

## USO DE ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

### RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) repercuten en el sistema cardiovascular y, actualmente son la principal causa de muerte en el mundo. La prevención primaria de ECV se refiere a las intervenciones que intentan prevenir eventos cardiovasculares en personas que no presentan evidencia clínica de la condición.

Los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), también denominados estatinas, son un tipo de fármacos indicados en la prevención primaria de ECV. Las estatinas son fármacos hipolipemiantes que inhiben la síntesis del colesterol mediante inhibición competitiva de la HMG-CoA reductasa. Otras opciones terapéuticas al uso de estatinas pueden ser cambios en el estilo de vida, como modificaciones de la dieta, actividad física regular y la cesación del tabaquismo.

Las evidencias analizadas indican que el uso de estatinas en la prevención primaria de ECV muestran una reducción significativa del riesgo en i) mortalidad general, por infarto agudo al miocardio (IAM), por ECV, y ii) morbilidades asociadas a ECV, IAM y accidente cerebro vasculares (ACV). Con relación a la seguridad, las evidencias indican que las tasas de eventos adversos graves específicos, tales como cáncer y rabdomiólisis, fueron semejantes entre los individuos que reciben estatinas y los del grupo control. A pesar de esto, es necesaria la realización de estudios con mayor tiempo de seguimiento, considerando que la ocurrencia de algunos eventos adversos están probablemente asociados a un mayor tiempo de exposición a fármacos de esta clase.

Análisis económicos con calidad metodológica variable, conducidos en diferentes países con diferentes perspectivas, indican que la relación costo-efectividad de las estatinas es más favorable en la prevención secundaria de ECV en comparación con la prevención primaria, siendo dominante en muchos escenarios. En Brasil, el gasto de estatinas en el sector público en los últimos 12 meses fue de aproximadamente R\$ 92 millones, siendo solamente la atorvastatina el 96% del total. Con relación a la cantidad adquirida, la atorvastatina también tiene la mayor participación (aproximadamente

52%), seguida por la sinvastatina (46%), que consume apenas el 3% del gasto público en este tipo de medicamentos. Actualmente, no existen estudios que demuestren la superioridad entre medicamentos de esta familia, cuando son considerados resultados clínicos relevantes.

Es importante destacar que los mayores beneficios en términos absolutos del uso de estatinas en la prevención primaria de ECV son observados en individuos con alto riesgo, y que los estudios generalmente no incluyen individuos con bajo riesgo de ECV. A pesar de esto, las indicaciones de uso deben ser respaldadas por la evaluación criteriosa de los factores de riesgo presentados por el individuo, especialmente por su riesgo cardiovascular.

### SITUACIÓN CLÍNICA

#### ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las ECV son definidas como las enfermedades que abarcan al corazón y vasos sanguíneos, siendo sus principales manifestaciones las siguientes<sup>1,2,3</sup>:

- enfermedad arterial coronaria (EAC), también conocida como enfermedad cardíaca isquémica;
- accidente cerebro-vascular (ACV); y
- ataque isquémico transitorio (AIT).

La EAC es causada por el estrechamiento de las arterias que irrigan el corazón, secundario al acumulo gradual de material lipídico denominado ateroma. Ese estrechamiento puede causar infarto agudo de miocardio (IAM), angina u otras formas de enfermedad cardíaca crónica. El IAM es definido como una lesión permanente de un área del músculo cardíaco, como resultado de la interrupción del flujo sanguíneo, causada por el estrechamiento u obstrucción total de la arteria responsable del aporte sanguíneo es esa área. Generalmente, el IAM causa dolor de intensidad fuerte o disconfort localizado en el centro del pecho, con una duración superior a 30 minutos. El dolor puede irradiar a brazos, cuello, mandíbula o estómago. Además de eso, la persona puede presentar síntomas como dificultad para respirar, náuseas y vómitos, mareos o desmayos, sudor frío y palidez.

Con todo, algunos IAM son denominados silenciosos por presentar sintomatología sin manifestaciones clínicas<sup>1,2,3</sup>.

El término angina corresponde al dolor o malestar en el pecho o las partes adyacentes del cuerpo. Normalmente es causada por un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno del músculo cardíaco, que culmina con una oxigenación insuficiente. La angina estable se produce cuando las arterias están obstruidas por placas ateroscleróticas estables. Es desencadenada por el ejercicio, la emoción o variaciones extremas de temperatura, y normalmente se alivia con el reposo, uso de nitratos o ambos. La angina inestable se produce cuando hay placas inestables más propensas a la ruptura o erosión. Se caracteriza por síntomas de mayor gravedad (en términos de presentación, intensidad, frecuencia o peor respuesta a medidas terapéuticas), y puede persistir mientras el paciente está en reposo. Los pacientes cuyo dolor se acompaña por anomalías en el ECG o que tienen episodios prolongados de dolor en reposo tienen un mayor riesgo de evolucionar al IAM o muerte. El accidente cerebrovascular (ACV) puede ser definido como un déficit neurológico agudo, con una duración superior a 24 horas o evolución fatal. Existen dos tipos de ACV con diferentes mecanismos fisiopatológicos: el ACV isquémico (oclusivo o tromboembólico) causado por el infarto cerebral y AVC hemorrágico en forma de hemorragia subaracnóidea (más comúnmente causada por ruptura de un aneurisma cerebral) o hemorragia intraparenquimatosa como consecuencia de hipertensión trauma o angiopatía amiloide. En los países occidentales, aproximadamente el 80% de los accidentes cerebrovasculares son isquémicos. Frecuentemente, el accidente cerebrovascular hemorrágico es más letal que el isquémico.

El síntoma más común del accidente cerebrovascular es la pérdida de fuerzas súbita de cara, brazos y piernas, más a menudo en un solo lado del cuerpo. Otros síntomas incluyen el inicio súbito de adormecimiento facial, brazos o piernas, confusión mental, dificultad para hablar o comprender lo que se habla, pérdida de visión en uno o ambos ojos, dificultad para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o de coordinación, cefalea intensa sin causa conocida y la pérdida de la conciencia.

El ataque isquémico transitorio (AIT) ha sido definido como un déficit neurológico focal de inicio súbito, con una duración inferior a 24 horas y de origen vascular, siendo que en la mayoría de los casos los síntomas duran menos de 10 minutos. El diagnóstico es difícil porque generalmente depende de lo recordado por el paciente, y también porque los síntomas se confunden fácilmente con las causas no isquémicas, como la migraña. Considerando que las personas que han sufrido un AIT tienen un riesgo aumentado para un ACV, un factor agravante es que algunos pacientes no

busquen atención médica debido a la naturaleza transitoria de los síntomas<sup>2</sup>.

De este modo, las manifestaciones más comunes de las enfermedades cardiovasculares son eventos agudos que tienen como mecanismo fisiopatológico común el bloqueo del flujo sanguíneo causado por la formación de placas ateroscleróticas en el interior de los vasos. Muchas veces, las enfermedades subyacentes de los vasos sanguíneos no presentan síntomas y la primera manifestación clínica de ECV puede ser IAM o ACV, inclusive con evolución fatal, lo que refuerza la importancia de la correcta identificación de los individuos con riesgo elevado de ECV<sup>1,3</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo de las ECV son el tabaquismo, el sedentarismo y la dieta rica en grasa<sup>3</sup>. Sin embargo, varios otros han sido identificados. Estos incluyen dislipemia, hipertensión, diabetes mellitus (DM), antecedentes familiares de enfermedad arterial coronaria prematura, obesidad, sexo masculino, origen étnico y envejecimiento. Algunos de estos factores, por ejemplo, tabaquismo, obesidad, dislipemia, diabetes e hipertensión, puede ser modificado, tratados o controlados, al contrario de otros factores como la edad, género y etnia. Ya se sabe que los factores de riesgo modificables son responsables por el 90% del riesgo atribuible a la población (PAR del inglés *population attributable risk*) de ECV.

Destacándose la importancia de detallar algunos aspectos relativos a las dislipemias, considerando el mecanismo de acción atribuido a la intervención bajo análisis.

## Los niveles sanguíneos de colesterol y el riesgo de enfermedad coronaria

La dislipemia se define como la anormalidad en los niveles sanguíneos de moléculas y complejos lipídicos, incluida su sobreproducción o deficiencia, y en menor magnitud, como la alteración de las características de estas moléculas<sup>5</sup>. Los lípidos más importantes desde el punto de vista fisiológico y clínico presentes en la sangre son los ácidos grasos, triglicéridos (TG), fosfolípidos y colesterol. El colesterol es el precursor de las hormonas esteroides, ácidos biliares y la vitamina D, también tiene funciones importantes en la síntesis de las membranas celulares. Además, participa en las diversas etapas de la patogénesis de la aterosclerosis.

Las lipoproteínas son responsables del transporte de lípidos en la sangre y están compuestas por lípidos y proteínas, llamadas apolipoproteínas. Existen cuatro grandes clases de lipoproteínas: quilomicrones, que realizan el transporte de lípidos de la dieta, las lipoproteínas de muy baja den-

sidad (VLDL) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que transportan los lípidos de origen hepático a los tejidos periféricos, y las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que transportan el colesterol de manera inversa - desde los tejidos hasta el hígado - donde es eliminado. El VLDL y LDL son ricas en colesterol. Existe todavía una quinta clase, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)<sup>6</sup>.

La clasificación de laboratorio de la dislipemia considera los valores de colesterol total (CT), colesterol LDL (C-LDL), triglicéridos y HDL-colesterol (HDL-C). Comprende cuatro tipos principales<sup>7</sup>: hipercolesterolemia aislada (C-LDL  $\geq$  160mg/dl), hipertrigliceridemia aislada (TG  $\geq$  150 mg / dl), hiperlipidemia mixta (aumento de los valores de LDL-C y TG) y HDL-C bajo (C-HDL  $<$  40mg/dl en hombres y  $<$  50mg/dl en mujeres, aisladamente o en asociación con niveles elevados de LDL-C o TG). La dislipemia puede ser clasificada como primaria, una vez identificado el origen genético, o secundaria cuando es causado por otras enfermedades o el uso de medicamentos<sup>7</sup>. La hipercolesterolemia se destaca dentro de las dislipemias como factor de riesgo de ECV. La media del nivel promedio de colesterol en la sangre de una población es un determinante importante del riesgo de cardiopatía coronaria. Evidencias de investigaciones locales experimentales con animales, investigaciones de laboratorio, estudios epidemiológicos y formas genéticas de hipercolesterolemia indican que niveles elevados de LDL-C son un factor de riesgo mayor para EAC. Por esta razón, el LDL-C es utilizado para determinar tanto el umbral para iniciar el tratamiento, como el objetivo primario de las terapias hipolipemiantes<sup>8</sup>. Sin embargo, el nivel de colesterol es en sí mismo es un factor de predicción relativamente débil de un evento cardiovascular futuro. Por lo tanto, otros factores de riesgo deben ser considerados en la definición de riesgo individual de EAC<sup>2</sup>.

## **PREVENCIÓN PRIMARIA DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

El término prevención primaria se refiere a las intervenciones dirigidas a la prevención de eventos cardiovasculares en personas que no muestran evidencia clínica de enfermedad cardiovascular. En la prevención secundaria, lo que se pretende es evitar nuevas manifestaciones en las personas que ya presentan evidencia clínica de enfermedad cardiovascular. Intervenciones utilizadas tanto en la prevención primaria como en la secundaria incluyen medidas destinadas a modificar los factores de riesgo<sup>1</sup>.

En la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares, se recomienda utilizar una herramienta para la evaluación del riesgo adecuada para estimar el riesgo de que una persona presente un evento cardiovascular en 10 años. Esta evaluación de riesgo apoya la toma de decisiones clínicas acerca de cuándo y con qué intensidad

se debe intervenir sobre los factores de riesgo, los cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico<sup>1</sup>. Hay varias herramientas diseñadas para tal fin, y la mayoría de ellas basadas en los resultados obtenidos del estudio de Framingham, que aporta una metodología para estimar el riesgo de cardiopatía coronaria y enfermedad cardiovascular, que incluye la mayoría de los factores de riesgo habitualmente disponibles paraclínicos<sup>2</sup>.

Aunque varios instrumentos han sido formulados para estimar el riesgo de enfermedad coronaria, hay pocas herramientas diseñadas para predecir el riesgo global de enfermedad cardiovascular. Con este fin, dos escalas de riesgo para ECV, QRISK<sup>9</sup> y ASSIGN<sup>10</sup>, fueron recientemente propuestos por investigadores del Reino Unido. Estas dos escalas incluyen la historia familiar y la situación socio-económica desfavorable, también dos factores de riesgo considerados en la escala de riesgo Framingham (FRS). Estas escalas presentan un mejor desempeño que el FRS en la predicción de riesgo de ECV en la población del Reino Unido. Por lo tanto, es probable que las calificaciones de riesgo de ECV desarrolladas a nivel local en los países donde se aplican, estén mejor calibradas para la evaluación del riesgo de esa condición<sup>11</sup>. Sin embargo, ese informe no tenía como objetivo evaluar el rendimiento y la utilidad de diversas herramientas de evaluación de riesgo disponibles.

Considerando lo expuesto en el presente informe, se optó por no utilizar herramientas específicas y fundamentar las recomendaciones para el uso de estatinas en prevención primaria de eventos cardiovasculares en una evaluación del riesgo pragmática, basado en los factores de riesgo ya reconocidos.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La ECV es mundialmente una de las principales causas de muerte. Se estima que 17,5 millones de personas murieron a causa de enfermedades cardiovasculares en 2005, lo que representa alrededor del 30% del total de muertes en el mundo. De estas muertes, 7,6 millones se debieron a IAM y 5,7 millones a ACV. Alrededor del 80% de estas muertes ocurrieron en los países de renta baja o media y con una frecuencia casi igual entre hombres y mujeres. Si las tendencias actuales persisten, se estima que en 2015, 20 millones de personas morirán a causa de enfermedades cardiovasculares, especialmente infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, permaneciendo éstas como las principales causas de muerte<sup>3</sup>. Las tasas de mortalidad y morbilidad asociadas a enfermedades cardiovasculares varían entre los diferentes grupos económicos, áreas geográficas y etnias<sup>1</sup>.

En Brasil, las enfermedades del aparato circulatorio representaron el 29,3% del total de muertes en 2006 en el Sistema de Informaciones sobre Mortalidad (aproximada-

mente 1 millón), siendo que las enfermedades isquémicas del corazón representaron el 8,78% y las enfermedades cerebrovasculares un 9,36%<sup>12</sup>. Del total de muertes por enfermedades del aparato circulatorio, la cardiopatía isquémica contribuyó con el 29,9% y entre ellos, la IAM representa el 76,6%. Las enfermedades cerebrovasculares, incluyendo accidentes cerebrovasculares, representaron el 31,9% de las muertes por enfermedades del aparato circulatorio. La tasa de mortalidad específica por enfermedades del aparato circulatorio ha permanecido estable teniendo en cuenta los datos correspondientes a los años 1990, 2000 y 2004, siendo respectivamente 159, 153 y 157 por 100.000 habitantes<sup>15</sup>.

Además del impacto sobre la mortalidad, las enfermedades cardiovasculares también se asocian con una morbilidad significativa y puede tener un fuerte impacto negativo en la calidad de vida de los individuos implicados<sup>1</sup>.

En relación con los factores de riesgo modificables de enfermedad coronaria, la dislipemia es uno de los más prevalentes<sup>14</sup>. Un estudio realizado en nueve capitales brasileñas mostraron que el 38% de los hombres y el 42% de las mujeres tienen un colesterol total (CT) por encima de 200 mg / dl. En este estudio, los niveles de CT más altos fueron encontrados en el sexo femenino y en las franjas etáreas más elevadas<sup>7</sup>.

## TECNOLOGÍA

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes, inicialmente extraídas de la cosecha de hongos del género *Penicillium*, y posteriormente del género *Aspergillus*. La primera estatina estudiada en humanos fue lovastatina, aislada del hongo *Aspergillus terreus*, y aprobado por la FDA en 1987. La Pravastatina y simvastatina fueron obtenidas por modificaciones químicas en la molécula de lovastatina, mientras que los demás fármacos son sintéticos<sup>15</sup>.

La primera estatina comercializada en el mercado brasileño fue lovastatina, en 1988, como alternativa a los fibratos en el tratamiento de hipercolesterolemia<sup>16</sup>. El lanzamiento de las otras estatinas en el país ocurrió en el siguiente orden: sinvastatina (1990), pravastatina (1991), fluvastatina (1995), atorvastatina (1998), cerivastatina (1998) y rosuvastatina (2004).

Las estatinas inhiben la síntesis de colesterol a través de la inhibición competitiva de la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que regula la producción de colesterol intracelular en los hepatocitos. Al inhibir la colesterologénesis en el hígado, se produce una estimulación de la síntesis de receptores de LDL en la membrana celular de los hepatocitos. La presencia de más receptores de LDL-C aumenta la captación de las lipoproteínas en la circulación, reduciendo sus niveles plasmáticos. Algunos estudios

sugieren que las estatinas también pueden reducir los niveles de LDL-C mediante la captación de sus precursores (VLDL e IDL) y la reducción de producción hepática de VLDL<sup>15,17</sup>.

Actualmente hay registrados en la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA): sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina. Todos estos fármacos se encuentran en el mercado, estando atorvastatina y rosuvastatina con protección patentaria vigente<sup>18</sup>.

En el año 2001, por iniciativa del fabricante, se suspendió la comercialización de la cerivastatina en el mercado mundial en virtud de una alta frecuencia de casos de rhabdomiólisis (destrucción de la fibra muscular esquelética), y hepatotoxicidad observada en estudios post-comercialización<sup>19</sup>. Se informó de un total de 52 muertes en el mundo, y en uno de los dos casos notificados en Brasil, el paciente recibía una dosis de 0,8 mg / día. Las estatinas se deben administrar por vía oral, una vez al día, preferentemente por la noche para fármacos de vida media corta o en cualquier horario para aquellos con una vida media mayor<sup>7</sup>.

## OPCIONES TERAPÉUTICAS

Datos epidemiológicos y evidencias provenientes de estudios observacionales han demostrado que cambios en la dieta afectan la concentración sanguínea de lípidos y otros factores de riesgo asociados con ECV. La adopción de hábitos alimenticios saludables esta relacionada con la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a ECV. Resultados del ensayo clínico randomizado *Lyon Diet Heart* sugieren que una dieta mediterránea en pacientes de alto riesgo es capaz de reducir el riesgo de eventos adversos relevantes<sup>20</sup>. Resultados semejantes respaldan la asociación positiva existente entre la salud cardiovascular y la práctica de actividad física moderada a intensa<sup>21</sup>.

Los resultados referentes a América Latina del estudio INTERHEART mostró que los hábitos de estilo de vida saludable, tales como el consumo diario de frutas y verduras, la cesación del tabaquismo y la actividad física regular, se asocian con la reducción de eventos cardiovasculares con un *odds ratio* (OR) de 0,25 (IC del 95% ; 0,13 a 0,48). Este resultado indica que el riesgo de IAM en esta región podría reducirse con los cambios de estilo de vida<sup>22</sup>.

La práctica de ejercicio físico aeróbico es una importante medida auxiliar en el control de la dislipemia, ya que promueve la reducción de los niveles de triglicéridos y un aumento de HDL-C. Sin embargo, la actividad física no produce cambios significativos en el LDL-C<sup>7</sup>.

De esta forma, con base en las evidencias científicas disponibles hasta el momento, se considera que, la prevención

primaria de eventos cardiovasculares, una opción terapéutica al uso de las estatinas sería un cambio de estilo de vida, que incluiría:

- Cambios en la dieta

La IV Directriz Brasileña sobre Dislipemia y Prevención de Aterosclerosis<sup>7</sup> sugiere cambios en la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia. El documento cita ejemplos de las fuentes de nutrientes que ayudan a reducir los niveles de colesterol en plasma.

- Práctica de ejercicio físico

La misma Directriz sugiere un entrenamiento con ejercicios aeróbicos realizados de tres a seis veces por semana, con una duración de 30 a 60 minutos por sesión. Como complemento al entrenamiento aeróbico, se sugiere el ejercicio de resistencia muscular localizada.

- Cesación de tabaquismo

De acuerdo con la Directriz, los métodos más eficaces de apoyo para la cesación del tabaquismo son el abordaje cognitivo-conductual y el tratamiento farmacológico (nicotínico y no nicotínico). El abordaje cognitivo – comportamental incluye la motivación, el estímulo y el acompañamiento. La terapia de reposición de nicotina, disponible en formas farmacéuticas de parche transdérmico y goma de mascar, ha demostrado ser eficaz para la cesación del tabaquismo. Los medicamentos no nicotínicos incluyen bupropión, vareniclina, nortriptilina y clonidina.

Es importante destacar que las recomendaciones presentadas anteriormente se basan en datos epidemiológicos y estudios observacionales, ya que actualmente no hay disponible en la literatura ensayos clínicos que avalen los efectos de la dieta, la actividad física, la cesación de tabaquismo o los cambios en el estilo de vida en la ocurrencia de eventos cardiovasculares. Este hecho podría estar asociado a las dificultades relacionadas con el diseño, el financiamiento y la organización de estos estudios, que deben incluir una muestra con tamaño suficiente para obtener resultados robustos<sup>21</sup>.

## EVIDENCIA

### METODOLOGÍA

Las estatinas ya se encuentran en fase de amplia difusión de modo que, en el análisis de la evidencia, se optó por sintetizar la información disponible sobre la eficacia y seguridad en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados y nuestros estudios de costo-efectividad, publicados entre 2007 y 2009.

Como el objetivo del presente boletín es evaluar el uso de estatinas en prevención primaria de eventos cardiovasculares, se definió que la población de interés se compone de

hombres y mujeres mayores de 50 años, sin evidencia clínica de ECV, con dos o más factores de riesgo o con diabetes mellitus y con niveles de LDL-C  $\geq 130$ mg/dl.

La intervención considerada fue cualquier medicamento de la clase de estatinas registrado en ANVISA, en comparación con el placebo, la terapia estándar o ningún tratamiento. Los siguientes resultados fueron considerados clínicamente relevantes para la evaluación de la eficacia: mortalidad general, mortalidad por enfermedad cardiovascular, la incidencia de eventos cardiovasculares (IAM y ACV) y años de vida ajustados por calidad (QALY).

La búsqueda de revisiones sistemáticas fue realizada en la base de datos *Medline*, accediendo vía *PubMed*, utilizando los siguientes términos:

- Términos *Mesh*: *hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors, primary prevention, cardiovascular diseases*.

- Términos libres: *primary, prevention, cardiovascular disease, statin, hydroxymethylglutaryl-coa, reductase, inhibitors, hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors, statins, primary prevention, cardiovascular, disease, cardiovascular diseases*.

También se buscó en la Biblioteca *Cochrane* a través de la Biblioteca Virtual en Salud, utilizando los términos: *dyslipidemia, primary prevention, statin*. La búsqueda de estudios de costo-efectividad se realizaron sobre la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, de la Universidad de York.

La búsqueda en la base de datos *Medline* resultó en 324 artículos. De éstos, mediante el análisis del título y el resumen fueron seleccionadas las dos revisiones sistemáticas más actualizadas<sup>23,24</sup>.

### EFICACIA

En este boletín fueron considerados los resultados: (i) reducción de la mortalidad por todas las causas y por enfermedades cardiovasculares y (ii) reducción de la incidencia de IAM y ACV, por ser considerados los más importantes del punto de vista clínico. Por lo tanto, el análisis de la eficacia/efectividad de las estatinas en prevención primaria se basa en estos resultados. No fueron consideradas revisiones que utilizan resultados sustitutos, tal como la reducción de los niveles sanguíneos de lípidos.

Las evidencias serán presentadas individualmente para cada revisión seleccionada, siguiendo un orden cronológico de publicación.

#### *Mills et al (2008)*<sup>23</sup>

En la revisión sistemática de Mills y colaboradores, publicado en noviembre de 2008, fueron incluidos 20 ensayos

randomizados, totalizando 65.261 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: estudios con una duración mínima de 12 meses, mayoría de la población (> 50%) sin antecedentes de enfermedad coronaria y cuyo principal criterio de valoración fue la mortalidad general. La población fue clasificada como de bajo riesgo cuando no presentan enfermedad aterosclerótica con obstrucción arterial importante o menos de tres factores de riesgo de ECV. Fueron excluidos estudios con pacientes diabéticos de alto riesgo, que se caracterizan por presentar un riesgo >20% de eventos cardiovasculares en un período de 10 años. Todos los resultados clínicos se describen en el Cuadro 01, que también sigue los resultados obtenidos en los meta-análisis.

De esos 20 estudios seleccionados, cuatro evalúan atorvastatina (n = 15.907), tres, fluvastatina (n = 3463), once, pravastatina (n = 38.367) y dos, lovastatina (n = 7524), todos comparados con placebo. No hubo estudios que evalúen la rosuvastatina y sinvastatina que cumplen los criterios de inclusión adoptados en la revisión. La media de los estudios de seguimiento fue de 4,3 años y una edad media de 59,9 años.

**Cuadro 01 – Variables clínicas y resultados – Mills et al.**

Variable Clínica	Nº de estudios	Población	Riesgo Relativo (IC 95%)
Mortalidad general	19	63.899	0,93 (0,87-0,99)
Muerte por ECV	17	59.469	0,89 (0,81-0,98)
Muerte por ECV en población de bajo riesgo	7	23.284	0,66 (0,50-0,87)
Mortalidad por IAM	9	17.783	0,46 (0,26-0,79)
Mortalidad por AVC	11	31.035	1,05 (0,79-1,39)
Mortalidad no cardiovascular	18	63.333	0,98 (0,90-1,07)
DCV	17	53.371	0,85 (0,77-0,95)
IAM	17	52.976	0,77 (0,63-0,95)
AVC	18	57.430	0,88 (0,78-1,00)
Revascularización	13	37.439	0,84 (0,66-1,08)
Angina	11	38.598	1,01 (0,67-1,52)

Los resultados de esta revisión demostraron que la mortalidad general, por IAM, por ECV, tanto en la población de bajo riesgo, como en otras, y la morbilidad asociada a enfermedades cardiovasculares e infarto de miocardio, el uso de las estatinas para la prevención primaria llevó a una reducción significativa del riesgo.

Los resultados del meta-análisis para la incidencia de las enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares han demostrado una heterogeneidad elevada entre los estudios. El factor principal que contribuye a esta heterogeneidad fue la diferencia en la forma de asignación entre los estudios. Aquellos que reportaron una asignación oculta de pacientes no mostraron un efecto

protector para los resultados considerados. Los resultados en razón de oportunidad fueron, respectivamente, 1,09 (IC 95% 1,01-1,20), 1,16 (IC 95%: 1,01 a 1,35) y 1,26 (IC 95%: 1,05 - 1,49). Con respecto a los resultados relacionados con la seguridad, la revisión no encontró asociación entre el uso de estatinas y la incidencia de cáncer y rabiomiólisis, cuyos valores de riesgo relativo fueron, respectivamente, 1,02 (IC 95%: 0,94 a 1,11) y 0,97 (IC 95%: 0,25 a 3,83). De los nueve estudios incluidos en el meta-análisis que evaluaron la incidencia de rabiomiólisis, sólo cuatro tuvieron eventos.

### *Brugts et al (2009)<sup>24</sup>*

La revisión sistemática producida por Brugts y colaboradores, publicada en junio de 2009, seleccionó 10 ensayos clínicos randomizados, con al menos 12 meses de duración, totalizando 70.388 pacientes sin enfermedad cardiovascular presentes en por lo menos el 80% de esa población. El resultado clínico principal fue evaluar la mortalidad general. Los resultados estudiados y los resultados obtenidos en los meta-análisis se presentan en el Cuadro 02.

El perfil de los pacientes estudiados fue: edad media 63 años (55-73), 34% mujeres, 23% de diabéticos y el LDL-C medio inicial de 140 mg / dl.

De los estudios incluidos, cuatro evaluaron el uso de pravastatina, tres, atorvastatina, mientras que la lovastatina, sinvastatina (En los pacientes con diabetes mellitus) y rosuvastatina se evaluaron en cada estudio, versus placebo o dieta.

Los resultados de esa revisión indicaron que para la mortalidad general y para la morbilidad asociada a enfermedades cardiovasculares, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, el uso de estatinas en prevención primaria de ECV causó una reducción significativa en el riesgo. Los estudios incluidos en la revisión no mostraron una asociación entre la incidencia de cáncer y el uso de las estatinas (OR 0,97, IC 95%: 0,89 a 1,05).

Con los resultados de los grupos de tratamiento y control disponibles en este meta-análisis, se pudo calcular el NNT (Número necesario a tratar) para los siguientes resultados: la mortalidad general (176), IAM (89), y los accidentes cerebrovasculares (250).

Al realizar un análisis de subgrupos, se produjo un mayor efecto terapéutico con respecto a la enfermedad cardiovascular y los resultados del accidente cerebrovascular en pacientes menores de 65 años de edad. Los valores de razón de oportunidad (IC 95%) asociados con esos resultados fueron, respectivamente, 0,62 (0,42 a 0,87) y 0,62 (desde 0,42 hasta 0,89), en comparación a 0,86 (0,67 a 1,09) y 0,79 (0,53 a 1,18) observada en el subgrupo con más de 65 años.

## SEGURIDAD

En cuanto a los eventos adversos, estos son raros durante el tratamiento. Los más graves, como la hepatitis, miositis y rhabdomiólisis son más raros todavía. Sin embargo, con el objetivo de identificar posibles eventos adversos, es recomendada la dosificación de los niveles basales de creatinfosfo quinasa (CK) y transaminasas (especialmente ALT) y la repetición de la primera reevaluación, o a cada escalonamiento de dosis<sup>7</sup>.

Entre los eventos adversos que afectan a los músculos esqueléticos relacionados con el uso de estatinas, el más grave es la rhabdomiólisis. Este es un evento raro, con una incidencia de muertes de 0,15 por cada 1 millón de prescripciones, en comparación a la frecuencia de 1 a 5% de miopatía, otro EA de menor gravedad asociada a la musculatura esquelética<sup>25</sup>.

En las revisiones analizadas, las tasas de eventos adversos específicos graves, como el cáncer y rhabdomiólisis fue similar entre el grupo que recibió estatinas y el grupo control.

La seguridad de las estatinas ha sido objeto de un artículo publicado recientemente que hizo una revisión de la literatura sobre la ocurrencia de eventos adversos (EA) musculares y no musculares<sup>26</sup>. La hipótesis de ocurrencia de eventos adversos no musculares se basa en la observación de que el uso de estatinas se asoció con el daño mitocondrial, causado por la reducción de la coenzima Q10. El estudio apunta que

otros EA asociados con el uso de estatinas, no relacionado a la musculatura esquelética fueron observados en ensayos clínicos randomizados, tales como deterioro cognitivo, neuropatía, disfunción hepática y pancreática y disfunción sexual.

**Cuadro 02 – Variables clínicas y resultados – Brughts et al.**

Variable Clínica	Nº de estudios	Población	Cociente de probabilidad (IC 95%)
Mortalidad general	9	67.476	0,88 (0,81-0,96)
Mortalidad por DCV	7	*	0,88 (0,73-1,05)
DCV	8	47.769	0,70 (0,61-0,81)
IAM	8	*	0,56 (0,41-0,76)
AVC	9	67.476	0,81 (0,71-0,93)
Revascularización	8	*	0,67 (0,59-0,76)

\*No fue posible calcular el tamaño de esa población en base a los datos presentados por el estudio.

## INFORMACIÓN ECONÓMICA

### ESTUDIOS DE COSTO-EFECTIVIDAD

El servicio de salud del Reino Unido realizó en el año 2007, una revisión sistemática de estudios de costo-efectividad de las estatinas en la prevención de eventos coronarios<sup>2</sup>. Se incluyeron cinco estudios realizados en el Reino Unido, cuyos resultados se resumen a continuación:

**Cuadro 03 – Resumen de los resultados de los estudios de costo-efectividad del Reino Unido utilizado en la revisión.**

Estudio	Modelo	Ensayo clínico en el cual fue basado el estudio	Descripción	Costo/Año de Vida Ganado (costo en 2004)
Caro, 1997	Markov	Prevención primaria en hombres (WOSCOPS)	Riesgo de Enfermedad Coronaria: 1,5% Medicamento: Pravastatina Edad media: 55 años Taza de descuento: 6% Horizonte: 5 años	£ 23.747 (US\$ 45.232)
Glick, 1992	Árbol de decisión	Prevención primaria (Lipid Research Clinics Primary Prevention Trial)	1) Alto riesgo 2) Bajo riesgo Medicamento: Sinvastatina Edad media: 50 años Taza de descuento: 5% Horizonte: 25 años	1) £ 12.745 (US\$ 24.276) 2) £ 30.402 (US\$ 57.909)
Ebrahi, 1999	Tabla de Vida	Prevención primaria / secundaria	Riesgo de muerte por Enfermedad Coronaria: 6 - 0,5% Medicamentos: composición de 23 ensayos clínicos Taza de descuento: 6% Horizonte: tiempo de vida	6 - 0,5% £ 5.291 (US\$ 10.078) - 14.610 (US\$ 27.829)

Sigue >>

Estudio	Modelo	Ensayo clínico en el cual fue basado el estudio	Descripción	Costo/Año de Vida Ganado (costo en 2004)
Pickin, 1999	Tabla de Vida	Prevención primaria (WOSCOPS), secundaria (4S)	Riesgo de Enfermedad Coronariana: 4,5 - 1,5% Medicamentos: 1) Pravastatina (prevención primaria) 2) Sinvastatina (prevención secundaria) Edad media: 55 años (primaria, hombres), 58 años (secundaria, 80% hombres) Taza de descuento: 6% Horizonte: tiempo de vida	4,5 - 1,5% 1) £ 8.154 (US\$ 15.531) – 20.053 (US\$ 38.196) 2) £ 5.619 (US\$ 10.703) – 13.773 (US\$ 26.234)
Phoroo, 1996	Tabla de Vida	Prevención primaria (WOSCOPS), secundaria (4S)	Sin historia de Enfermedad Coronariana (prevención primaria), Enfermedad Coronariana pre-existente (prevención secundaria) Edad media: 55 años (primaria, hombres), 58 años (secundaria, 80% hombres) Taza de descuento: 5% Seguimiento: 10 años	1) £ 180.554 (US\$ 343.912) 2) £ 42.483 (US\$ 80.920)

La revisión también evaluó los estudios realizados en otros países. Fueron seleccionados seis, siendo dos de prevención primaria, tres de prevención secundaria y uno de ambas. Los modelos de prevención primaria se basan en los ensayos WOSCOPS y los estudios de prevención secundaria se basan en los estudios LIPID, 4S y CARE. Los estudios de costo-efectividad se basan en los costos en Australia (dos), Canadá, Suecia, Holanda y EE.UU. (uno en cada país).

Solamente un estudio sueco informó que el resultado en años de vida ajustados por calidad (QALY – *del inglés Quality Adjusted Life Years*), con límites de disposición a pagar de \$ 40.000 a 100.000, que varían en relación al sexo, edad y riesgo. Por ejemplo, teniendo en cuenta el límite de \$ 40.000/QALY (equivalente a £21.000), se consideró costo-efectivo el tratamiento en hombres de 35 años

con riesgo de 3,34% o más de los que tienen enfermedad arterial coronaria en 5 años.

Sobre estudios de otros países, en la prevención primaria, el costo por año de vida ganado (AVG) con el uso de pravastatina fue entre \$32.000 a 51.000, mientras que en la prevención secundaria, el resultado con el uso de pravastatina fue de \$10.000 a 13.000 por año de vida ganado. Las estimaciones para la simvastatina se basan todos en el estudio 4S (prevención secundaria) y osciló entre \$5.000 a 10.000/AVG.

Los investigadores que realizaron la revisión para el servicio de salud británico, hicieron un estudio de costo-efectividad de los datos disponibles. Los resultados encontrados por ellos se muestran en el siguiente Cuadro:

**Cuadro 04 - Resumen de los resultados del estudio ScHARR<sup>2</sup> (costo por QALY)**

Prevención Secundaria Enfermedad Coronaria		Prevención Primaria Enfermedad Coronaria		
Hombres	Mujeres	Nivel de Riesgo (Framingham)	Hombres	Mujeres
£ 10.000 – 16.000 (US\$ 19.048 – 30.476)	£ 10.000 – 14.000 (US\$ 19.048 – 26.667)	Riesgo Anual de 0,5% de DC	£ 21.000 – 105.000 (US\$ 40.000 – 200.000)	£ 31.000 – 111.000 (US\$ 59.048 – 211.429)
		Riesgo Anual de 3% de DC	£ 10.000 – 37.000 (US\$ 19.048 – 70.476)	£ 14.000 – 47.000 (US\$ 26.667 – 89.524)

Sigue >>

Prevenção Secundaria Enfermedad Cardiovascular		Prevenção Primaria Enfermedad Cardiovascular		
Hombres	Mujeres	Nivel de Riesgo	Hombres	Mujeres
£ 9.000 – 13.000 (US\$ 17.143 – 24.762)	£ 8.000 – 12.000 (US\$ 15.238 – 22.857)	Riesgo Anual de 0,5% de DC	£ 11.000 – 50.000 (US\$ 20.952 – 95.238)	£ 12.000 – 46.000 (US\$ 22.857 – 87.619)
		Riesgo Anual de 3% de DC	£ 5.000 – 17.000 (US\$ 9.524 – 32.381)	£ 5.000 – 14.000 (US\$ 9.524 – 26.667)

<sup>a</sup> Los autores de este estudio son de *School of Health and Related Research (SchHARR), University of Sheffield, Reino Unido.*

El estudio SchHARR señaló, como la mayoría de los estudios, que la prevención primaria en relación al costo-efectividad Incremental es desfavorable en relación a la secundaria. Teniendo en cuenta el límite de costo-efectividad de £ 20.000/QALY, el uso de estatinas en pacientes en prevención primaria de bajo riesgo (0,5%) para la enfermedad coronaria no se consideró costo-efectivo.

Sólo se identificó un estudio publicado en la evaluación económica de las estatinas en Brasil. Se trata de un estudio de costo-efectividad de la rosuvastatina y atorvastatina para reducir la LDL-C y los eventos cardiovasculares en la perspectiva del Sistema Único de Salud (SUS)<sup>27</sup>. El estudio comparó sólo la dosis de 10 mg de ambos fármacos y concluyó que el tratamiento con rosuvastatina es una estrategia

favorable en comparación con atorvastatina, en tanto sería más efectivo y tendría un costo menor que esta.

Dos estudios están en curso, financiados por el Departamento Ciencia y Tecnología (DECIT) del Ministerio de Salud, la evaluación económica de las estatinas y fibratos en el tratamiento de la dislipemia.

### COSTO DEL TRATAMIENTO

Para la comparación del costo del tratamiento mensual de las seis estatinas presentes en el mercado brasileño, fueron utilizados los precios de fábrica (18% ICMS) autorizados por la Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos (CMED) para todas las presentaciones en comercialización.

**Cuadro 05 – Costo de Tratamiento con estatinas**

Medicamentos	Costo de Tratamiento Mensual (R\$)									
	5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		80 mg	
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
Lovastatina			22,50	22,50	34,19	39,67	62,22	62,22		
Pravastatina			24,61	44,25	36,37	58,77	70,26	111,96		
Sinvastatina	19,91	26,02	32,38	89,20	40,24	89,20	46,76	88,95	51,30	88,95
Fluvastatina					45,81	56,08	58,11	68,42	81,60	88,32
Atorvastatina			82,56	92,58	134,91	151,23	155,67	155,67	155,67	155,67
Rosuvastatina			81,68	87,66	143,04	143,09	155,67	155,67		

Fuente: SAMMED/ANVISA

Las estimaciones presentadas en el Cuadro 5 muestran una gran variación en el costo del tratamiento, dependiendo de la posología y el medicamento considerado. La simvastatina es una estatina que tiene el mayor número de presentaciones disponibles en el mercado.

En la actualidad, las estatinas que están en el Componente de Medicamentos de Dispensación Excepcional del Ministerio de Salud son: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina.

Los datos más recientes disponibles sobre el gasto en el sector público de estatinas muestran que entre julio de 2008 y junio de 2009 se gastaron cerca de R\$ 92 millones, siendo que de este valor, el 96% se gasta solamente en atorvastatina<sup>28</sup>. Si comparamos la participación en la cantidad adquirida, la atorvastatina también ha aumentado, aproximadamente el 52%, seguido de simvastatina, con 46%, que consume apenas el 3% de los recursos públicos con esa clase de medicamentos.

**Cuadro 06 - Gasto de SUS en Estatinas entre Julio/2008 e Junio/2009**

Medicamento	Cantidad (n° de comprimidos)	Valor	Participación	Participación (Valor)
ATORVASTATINA 10 MG*	15.701.862	R\$ 24.281.002,86	20,85%	26,32%
ATORVASTATINA 20 MG*	23.635.124	R\$ 64.448.650,20	31,39%	69,86%
FLUVASTATINA 20 MG*	3.739	R\$ 4.117,19	0,00%	0,00%
FLUVASTATINA 40 MG*	32.172	R\$ 43.902,99	0,04%	0,05%
LOVASTATINA 10 MG	2.820	R\$ 451,20	0,00%	0,00%
LOVASTATINA 20 MG	114.821	R\$ 12.630,31	0,15%	0,01%
LOVASTATINA 40 MG	33.807	R\$ 30.426,30	0,04%	0,03%
PRAVASTATINA 10 MG	123.662	R\$ 29.678,88	0,16%	0,03%
PRAVASTATINA 20MG	829.417	R\$ 306.884,29	1,10%	0,33%
PRAVASTATINA 40 MG	250.181	R\$ 172.624,89	0,33%	0,19%
SINVASTATINA 5 MG	8.652	R\$ 1.211,28	0,01%	0,00%
SINVASTATINA 10 MG	11.271.344	R\$ 788.994,08	14,97%	0,86%
SINVASTATINA 20 MG	18.368.270	R\$ 1.285.778,90	24,39%	1,39%
SINVASTATINA 40 MG	4.770.999	R\$ 763.359,84	6,34%	0,83%
SINVASTATINA 80 MG	154.084	R\$ 78.582,84	0,20%	0,09%
Total	75.300.954	R\$ 92.248.296,05	100,00%	100,00%

Fuente: DATASUS/Ministerio de Salud

\*Atorvastatina y fluvastatina están sometidas al Coeficiente de Adecuación de Precio (CAP), que es un descuento mínimo obligatorio de 24,92% sobre el Precio Fábrica para ventas al sector público<sup>9</sup>.

Es importante destacar que, a pesar que todas las estatinas disponibles en Brasil tienen la misma indicación terapéutica, la adquisición pública está prácticamente dividida entre atorvastatina y simvastatina en relación a la cantidad. Además, casi todos los recursos de gasto son destinados a la compra de atorvastatina, que junto con rosuvastatina, son las estatinas más caras disponibles en el país.

Asumiendo que cada comprimido consumido es destinado a un paciente y que el tratamiento es continuo, se estima que el SUS trate a 206.304 pacientes. Por lo tanto, si el gasto dirigido actualmente a la compra de atorvastatina se direccionara para la compra de otras estatinas con menores costos unitarios, como la simvastatina, el acceso se ampliaría a aproximadamente 3 millones de pacientes adicionales.

## DISCUSIÓN Y CONSIDERACIONES FINALES

Actualmente, se observa una demanda creciente para el uso de estatinas en prevención primaria de ECV, evidenciado por el creciente espacio ocupado por el tema en las últimas guías de práctica clínica y estudios de evaluación económica. Tal hecho pasó a ser observado especialmente después de la divulgación de evidencias robustas de la eficacia-efectividad derivados de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos randomizados que evalúan a gran escala el papel de esta clase de fármacos en la prevención secundaria y primaria de ECV<sup>1</sup>.

Las evidencias analizadas indican que las estatinas reducen con eficacia las concentraciones plasmáticas de LDL-C, el

riesgo de eventos cardiovasculares y la ocurrencia de muerte. Cabe señalar que los mayores beneficios en términos absolutos (es decir, menor NNT) se observan en personas con alto riesgo y que los estudios no suelen incluir a personas con bajo riesgo de ECV. Por otro lado, debemos destacar la importancia de las intervenciones no medicamentosas, representada por los cambios en el estilo de vida, tales como la adopción de una dieta saludable, actividad física regular y abandono del tabaquismo, cuya relación con la ocurrencia de ECV fue respaldada por sólidos estudios epidemiológicos. Tales intervenciones siempre deben ser estimuladas, incluso si es necesario para iniciar la terapia con medicamentos para la prevención primaria de ECV. A pesar de que no existen ensayos clínicos a gran escala que evalúen los efectos de una dieta de bajo coste y adaptada a la realidad y la cultura brasileña, estudios observacionales internacionales multicéntricos, que incluyeron un gran número de pacientes brasileños, han mostrado una asociación entre el estilo de vida saludable y la reducción del riesgo ECV<sup>21,22</sup>.

Algunos investigadores creen que la evaluación de la eficacia de las intervenciones en pacientes con diabetes mellitus (DM) deben estar separados de los del grupo de pacientes de prevención primaria, respaldados en la suposición de que estos individuos presentan un riesgo equivalente a los que sufrieron un acontecimiento cardiovascular, que corresponde a la prevención secundaria. Como ejemplo de esta corriente de pensamiento, se observó que los individuos con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 fueron excluidos del algoritmo para la prevención primaria de ECV en la directriz de la *Royal College of General Practitioners*<sup>21</sup>. A pesar de este criterio,

ambas revisiones incluidas en el análisis de las pruebas de este Boletín consideran el tratamiento de pacientes diabéticos jóvenes y de bajo riesgo para la prevención primaria. Se consideró que existe un espectro continuo del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos, donde los pacientes más jóvenes y de bajo riesgo no tienen el mismo riesgo que los más ancianos<sup>30</sup>.

Es importante que la indicación de estatinas en prevención primaria de ECV esté respaldada de una cuidadosa evaluación de factores de riesgo que presenta el paciente, principalmente por su perfil de riesgo cardiovascular. Esta evaluación busca garantizar la racionalidad de la indicación de los medicamentos de esta clase y poder ser realizada por una predicción de resultados clínicos u otros enfoques pragmáticos que evalúen los factores de riesgo individual y que se basen en las evidencias científicas disponibles. El estudio INTERHEART reveló que algunos factores de riesgo modificables asociados a la ocurrencia de IAM, entre los cuales se destaca: la dislipemia, el tabaquismo, la diabetes, la hipertensión y la obesidad abdominal<sup>4</sup>. Por lo tanto, para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular, un enfoque más pragmático podría suponer, por ejemplo, la indicación de tratamiento con estatinas para las personas mayores de 50 años, LDL-C alterado y dos o más factores de riesgo. Las personas con diabetes mayores de 50 años también serían considerados candidatos a recibir el tratamiento farmacológico. Esto es, en general, el perfil de los pacientes incluidos en los grandes ensayos clínicos randomizados de prevención primaria. En contraste, el uso de las estatinas como terapia de primera línea en pacientes jóvenes, especialmente mujeres y sin factores de riesgo no parece estar justificado sobre la base de la evidencia disponible.

Más allá de este enfoque pragmático la evaluación de riesgo puede ser realizada con escalas de predicción clínica validada, tales como el score de Framingham. Sin embargo, esta herramienta tiene algunas limitaciones. A medida que la población original del estudio consistía en hombres y mujeres norteamericanos, su aplicabilidad en los distintos grupos étnicos o grupos con bajo nivel socioeconómico es cuestionada, debido a la falta de representación en la población evaluada en el estudio. De esta manera, la predicción del riesgo medio sin ajuste, puede inducir al tratamiento inadecuado de estos individuos, que pueden presentar un riesgo distinto al referido con la herramienta. Además de eso, se observa aún falta de precisión cuando variables tales como edad, presión arterial y niveles de colesterol se encuentran en sus valores extremos<sup>2</sup>. No existe una validación robusta y definitiva de esta escala en la población brasileña. Este hecho puede corroborar las observaciones disponibles que sugieren que la incidencia de accidente cerebrovascular en Brasil supera a las enfermedad isquémica del corazón, al contrario de lo que ocurre en los EE.UU. Considerando las limitaciones presentadas, es importante realizar estudios que

validen, para la población brasileña, cuál es la mejor herramienta de evaluación de los riesgos de cardiopatía coronaria y enfermedad cardiovascular.

En cuanto a la utilización de nuevos parámetros clínicos para la estratificación del riesgo de ECV, se destaca el uso de la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-US) como marcador de riesgo aumentado de ECV y su utilización como parámetro aislado para la indicación de estatinas en individuos con niveles de LDL-C dentro de los límites normales. El estudio JUPITER evaluó la eficacia de la rosuvastatina en una población de hombres y mujeres aparentemente sanos con el LDL-C inferiores a 130 mg / dl y con niveles de proteína C-reativa ultrasensible mayores o iguales a 2 mg/L<sup>31</sup>. A pesar de ser un marcador de actividad inflamatoria, es preciso discutir la racionalidad de la utilización de este parámetro en la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular y la consiguiente definición de una estrategia de tratamiento a ser adoptada. Además de eso, es preciso evaluar si consideramos una población como la incluida en el estudio JUPITER, o pacientes que no presentan otros factores de riesgo para ECV. De esta forma, para identificar aquellos que poseen niveles alterados de PCR-US (proteína C reactiva ultra sensible), sería preciso realizar un examen en una porción considerable de la población, lo que requiere un análisis económico independiente y adecuadamente delineado evaluando este abordaje en la población brasileña.

Incluso después de la identificación de individuos con riesgo aumentado, permanecen cuestiones importantes como la aceptación y la adhesión al tratamiento a largo plazo para una condición que es asintomática<sup>32</sup>. La adherencia al tratamiento es baja, incluso entre aquellos que ya tuvieron un evento cardiovascular (prevención secundaria) y se sabe que el incumplimiento se relaciona con peores resultados. Por lo tanto, esta cuestión se vuelve aún más difícil en el contexto de la prevención primaria, como para convencer a las personas que son asintomáticas a que se adhieran a los cambios de estilo de vida y tratamientos farmacológicos de larga duración, debemos proporcionar información de alta calidad y adoptar estrategias de comunicación<sup>21</sup>.

Los medicamentos que contienen estatinas tienen un excelente perfil de seguridad en comparación con otras intervenciones farmacológicas para la prevención cardiovascular, tal como aspirina<sup>33,34</sup>. Sin embargo, es fundamental que los profesionales de la salud reporten los eventos adversos (EA) que pueden ser potencialmente asociados con las drogas de esta clase. Por otra parte, respecto a la seguridad del uso prolongado de estatinas, Brugts y colaboradores sugieren que la incidencia de cáncer en una población que hace uso de estatinas debería ser evaluada en estudios posteriores, ya que el tiempo de seguimiento de los estudios disponibles (en promedio 4,1 años) no sería suficiente para descartar totalmente esta asociación<sup>24</sup>.

Una serie de análisis económicos de calidad metodológica variable fue conducida hasta el momento, en diferentes países y sobre diferentes perspectivas. En general, estos estudios informan que el costo-efectividad de las estatinas es más relevante en la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular, siendo dominante en muchos escenarios. Análisis económicos independientes, teniendo como foco la población brasileña y como base revisiones sistemáticas reuniendo la totalidad de evidencia disponible, están en marcha y brevemente deben estar disponibles para fundamentar esta recomendación en nuestro país.

Por lo tanto, el uso de estatinas en prevención primaria se muestra como una intervención eficaz para reducir la incidencia de eventos cardiovasculares clínicamente significativos como IAM y accidente cerebrovascular, así como en la reducción de la mortalidad por todas las causas y por ECV. Con todo, algunas cuestiones merecen una discusión posterior, tales como la estratificación del riesgo cardiovascular en los individuos y la definición de la población que más se beneficiaría de esa intervención. Todavía hay una necesidad de estudios con seguimiento más prolongado, para que se pueda observar la incidencia de algunos eventos adversos, cuya ocurrencia esta probablemente asociada a un mayor tiempo de exposición a los fármacos de esa clase.

## REFERENCIAS

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94. 2006. Disponível em: [www.nice.org.uk/TA094](http://www.nice.org.uk/TA094). Acesso em: 26/06/09.
2. Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technology Assessment* 2007;11(14).
3. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases. Fact sheet N°317. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>. Acesso em: 05/08/2009.
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; Set 11-17;364(9438):937-52.
5. Biblioteca Virtual en Salud. DeCS – Descriptores en Ciencias de la Salud. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em 05/08/2009.
6. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001;volume 77, (suplemento III). Disponível em: <http://www.icb.ufmg.br/biq/biq609/diretrizBR.pdf>. Acesso em: 05/08/2009.
7. Sposito AC. et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol* 2007;vol.88, suppl.1, pp. 2-19.
8. 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.
9. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007; 335:136.
10. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, for the SIGN Group on Risk Estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007; 93:172–176.
11. D’Agostino RB et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study. *Circulation* published online 2008; Jan 22. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org>. Acesso em: 10/08/09.
12. DATASUS. Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM: Ministério da Saúde. 2009. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtuf.def>. Acesso em: 07/08/2009.
13. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações / Rede Interagencial de Informação para a Saúde - Ripsa 2008; 2. ed. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde.
14. Moride Y, Hegele RA, Langer A, McPherson R, Miller DB, Rinfret S. Clinical and public health assessment of benefits and risks of statins in primary prevention of coronary events: Resolved and unresolved issues. *Can J Cardiol*. 2008; 24(4):293-300.
15. Mahley RW, Bersot TP. Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds). *Goodman and Gilman’s. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10ª Ed. Ed. McGraw-Hill; 2001.

16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Medicamentos Excepcionais. Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. 2002. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/index.htm>. Acesso em 28/08/2009.
17. Magalhães LBNC. Drogas para Uso em Dislipidemias. In: Silva P. Farmacologia. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2002.p 689-90.
18. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI). Consulta à Base de Patentes. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br/>. Acesso em 10/08/2009.
19. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alertas Federais de Farmacovigilância. Alerta SNVS/Anvisa/Ufarm nº 8, de 9 de agosto de 2001. Suspensão temporária da comercialização do Lipobay® (cerivastatina). Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2001/federal\\_8.htm#](http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2001/federal_8.htm#). Acesso em 31/08/2009.
20. Kris-Etherton et al. Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-Style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001; 103:1823.
21. Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J, Camosso-Stefinovic J, Rule C, Browne N, Ritchie G, Stokes T, Mannan R, Bath P, Brindle P, Gill P, Gujral R, Hogg M, Marshall T, Minhas R, Pavitt L, Reckless J, Rutherford A, Thorogood M, Wood D. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. 2008.
22. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007; Mar 6;115(9):1067-74.
23. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008; Nov 25;52(22):1769-81.
24. Brughts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; Jun 30;338:b2376.
25. Magalhães MEC. Mecanismos de rabdomiólise com as estatinas. *Arq. Bras. Cardiol* 2005;vol.85, suppl.5, pp. 42-44.
26. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008; 8(6):373-418.
27. Araujo DV, Bahia L, Souza CPR, Pavão ALB. Cost-effectiveness and budget impact analysis of rosuvastatin and atorvastatin for LDL-cholesterol and cardiovascular events lowering within the SUS scenario. *Int J Atheroscler* 2007; 2 (3): 189-194.
28. BRASIL. Ministério da Saúde. Produção Ambulatorial do SUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sia/cnv/qauf.def>. Acesso em: 10/08/2009.
29. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Comunicado nº 12, de 20 de outubro de 2008. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/12\\_08\\_anexo.pdf](http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmed/legis/comunicados/12_08_anexo.pdf). Acesso em: 10/08/2009.
30. Booth, GL et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368:29-36 apud Mills et al.
31. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20; 359(21):2195-207.
32. Wierzbicki AS, Reynolds TM. Vascular risk screening: possible or too much, too soon? *Int J Clin Pract* 2009; Jul; 63(7):989-96.
33. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; Nov 11; 321(7270):1183-7.
34. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; Apr 2;289(13):1681-90. Review.

## EXPEDIENTE

### Redacción

Ana Cristina Marques Martins  
Diogo Penha Soares  
Maria Clara Schmidt Lyra  
Misani Akiko Kanamota Ronchini  
Otávio Berwanger  
Suzana Yumi Fujimoto  
Vania Cristina Canuto Santos

### Colaboradores

Cíntia Maria Gava  
Marcia Oliveira Fernandes

### Núcleo Editorial

Alexandre Lemgruber Portugal  
d'Oliveira  
Clarice Alegre Petramale  
Isabela Soares Santos  
Flávia Tavares Silva Elias

### Consejo Consultivo

Afrânio Lineu Kritsky  
Andres Pichon-Riviere  
Carlos José Coelho de Andrade  
Cid Manso de Mello Vianna  
Cláudia Garcia Serpa Osório  
Giácomo Balbinotto Neto  
Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Lenita Wannmacher  
Luis Guilherme Costa Lyra  
Margareth Crisóstomo Portela  
Marisa Santos  
Otávio Berwanger  
Ronir Raggio Luiz  
Rosimary Terezinha de Almeida  
Sebastião Loureiro  
Suzana Alves  
Thais Queluz

### Revisión y Traducción

Ana Perez

### Dirección

SEPN Quadra 515, Bloco B  
Ed. Ômega Brasília-DF CEP 70770-502  
Teléfono: (61) 3448-1468  
E-mail: brats@anvisa.gov.br  
www.anvisa.gov.br  
www.ans.gov.br  
www.saude.gov.br/sctie

### Apoyo

Organización Panamericana de la Salud OPS  
Subcomisión de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias de MERCOSUR

Encamine sugerencias de temas, críticas y preguntas sobre BRATS para el e-mail: [brats@anvisa.gov.br](mailto:brats@anvisa.gov.br)



**ANVISA**  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da  
Saúde

