



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA**

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**NUEVAS RECOMENDACIONES DE
HIPOLIPEMIANTE:
PERFIL DE USO DE ESTATINAS EN
UN HOSPITAL TERCIARIO**

Autoras:

Raquel Calzada Villamiel (03928443-C)
Esther Serrano-Conde Sánchez (05327659-P)
Cristina Vara Navarrete (51110846-Q)

Tutora:

Dra. Marta Moro Agud
(Profesora asociada. Facultad de Farmacia)

20 de febrero de 2015

ÍNDICE

Resumen	2
Introducción y antecedentes	3
1. Enfermedad cardiovascular	3
2. Factores de riesgo	5
3. Hiperlipidemias	7
4. Tratamiento de las hiperlipidemias	9
Objetivos	15
Material y métodos	16
Resultados y discusión	18
Conclusiones	22
Bibliografía	23

RESUMEN

Introducción: las enfermedades cardiovasculares suponen la principal causa de muerte en todo el mundo. La mayoría pueden prevenirse actuando sobre sus factores de riesgo, siendo el principal la hiperlipidemia. Para el tratamiento de las hiperlipidemias primero se debe actuar sobre los factores de riesgo, pero cuando esto no es suficiente se emplean fármacos hipolipemiantes, siendo de elección las estatinas.

Objetivo: revisión de los hipolipemiantes, centrada en las estatinas y estudio descriptivo del uso de atorvastatina y simvastatina en un hospital terciario.

Material y métodos: se revisaron las nuevas recomendaciones propuestas por el Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) en su documento *Criterios de utilización de fármacos hipolipemiantes para el tratamiento y control de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular*. Para el estudio se realiza un corte transversal de un día de los pacientes ingresados en servicios de un hospital general, y que estaban siendo tratados con simvastatina o atorvastatina.

Resultados y discusión: las estatinas se consideran los fármacos de elección para el tratamiento de la dislipemia. Son tratamiento de elección en prevención primaria de pacientes no diabéticos y diabéticos tipo 2 sin ningún otro FRCV mayor, en DM 1 y 2 con algún otro FRCV mayor o lesión en órgano diana, en hiperlipemias graves no genéticas, en ERC estadio G3b a G5, en claudicación intermitente de origen aterotrombótico y en prevención secundaria coronaria o cerebrovascular. Del estudio se concluye que el uso de atorvastatina, principalmente a dosis de 40 mg, es superior al de simvastatina. En todos los casos se cumple la pauta nocturna de administración. El servicio clínico de mayor utilización es Cardiología. En el 19% de los casos, las estatinas presentaron interacción con otros medicamentos prescritos, principalmente digoxina.

Conclusión: se ha revisado en profundidad el documento de consenso del SERMAS con las indicaciones para las que las estatinas son fármacos de elección según el tipo de prevención (1ª o 2ª) y los factores de riesgo cardiovascular asociados. En el estudio predominó el uso de atorvastatina frente a simvastatina, utilizándose ambas preferentemente a dosis altas. Los pacientes se encontraban ingresados principalmente en Cardiología. Una quinta parte de las estatinas prescritas presentaban interacción potencial con otros medicamentos.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1. Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Suponen la principal causa de muerte en todo el mundo¹. Se ha estimado, en 2012, un total de 17,5 millones de muertes debidas a ECV, lo que supone aproximadamente el 30% del total de muertes registradas². Se calcula que para el año 2030, morirán un total de 23,3 millones de personas por esta causa, y se asume que seguirá siendo la principal causa de muerte³. Afectan, por lo general, igual a hombres y mujeres.

Las ECV son de diversa etiología y presentan diferentes manifestaciones clínicas, pero hay diversos factores que pueden ser considerados como causas directas de las ECV. Entre ellas se incluyen: el hábito de fumar (incluido el tabaquismo pasivo), cantidades altas de lípidos en sangre, hipertensión arterial, diabetes e inflamación de vasos sanguíneos.

Según la OMS⁴, se pueden clasificar de la siguiente forma:

- Cardiopatía coronaria. Enfermedad que afecta a las arterias coronarias, que son aquellas que irrigan el miocardio cardíaco.
- Enfermedades cerebrovasculares. Afectan a los vasos sanguíneos del cerebro.
- Arteriopatías periféricas. Afectan a los vasos sanguíneos que irrigan los miembros inferiores y superiores.
- Cardiopatía reumática. Lesiones en el miocardio o válvulas cardíacas producidas por bacterias, que producen fiebres reumáticas.
- Cardiopatías congénitas. Malformaciones cardíacas desde el nacimiento.
- Trombosis venosas y embolias pulmonares. Formación de trombos (coágulos) en las venas, que pueden desplazarse (en forma de émbolos) hacia vasos sanguíneos cardiacos o pulmonares.

De todas ellas, la cardiopatía coronaria y las enfermedades cerebrovasculares, son las más mortales, representado aproximadamente el 80% de las muertes por ECV⁵.

A. Cardiopatía coronaria o enfermedad coronaria (EC)

Se denomina cardiopatía coronaria a las alteraciones cardíacas secundarias a trastornos de la circulación de las arterias coronarias. Esta patología sigue siendo la más frecuente causa

individual de muerte para los varones y la segunda para las mujeres a nivel mundial^{2,6}, aunque en España es la causa número 1 de muerte tanto para hombres como para mujeres^{2,6}.

La EC ocupa en el mundo y en España el primer lugar en cuanto a la carga global de enfermedad. Esta es una medida que evalúa la mortalidad y la discapacidad, y que se mide con los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). Estos cuantifican la carga de la enfermedad mediante la suma de los años de vida perdidos (AVP) debido a la mortalidad prematura y los años perdidos por enfermedad/discapacidad (APD). En el año 2012, la causa número uno de AVAD fue la cardiopatía coronaria, con un total de 165.717.000 AVAD a nivel global y 747.200 AVAD a nivel nacional².

La etiología de la EC es muy diversa y, aunque existen muchas patologías capaces de producir estos trastornos, la más frecuente es la aterosclerosis. La manifestación clínica más común de la cardiopatía coronaria es la angina de pecho. Esto ocurre cuando la obstrucción de las arterias no es completa, llega menor cantidad de sangre al corazón, y como consecuencia, menor aporte de oxígeno (hipoxia). Otra manifestación de la cardiopatía coronaria es el infarto agudo de miocardio (IAM), que se produce cuando la obstrucción de la arteria es completa. No llega sangre ni oxígeno al corazón y se produce una necrosis⁷.

B. Enfermedades cerebrovasculares

Las enfermedades cerebrovasculares hacen referencia a cualquier alteración, ya sea permanente o transitoria, de una o varias áreas encefálicas como consecuencia de un trastorno en la circulación cerebral^{8,9}. El término ictus, muy comúnmente utilizado, se refiere a la enfermedad cerebrovascular aguda, y engloba de forma genérica a un grupo de trastornos que incluyen la isquemia cerebral, la hemorragia intracerebral (HIC) y la hemorragia subaracnoidea (HS)^{8,10}. El ictus representa actualmente en el mundo la segunda causa de muerte en varones, y la primera en la mujeres^{2,6}, siendo la segunda causa de muerte en España tanto para hombres como para mujeres^{2,6}. Es, además, la segunda causa de AVAD tanto en el mundo como en España, con 141.348.000 AVAD a nivel global y 461.600 AVAD nacional².

La clasificación más común, que hace referencia a la naturaleza, se divide en dos grupos: isquémica (como consecuencia de la falta de aporte sanguíneo y por tanto oxigénico al encéfalo, tanto cualitativo como cuantitativo) y hemorrágica (que se debe a la extravasación

de sangre por la rotura de un vaso intracraneal y que representa aproximadamente el 15-20% de todos los ictus)⁸. La isquemia puede afectar solamente a una zona del encéfalo (isquemia focal), consecuencia de la oclusión de una arteria cerebral, o comprometer a todo el encéfalo de forma simultánea (isquemia global), como sucede en caso de una parada cardíaca o hipotensión grave. Generalmente, la etiología suele ser trombotica (secundario a la estenosis u oclusión de una arteria intracraneal o extracraneal producida generalmente por la alteración aterosclerótica de la pared de la arteria) o embólica (cuando la oclusión de una arteria, habitualmente intracraneal, está producida por un émbolo originado en otro punto del sistema vascular). Las alteraciones más comunes son la isquemia focal, forma más frecuente de afectación vascular del cerebro (conocido como accidente isquémico transitorio (AIT)) y el infarto cerebral⁹. En el caso de los ictus hemorrágicos, la etiología es diversa. Generalmente, consiste en la extravasación de sangre en el interior del parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo, como consecuencia de la rotura espontánea, no traumática, de un vaso sanguíneo, arterial o venoso, por diversos mecanismos, como malformaciones vasculares (aneurismas), fármacos (antitrombóticos), enfermedades hematológicas (coagulopatías), o tumores primarios, entre otras causas⁸.

2. Factores de riesgo

Un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión¹¹. Se prevé que la mayoría de ECV pueden prevenirse actuando sobre estos factores de riesgo. Aproximadamente el 80% de los IAM y accidentes vasculares cerebrales (AVC) prematuros son prevenibles^{5,12}.

El principal factor de riesgo cardiovascular es la hiperlipidemia: aumento de lípidos en sangre, principalmente colesterol y triglicéridos. Esto desencadena, en conjunto con otros factores, la formación de la placa de ateroma (aterosclerosis), principal causa de la cardiopatía isquémica¹³.

Otros factores importantes en el riesgo cardiovascular son la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la obesidad¹³.

El riesgo de mortalidad de los pacientes diabéticos es el mismo que el de los no diabéticos que han sufrido un infarto de miocardio (alrededor del 20%)¹⁴. La mayor parte del exceso de

riesgo se explica por la acción directa de la hiperglucemia sobre los vasos, acelerando los procesos ateroscleróticos, o por el «*status* diabético» por sí mismo, a través de mecanismos todavía desconocidos¹⁵. La obesidad abdominal y el sedentarismo favorecen la resistencia a la insulina y, como consecuencia, la aparición de DM tipo II, que además suele acompañarse de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia o la hipertensión, ya que la hiperinsulinemia produce un aumento de la actividad simpática (aumentan las resistencias vasculares) y un incremento en la reabsorción de sodio y agua (por su similar efecto a la aldosterona)¹⁶.

La HTA provoca que la sangre circule por los vasos sanguíneos con gran fuerza. Esto se traduce en daños en el endotelio de las arterias contribuyendo a la formación de la placa de ateroma. Además, a la larga, se produce la aparición de hipertrofia ventricular izquierda, es decir, el aumento de la masa muscular cardíaca como respuesta al sobreesfuerzo que experimenta el corazón. Esto desemboca en una insuficiencia cardíaca¹⁶.

Así mismo, los factores de riesgo se pueden clasificar según sean o no modificables. Un factor modificable es aquel que puede ser corregido o eliminado cuando se realizan cambios en el estilo de vida, mientras que los no modificables son propios de la persona, y no es posible su reversión, pudiendo incluso aumentar con el paso de los años.

Entre los principales factores de riesgo modificables se encuentran la dieta, la falta de ejercicio físico, el tabaco y alcohol. La prevención en este punto es crucial, puesto que los eventos cardiovasculares pueden prevenirse en gran medida haciendo énfasis en la vigilancia de estos factores. Llevar a cabo una dieta saludable reduce tres de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular: el colesterol, la obesidad y la hipertensión. El tabaco, por su parte, incrementa el riesgo por dos motivos: la nicotina desencadena la liberación de las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) que producen daño en el endotelio arterial; y el monóxido de carbono disminuye el aporte de oxígeno^{16,17}.

Entre los factores de riesgo no modificables, podemos destacar el sexo, la edad y la predisposición genética. El riesgo va aumentando con la edad. Sin embargo, en general, por debajo de los 50 años, las mujeres tienen una mayor protección frente a las enfermedades

cardiovasculares que los hombres por la defensa que les proporcionan los estrógenos. En edades más altas, el riesgo es prácticamente igual para ambos sexos.

3. Hiperlipidemias

El término hiperlipidemia hace referencia a un desajuste metabólico debido al cual se acumulan lípidos en el organismo. Los lípidos son nutrientes imprescindibles para el correcto desarrollo de las funciones metabólicas del organismo y deben mantenerse en unos niveles determinados; sin embargo, un exceso supone un gran riesgo en el desarrollo de graves enfermedades como puedan ser obesidad, diabetes, hipertensión o enfermedades cardiovasculares, entre otras. Esta alteración metabólica tiene una prevalencia de más del 10% en los países occidentales¹⁷, por lo que supone un gran problema al que la salud pública debe hacer frente.

La clasificación se hace en hiperlipidemias primarias y secundarias, atendiendo a las distintas causas por las que se produce el desbalance metabólico. Las primarias son debidas a factores genéticos que predisponen el padecimiento de la enfermedad. Las secundarias se deben a factores patológicos como puedan ser la obesidad, la diabetes, el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal crónica o las hepatopatías, así como a una dieta rica en grasas o incluso a determinados fármacos (diuréticos, β -bloqueantes, estrógenos, anticonceptivos orales, etc.)¹⁷.

Las hiperlipidemias primarias incluyen distintas clasificaciones dependiendo del tipo de lipoproteína que se encuentre aumentada (Fig. 1).

Tipo	Hiperlipidemia	Lipoproteína aumentada	Colesterol	Triglicéridos	Riesgo de aterosclerosis
I	Hiperquilomicronemia	Quilomicrones	+	+++	No elevado
IIa	Hipercolesterolemia familiar	LDL	++	No alterada	Elevado
IIb	Hiperlipidemia familiar combinada	LDL + VLDL	++	++	Elevado
III	Disbetalipoproteínea familiar	VLDL-β	++	++	Moderado
IV	Hipertrigliceridemia familiar	VLDL	+	++	Moderado
V	Hipertrigliceridemia mixta	Quilomicrones + VLDL	+	++	No elevado

Fig. 1: Clasificación de las hiperlipidemias primarias¹⁷

La principal consecuencia de las hiperlipidemias es la aterosclerosis. Ésta es una enfermedad producida por la unión de varios factores de riesgo, tanto adquiridos (hipertensión, colesterol, tabaquismo, etc.) como hereditarios (mutaciones en el gen del receptor LDL). Estos factores, en conjunto, provocan lo que se denomina placa de ateroma.

La formación de una placa de ateroma es un proceso activo, focal y lento, que afecta a la pared del vaso, particularmente a la íntima. En la primera fase de la formación de una placa de ateroma tiene que producirse una lesión endotelial (provocada por los factores anteriormente nombrados). Esto genera un incremento de su permeabilidad y con ello la entrada del LDL-C hacia la pared del vaso. El LDL-C produce un engrosamiento del interior de la pared del vaso que sirve de mecanismo de defensa, reforzando estos lugares para que la arteria no se rompa. Cuando hay un exceso de LDL, se produce su oxidación, y esto hace que sean reconocidos por otros receptores (receptores *Scavenger*) que no son los habituales. Los macrófagos comienzan a fagocitar las LDL oxidadas (LDLox). Éstos, al tener un exceso de grasa fagocitada, adquieren el aspecto de células espumosas. Las células quedarán retenidas en la pared del vaso formando la estría grasa.

Cabe destacar que las HDL son anti-aterogénicas porque son antioxidantes de las LDL, por lo tanto, frenan la formación de las células espumosas. Las LDLox también inhiben la expresión

de la óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe) y la liberación de óxido nítrico (NO), a la vez que estimulan la actividad de NADPH-oxidasa, reduciendo los niveles de NO. El NO es fundamental para la actividad endotelial.

Si se sigue produciendo la entrada de más LDL, se producirá un exceso que los macrófagos no podrán eliminar. Cuando esto ocurre el sistema de limpieza queda sobrepasado y se llega a un desorden celular. Los macrófagos entran en apoptosis (muerte celular programada) y comienzan a aparecer células multinucleadas que los fagocitan. A todo este conjunto se le denomina núcleo lipídico. Este centro lipídico está rodeado por una capa de tejido conectivo que se conoce como capa fibrosa (Fig. 2). En este punto la placa es vulnerable, ya que puede romperse hacia la luz del vaso vertiendo el contenido lipídico y desencadenando la activación simultánea de varios factores de la coagulación, produciéndose una trombosis vascular. Este centro lipídico tiene por tanto una importante capacidad trombótica debida a un alto contenido de factor tisular, que es producido por el macrófago apoptótico. Que la placa sea más o menos vulnerable depende de la capa fibrosa de la misma^{16,18,19}.

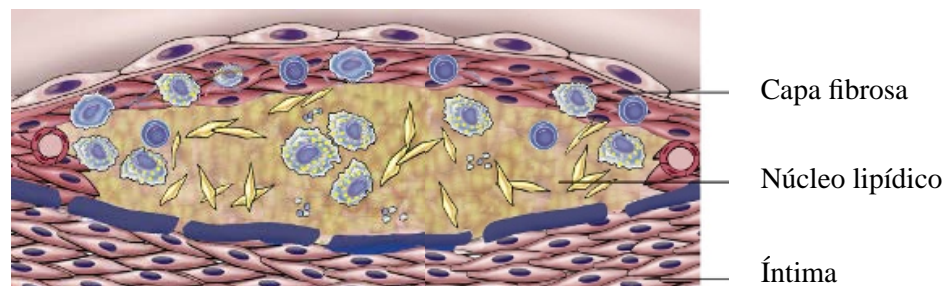


Fig. 2: Placa de ateroma¹⁸

4. Tratamiento de las hiperlipidemias

El tratamiento debe basarse en una estrategia terapéutica. En primer lugar, se deben modificar los factores de riesgo susceptibles de ello (hábitos dietéticos, tabaco, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y sedentarismo). Los fármacos hipolipemiantes se usan cuando la modificación del estilo de vida no dé resultados suficientes según el nivel de riesgo del paciente, o incluso, según el riesgo del paciente, cuando desde el principio se considera improbable alcanzar los objetivos establecidos sin fármacos²⁰.

Los fármacos hipolipemiantes actúan a nivel de la síntesis hepática por medio de la inhibición de la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) (estatinas), a nivel de la absorción digestiva (resinas, ezetimiba) o disminuyendo los niveles de triglicéridos mediante el aumento de su metabolismo y del de las VLDL (fibratos y ácido nicotínico)¹⁷.

Las resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol, filicol) inhiben la circulación enterohepática de los ácidos biliares. Son un grupo de fármacos cuyas características son que no se absorben ni se degradan por las enzimas digestivas y están cargadas positivamente, lo que les permite unirse a los ácidos biliares, cargados negativamente, a la altura del intestino delgado y así formar complejos no absorbibles. Reducen los niveles de LDL-C en un 20-40%, llegando a alcanzar su pico máximo a las dos semanas de tratamiento. Sin embargo, apenas modifican los niveles de HDL-C. No deben usarse en trigliceridemias puesto que aumentan los triglicéridos. Son los únicos hipolipemiantes recomendados en pacientes de entre 10 y 20 años de edad por sus beneficios¹⁷.

La ezetimiba inhibe la absorción intestinal del colesterol. Al añadirla, se produce una reducción adicional del 15-20% en el LDL-C sobre el obtenido en monoterapia con estatinas, y también una ligera reducción de los triglicéridos²¹.

Los fibratos (clofibrato, gemfibrocilo, fenofibrato, alufibrato, binifibrato, bezafibrato, ciclofibrato, etofibrato) son agonistas de los receptores nucleares activados por proliferadores de peroxisomas. Su unión a estos receptores conlleva un aumento de la actividad de las enzimas implicadas en la β -oxidación de los ácidos grasos en el hígado y en el músculo esquelético, disminuyendo así la síntesis de triglicéridos y la secreción hepática de VLDL. Además, aumentan los niveles de HDL-C por la reducción de las VLDL y por el aumento de la expresión de apolipoproteínas que activan la LPL. Los fibratos se pueden asociar a las estatinas por tener efectos hipolipemiantes sinérgicos, aunque siempre se realizará bajo supervisión médica¹⁷.

El ácido nicotínico es una vitamina que, en dosis fisiológicas, se biotransforma en nicotinamida y que, en dosis superiores a las necesidades nutricionales diarias, tiene efectos antihiperlipémicos. Actúa a nivel hepático, reduciendo la síntesis de ácidos grasos y su

esterificación. También estimula la LPL, con lo que provoca un aumento del aclaramiento de los triglicéridos, disminuyendo así los niveles plasmáticos, a la vez que aumenta la HDL-C. Se ha comprobado que su uso asociado a resinas o estatinas reduce muy notablemente las LDL (40-60%), aunque los resultados se ven después de 3 semanas. El ácido nicotínico tiene la desventaja de que es bastante mal tolerado por la mayoría de los pacientes a los que se les administra, provocando reacciones como prurito o enrojecimiento por liberación de prostaglandinas, efecto que se ve acentuado si se coadministra con alcohol o bebidas calientes¹⁷.

También cabe destacar el uso de los ácidos grasos poliinsaturados, como el omega-3. Estos ácidos reducen la síntesis de VLDL y los niveles en sangre de los triglicéridos. A pesar de ello, pueden aumentar las LDL-C. Cuentan con propiedades vasodilatadoras, antiinflamatorias y también actúan como antiagregantes plaquetarios¹⁷.

Sin embargo, los fármacos hipolipemiantes que a día de hoy han demostrado un mayor beneficio, tanto en la disminución del LDL-C como en la reducción del riesgo cardiovascular, han sido las estatinas. Este efecto beneficioso se ha observado tanto en prevención primaria como en prevención secundaria²². Por ello, en la reducción del riesgo cardiovascular serán las estatinas los fármacos hipolipemiantes de elección, siempre que no estén contraindicadas y sean bien toleradas²³.

Estatinas:

Son un grupo de fármacos análogos del ácido mevalónico. El primer fármaco de este grupo fue la lovastatina, aislada del hongo *Aspergillus terreus*; y derivados de ella son la pravastatina y la simvastatina. La atorvastatina y fluvastatina son compuestos sintéticos que contienen una cadena lateral de ácido heptanoico¹⁷ (Fig. 3).

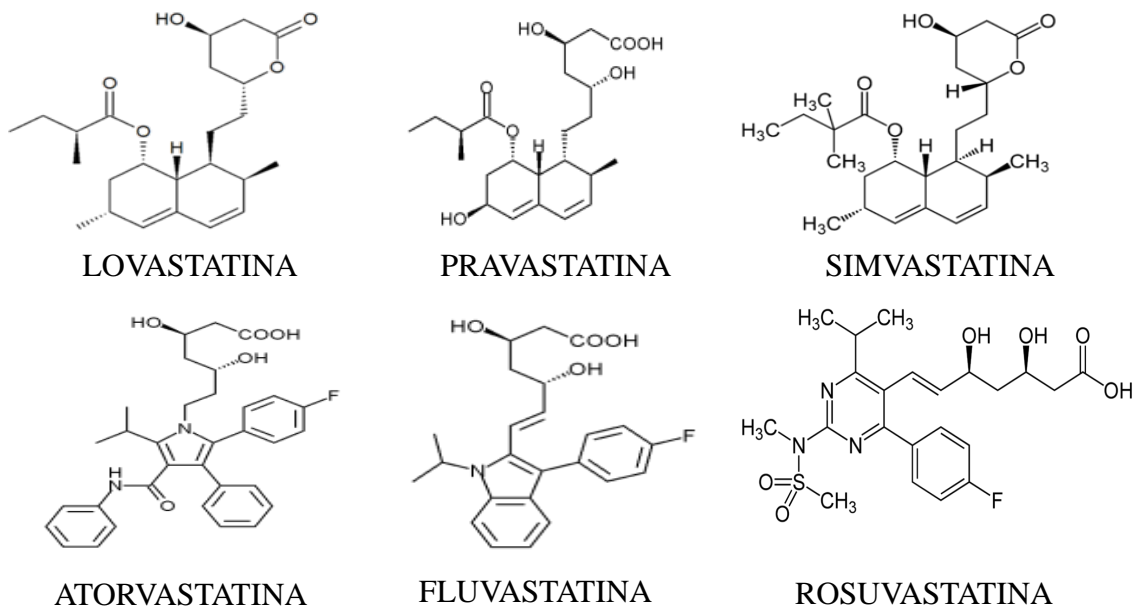


Fig. 3. Estructura química de las estatinas

La mayor parte de colesterol de origen endógeno se produce en el hígado a partir de mevalonato; en esta vía metabólica la reacción determinante está catalizada por la HMG-CoA reductasa. Por ser análogas estructuralmente con el HMG-CoA, las estatinas son eficaces inhibidores competitivos y reversibles de dicha enzima²⁴. Este efecto reductor de colesterol está ligado a LDL, ya que la cantidad intracelular de colesterol guarda una relación inversa con la velocidad de síntesis de receptores celulares para las LDL. Cuando se reduce la concentración intracelular de colesterol, se provoca la estimulación de la síntesis de receptores para LDL. Estos receptores no solo captan LDL, sino que también captan VLDL y sus remanentes, cuya hidrólisis producen LDL, reduciendo el número de moléculas que se convertirán en LDL. Esta acción sobre las VLDL explica por qué las estatinas también son capaces de reducir las concentraciones plasmáticas de triglicéridos^{24,25}. Así mismo, las estatinas producen un aumento del HDL-C.

También tienen efecto sobre la función endotelial y sobre la placa de ateroma. Sobre la primera, restauran la función endotelial por varios mecanismos: aumentan la expresión de NOSe y la liberación de NO por las células endoteliales, actúan como antioxidantes y barreos de radicales libres, disminuyendo la formación de LDLox¹⁷.

Sobre la segunda, las estatinas disminuyen la expresión de moléculas de adhesión en los monocitos y la entrada de estos al subendotelio, la oxidación de las LDL, la acumulación de ésteres de colesterol en los macrófagos de la placa, y el crecimiento de las células musculares lisas vasculares. Todos estos efectos estabilizan la placa de ateroma, previniendo su rotura y la formación de émbolos¹⁷.

Por último, cabe destacar que inhiben la agregación plaquetaria, la producción de tromboxano A2 y potencian las acciones antiagregantes del NO, favoreciendo una acción antitrombótica; y que disminuyen la presión arterial, ya que reducen los niveles tisulares de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y de angiotensina II. Además suprimen la mayor respuesta presora que se produce en pacientes con hiperlipidemia²⁵.

Como todos los fármacos, las estatinas pueden provocar efectos adversos, que en general son bien tolerados. Sin embargo, los más relevantes son la toxicidad hepática y muscular. Las estatinas pueden producir una elevación de las transaminasas a los pocos meses del tratamiento. Esta hepatotoxicidad depende de la dosis, pero la progresión a insuficiencia hepática es excepcional^{26,27}.

Con respecto a la toxicidad muscular, la reacción adversa más grave es la miopatía, caracterizada por mialgia, debilidad y fatiga muscular asociada a un aumento de los niveles plasmáticos de creatincinasa (CK), esta puede progresar a rabdomiólisis con mioglobinuria e insuficiencia renal aguda que puede llegar a ser mortal. Estas miopatías son atribuidas a la inhibición de la síntesis de colesterol en el músculo estriado^{24,28}.

Las estatinas, al metabolizarse por la vía del citocromo P450, tienen numerosas interacciones con otros fármacos. Así, fármacos que inhiben el metabolismo de esta vía como amiodarona, ciclosporina, tacrólimo, macrólidos o antifúngicos, producen una disminución del metabolismo de las estatinas, incrementando por lo tanto sus concentraciones plasmáticas, y aumentando significativamente el riesgo de hepatotoxicidad y de miopatías (rabdomiólisis). Otros fármacos como rifampicina o los barbitúricos aumentan el metabolismo del P450 y disminuyen los niveles plasmáticos de estatinas, comprometiendo la efectividad de las mismas²⁹.

Además hay dos importantes interacciones que cabe mencionar. Las estatinas producen un aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina y acenocumarol (SINTROM®). Esto es debido a que inhiben la glucoproteína P y como consecuencia se produce un aumento de la absorción digestiva de digoxina. Por otro lado, se cree que la estatina podría inhibir el metabolismo hepático del acenocumarol a nivel del proceso de para-hidroxilación, aunque este mecanismo es aún desconocido. Es posible, además, que las estatinas desplacen al anticoagulante del sitio de unión a las proteínas plasmáticas²⁹.

Farmacocinética:

	Biodisponibilidad (%)	Tmax (h)	t 1/2 (h)	Metabolización hígado	Efecto de los alimentos
Lovastatina	5	2-3	3	CYP3A4	Aumento (50%)
Pravastatina	17	1-1,5	1,5-2	Oxidación y sulfoconjugación	Disminuye (30%)
Simvastatina	7	4	1,9	CYP3A4	No se modifica
Atorvastatina	12	1-2	14	CYP3A4	Disminuye (13%)
Fluvastatina	24	0,5	0,5-3,1	CYP2C9	Disminuye(15-25%)
Rosuvastatina	20	3-5	12	CYP2C9	No se modifica

A pesar del éxito de las estatinas en la prevención de la cardiopatía isquémica, en casi el 50% de los pacientes no se alcanza el porcentaje de reducción de niveles de LDL-C recomendado, presentando alto riesgo de padecer esta enfermedad. Por ello, se ha desarrollado una nueva, la rosuvastatina (CRESTOR®) que es muy hidrófila y es captada por el hígado selectivamente, además es unas siete veces más potente ya que su semivida le permite producir una inhibición más prolongada de la HMG-CoA-reductasa. También reduce los niveles de LDL-C y VLDL y aumenta los de HDL-C más que la atorvastatina¹⁷.

OBJETIVOS

El objetivo principal es realizar una revisión en profundidad de los hipolipemiantes, en base a las últimas recomendaciones oficiales, focalizado en las estatinas, y realizar un estudio descriptivo de la utilización de simvastatina y atorvastatina en un hospital terciario.

Como objetivos secundarios, se pretende describir la población de uso de estatinas en el Hospital Universitario La Paz, su distribución en las unidades clínicas, los principales servicios implicados en su utilización, y las interacciones más relevantes con otros fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron las nuevas recomendaciones propuestas por el Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) en su documento *Criterios de utilización de fármacos hipolipemiantes para el tratamiento y control de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular* (septiembre 2014).

En el documento se establecen unas recomendaciones de uso en función de diversos factores. En primer lugar, se tiene en cuenta si se trata de prevención primaria, es decir, pacientes con factores de riesgo que no han sufrido ningún evento cardiovascular, o prevención secundaria, aquellos pacientes que sí lo han presentado. Además se tienen en cuenta otros factores de riesgo como la diabetes, la edad o el sexo.

Además en el documento, se establece también cómo se deben administrar las estatinas. Deben administrarse por la noche y en dosis única, ya que la síntesis máxima de colesterol tiene lugar por la noche (entre las 00 y las 04 horas) y se ha demostrado su mayor eficacia en la práctica clínica.

Para nuestro estudio hemos realizado un corte transversal de un día (20 de octubre de 2014), seleccionando los pacientes que en ese momento estaban ingresados en algún servicio del Hospital General del Hospital Universitario La Paz (HULP), y que estaban siendo tratados con simvastatina o atorvastatina en cualquiera de sus dosis.

Se obtuvo un listado de 88 pacientes. Utilizando el número de historia clínica (NHC), y mediante el programa de prescripción Farmatools® y la estación clínica HULP, se recabaron los siguientes datos:

- Edad.
- Sexo.
- Servicio clínico de ingreso.
- Fármaco utilizado: simvastatina o atorvastatina.
- Dosis prescrita.
- Pauta horaria.

- Presencia o no de diabetes.
- Interacciones con otros medicamentos prescritos.

A partir de esta información, se analizaron todos los datos utilizando hojas de cálculo (Excel).

De la lista inicial de 88 pacientes, durante el proceso de análisis de datos, se perdieron los correspondientes a 3 pacientes, debido a que se les dio el alta hospitalaria antes de la recogida de los datos. Por este motivo nuestra muestra final contuvo un total de 85 pacientes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Según la revisión realizada, las principales recomendaciones propuestas por el SERMAS se pueden resumir en la siguiente tabla:

Situación clínica del paciente	Recomendación	Alternativa
Prevención primaria de pacientes no diabéticos, y pacientes diabéticos tipo II sin ningún FR mayor ni lesión de órgano diana	Simvastatina 20 mg	Simvastatina 40 mg Atorvastatina 20 mg
Pacientes diabéticos tipo I o tipo II con algún otro FR mayor o lesión de órgano diana	Atorvastatina 20 mg Simvastatina 40 mg	Atorvastatina 40 mg
Hiperlipidemias graves no genéticas	Simvastatina 40 mg	Atorvastatina 40 mg ^a
Pacientes con enfermedad renal crónica en estadio G3b a G5 ^b	Simvastatina/Ezetimiba 20mg/ 10 mg Atorvastatina 20 mg	-
Claudicación intermitente de origen aterotrombótico	Simvastatina 40 mg	-
Prevención secundaria coronaria o cerebrovascular	Atorvastatina 80 mg	Atorvastatina 40 mg ^c Simvastatina 40 mg ^c Rosuvastatina 20 mg ^c

^a Esta alternativa se plantean una vez descartada la falta de adherencia al tratamiento farmacológico o a las medidas higiénico dietéticas.

^b Estadios con filtrado glomerular <45 ml/min/1,73 m².

^c En caso de mayor probabilidad de efectos secundarios o riesgo de interacciones con atorvastatina 80 mg.

Para proceder al análisis de los datos, en primer lugar, se analizó la proporción de pacientes según sexo, obteniéndose un porcentaje de 66% de varones. La edad media de los pacientes de estudio fue de 72,9 años. Cabe mencionar, por tanto, que en aquellos mayores de 80 años no hay tablas de riesgo ni recomendaciones generales de tratamiento, sino que debe individualizarse siempre la decisión de tratar. De los pacientes seleccionados, casi la mitad (42%) de los pacientes que estaban en tratamiento con estatinas eran diabéticos, siendo éste uno de los principales factores de riesgo de las dislipemias.

Cabe destacar que la proporción de pacientes con atorvastatina (77%) es claramente superior que con simvastatina (gráfico 1).

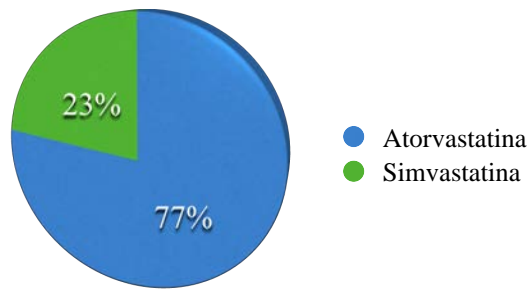


Gráfico 1: Distribución por estatina

El análisis según la dosificación de las estatinas fue el siguiente (gráfico 2):

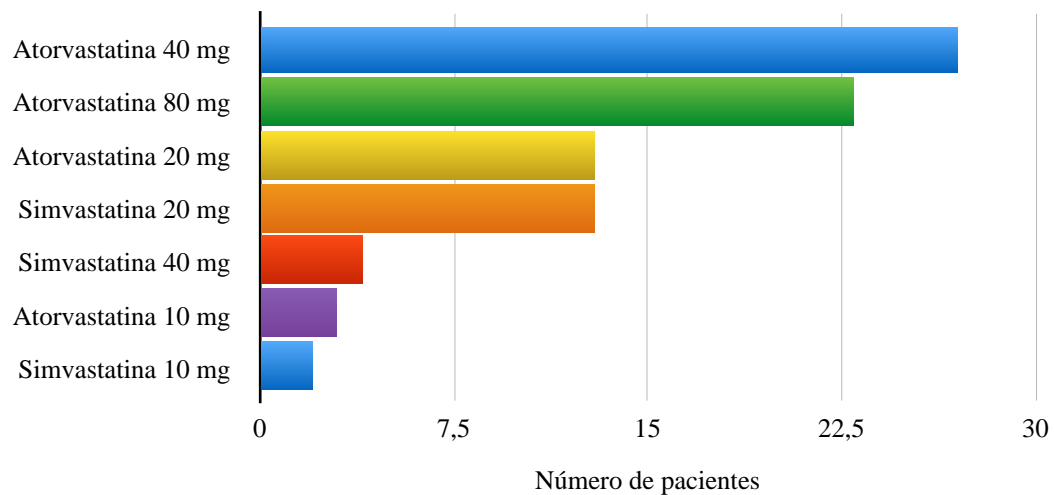


Gráfico 2: Distribución por dosis de estatina

La atorvastatina 40 mg es la más utilizada en el Hospital La Paz para los pacientes ingresados en tratamiento con estatinas en el momento del corte transversal, con un 31,7% de los pacientes. Por parte de la simvastatina, la más utilizada fue la dosis de 20 mg, en un 15,3% de los pacientes.

Cabe resaltar que el 100% de los pacientes cumplió la pauta horaria de administración nocturna de estatinas.

Pasamos posteriormente al análisis de uso de atorvastatina y simvastatina por servicio clínico (gráfico 3).

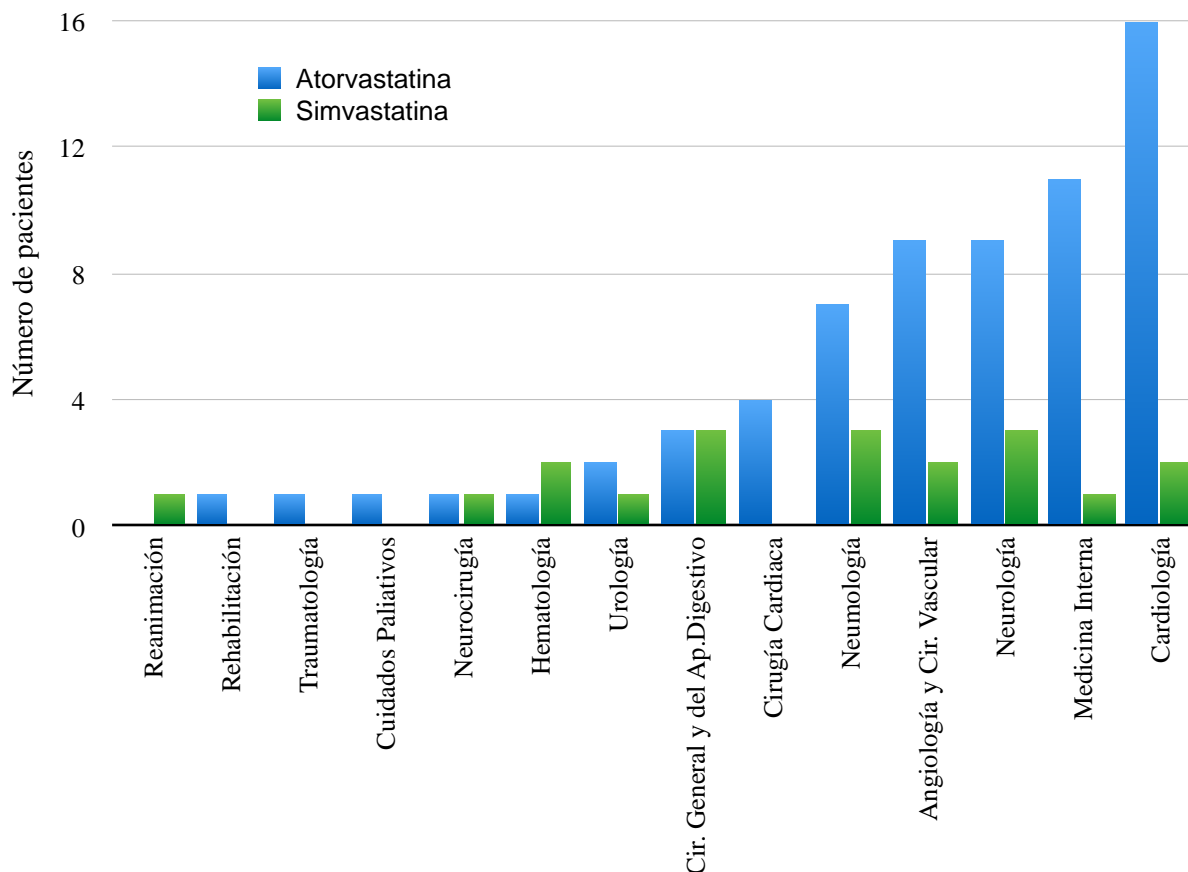


Gráfico 3: Distribución por servicio clínico

Al realizar este análisis, se obtuvo un pico relevante de uso en el servicio de Cardiología, seguido de Medicina Interna, Neurología, Cirugía Vascular y Neumología, predominando en todos ellos el uso de atorvastatina frente a simvastatina. Esto está directamente relacionado con las patologías más prevalentes en estos servicios: enfermedades coronarias, enfermedad cerebrovascular, trombosis, etc., en las que las estatinas juegan un papel relevante en su tratamiento, especialmente atorvastatina en la prevención secundaria.

Sin entrar en un estudio pormenorizado de diagnóstico y tipo de prevención en los que se están empleando estos fármacos, pues formaría parte de un estudio analítico, sí resulta llamativo que en Cirugía Cardíaca aparece exclusivamente el uso de atorvastatina. Esto se explica claramente porque en prevención secundaria de síndromes coronarios es el fármaco de elección, y este es precisamente el perfil de sus pacientes.

Con respecto al perfil de interacciones farmacológicas, un 19% de los pacientes en tratamiento con estatinas presentaron interacción con otro medicamento prescrito, siendo 16 el número total de interacciones detectadas. Realizando la distribución de estas intenciones

por fármaco con el que interactúan (gráfico 4) y por servicio clínico (gráfico 5), se obtienen los datos descritos a continuación:



Gráfico 4: Distribución de interacciones por fármaco

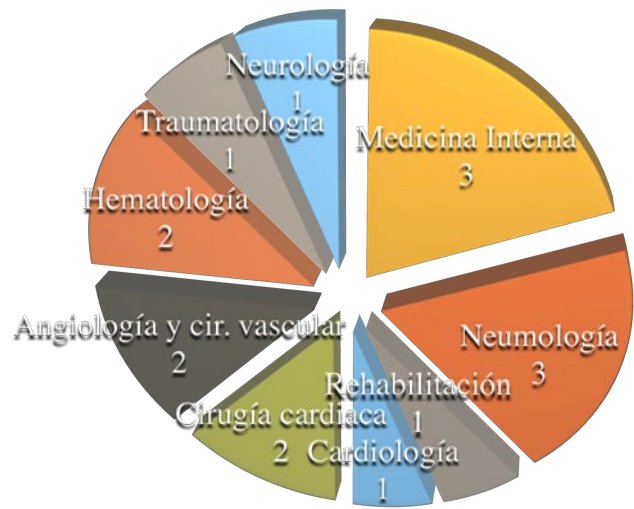


Gráfico 5: Distribución de interacciones por servicio clínico

El mayor porcentaje de interacciones ocurrieron en pacientes en tratamiento con digoxina (25%), seguido de amiodarona (19%) y daptomicina (19%). Los servicios con mayor número de interacciones fueron Medicina Interna (19%) y Neurología (19%), siendo en estos servicios donde los pacientes pueden presentar mayor número de comorbilidades y, como consecuencia, mayor polimedicación y, por tanto, mayor probabilidad de interacción.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra que quedaron excluidos del estudio los pacientes con otras estatinas distintas a simvastatina y atorvastatina prescritas como medicamentos no incluidos en guía, por no poder ser cribados en el momento de la selección de pacientes. Así mismo, se excluyeron los pacientes que serían candidatos a tratamiento con estatinas y no estaban siendo tratados (omisión).

CONCLUSIONES

Se ha revisado satisfactoriamente el documento de consenso del SERMAS, concluyéndose lo siguiente: las estatinas se consideran los fármacos de elección para el tratamiento de la dislipemia. Estas recomendaciones están basadas en la eficacia clínica demostrada en ensayo clínico aleatorizado, en cuanto a disminución de evento y mortalidad cardiovascular, en los grupos de población de alto riesgo. Son tratamiento de elección en prevención primaria de pacientes no diabéticos y diabéticos tipo 2 sin ningún otro FRCV mayor (simvastatina 20 mg), en DM tipo 1 o tipo 2 con algún otro FRCV mayor o lesión en órgano diana (atorvastatina 20 mg o simvastatina 40 mg), en hiperlipemias graves no genéticas (simvastatina 40 mg o atorvastatina 40 mg), en enfermedad renal crónica estadio G3b a G5 (simvastatina/ezetimiba 20mg/10 mg), en claudicación intermitente de origen aterotrombótico (simvastatina 40 mg) y en prevención secundaria coronaria o cerebrovascular (atorvastatina 80 mg).

En el estudio realizado se ha observado un predominio de uso de la atorvastatina sobre simvastatina.

La población de estudio era de edad avanzada (media: 72,9 años), aproximadamente la mitad eran diabéticos, y en la mayoría de pacientes eran hombres.

Destacó la prescripción de estatinas en Cardiología, Medicina Interna, Neurología, Cirugía Vasculare y Neumología, siendo significativamente mayor el uso de atorvastatina sobre simvastatina. La dosis más empleada con atorvastatina fue 40 mg y para simvastatina, 20 mg.

La pauta horaria nocturna se cumplió satisfactoriamente en la totalidad de los pacientes de estudio.

De los pacientes de estudio, el 19% presentó alguna interacción con otro fármaco prescrito, siendo los mayoritarios digoxina, amiodarona y daptomicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.
2. WHO. Global Burden of Disease (GBD) 2012. Estimates of mortality, YLL, and DALYs by sex, age and cause, region and country. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html.
3. Banegas J.R., Villar F, Graciani A., Rodríguez-Artalejo F. *Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España*. Revista Española de Cardiología Suplementos: Volume 6, Issue 7, 2006, Pages 3G–12G.
4. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/.
5. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, World Health Organization, 2011.
6. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte (año 2012).
7. Sociedad Española de Cardiología. <http://www.secardiologia.es>.
8. Martínez-Vila E., Murie Fernández M., Pagola I., Irimia P. *Enfermedades cerebrovasculares*. Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Neurología.
9. http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/.
10. Sociedad Española de Neurología. <http://www.sen.es>.
11. http://www.who.int/topics/risk_factors/es
12. Balaguer Vintrol I. *Control y Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares en el Mundo*. Revista Española de Cardiología: Volume 57, Issue 6, 2004, Pages 487-494.
13. Mathers C.D., Loncar D. *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. PLoS Med, 2006, 3(11):e442.
14. Pyörälä K. *Ensayos cardiovasculares en la diabetes: pasado y presente*. Revista Española de Cardiología: Volume 55, Issue 5. 2002. Pages 525–527.
15. Velasco J.A., Cosín J., Maroto J.M., Muñoz J., Casasnovas J.A., Plaza I., Abadal L.T. *Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardíaca*. Sociedad Española de Cardiología. 2000.
16. Pérez Arellano, J.L. *Sisinio de castro. Manual de patología general*. 7ª Ed, Barcelona: Editorial Eselvier-Masson, 2013.
17. Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A., Portolés, A. *Velázquez: Farmacología Básica y Clínica-Velázquez*. 18ª Ed, Madrid: Editorial médica Panamericana, 2008.
18. Kumar V., Kumar A.K., Aster J.C., Perkins J.A. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Chapter 11. 9th Edition, PA, USA: Eselvier, 2014.

19. Fernández G.C., Tardáguila F.M., López C.T., Velasco M., San Miguel P., Fuente A. *Fisiopatología de la placa de ateroma y sus implicaciones en la imagen*. Radiología: Vol. 45. Núm. 03. Mayo 2003.
20. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 2014.
21. Mata P., Alonso R., Ruiz García A., Díaz-Díaz J.L., González N., Gijón-Conde T., Martínez-Faedo C., Morón I., Arranz E., Aguado R., Argueso R., Perez de Isla L. *Hiperlipidemia familiar combinada: documento de consenso*. Atención Primaria: Volume 46, Issue: 8. Madrid 2014. Pages 440-446.
22. *Criterios de utilización de fármacos hipolipemiantes para el tratamiento y control de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular*. Servicio Madrileño de Salud, Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Septiembre 2014.
23. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Volumen 34 N°2/2010. Indicaciones de los hipolipemiantes.
24. Koda-Kimble M.A., Young L.Y., Kradjan W.A., Guglielmo B.J., Alldredge B.K., Corelli R.L. *Applied Therapeutics. The clinical use of drugs*. 8th Ed, Maryland, USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2004.
25. Álvarez De Sotomayor, M.; Herrera, M. D.; Pérez-Guerrero, C. Y Marhuenda, E. *Interés terapéutico de las estatinas en el tratamiento de la aterosclerosis*. Ars Pharmaceutica: volume 40, Issue 4. 1999. Pages 217-231.
26. Documento de Abordaje de la Dislipemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis.
27. Perdices E.V., Medina-Cáliz I., Hernando S., Ortega A., Martín-Ocaña F., Navarro J.M., Peláez G., Castiella A., Hallal H., Romero-Gómez M., González-Jiménez A., Robles-Díaz M., Lucena M.I., Andrade R.J. Hepatotoxicity associated with statin use: Analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*: Volume 106, Issue 4. 2014. Pages 246-254.
28. Torres L.A., Echeverri E.D., Rueda J., González H., Miopatía por estatinas. *Revista Colombiana de Reumatología*: Volume 12, Issue 1. 2005. Pages 33-36.
29. Baxter K. *Stockley. Interacciones Farmacológicas*. 3ª Ed, Barcelona: Pharma Editores S.L., 2009.