en función del riesgo del paciente¹⁸.

La guía europea de prevención cardiovascular identifica un grupo poblacional de muy alto RCV en el que se incluye a los pacientes con ECV clínica o subclínica, los pacientes con diabetes tipo 1 o 2 con uno o más factores de RCV y/o lesión de órgano diana o microalbuminuria, los pacientes en prevención primaria con un RCV a 10 años > 10% calculado mediante la tabla SCORE y los pacientes que presentan enfermedad renal crónica con un filtrado glomerular estimado < 30 ml/min/1,73 m². El objetivo recomendado en estos casos es una concentración de cLDL < 70 mg/dl, o bien una reducción $\geq 50\%$ si no se alcanza dicho objetivo²⁰. Por su parte, según la guía del ACC/AHA los pacientes que se beneficiarían de la terapia con estatinas de alta intensidad (atorvastatina 40-80 mg y rosuvastatina 20-40 mg) serían los pacientes < 75 años en prevención secundaria, los diabéticos de 40 a 75 años con una concentración de cLDL entre 70 y 189 mg/dl, aquellos con cLDL > 190 mg/dl y aquellos en prevención primaria entre 40 y 75 años y RCV > 7,5% según la «*pooled cohort risk assessment equation*»¹⁸. Dos análisis de la base de datos del VOYAGER destacan la importancia en la elección del tipo y posología de la estatina más eficaz, tanto para lograr la consecución de los objetivos terapéuticos del cLDL en los pacientes de muy alto RCV, recomendados en la guía europea²¹, como para alcanzar reducciones del cLDL $\geq 50\%$ recomendadas en los cuatro grupos que se benefician de la terapia con estatinas de alta intensidad según las directrices del ACC/AHA del 2013²². El análisis de dicha base de datos también ha mostrado que con la rosuvastatina se consiguen los objetivos de disminución del cLDL en un mayor porcentaje de pacientes que con otras estatinas y un incremento del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) algo superior al obtenido con atorvastatina (4,4-6,8% vs. 1,6-3,7%)²³. A su vez, se ha observado que el incremento del cHDL es mayor con dosis altas de rosuvastatina que con dosis más bajas de este fármaco asociadas a ezetimiba²⁴.

En cuanto a las diferentes herramientas diseñadas para facilitar la elección de la estrategia hipolipemiente más apropiada, remitimos al lector a la última actualización de las tablas de planificación terapéutica de Masana et al.²⁵. En dichas tablas se tiene en cuenta el cLDL de partida y el objetivo terapéutico a alcanzar, y se plantea establecer el tratamiento hipocolesterolemia más eficaz, ya sea una estatina en monoterapia o en combinación con otros fármacos hipolipemiantes, en un máximo de dos encuentros clínicos. Este aspecto es de gran relevancia en los pacientes de alto RCV, en los que se requiere una consecución rápida de los objetivos del cLDL.

El *Comité Español Interdisciplinar para la Prevención Cardiovascular*²⁶ ha efectuado un análisis exhaustivo de las diferencias y similitudes entre ambas guías, concluyendo

que la directriz europea además de utilizar tablas basadas en la población autóctona, ofrece mensajes más acordes al entorno español y previene del posible sobretratamiento farmacológico con estatinas en prevención primaria. Si bien las guías de práctica clínica se han convertido en un instrumento fundamental en nuestra actividad asistencial, no debemos olvidar que son simplemente el marco para orientar a los médicos en la toma de decisiones clínicas.

A continuación, vamos a revisar las evidencias clínicas que apoyan el tratamiento hipolipemiente intensivo en los pacientes de alto/muy alto RCV, así como el perfil de seguridad de dicha estrategia terapéutica.

Beneficios clínicos del tratamiento con estatinas de alta intensidad

En la [tabla 1](#) se exponen las principales características y resultados de los estudios de intervención con estatinas de alta intensidad en prevención primaria²⁷, en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA)²⁸⁻³¹ y con cardiopatía isquémica estable^{4,32-34}.

En prevención primaria, un subanálisis del estudio JUPITER²⁷ con pacientes de alto riesgo cardiovascular, cLDL < 130 mg/dl, proteína C reactiva de alta sensibilidad ≥ 2 mg/l y un seguimiento medio cercano a los dos años demostró que el tratamiento con rosuvastatina 20 mg se acompaña de una reducción significativa de episodios cardiovasculares graves.

Por lo que respecta al SCA, en el estudio MIRACL²⁸ se aleatorizaron a 3.086 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST a recibir en las primeras 24 a 96 h, atorvastatina 80 mg o placebo con un seguimiento de 4 meses. Se constató una disminución significativa en la incidencia de episodios cardiovasculares graves en el grupo de tratamiento activo, especialmente a expensas de una reducción en el número de hospitalizaciones por angina recurrente. Desde entonces, la recomendación de que los pacientes deberían recibir atorvastatina 80 mg/día antes del alta hospitalaria por un SCA se ha hecho extensiva a las estatinas de alta intensidad en la mayoría de los protocolos asistenciales hospitalarios. Con posterioridad, los estudios PROVE IT TIMI²⁹, phase Z de A to Z³⁰ y SAGE³¹, cada uno con las particularidades inherentes a su diseño, han indicado también reducciones en la mortalidad global y cardiovascular en pacientes con SCA tratados con estatinas de alta intensidad. Por lo tanto, en el contexto del SCA se puede concluir que el empleo de regímenes terapéuticos con estatinas de alta intensidad muestra importantes beneficios cardiovasculares.

En contraste con los estudios realizados en pacientes con SCA, los llevados a cabo en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria estable, el tratamiento con estatinas de alta intensidad no se acompaña de beneficios en términos de mortalidad. En el estudio TNT³², 10.001 pacientes con cardiopatía isquémica estable fueron aleatorizados a un tratamiento con atorvastatina 10 mg vs. 80 mg. Se obtuvieron concentraciones medias de cLDL de 101 mg/dl frente a 77 mg/dl, respectivamente. Hubo una reducción significativa del 22% en el objetivo combinado (primer episodio cardiovascular grave, definido como muerte coronaria, infarto no mortal no relacionado con procedimientos, resucitación tras parada cardíaca o ictus mortal o no mortal) y un

Tabla 1 Principales estudios de intervención con estatinas de alta potencia en pacientes de alto/muy alto RCV

Estudio	Población de estudio	Tratamiento farmacológico	Seguimiento	Concentración de cLDL alcanzada	Principales resultados
<i>Estudios de prevención primaria</i>					
Subanálisis JUPITER ²⁷	17.802 pacientes en prevención primaria con cLDL < 130 mg/dl y PCRas \geq 2 mg/l	Rosuvastatina 20 mg vs.placebo	1,8 años	55 mg/dl vs.109 mg/dl	Reducción del 50% en IAM/ictus/muerte cardiovasculat en pacientes de alto riesgo
<i>Estudios en SCA</i>					
MIRACL ²⁸	3.086 pacientes con angina inestable o IAM sin onda Q	Atorvastatina 80 mg vs.placebo	4 meses	72 mg/dl vs.135 mg/dl	Reducción del 16% en el objetivo primario definido como muerte, IAM no fatal, paro cardíaco con reanimación o isquemia miocárdica sintomática recurrente que requiere hospitalización urgente
PROVE IT-TIMI ²⁹	4.162 pacientes con SCA	Atorvastatina 80 mg vs.pravastatina 40 mg	2 años	62 mg/dl vs.95 mg/dl	Reducción del 16% en el objetivo primario combinado de muerte por cualquier causa, IAM, angina inestable documentada que requiere hospitalización, revascularización (realizada al menos 30 días después de la aleatorización) e ictus en favor de la atorvastatina
Phase Z of A to Z ³⁰	4.497 pacientes con SCA	Simvastatina 40 mg un mes seguido de 80 mg vs.placebo 4 meses seguido de simvastatina 20 mg	6-24 meses	66 mg/dl vs.81 mg/dl	Sin diferencias significativas entre grupos para el objetivo primario (muerte cardiovascular, IAM no fatal, reingreso por SCA e ictus) en los primeros 4 meses. A partir del 4.º mes hasta el final del estudio el objetivo principal se redujo significativamente un 25% en el grupo simvastatina. La miopatía (CK> 10 veces LSN con síntomas musculares) se produjo en 9 pacientes (0,4%) que recibían simvastatina 80 mg, en ninguno de los pacientes que recibieron dosis más bajas de simvastatina y en un paciente que recibió placebo
SAGE ³¹	893 pacientes de 65-85 años con ECC	Atorvastatina 80 mg vs.pravastatina 40 mg	12 meses	Reducción en cLDL del 55,4% vs.32,4%	Reducción significativamente mayor (63%) en la mortalidad por cualquier causa en el grupo tratado con atorvastatina
<i>Estudios de prevención secundaria en ECC estable</i>					
TNT ³²	10.001 pacientes con ECC estable y cLDL < 130 mg/dl	Atorvastatina 10 mg vs.80 mg	4,9 años	101 mg/dl vs.77 mg/dl	Reducción absoluta de la tasa de episodios cardiovasculares graves del 2,2% y una reducción relativa de riesgo del 22%. No hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento en la mortalidad global
IDEAL ³³	8.888 pacientes \leq 80 años con IAM previo, tributarios de terapia con estatinas según las directrices del momento	Atorvastatina 80 mg vs.simvastatina 20 mg	4,8 años	81 mg/dl vs.104 mg/dl	Sin reducción significativa en el objetivo primario de episodios coronarios graves. 17% de reducción en el riesgo de IAM no fatal. No hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular o por todas las causas
SEARCH ³⁴	12.064 pacientes en prevención secundaria	Simvastatina 80 mg vs.20 mg	6,7 años	Diferencia a los 84 meses de 13 mg/dl	Reducción no significativa del 6% en episodios cardiovasculares graves. Hubo 2 (0,03%) casos de miopatía en el grupo simvastatina 20 mg y 53 (0,9%) en el de 80 mg

CK: creatinina; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; ECC: enfermedad cardiaca coronaria; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; LSN: límite superior de la normalidad; PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad; SCA: síndrome coronario agudo.

20% de reducción en las muertes de origen cardiaco. A pesar de estos resultados, no hubo reducción de la mortalidad total. En el estudio IDEAL³³ se aleatorizaron 8.888 pacientes clínicamente estables con antecedentes de infarto de miocardio a recibir atorvastatina 80 mg o simvastatina 20 mg. Después de un seguimiento medio de 4,8 años, el cLDL se redujo a 81 mg/dl frente a 104 mg/dl, y se halló una disminución no significativa del 11% en el objetivo primario definido como el tiempo hasta el primer episodio coronario grave, hospitalización por infarto agudo de miocardio o parada cardiaca. Hubo una reducción del número de episodios, incluido el infarto de miocardio no mortal y la revascularización coronaria, pero no se documentó efecto en la mortalidad por cualquier causa, ni cardiovascular. En el estudio SEARCH³⁴ se incluyeron 12.064 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que fueron randomizados a recibir simvastatina, 80 mg frente a 20 mg. Después de un seguimiento medio de 6,7 años, hubo una diferencia en las concentraciones de cLDL de 14 mg/dl, y se observó una reducción no significativa del objetivo primario. El tratamiento con dosis altas no tuvo efecto en la mortalidad por todas las causas, ni en la mortalidad de causa vascular. Se registró un mayor número de efectos adversos musculares, que motivó que la *Food and Drug Administration* (FDA) limitara la dosis de 80 mg de simvastatina³⁵.

La ezetimiba inhibe la absorción intestinal de colesterol y potencia la acción hipocolesterolemia de todas las estatinas con independencia de la dosis de estas, tanto en la hipercolesterolemia familiar monogénica³⁶, como en pacientes de alto RCV con otras dislipemias³⁷. Recientemente, en un estudio clínico con más de 18.000 pacientes con SCA, el IMPROVE-IT, se ha demostrado que la combinación de simvastatina (40 mg/día) y ezetimiba (10 mg/día) mantiene a largo plazo unas concentraciones más bajas de cLDL (53,7 mg/dl) que la monoterapia con simvastatina (69,5 mg/dl) y además dicho tratamiento combinado se asocia a una menor incidencia de ECV (32,7 vs. 34,7%, respectivamente; razón de riesgo 0,936; IC 95% 0,89-0,99; p=0,016)³⁸. Estos datos apoyan tres conceptos de gran relevancia en la prevención³⁹. En primer lugar, que cuanto más bajo es el cLDL mayor es el grado de prevención cardiovascular sin que exista un valor umbral a partir de que desaparezca dicha relación; en segundo lugar, que bajas concentraciones de cLDL (< 50 mg/dl) se han mostrado seguras a largo plazo, y por último, que la disminución del cLDL es beneficiosa con independencia de si se obtiene con estatinas o con otros agentes hipolipemiantes. La combinación de estatinas con ezetimiba también se ha asociado a un mayor efecto reductor de determinados parámetros inflamatorios, como la fosfolipasa A2, la cual parece relacionarse con la magnitud del descenso del cLDL²⁴.

Seguridad del tratamiento con estatinas de alta intensidad

Las estatinas tienen un alto nivel de seguridad y son bien toleradas por la gran mayoría de los pacientes⁴⁰. Su principal riesgo de efectos secundarios se sitúa a nivel hepático y muscular. A nivel hepático puede ocurrir un aumento moderado de las transaminasas que es más frecuente cuando se utilizan dosis altas de estatinas. A dosis bajas o medias afecta

a <1% de los pacientes, mientras que a dosis altas la incidencia es de un 1-2%. Sin embargo, dicho aumento no se ha relacionado con un mecanismo de hepatotoxicidad, sino con una respuesta a la disminución hepática de colesterol o a otros mecanismos fisiológicos. Por otra parte, es frecuente que en los pacientes que presentan un incremento de las transaminasas durante el tratamiento con estatinas coexistan otras causas del mismo, y también que los niveles se normalicen a pesar de mantener el tratamiento. Pese a ello, se recomienda la interrupción de las estatinas cuando la concentración de transaminasas supera 3 veces el valor máximo del intervalo de referencia.

A nivel muscular, el efecto secundario más frecuente es la aparición de mialgias o debilidad muscular, con frecuencia sin aumentos de las enzimas musculares, que pueden persistir largo tiempo si se mantiene el tratamiento. También puede ocurrir un aumento de las enzimas musculares sin aparición de sintomatología. La incidencia de miopatía es mayor cuando se utilizan dosis altas de estatinas⁴¹ y parece ser superior con estatinas lipofílicas metabolizadas a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450, como la simvastatina, que con estatinas hidrofílicas no metabolizadas por esta vía como la pravastatina y la rosuvastatina que parecen estar sujetas a una menor captación por las células musculares estriadas⁴². La incidencia de afectación muscular es muy variable según las series y oscila entre un 0,1-1% de algunas⁴³ a más del 10% en otras⁴⁴. Dicha incidencia ha sido muy superior en los estudios de práctica clínica convencional que en los ensayos clínicos. La aparición de una rabdomiólisis, que cursa con destrucción del tejido muscular y afectación renal, es la complicación más grave del tratamiento con estatinas. Su incidencia es muy rara, y suele ocurrir en los pacientes en los que no se tienen en cuenta los factores predisponentes que aumentan la exposición del tejido muscular a estos fármacos, como la insuficiencia hepática o renal, o las interacciones farmacológicas. En un informe del sistema de registro de efectos adversos, la FDA comunicó una incidencia de rabdomiólisis mortal de un caso por cada millón de prescripciones de estatina⁴⁵. Para prevenir dicha complicación se recomienda realizar una valoración clínica adecuada de la debilidad y de las molestias musculares, y en los pacientes en situación de mayor riesgo de miopatía, entre ellos los de edad avanzada, los de pequeño volumen corporal, con disfunción tiroidea, hepática o renal, miopatías de base genética y los tratados con múltiples fármacos, informar de los síntomas de miopatía, utilizar estatinas con menor potencial de interacciones a dosis bajas o medias y monitorizar las enzimas musculares. En los pacientes que se detecte un aumento enzimático superior a cinco veces el límite máximo de referencia hay que interrumpir el tratamiento con estatinas^{46,47}.

Otros riesgos de las estatinas

El efecto del tratamiento con estatinas de alta intensidad sobre la función renal es controvertido. En dos amplios metaanálisis que incluyeron 15 y 11 estudios se observó que tanto la rosuvastatina como la atorvastatina mejoraban el filtrado glomerular en comparación con el tratamiento con placebo o con los cuidados habituales^{48,49}. En un metaanálisis de 36 estudios con rosuvastatina en los que se habían

incluido 40.600 pacientes se observaron 536 casos de afectación renal que afectaron con mayor frecuencia a los pacientes con factores de riesgo de nefropatía, entre ellos los hipertensos, diabéticos, con insuficiencia cardiaca o disfunción renal⁵⁰. En dicho metaanálisis se concluyó que el uso de rosuvastatina no se asociaba a un mayor riesgo de deterioro de la función renal que el placebo. En cuanto a la utilización de estatinas en los pacientes con nefropatía, en dos metaanálisis se observó que estos fármacos no deterioraban la función renal, sino que existía una tendencia a la estabilidad o a la mejora de esta^{51,52}. Así mismo, cuando se excluyeron los pacientes que se encontraban en programa de hemodiálisis se constató una disminución de la mortalidad y de la incidencia de ECV. Por contra, se ha descrito una asociación entre el tratamiento con estatinas y la aparición de proteinuria y hematuria, que en el caso de la rosuvastatina es más evidente cuando se utiliza la dosis máxima de 40 mg/día⁵³. En dos estudios observacionales de carácter transversal la incidencia de microalbuminuria fue mayor en los pacientes tratados con estatinas^{54,55}, si bien dicho fenómeno fue atribuido a una inhibición de la reabsorción tubular de la albumina y no a una lesión estructural del parénquima renal.

Por otro lado, las estatinas han sido relacionadas con una alteración del metabolismo de la glucosa. El análisis de los datos de 13 ensayos clínicos con estatinas en los que se habían incluido 91.140 pacientes demostró que el uso de estos fármacos se asociaba a un incremento del riesgo de diabetes de un 9%, lo que en términos absolutos suponía la aparición de un caso de diabetes por cada 255 pacientes tratados con estatinas durante 4 años⁵⁶, un número muy inferior al de casos de ECV evitados, incluyendo a la población afecta de diabetes o en situación de riesgo de presentarla⁵⁷. La magnitud de dicho efecto negativo parece ser algo mayor con el uso de tratamientos de alta intensidad que con el uso de tratamientos de intensidad moderada (razón de odds, 1,12; IC 95%, 1,04-1,22)⁵⁸. Con referencia a los tratamientos de alta intensidad, en un estudio sobre los efectos hipocolesteremiantes de la rosuvastatina a dosis de 40 mg/día y de atorvastatina a dosis de 80 mg/día en una población diabética, ambas incrementaron la HbA_{1c}, de $7,6 \pm 1,0\%$ a $7,9 \pm 1,2\%$ ($p=0,001$) y de $7,4 \pm 1,0\%$ a $7,7 \pm 1,3\%$ ($p=0,003$), respectivamente⁵⁹. También se ha observado una relación lineal entre la duración y la dosis acumulada de cualquier estatina y el riesgo de diabetes⁶⁰. Por otra parte, a raíz de una amplia base de datos de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos se ha postulado que la pitavastatina podría inducir un menor riesgo de diabetes⁶¹.

Por último, se ha prestado atención a los efectos de las estatinas sobre la función cognitiva, sin que pueda establecerse una relación de causalidad, tanto en sentido positivo como negativo⁶².

Las interacciones farmacológicas como causa de efectos secundarios por estatinas

Las asociaciones inadecuadas de fármacos son una de las causas principales de aparición de efectos secundarios por estatinas y también por otros agentes⁶³. Las estatinas que se metabolizan por la isoenzima 3A4 del citocromo P450,

lovastatina, simvastatina y atorvastatina, interactúan con un gran número de fármacos que inhiben o utilizan esta vía de eliminación y por ello presentan un mayor potencial de efectos secundarios. En la [tabla 2](#) se muestran los principales fármacos que interactúan con las distintas estatinas⁶⁴. Los antifúngicos azólicos, los macrólidos, la ciclosporina, los bloqueadores de los canales del calcio y de los receptores 2 de histamina interactúan con dichas estatinas. Debido a su alto potencial de interacciones, la FDA emitió la recomendación de limitar las dosis de simvastatina en los pacientes tratados con fármacos eliminados a través de la isoenzima 3A4, entre ellos los calcioantagonistas, amlodipino, verapamilo y diltiacem⁶⁵. La pravastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina se metabolizan por vías independientes del citocromo P450 3A4. Otras características farmacológicas de las estatinas que se han barajado en la valoración de su tolerancia y seguridad son su grado de hidrofilia o lipofilia, la selectividad de su acción en el tejido hepático y su grado de unión a las proteínas plasmáticas y otras características⁶⁶. Cabe destacar que en la población japonesa y china las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina que se alcanzan después de una determinada dosis del fármaco son de aproximadamente el doble a las de la población caucásica, por lo que en la población de origen asiático en general se ha recomendado iniciar el tratamiento con dosis de 5 mg/día⁶⁷. Al parecer dichas diferencias étnicas se deben a la distinta prevalencia del polimorfismo 421C>A del gen de un transportador que interviene en el eflujo de fármacos, el ABCG2⁶⁸. Por otra parte, determinados polimorfismos del gen SCL01B1 que regula la captación hepática de las estatinas y de otros fármacos, y que influyen en una mayor incidencia de miotoxicidad por simvastatina, no parecen influir en el riesgo de toxicidad por rosuvastatina, según datos del estudio JUPITER⁶⁹.

Pese a la importancia de las interacciones farmacológicas en la aparición de efectos secundarios por estatinas, en la práctica médica habitual aún se tienen en cuenta de forma insuficiente. En un estudio observacional, transversal, de base poblacional con 7.880 pacientes que eran tratados con estatinas, un 21,5% lo eran con estatinas metabolizadas por el CYP 450 3A4 y al mismo tiempo con otro fármaco metabolizado por esta misma vía. No hubo diferencias en la frecuencia de utilización de estatinas metabolizadas o no por el CYP3A4, en función de si los pacientes recibían también fármacos metabolizados por esa misma vía (22 frente a 21%, respectivamente). A su vez, un 60% de los médicos refería tener muy en cuenta la posibilidad de interacción a la hora de seleccionar las estatinas y un 56% disponía de programas informáticos que alertaban del riesgo de interacciones, pero ello no determinaba una mejor práctica clínica en la prevención de dichas interacciones⁷⁰.

Nuevos agentes en el tratamiento de la hipercolesterolemia

Como se ha comentado previamente, a pesar de la alta eficacia de las estatinas en el control de la hipercolesterolemia y del efecto potenciador de la ezetimiba, un alto porcentaje de pacientes no alcanzan un control óptimo de la hipercolesterolemia, a pesar del uso adecuado de dichos fármacos. Existe por ello la necesidad de disponer

Tabla 2 Principales interacciones farmacológicas de las distintas estatinas

Nivel de interacción:	1 (grave)	2 (relevante)	3 (moderada)	4 (ligera)
Recomendación sobre el uso de estatinas: simvastatina/lovastatina	Evitar	Utilizar con precaución	Menos probable que ocurra una interacción grave	Poco probable que ocurra una interacción
	Inhibidores de la proteasa Boceprevir Claritromicina Eritromicina Danazol Gemfibrozilo Ketoconazol Itraconazol Posaconazol Ciclosporina	Amiodarona Amlodipino Diltiazem Verapamilo Lomitapida Ranolazina Ticagrelor Fluconazol Fenofibrato Bezafibrato Dronedarona Zumo de pomelo	Afatinib Aprepitant Bosentan Colchicina Digoxina Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Fenitoína Rifampicina Warfarina Repaglinida Hierba de San Juan Niacina	Barbitúricos Carbamacepina Clopidogrel Nevirapina Oxcarbacepina Rifabutina Rifapentina
Atorvastatina	Posaconazol	Claritromicina Eritromicina Gemfibrozilo Fenofibrato Bezafibrato Ciclosporina Diltiazem Verapamilo Ketoconazol Itraconazol Fluconazol Lopinavir/ritonavir Nefazadona Zumo de pomelo Digoxina	Amiodarona Aprepitant Atazanavir Bosentan Cochicina Danazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Ranolazina Niacina Fenitoína Rifampicina Warfarina Hierba de San Juan	Barbitúricos Carbamacepina Cimetidina Clopidogrel Miconazol Nevirapina Anticonceptivos orales Oxcarbacepina Pioglitazona Rifabutina Rifapentina Espironolactona
Rosuvastatina		Atazanavir Claritromicina Ciclosporina Antiácidos Lopinavir/ritonavir Gemfibrozilo	Colchicina Itraconazol Niacina Warfarina Bezafibrato Fenofibrato	Eritromicina Anticonceptivos orales

Tabla 2 (Continuación)

Nivel de interacción:	1 (grave)	2 (relevante)	3 (moderada)	4 (ligera)
Pravastatina		Resinas de intercambio Claritromicina Eritromicina Ciclosporina Gemfibrozilo	Colchicina Itraconazol Niacina Orlistat	
Pitavastatina	Ciclosporina	Atazanavir Eritromicina Gemfibrozil Lopinavir/ritonavir Rifampicina	Colchicina Niacina	Warfarina
Fluvastatina		Ciclosporina Eritromicina Gemfibrozil	Warfarina Amiodarona Inhibidores de la proteasa Colestiramina Cimetidina Colchicina Diclofenaco Digoxina Fluconazol Fluoxetina Niacina Omeprazol Fenitoína Ranitidina Rifampicina Warfarina Bezafibrato Fenofibrato	

Simvastatina/lovastatina.

Otras interacciones de nivel 1: cobicistat, elvitegravir, telaprevir, tenofovir, delavirdina, emtricitabina, voriconazol, nefazadona, telitromicina.

Otras interacciones de nivel 2: conivaptan, efavirenz, imatinib, simeprevir, troleandomicina.

Otras interacciones de nivel 3: fosaprepitant, dalfopristina/quinupristina, daptomicina, fluvoxamina, fosfenitoína, niacinamida, quinina, antiácidos, colestipol.

Atorvastatina.

Otras interacciones de nivel 2: fosamprenavir, nelfinavir, saquinavir, simeprevir, voriconazol, telitromicina.

Otras interacciones de nivel 3: fosaprepitant, dalfopristina/quinupristina, daptomicina, efavirenz, indinavir, mifepristona, nilotinib, niacinamida, quinina.

Rosuvastatina.

Otras interacciones de nivel 2: conivaptan, nelfinavir, saquinavir, simeprevir, telitromicina.

Otras interacciones de nivel 3: daptomicina, darunavir, indinavir, niacinamida.

Pravastatina.

Otras interacciones de nivel 2: darunavir, simeprevir, telitromicina.

Pitavastatina.

Otras interacciones de nivel 2: fosamprenavir, saquinavir, simeprevir, tripanavir, telitromicina, telitromicina.

Otras interacciones de nivel 3: raltegravir.

Fluvastatina.

Otras interacciones de nivel 2: daptomicina, delavirdina, efavirenz, fluvoxamina, gliburida, imatinib, nilotinib, sulfonpirazona, sulfonamidas.

Otras interacciones de nivel 3: voriconazol.

Todas las estatinas tienen una interacción de nivel 1 con la levadura de arroz rojo por el contenido de esta en monacolina K.

Modificado a partir de Sullivan et al.⁷⁶.

de nuevos agentes para mejorar la eficacia del tratamiento de la hipercolesterolemia, sobre todo en los pacientes de alto RCV. Entre ellos, se encuentra una nueva familia que neutraliza la actividad de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)⁷¹. La proteína PCSK9 favorece la destrucción del receptor LDL interfiriendo su reciclaje fisiológico. Como consecuencia de ello disminuye la actividad del receptor LDL y el aclaramiento plasmático de las LDL, con lo que la concentración plasmática de cLDL aumenta. La inhibición de la proteína PCSK9 se ha realizado con distintos agentes. Los que han sido mejor estudiados mediante amplios programas de ensayos clínicos son los anticuerpos (Ac) monoclonales. Entre ellos, evolocumab (Amgen Thousand Oaks, CA, EE.UU.; NCT01764633) y alirocumab (Sanofi/Regeneron Paris, Francia and Tarrytown, NY EE.UU.; NCT01663402) son los que se encuentran en fase más avanzada de investigación, seguidos de bococizumab (Pfizer Nueva York, NY, EE. UU.; NCT01975376). Los dos primeros han sido aprobados para uso clínico por la FDA y la *European Medicines Agency*. Actualmente están en marcha distintos programas de investigación con Ac anti-PCSK9 en los que está previsto incluir más de 60.000 pacientes⁷².

Los Ac monoclonales anti-PCSK9 disminuyen el cLDL por encima del 60%, y también, aunque en un porcentaje algo menor, el colesterol no-HDL y la apolipoproteína B (apo B)⁷³. En los ensayos clínicos de fase 2, estos agentes han demostrado su eficacia para disminuir el colesterol, tanto asociados a otros agentes hipolipemiantes, como en monoterapia⁷⁴, y tanto en pacientes con distintas dislipemias, como en los pacientes con intolerancia a las estatinas⁷⁵⁻⁷⁷. Los Ac anti-PCSK9 inducen un descenso moderado y variable de los triglicéridos y un incremento promedio del cHDL y de la apolipoproteína A1 superior al 8 y al 5%, respectivamente⁷⁸. Así mismo, disminuyen la lipoproteína(a), una lipoproteína de alto potencial aterogénico, alrededor de un 30%⁷⁹. Actualmente se están estudiando los efectos de estos agentes en prevención cardiovascular en distintos ensayos de fase 3, entre los cuales están el estudio Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk y el estudio Odyssey Outcome. En un análisis preliminar del Odyssey Long Term Study sobre la eficacia y tolerancia de alirocumab en 2.341 pacientes de alto RCV con un cLDL igual o superior a 70 mg/dl a pesar de seguir tratamiento con una estatina a la dosis máxima tolerada asociada, o no, a otros fármacos hipolipemiantes, alirocumab disminuyó el cLDL un promedio de un 62% y en un análisis *post hoc* de seguridad tras un seguimiento de al menos 52 semanas, se observó una disminución del RCV de un 54% (razón de riesgo = 0,46 (IC 95%: 0,26 a 0,82)⁸⁰. Así mismo, en dos ensayos clínicos abiertos y aleatorizados (OSLER-1 y OSLER-2) en los que se incluyeron un total de 4.465 pacientes tratados con evolocumab asociado a la terapia convencional o únicamente con esta última, evolocumab disminuyó el cLDL un 61% y la incidencia de ECV a los 11 meses un 53%⁸¹. Además de sus notables efectos hipolipemiantes y de sus muy probables efectos preventivos frente a la ECV, un aspecto destacable de estos agentes es su buena tolerancia y alto nivel de seguridad observado en los ensayos clínicos. Ya que los Ac anti-PCSK9 van a tener, de forma previsible, un alto coste económico, su uso quedará restringido, al menos en un primer periodo, a los pacientes que puedan beneficiarse en mayor medida de su utilización.

Estos podrían ser los afectos de hipercolesterolemia familiar o con ECV en los que no se pueda lograr un control óptimo de la hipercolesterolemia a pesar del uso de estatinas de alta intensidad asociadas o no a ezetimiba, o a otros fármacos.

En conclusión, las estatinas son fármacos de alta eficacia para disminuir la concentración plasmática de lipoproteínas aterogénicas y prevenir las enfermedades cardiovasculares. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de estatinas de alta intensidad para disminuir el cLDL al menos un 50% en los pacientes con ECV y en los de alto RCV, si bien existen discrepancias entre ellas sobre la necesidad de definir objetivos terapéuticos del cLDL. Las estatinas son fármacos seguros, cuyos principales efectos secundarios se sitúan a nivel hepático y muscular. La incidencia de dichos efectos es mayor cuando se utilizan estatinas con mayor potencial de interacciones farmacológicas, sobre todo las metabolizadas a través del CYP 450 3A4 y la aparición de efectos graves obedece en la mayoría de los casos a un uso inadecuado de estos fármacos, en particular al no tener en cuenta los factores predisponentes a los mismos. Pese al seguimiento adecuado del tratamiento con estatinas de alta intensidad, un porcentaje significativo de pacientes de alto RCV no alcanzan una disminución suficiente del cLDL. La asociación con ezetimiba es una estrategia eficaz para potenciar el efecto hipocolesterolemiantes de las estatinas que incrementa su efecto preventivo frente a la ECV. La disponibilidad de nuevos agentes hipolipemiantes de alta potencia, en particular los Ac monoclonales anti-PCSK9, abre un nuevo horizonte en la prevención y tratamiento de la aterosclerosis.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
2. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kasztelein JJ, et al., JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent

- vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–207.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.
 5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S). *Lancet*. 1994;344:1383–9.
 6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–9.
 7. 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. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–57.
 8. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al., REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071–80.
 9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
 10. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117–25.
 11. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
 12. Kotseva K, Wood D, de Bacquer D, de Backer G, Rydén L, Jennings C, et al., on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2015, pii: 2047487315569401. [Publicación electrónica].
 13. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR. Consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:155–63.
 14. González-Juanatey JR, Cordero A, Vitale GC, González-Timón B, Mazón P, Bertomeu V. Magnitud y características del riesgo residual lipídico en pacientes con antecedentes de revascularización coronaria: estudio ICP-Bypass. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:862–8.
 15. González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:286–94.
 16. Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Vitale G, Gonzalez Timón B, Torres Do Rego A, Álvarez-Sala, et al. Cifras de colesterol adecuadas en pacientes coronarios y diabéticos. Análisis según especialidades médicas y comunidades autónomas. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:748–9.
 17. Fuster V. Un problema alarmante en prevención secundaria: bajo cumplimiento (estilo de vida) y baja adherencia (farmacológica). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65 Supl.2:10–6.
 18. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889–934.
 19. 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) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–97.
 20. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al., European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
 21. Karlson BW, Nicholls SJ, Lundman P, Palmer MK, Barter PJ. Achievement of 2011 European low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goals of either <70 mg/dl or \geq 50% reduction in high-risk patients: results from VOYAGER. *Atherosclerosis*. 2013;228:265–9.
 22. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. To what extent do high-intensity statins reduce low-density lipoprotein cholesterol in each of the four statin benefit groups identified by the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines? A VOYAGER meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;241:450–4.
 23. Karlson BW, Barter PJ, Palmer MK, Lundman P, Nicholls SJ. Comparison of the effects of different statins and doses on lipid levels in patients with diabetes: results from VOYAGER. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:697–703.
 24. Yamazaki D, Ishida M, Watanabe H, Nobori K, Oguma Y, Terata Y, et al. Comparison of anti-inflammatory effects and high-density lipoprotein cholesterol levels between therapy with quadruple-dose rosuvastatin and rosuvastatin combined with ezetimibe. *Lipids Health Dis*. 2013;12:9.
 25. Masana L, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica hipocolesterolemiantes orientada a la obtención de los objetivos. *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27:138–43.
 26. Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MA, Alegría Ezquerra E, Armario P, Brotons Cuixart C, et al. Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention; Spanish Society of Cardiology. Spanish Interdisciplinary Committee for Cardiovascular Disease Prevention and the Spanish Society of Cardiology position statement on dyslipidemia management. Differences between the European and American guidelines. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:913–9.
 27. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk \geq 5% or Framingham risk > 20%: post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur Heart J*. 2011;32:75–83.
 28. Schwart GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized trial. *JAMA*. 2001;285:1711–8.
 29. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al., for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering

- with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495–504.
30. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004;292:1307–16.
 31. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation.* 2007;115:700–7.
 32. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al., for the Treating New Traget (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425–35.
 33. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al., Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:2437–45.
 34. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al., Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet.* 2010;376:1658–69.
 35. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med.* 2011;365:285–7.
 36. Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, et al. Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestimide in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2012;109:364–9.
 37. Ballantyne CM, Hoogveen RC, Raya JL, Cain VA, Palmer MK, Karlson BW, GRAVITY Study Investigators. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis.* 2014;232:86–93.
 38. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al., IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97.
 39. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F, IMPROV-IT clinical implications. Should the high-intensity cholesterol-lowering therapy strategy replace the high-intensity statin therapy? *Atherosclerosis.* 2015;240:161–2.
 40. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006;97 Suppl:52–60.
 41. Mancini J, Tashakkor Y, Baker S. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus Update. *Can J Cardiol.* 2013;29:1553–68.
 42. Tompkins R, Schwartzbard A, Gianos E, Fisher E, Weintraub H. A current approach to statin intolerance. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96:74–80.
 43. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003;289:1681–90.
 44. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Leffell MS, et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1233–7.
 45. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 2013;127:96–103.
 46. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med.* 2011;78:393–403.
 47. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet.* 2007;370:1781–90.
 48. Wu Y, Wang Y, An C, Dong Z, Liu H, Zhang Y, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis. *Circ J.* 2012;76:1259–66.
 49. Savarese G, Musella F, Volpe M, Paneni F, Perrone-Filardi P. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167:2482–9.
 50. Stein EA, Vidt DG, Shepherd J, Cain VA, Anzalone D, Cressman MD. Renal safety of intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: a retrospective analysis of renal adverse events among 40,600 participants in the rosuvastatin clinical development program. *Atherosclerosis.* 2012;221:471–7.
 51. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157:251–62.
 52. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157:263–75.
 53. AstraZeneca Pharmaceuticals. Crestor (rosuvastatin calcium)[package insert] Wilmington (DE): AstraZeneca Pharmaceuticals; 2007.
 54. Robles NR, Velasco J, Mena C, Polo J, Angulo E, Espinosa J. Increased frequency of microalbuminuria in patients receiving statins. *Clin Lipidol.* 2013;8:257–62.
 55. Van der Tol A, van Biesen W, van Laecke S, Bogaerts K, de Lombaert K, Warrinnier H, et al. Statin use and the presence of microalbuminuria. Results from the ERICABEL trial: a non-interventional epidemiological cohort study. *PLoS One.* 2012;7:e31639.
 56. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735–42.
 57. Pintó X, Formiga F. Statins, diabetes risk and the treatment of hypercholesterolemia in elderly people. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47:243–4.
 58. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA.* 2011;305:2556–64.
 59. Simsek S, Schalkwijk CG, Wolffenbuttel BH. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in type 2 diabetes-the CORALL study. *Diabet Med.* 2012;29:628–31.
 60. Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:1118–24.
 61. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;241:409–18.
 62. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:1213–21.
 63. Bakhai A, Rigney U, Hollis S, Emmas C. Co-administration of statins with cytochrome P450 3A4 inhibitors in a UK primary care population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:485–93.
 64. Kellick KA, Botorff M, Toth PP. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol.* 2014;8:530–46.
 65. FDA US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of

- muscle injury [consultado 26 Jul 2015]. Disponible en: [ttp://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm).
66. Saito Y. Critical appraisal of the role of pitavastatin in treating dyslipidemias and achieving lipid goals. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:921–36.
 67. Malinowski HJ, Westelinck A, Sato J, Ong T. Same drug, different dosing: differences in dosing for drugs approved in the United States, Europe, and Japan. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:900–8.
 68. Kesitalo JE, Zolk O, Fromm MF, Kurkinen KJ, Neuvonen PJ, Niemi M. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86:197–203.
 69. Danik JS, Chasman DI, MacFadyen JG, Nyberg F, Barratt BJ, Ridker PM. Lack of association between SLCO1B1 polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy. *Am Heart J.* 2013;165:1008–14.
 70. Mostaza J, Lahoz C, Morales-Olivas F, Pintó X, Tranche S, Suárez-Tembra M, et al. Riesgo de interacciones farmacológicas por la coadministración de estatinas con fármacos metabolizados por la isoenzima 3A4 del citocromo P450: estudio epidemiológico, transversal y multicéntrico. *Med Clin (Barc).* 2014;143:427–32.
 71. Hooper AJ, Burnett JR. Anti-PCSK9 therapies for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:429–35.
 72. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet.* 2014;384:607–17.
 73. Verma DR, Brinton EA. Management of hypercholesterolemia for prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: focus on the potential role of recombinant anti-PCSK9 monoclonal antibodies. *Rev Cardiovasc Med.* 2014;15:86–101.
 74. Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet.* 2012;380:1995–2006.
 75. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in heterozygous familial hypercholesterolemia disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation.* 2012;126:2408–17.
 76. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA.* 2012;308:2497–506.
 77. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose ranging phase 2 study. *Lancet.* 2012;380:2007–17.
 78. Koren MJ, Stein E, Roth EM. Efficacy, safety and tolerability of alirocumab 150 mg Q2 W, a full human PCSK9 monoclonal antibody: a pooled analysis of 352 patients from Phase 2. Presented at: National Lipid Association Scientific Session, Las Vegas, NV, USA, 30 May–2 June 2013.
 79. Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J, et al. AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation.* 2013;128:962–9.
 80. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489–99.
 81. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Open-label study of long-term evaluation against LDL cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500–9.