

# Estatinas: eficacia, seguridad e indicaciones

Maiques Galán A<sup>1</sup>  
Franch Taix M<sup>2</sup>  
Fluixá Carrascosa C<sup>3</sup>

## RESUMEN

■ Las estatinas han demostrado que son útiles en la prevención de la enfermedad cardiovascular: infarto de miocardio, ictus, mortalidad cardiovascular y total. Los beneficios del tratamiento se manifiestan sobre todo en pacientes que han padecido una enfermedad cardiovascular o con un riesgo cardiovascular alto.

La dosis mínimas eficaces de las estatinas en la prevención de la enfermedad cardiovascular son: atorvastatina 10 mg/día, simvastatina 20-40 mg/día, lovastatina 20-40 mg/día y pravastatina 40 mg/día. Estas dosis consiguen un 20% de reducción del cLDL (colesterol de las lipoproteínas de baja densidad) en los ensayos clínicos.

La hepatotoxicidad y miotoxicidad son los efectos secundarios más importantes de las estatinas. La elevación de las transaminasas y la aparición de síntomas musculares son la forma de detectarlos.

Las estatinas están indicadas para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular o en un paciente con riesgo cardiovascular alto cuando el cLDL sea superior a 115 mg/dl.

**PALABRAS CLAVE:** Estatinas. Revisión. Indicaciones. Efectos secundarios.

## ABSTRACT

■ The statins have demonstrated that they are useful in the prevention of the cardiovascular illness: myocardial infarction, stroke, cardiovascular and total mortality. The benefits of the treatment are manifested mainly in patients that have suffered a cardiovascular illness or with a high cardiovascular risk.

The effective minimum dose daily of the statins in the prevention of the cardiovascular illness is: atorvastatin 10 mg, simvastatin 20-40 mg, lovastatin 20-40 mg and pravastatin 40 mg. These doses get 20% of reduction of the cLDL (cholesterol of the lipoproteins of low density) in the randomised clinical trials.

The hepatic and muscular effects are the most important adverse events. The elevation of the AST or ALT and the appearance of muscular symptoms are the form of detecting them.

The treatment with statins is suitable for patients with cardiovascular illness or with high cardiovascular risk when the cLDL is superior to 115 mg/dl.

**KEY WORDS:** Statins. Review. Indications. Adverse reactions.

*Inf Ter Sist Nac Salud 2004; 28: 89-100*

## INTRODUCCIÓN

Las estatinas o inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa han demostrado que son útiles en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Son los fármacos de elección para el tratamiento de la dislipemia y la reducción del cLDL es el efecto fundamental que ejercen sobre el perfil lipídico. La lovastatina (1987) fue el primer fármaco comercializado y la atorvastatina (1996) el último; otras estatinas disponibles actualmente son la pravastatina, simvastatina y fluvastatina. La cerivastatina se retiró del mercado por su miotoxicidad en el año 2001(1).

Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes más prescritos en España con una tendencia a incrementar su consumo. La utilización de los otros fármacos hipolipemiantes, fibratos, resinas de intercambio iónico o el ácido nicotínico y derivados, tiende a mantenerse o disminuir. En el año 2000 se estimaba que un 2,89% de la

población española consumía fármacos hipolipemiantes y un 2,47% utilizaba estatinas(2).

Pese a que llevan más de 15 años en el mercado, existe cierta polémica en cuanto a la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos y en su utilización, sobre todo, en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. La eficacia en la prevención de la enfermedad cardiovascular, las diferencias de efecto entre las distintas estatinas, la seguridad y la indicación son los temas seleccionados por su interés clínico.

## EFICACIA DE LAS ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El efecto de las estatinas en la prevención de la enfermedad cardiovascular se ha analizado en multitud de ensayos clínicos desde el año 1994 con la publicación del estudio 4S(3). El estudio de estos ensayos clínicos es esencial para comprender las indicaciones de las estatinas. Este trabajo evalúa las características basales de los ensayos clínicos, los efectos de las estatinas en la reducción del cLDL, los resultados en la

Especialistas en Medicina de Familia y Comunitaria.

<sup>1</sup> Centro de Salud de Manises. Valencia.

<sup>2</sup> Centro de Salud Bilbao. Valencia.

<sup>3</sup> Consultorio Auxiliar San Antonio de Requena. Valencia.

reducción del infarto de miocardio, ictus, mortalidad cardiovascular y total.

## 1. CARACTERÍSTICAS BASALES

Los ensayos clínicos más importantes que comparan las estatinas con placebo o con el tratamiento habitual son: *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*(3), *West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)*(4), *Cholesterol and Recurrent Events (CARE)*(5), *Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS)*(6), *Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)*(7), *Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)*(8), *Heart Protection Study (HPS)*(9), *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)*(10), *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial -Lipid-Lowering Treatment (ALLHAT-LLT)*(11) y *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes -Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)*(12) (tabla I). El tratamiento habitual en algunos casos incluye estatinas y puede conseguir reducciones relevantes del colesterol, como así ocurre en el estudio ALLHAT(11).

El estudio PROSPER(10) tiene la edad media más elevada (75 años) y el WOSCOPS(4) la más baja (55 años). Las mujeres sólo son mayoría en el estudio PROSPER(10) (48% de varones), pero el resto de los

estudios se han realizado exclusiva o mayoritariamente en varones. El estudio ASCOT-LLA(12), interrumpido precozmente (3,3 años) por el mayor número de enfermedad cardiovascular encontrada en el grupo control, el LIPS(8) (3,9 años) y el PROSPER(10) (3,2 años) tuvieron una duración aproximada de 3 años y el resto en torno a los 5 años.

Los estudios ALLHAT-LLT(4) (35,2%), HPS (29%), ASCOT-LLA(12) (24,5%) y LIPS(8) (12%) son los que más diabéticos tienen; pero en el resto no supera el 10%. La presencia de una enfermedad cardiovascular, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica, determina la división entre los estudios de prevención primaria y secundaria. Inicialmente el diseño de los estudios separaba claramente ambos tipos de prevención pero últimamente son estudios mixtos con un número variable de pacientes con enfermedad cardiovascular. Los ensayos 4S(3), CARE(5), LIPID(7), LIPS(8), HPS(11) están realizados en pacientes con cardiopatía isquémica en más de un 50% de los casos y el resto de los estudios o no tienen casos con enfermedad cardiovascular o el porcentaje es inferior al 50%. Así, los 5 estudios mencionados serían preferente o exclusivamente de prevención secundaria y los restantes mayoritaria o exclusivamente de prevención primaria.

El *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial*

TABLA I  
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON ESTATINAS

CARACTERÍSTICAS	4S	WOSCOPS	CARE	AFCAPS	LIPID	LIPS	HPS	PROSPER	ALLHAT	ASCOT
Año publicación	1994	1995	1996	1998	1998	2002	2002	2002	2002	2003
Fármaco	S	P	P	L	P	F	S	P	P	A
Dosis (mg/día)	20-40	40	40	20-40	40	80	40	40	40	10
Edad media (años)	58	55	59	58	62	60	NC	75	66	63
Varones (%)	81	100	86	85	83	84	75	48	51	81
Duración (años)	5,4	4,9	5	5,2	6,1	3,9	5	3,2	4,8	3,3
Diabetes (%)	4,5	1	14,5	5,6	9	12	29	10,7	35,2	24,5
Cardiopatía isquémica (%)	100	5	100	0	100	100	65,2	26,9	14,2	0
Enfermedad cerebrovascular (%)	NC	NC	NC	0	4	2,6	16	11,1	NC	9,8
Arteriopatía periférica (%)	6	3	NC	0	10	12,7	32,9	2,1	NC	5

L: lovastatina; S: simvastatina; P: pravastatina; A: atorvastatina; F: fluvastatina; NC: no considerado.

(a): 58 años en varones y 60 años en mujeres. (b): 57 años en varones y 62 años en mujeres.

*Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*(3), *West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)*(4), *Cholesterol and Recurrent Events (CARE)*(5), *Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS)*(6), *Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)*(7), *Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)*(8), *Heart Protection Study (HPS)*(9), *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)*(10), *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial -Lipid-Lowering Treatment (ALLHAT-LLT)*(11), *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes -Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)*(12).

*Infarction (PROVE-IT)(13)* compara dos dosis de distintas estatinas, atorvastatina 80 mg/día y pravastatina 40 mg/día, variando el grupo control que en este caso es otra estatina. Es exclusivamente de prevención secundaria, ya que selecciona pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo y tienen un colesterol total inferior o igual a 240 mg/dl. Debido a que compara dos estatinas se analiza separado de los otros estudios que compara una estatina con un placebo o con el tratamiento habitual.

## 2. EFECTO DE LAS ESTATINAS EN LA REDUCCIÓN DEL cLDL

La reducción del cLDL (colesterol de las lipoproteínas de baja densidad) es el efecto más importante de las estatinas sobre el perfil lipídico (tabla II) y en los ensayos clínicos se consigue una disminución superior al 20%, excepto en el ALLHAT-LLT(11) que es inferior (14,2%) debido a que el grupo control recibía tratamiento con estatinas. El cLDL obtenido con la intervención es inferior a 130 mg/dl en los ensayos que comparan la estatina con placebo o el tratamiento habitual (tabla II).

El estudio PROVE-IT obtiene un descenso del cLDL de 95 mg/dl con pravastatina y un cLDL de 62 mg/dl con atorvastatina. Esto supone una reducción del 34,7% del cLDL de la atorvastatina comparándola con la pravastatina(13).

Los estudios con estatinas en su mayoría no tienen un cLDL objetivo de control y la estrategia terapéutica se basa en administrar una dosis fija de estatinas que se mantiene hasta el final del estudio.

## 3. BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo principal de la mayoría de los ensayos clínicos es la reducción de la enfermedad coronaria. El número de infartos de miocardio del grupo tratado con estatinas y comparado con placebo o con el tratamiento habitual desciende de forma significativa en casi todos los estudios y es el efecto más consistente de las estatinas. Solo el LIPS(8), posiblemente por tener una muestra pequeña, y el ALLHAT-LLT(11), debido al tratamiento con estatinas en el grupo control, no muestran un resultado significativo (tabla III).

Los estudios 4S(3), LIPID(7) y HPS(9) son los tres estudios que muestran un efecto significativo en todos los otros resultados: prevención del ictus, mortalidad cardiovascular y total (tablas IV, V y VI). El ASCOT-LLA(12) y CARE(5) obtienen reducciones significativas del número de ictus (tabla IV) y el WOSCOPS(4) de la mortalidad cardiovascular (tabla V).

El estudio ASCOT-LLA(12) y el WOSCOPS(4) son los estudios principalmente de prevención primaria que han demostrado un resultado significativo en otros resultados diferentes al infarto de miocardio. Sin embargo, hay que considerar que el estudio WOSCOPS

**TABLA II**  
**EFECTO SOBRE EL cLDL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON ESTATINAS**

Estudio	cLDL control (mg/dl)	cLDL intervención (mg/dl)	RR cLDL (%)
ALLHAT-LLT	121,2	104,0	14,2
ASCOT-LLA	126,3	89,6	29,1
HPS	131,3	104,5	20,4
CARE	139,0	100,0	28,1
LIPS	145,4	109,0	25,0
PROSPER	146,7	107,0	27,1
LIPID	150,0	112,5	25,0
AFCAPS	156,0	115,0	26,3
4S	188,0	122,0	35,1
WOSCOPS	192,0	142,1	26,0

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

*Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)(3), West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)(4), Cholesterol and Recurrent Events (CARE)(5), Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS)(6), Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)(7), Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)(8), Heart Protection Study (HPS)(9), Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)(10), Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial -Lipid-Lowering Treatment (ALLHAT-LLT)(11), Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes -Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)(12).*

**TABLA III**  
**RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON ESTATINAS EN LA “PREVENCIÓN DEL INFARTO DE MIOCARDIO” ESTIMADOS A LOS 10 AÑOS**

Estudio	Riesgo control (a)	Riesgo intervención	RRR	RAR	NNT
AFCAPS	5,5	3,3	40,1*	2,2	45
ASCOT-LLA	9,1	5,9	35,5*	3,2	31
WOSCOPS	15,4	10,8	30,0*	4,6	22
ALLHAT-LLT	16,9	15,3	9,5	1,6	62
LIPS	18,5	12,8	30,9	5,7	18
HPS	23,6	17,5	25,9*	6,1	16
LIPID	26,0	20,2	22,3*	5,8	17
CARE	26,4	20,4	22,7*	6,0	17
PROSPER	26,4	20,9	20,9*	5,5	18
4S	51,8	35,9	30,6*	15,9	6

\* Significativo estadísticamente.

RRR: Reducción Relativa del Riesgo.

(a) Estudios ordenados según el riesgo del grupo control.

RAR (Reducción Absoluta del Riesgo) estimado a los 10 años: (( riesgo grupo control / duración media del estudio ) \* 10) – ((riesgo grupo intervención / duración media del estudio ) \* 10).

NNT (Número Necesario de pacientes a Tratar para evitar una enfermedad o muerte) estimado a los 10 años: 1 / RAR estimado a los 10 años.

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)(3), West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)(4), Cholesterol and Recurrent Events (CARE)(5), Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS)(6), Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)(7), Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)(8), Heart Protection Study (HPS)(9), Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)(10), Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial -Lipid-Lowering Treatment (ALLHAT-LLT)(11), Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes -Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)(12).

**TABLA IV**  
**RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON ESTATINAS EN LA “PREVENCIÓN DEL ICTUS” ESTIMADOS A LOS 10 AÑOS**

Estudio	Riesgo control (a)	Riesgo intervención	RRR	RAR	NNT
WOSCOPS	3,2	2,8	10,0	0,3	315
ASCOT-LLA	7,1	5,2	26,9*	1,9	52
LIPID	7,4	6,1	17,3*	1,3	78
CARE	7,5	5,2	30,9*	2,3	43
4S	8,2	5,8	28,5*	2,3	43
ALLHAT-LLT	9,3	8,4	9,3	0,9	116
HPS	11,4	8,6	24,1*	2,7	36
PROSPER	14,1	14,6	-3,8	-0,5	-185

\* Significativo estadísticamente.

RRR: Reducción Relativa del Riesgo.

(a) Estudios ordenados según el riesgo del grupo control.

RAR (Reducción Absoluta del Riesgo) estimado a los 10 años: (( riesgo grupo control / duración media del estudio ) \* 10) – ((riesgo grupo intervención / duración media del estudio ) \* 10).

NNT (Número Necesario de pacientes a Tratar para evitar una enfermedad o muerte) estimado a los 10 años: 1 / RAR estimado a los 10 años.

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)(3), West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)(4), Cholesterol and Recurrent Events (CARE)(5), Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)(7), Heart Protection Study (HPS)(9), Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)(10), Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial -Lipid-Lowering Treatment (ALLHAT-LLT)(11), Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes -Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)(12).

Los estudios no incluidos en la tabla no disponen de datos (AFCAPS, LIPS).

**TABLA V**  
**RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON ESTATINAS EN LA “PREVENCIÓN DE LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR”**

Estudio	Riesgo control (a)	Riesgo intervención	RRR	RAR	NNT
AFCAPS	1,5	1,0	32,1	0,5	214
WOSCOPS	4,5	3,1	31,7*	1,4	70
ASCOT-LLA	4,8	4,3	10,3	0,5	201
ALLHAT-LLT	12,1	11,9	1,4	0,2	601
LIPID	15,8	12,0	23,7*	3,7	27
PROSPER	16,8	14,6	13,4	2,2	44
4S	17,2	11,3	34,2*	5,9	17
HPS	18,3	15,2	16,7*	3,0	33

\* Significativo estadísticamente.

RRR: Reducción Relativa del Riesgo.

(a) Estudios ordenados según el riesgo del grupo control.

RAR (Reducción Absoluta del Riesgo) estimado a los 10 años: (( riesgo grupo control / duración media del estudio ) \* 10) – ((riesgo grupo intervención / duración media del estudio ) \* 10).

NNT (Número Necesario de pacientes a Tratar para evitar una enfermedad o muerte) estimado a los 10 años: 1 / RAR estimado a los 10 años.

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)(3), West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)(4), Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS)(6), Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)(7), Heart Protection Study (HPS)(9), Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)(10), Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial -Lipid-Lowering Treatment (ALLHAT-LLT)(11), Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes -Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)(12).

Los estudios no incluidos en la tabla no disponen de datos (CARE, LIPS).

**TABLA VI**  
**RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON ESTATINAS EN LA “PREVENCIÓN DE LA MORTALIDAD TOTAL”**

Estudio	Riesgo control (a)	Riesgo intervención (a)	RRR	RAR	NNT
AFCAPS	4,5	4,7	-3,8	-0,2	-586
WOSCOPS	8,4	6,6	21,7	1,8	55
ASCOT-LLA	12,5	10,8	13,3	1,7	60
LIPS	15,1	10,9	27,5	4,1	24
CARE	18,9	17,3	8,3	1,6	64
4S	21,3	15,2	28,8*	6,2	16
LIPID	23,0	18,1	21,5*	5,0	20
ALLHAT-LLT	25,8	25,4	1,3	0,3	305
HPS	29,4	25,9	11,9*	3,5	29
PROSPER	32,8	32,2	1,9	0,6	163

\* Significativo estadísticamente.

RRR: Reducción Relativa del Riesgo.

(a) Estudios ordenados según el riesgo del grupo control.

RAR (Reducción Absoluta del Riesgo) estimado a los 10 años: (( riesgo grupo control / duración media del estudio ) \* 10) – ((riesgo grupo intervención / duración media del estudio ) \* 10).

NNT (Número Necesario de pacientes a Tratar para evitar una enfermedad o muerte) estimado a los 10 años: 1 / RAR estimado a los 10 años.

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)(3), West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)(4), Cholesterol and Recurrent Events (CARE)(5), Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS)(6), Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)(7), Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)(8), Heart Protection Study (HPS)(9), Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)(10), Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial -Lipid-Lowering Treatment (ALLHAT-LLT)(11), Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes -Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)(12).

tiene un 5% de personas con angina estable y el ASCOT-LLA(12) presenta un 9,8% de pacientes con un accidente isquémico transitorio, un 5% arteriopatía periférica y exige la presencia de tres o más de los siguientes factores como *criterios de inclusión*: hipertrofia ventricular izquierda, anomalías electrocardiográficas, arteriopatía periférica, ictus o accidente isquémico transitorio, varón, edad  $\geq 55$  años, microalbuminuria o proteinuria, fumador, cociente colesterol total/HDL  $\geq 6$ , antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz y, por último, diabetes tipo 2.

La reducción del colesterol tiene como efecto una reducción de los ictus tomoembólicos, pero no se ha observado este beneficio en el ictus hemorrágico. Las causas de esta ausencia de efecto protector sobre los ictus hemorrágicos son inciertas(14). El efecto protector del estudio PROSPER(10) limitado a la patología coronaria sin afectar a la cerebrovascular tiene actualmente difícil explicación ya que es el estudio que tiene más riesgo estimado de ictus a los 10 años. Los autores del PROSPER lo achacan a que el efecto sobre los ictus tardaría más en aparecer que los del infarto, pero en el estudio ASCOT-LLA(12), también con tres años de seguimiento, se obtienen resultados significativos. Otra explicación podría encontrarse en que el número de ictus esperados fue la mitad de los predichos.

El número necesario de pacientes a tratar (NNT) estimado a los 10 años del tratamiento con estatinas para evitar un infarto de miocardio es superior a 20 en los estudios mayoritariamente de prevención primaria e inferior a este valor en los de prevención secundaria. El NNT para prevenir un ictus es más alto que el NNT del infarto de miocardio debido a que el riesgo en el grupo control y la RRR de ictus son inferiores que las obtenidas en el infarto de miocardio (tablas III y IV).

La atorvastatina a dosis de 80 mg/día reduce un 16% (IC: 5 – 26) el criterio de valoración combinado de muerte por cualquier causa y episodios cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, angina inestable, revascularización, o ictus) comparado con la pravastatina a dosis de 40 mg/día en el estudio PROVE-IT{Cannon, 2004 339 /id}. El análisis de los resultados aislados no muestra una reducción significativa, aunque el grupo tratado con atorvastatina muestra un menor número de infartos de miocardio (RRR: 13%), mortalidad coronaria (RRR: 30%) y mortalidad total (RRR: 28%). El porcentaje de ictus en ambos grupos fue semejante (RRR: -9%).

#### 4. RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS ESTUDIOS ESTIMADO A LOS 10

Los tres estudios mayoritariamente de prevención primaria, AFACAPS-TEXCAPS(6), WOSCOPS(4) y

ASCOT-LLA(12), tienen un riesgo de infarto de miocardio estimado a los 10 años en el grupo control  $\leq 15\%$  y los estudios de prevención secundaria el riesgo es  $> 15\%$  (tabla III). Un riesgo de mortalidad cardiovascular del 5% estimado a los 10 años es el límite entre los estudios mayoritariamente de prevención primaria y secundaria (tabla V).

Un riesgo alto se define según las recomendaciones de las Sociedades Europeas cuando el riesgo coronario es  $\geq 20\%$ (15), que aproximadamente equivale a un 15% de riesgo de infarto(16), o el riesgo de muerte cardiovascular  $\geq 5\%$ (17). De este modo, tratar con estatinas a pacientes sin enfermedad cardiovascular pero con un riesgo coronario  $\geq 20\%$  o de muerte cardiovascular  $\geq 5\%$  equivaldría en términos de riesgo a tratar pacientes de prevención secundaria. Estos límites de riesgo intentan establecer una relación coste-efectividad adecuada para el tratamiento con estatinas.

#### 5. METAANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

Los metaanálisis(14, 18-23) evalúan los resultados globalmente o en prevención primaria(24) y separando el efecto de las estatinas o analizando todos los fármacos hipolipemiantes. Recientemente, se han publicado dos metaanálisis en diabéticos(25) y mujeres(26), dos grupos de población con controvertidas indicaciones de las estatinas, la controversia en los diabéticos se produce al catalogarlos sistemáticamente como pacientes de prevención secundaria(17, 27) y en las mujeres por estar escasamente representadas en los estudios de prevención primaria.

Los metaanálisis de los estudios de prevención primaria y secundaria muestran una reducción de la enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular, a expensas de los ictus no fatales(21) o tromboembólicos(14), mortalidad coronaria, cardiovascular y total. El trabajo de Pignone et al(24) realizado exclusivamente con estudios de prevención primaria demuestra el beneficio de las estatinas en la prevención de la enfermedad y mortalidad coronaria, pero sin afectar a la mortalidad total. Los metaanálisis que analizan la utilidad de las estatinas en la prevención primaria del ictus muestran una tendencia a la reducción, pero sin resultados significativos(22, 23).

Los metaanálisis de los diabéticos con una enfermedad cardiovascular concluyen que el tratamiento con estatinas disminuye los episodios cardiovasculares y, además, con un NNT menor que en los no diabéticos (NNT calculado para evitar un episodio cardiovascular mayor a los 4,3 años de 13,8). El tratamiento en los diabéticos sin enfermedad cardiovascular (10,12,25), también obtiene una reducción de los episodios cardiovasculares mayores (RR: 0,78) pero con un NNT mayor

(NNT de 34,5 a los 4,9 años) y sólo un ensayo clínico(9) presenta resultados.

El tratamiento hipolipemiente en las mujeres con enfermedad cardiovascular es eficaz en reducir la enfermedad y mortalidad coronaria, pero no afecta a la mortalidad total. En prevención primaria, la mortalidad total y coronaria no se modifican con el tratamiento y es posible que se reduzcan los episodios coronarios aunque la evidencia para demostrar esta afirmación es insuficiente(26).

## 6. CONCLUSIONES

La revisión de los resultados de los ensayos clínicos y de los metaanálisis muestran las siguientes conclusiones:

1. Una reducción del cLDL superior al 20% con estatinas es la que consigue una disminución substancial de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
2. La dosis mínimas de las estatinas que han demostrado un beneficio en la prevención de la enfermedad cardiovascular son: atorvastatina 10 mg/día, simvastatina 20-40 mg/día, lovastatina 20-40 mg/día y pravastatina 40 mg/día.
3. Utilizar dosis más elevadas de estatinas que produzcan reducciones más acusadas del cLDL obtendrán beneficios mayores.
4. El diseño de los ensayos clínicos no permite afirmar cuál es el objetivo de control del cLDL, pero casi siempre éste se encuentra por debajo de 130 mg/dl.
5. Las estatinas en prevención secundaria han probado una reducción del infarto de miocardio, ictus, mortalidad cardiovascular y mortalidad total. La prevención del ictus se realiza fundamentalmente a expensas de la enfermedad cerebral tromboembólica y del ictus no fatal.
6. Las estatinas en prevención primaria han demostrado una reducción del infarto de miocardio y morta-

lidad coronaria. Un estudio muestra la reducción de ictus(12).

7. El riesgo cardiovascular es útil para establecer un límite donde la relación coste-efectividad del tratamiento con estatinas sea adecuado.

## EFECTO DE LAS ESTATINAS EN EL PERFIL LIPÍDICO

El principal efecto de las estatinas sobre el perfil lipídico es reducir el cLDL, los fibratos reducen los triglicéridos y el ácido nicotínico aumenta el cHDL (colesterol de las lipoproteínas de baja densidad). Las resinas de intercambio iónico disminuyen fundamentalmente el cLDL, pero tiene el efecto adverso de elevar los triglicéridos(27).

El porcentaje de reducción del cLDL depende de la estatina y de la dosis. Como se ha comentado antes en el análisis de los ensayos clínicos, la reducción del cLDL para que se obtengan beneficios relevantes debe ser superior al 20%; es necesario recordar que este sería un porcentaje medio de reducción del cLDL después de un seguimiento de más de tres años, con un cumplimiento elevado del tratamiento pero sin llegar al 100%, y mediante un análisis por intención de tratar, donde un porcentaje de pacientes abandona el tratamiento.

Los estudios para evaluar la eficacia de las estatinas en la reducción del cLDL tienen una duración menor, 8 semanas de seguimiento medio, y un cumplimiento mayor. Así, la administración diaria de atorvastatina 10 mg, simvastatina 40 mg, lovastatina 40 mg obtendrían una reducción aproximada del cLDL del 37%; la fluvastatina 80 mg y simvastatina 20 mg del 33%; y la pravastatina 40 mg y lovastatina 20 mg del 28 - 29%(14). Como se puede apreciar en la tabla VII, duplicar la dosis de una estatina obtiene un 6 - 7% de reducción adicional del cLDL(14, 28).

**TABLA VII**  
**REDUCCIÓN (%) DEL COLESTEROL DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD**  
**CON LAS ESTATINAS (14)**

DOSIS (mg)	5	10	20	40	80
Atorvastatina	31,5	37,3	43,1	49,2	55,0
Simvastatina	22,5	27,3	32,1	37,1	41,9
Rosuvastatina <sup>(a)</sup>	38,3	43,3	48,3	53,3	58,3
Pravastatina	15,2	19,8	24,4	28,8	33,3
Lovastatina	NC	21,3	29,2	36,9	44,8
Fluvastatina	9,6	15,4	21,3	27,1	32,9

NC: no considerado.

(a): estatina no comercializada actualmente.

Las estatinas aumentarán el cHDL entre el 5 y 9% y reducen los triglicéridos habitualmente entre el 10 y 15%, pero puede llegar hasta el 30% utilizando dosis de atorvastatina de 40 a 80 mg/día(29).

## SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS

Las estatinas son fármacos seguros utilizados a largo plazo, pero tienen dos reacciones adversas, la *miotoxicidad* y *hepatotoxicidad*, infrecuentes pero que pueden ser graves. Es relevante el conocimiento de sus factores de riesgo, manifestaciones clínicas e interpretación de las pruebas de laboratorio para su detección precoz y, en su caso, disminución de la dosis o retirada del fármaco.

### • *Miotoxicidad*

Las características de la toxicidad muscular de las estatinas lo constituyen unas manifestaciones clínicas inespecíficas, los dolores musculares constituyen uno de los motivos de consulta más frecuente en atención primaria, y una potencial letalidad si el diagnóstico se retrasa.

Existen diferentes términos para referirse a la miotoxicidad de las estatinas sin un acuerdo en la definición. Las estatinas pueden ocasionar dolores y debilidad muscular sin elevación de la creatinquinasa, lo que se denomina habitualmente como *mialgias*, o una elevación asintomática de la creatinquinasa. La *miositis* se define cuando coexiste la sintomatología muscular y una elevación de la creatinquinasa, siendo grave cuando supera 10 veces el límite superior de la normalidad. La *rabdomiolisis*, enfermedad aguda, fulminante y potencialmente letal, se caracteriza por la presencia de los síntomas musculares, acompañada de mioglobinaemia y mioglobinuria (orina anaranjada), elevación muy acusada de la creatinquinasa (generalmente más de 100 veces el límite superior de la normalidad) y afectación orgánica, típicamente insuficiencia renal (30,31).

La frecuencia de las mialgias está en torno al 5%, de la miositis en un 0,08 – 0,09% de los pacientes tratados con estatinas y los casos de rabdomiolisis son extremadamente raros (menos de un caso por millón de prescripciones). La cerivastatina aumentaba el riesgo de rabdomiolisis 16 a 80 veces más que el resto de las estatinas, sobre todo cuando se asociaba a gemfibrozilo o se utilizaba a dosis elevadas (0,8 mg/día). Este inesperado aumento de los casos notificados de rabdomiolisis por cerivastatina motivó la retirada del mercado en el año 2001(1,34).

La toxicidad muscular ocurre más frecuentemente cuando se utilizan dosis altas(31-33), en tratamiento combinado con otros fármacos que utilizan fundamentalmente el citocromo P450 para su metabolismo o en determinadas condiciones clínicas (tabla VIII).

TABLA VIII

### FÁRMACOS Y CONDICIONES CLÍNICAS QUE AUMENTAN EL RIESGO DE MIOPATÍA

- Enfermedades crónicas (insuficiencia renal y diabetes).
- Múltiples fármacos.
- Intervenciones quirúrgicas.
- Dosis altas de estatinas.
- Estatinas en combinación con:
  - Fibratos.
  - Ácido nicotínico (no claramente establecido)
  - Ciclosporina.
  - Antifúngicos azoles.
  - Antibióticos macrólidos
  - Inhibidores de las proteasas del VIH.
  - Verapamilo.
  - Amiodarona.
  - Abuso del alcohol.
  - Zumo de pomelo (> 1/4 de litro diario)

**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

La asociación de estatinas y fibratos podría considerarse una combinación lógica al aprovechar el efecto complementario que ejercen los fibratos sobre el perfil lipídico, reducción de los triglicéridos y aumento del HDL, pero provoca un aumento del riesgo de miositis (un 0,12%, pero según otros autores hasta un 5%)(35). El riesgo aumentado de miopatía y la ausencia de ensayos clínicos a largo plazo que analicen los resultados de esta asociación obliga a un utilización cautelosa y un seguimiento muy estrecho. Como norma general y a la espera de nuevas pruebas, la utilización de esta asociación en atención primaria debería restringirse.

### • *Hepatotoxicidad*

Una elevación de tres veces el límite superior de la normalidad de las transaminasas en pacientes tratados con estatinas ocurre entre un 0,5% a 2% de casos y está directamente relacionada con la dosis(31). La hipertransaminemia es reversible con la suspensión del fármaco(36) y la progresión hacia una insuficiencia hepática ocurre en muy raras ocasiones(37). Así, desde el año 1987 hasta mayo de 2000 la Food and Drug Administration (FDA) sólo tenía registrados 30 casos de fallo hepático atribuibles a la estatina, un caso por cada millón de personas y año(14).

### • ACTITUD RECOMENDADA ANTE LAS REACCIONES ADVERSAS DE LAS ESTATINAS

-----

Cuando el paciente presenta síntomas musculares es necesario determinar la creatinquinasa, si ésta supera

10 veces el límite superior de la normalidad debe suspenderse el tratamiento con el fármaco(31).

Si el paciente presenta dolor o debilidad muscular y los valores de la creatinquinasa son normales o están elevados moderadamente (entre tres veces y 10 veces el límite superior de la normalidad) es preciso descartar otras causas que puedan ocasionarla, como puede ser el ejercicio o un trabajo físico intenso o el hipotiroidismo, considerar las situaciones con un riesgo elevado de miopatía (tabla VIII) y efectuar un seguimiento semanal de los valores de la creatinquinasa. En caso de incremento de estos valores, presencia de las condiciones con riesgo elevado de miopatía o la persistencia de los síntomas musculares puede optarse por reducir la dosis de la estatina o suspenderla. Según la experiencia clínica es frecuente que el paciente relacione los dolores musculares con la introducción de la estatina y abandone el tratamiento antes de acudir al médico(31).

Una elevación de la creatinquinasa en un paciente asintomático requiere suspender el tratamiento si los valores son mayores de 10 veces el límite superior de la normalidad. Elevaciones moderadas precisan seguimiento más intenso con determinaciones seriadas de la creatinquinasa. Estos pacientes y bajo estas condiciones pueden generalmente tratarse con estatinas sin riesgo(31).

La reintroducción del tratamiento con estatinas una vez se han suspendido es controvertida. Si se decide iniciar de nuevo el tratamiento es mejor empezar con las dosis más bajas y con un seguimiento cuidadoso para evitar la reincidencia de la reacciones adversas(27).

Una elevación de tres veces el límite superior de la normalidad de las transaminasas en pacientes tratados con estatinas requiere la retirada del fármacos. Si la elevación es anterior al tratamiento con fármacos contraindica la administración de estatinas Una elevación inferior no es una contraindicación para iniciar o continuar el tratamiento con estatinas, pero requiere una

vigilancia con análisis periódicos de sangre(31). En pacientes con enfermedad hepática, tal como la hepatopatía alcohólica o hepatitis vírica, debería sopesarse cuidadosamente el riesgo antes de administrar estatinas.

### CONTROLES AL INICIO Y DURANTE EL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS

Antes de introducir las estatinas , además de un análisis de sangre con un perfil lipídico (tabla IX), es preciso la determinación de las transaminasas. Algunos autores recomiendan disponer de un valor de referencia de la creatinquinasa(31).

El seguimiento del tratamiento con estatinas requiere la determinación del perfil lipídico y de las transaminasas. La recomendación para repetir el análisis de sangre estaría entre un 1,5 y tres meses del inicio del tratamiento, posteriormente, repetir cada 6 12 meses(27, 31, 38) y siempre que se aumente la dosis de la estatina.

Está recomendado la determinación de la creatinquinasa cuando concurren las situaciones contempladas en la tabla VIII o el paciente presente síntomas musculares. En ausencia de estas dos condiciones, la determinación de la creatinquinasa tiene poco valor debido a su inespecificidad y sería más adecuado informar al paciente de los posibles efectos adversos musculares y la necesidad de consultar ante su presencia.

### INDICACIÓN DE LAS ESTATINAS

La introducción de un fármaco hipolipemiente requiere un periodo previo de tratamiento higiénico-dietético de duración variable. La reducción del colesterol total conseguido con esta intervención es moderada, aproximadamente un 5%(39).

**TABLA IX**  
**ANÁLISIS DE SANGRE PARA EL CONTROL DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS**

Contenido
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perfil lipídico: colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos.</li> <li>• Transaminasas: GOT y GPT.</li> <li>• Creatinquinasa: si síntomas musculares o situaciones de la tabla VIII (algunos autores recomiendan un valor basal para compararlo después del tratamiento).</li> </ul>
Periodicidad
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,5 a 3 meses después del inicio de tratamiento con estatinas y posteriormente cada 6 a 12 meses.</li> <li>• Siempre que se aumente la dosis de estatinas o concorra una condición descrita en la tabla VIII.</li> </ul>

**cLDL:** colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; **cHDL:** colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes de elección. Las distintas recomendaciones de indicación del tratamiento presentan un acuerdo mayor en prevención secundaria que en primaria de la enfermedad cardiovascular. Un colesterol total  $\geq 190$  mg/dl según las Sociedades Europeas(17) ó  $\geq 200$  mg/dl según el PAPPS-SEMFYC(40) ó un cLDL  $\geq 130$  mg/dl (APT III(27) y PAPPS-SEMFYC(40)  $\geq 115$  mg/dl (Sociedades Europeas(40)) en el paciente que ha sufrido una enfermedad cardiovascular determinan la indicación de una estatina (tabla X).

La indicación del tratamiento en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular es más controvertida. La discrepancia existe en el método para calcular el riesgo cardiovascular, en la definición de riesgo cardiovascular alto y en las cifras de colesterol. Si están muy elevados el colesterol total ( $\geq 320$  mg/dl según las Sociedades Europeas(17) o  $\geq 300$  mg/dl según el

PAPPS-SEMFYC(40)) o el cLDL ( $\geq 190$  mg/dl según el ATP III(27) ó  $\geq 115$  mg/dl según las Sociedades Europeas(17)) se indica el tratamiento con estatinas independientemente del riesgo cardiovascular. Habría que considerar formas familiares de hipercolesterolemia en estos valores tan altos de colesterol (tabla X).

El riesgo cardiovascular constituye el elemento esencial para establecer la indicación del tratamiento con estatinas cuando los valores de colesterol o cLDL se encuentran en un determinado rango. El límite superior de este rango serán los valores mencionados en el párrafo anterior y el límite inferior lo marca un colesterol total de 200 mg/dl (según PAPPS-SEMFYC(40)) o 190 mg/dl (según Sociedades Europeas(17)) o un cLDL de 130 mg/dl (PAPPS-SEMFYC(40) y ATP III(27)) ó 115 mg/dl (Sociedades Europeas(17))(tabla X).

El cálculo del riesgo cardiovascular es el elemento esencial para la indicación del tratamiento con estati-

TABLA X  
INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS

Recomendación	Riesgo del paciente	Colesterol (mg/dl)	LDL (mg/dl)
ATP III	<2 factores riesgo <sup>a</sup>	NC	$\geq 190$
	$\geq 2$ factores riesgo y RIM <10%	NC	$\geq 160$
	$\geq 2$ factores riesgo y RIM 10–20%	NC	$\geq 130$
	Equivalentes de riesgo <sup>b</sup>	NC	$\geq 130$
PAPPS-SEMFYC	RC < 20%	$\geq 300$	$\geq 190^c$
	RC $\geq 20\%$	$\geq 250$	$\geq 160$
	RC $\geq 30\%^e$ o diabético con riesgo $\geq 20\%$	$\geq 200$	$\geq 130$
	Enfermedad cardiovascular	$\geq 200$	$\geq 130$
Sociedades Europeas (2003)	RMC $\geq 5\%^d$	$\geq 190$	$\geq 115$
	Enfermedad cardiovascular <sup>f</sup>	$\geq 190$	$\geq 115$
	Diabético <sup>f</sup>	$\geq 190$	$\geq 115$
	NC	$\geq 320^g$	$\geq 240^g$

**RIM:** riesgo de infarto de miocardio; **RC:** riesgo coronario; **RMC:** riesgo de muerte cardiovascular; **NC:** no considerado; **ATP:** Adult Treatment Panel; **PAPPS-SEMFYC:** Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; **LDL:** Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

<sup>a</sup> Factores de riesgo según ATP III : varón  $\geq 45$  años o mujer  $\geq 55$  años, fumador, presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg o medicación hipotensora, cHDL < 40 mg/dl (suma un factor), cHDL  $\geq 60$  mg/dl (resta un factor), antecedentes de cardiopatía isquémica antes de los 55 años en familiares varones de primer grado o antes de los 65 años en familiares mujeres de primer grado.

<sup>b</sup> Equivalentes de riesgo: cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta abdominal, enfermedad de la arteria carótida (accidente isquémico transitorio, ictus, o estenosis > 50%), diabetes o RIM a los 10 años  $\geq 20\%$ .

<sup>c</sup> Si el riesgo coronario es entre 20% y 30% y el colesterol total entre 250 y 300 mg/dl, individualizar tratamiento.

<sup>d</sup> RMC  $\geq 5\%$  a los 10 años o si se proyecta el riesgo a la edad de 60 años en menores de esta edad.

<sup>e</sup> En varones < 35 años o mujeres premenopáusicas las cifras de LDL serán de 220 mg/dl.

<sup>f</sup> En pacientes con enfermedad cardiovascular o diabetes los objetivos de tratamiento deberían ser más bajos: colesterol total < 175 mg/dl y LDL < 100 mg/dl.

<sup>g</sup> Considerar hipercolesterolemia familiar.

nas, pero también el más controvertido. El ATP III(27) aconseja calcular el riesgo de infarto de miocardio (infarto de miocardio fatal y no fatal), el PAPPS-SEMFYC(40) el riesgo coronario (angina, infarto de miocardio y muerte coronaria) y las Sociedades Europeas(17) el riesgo de muerte cardiovascular (muerte de cardiovascular de origen coronario y de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica no coronario). El concepto de riesgo cardiovascular alto también es variable:  $\geq 20\%$  a los 10 años de riesgo según el ATP III(27) y PAPPS-SEMFYC(40) Y  $\geq 5\%$  a los 10 años según las Sociedades Europeas(17). Recientemente se ha propuesto un cálculo del riesgo coronario para España calibrado de la ecuación de Framingham que obtiene un riesgo 2,3 veces inferior en mujeres y 2,7 veces en varones(41).

Un riesgo cardiovascular alto y un colesterol comprendido en el rango antes descrito determina la indicación del tratamiento con estatinas. Los distintos métodos para calcular el riesgo, el umbral que marca el riesgo alto y los riesgos propios de España hace que este tema se encuentre en revisión actualmente. Recientemente, las distintas sociedades científicas españolas relacionadas con la prevención cardiovascular y el Ministerio de Sanidad y Consumo han acordado elegir como método para calcular el riesgo la tabla del SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*)(42) de las terceras recomendaciones de las Sociedades Europeas(17) para países de bajo riesgo y utilizando el colesterol total(43).

## BIBLIOGRAFÍA

- Staffa et al. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346:539-540.
- Siles M, Goldaracena M, Ávila L, Crespo B. Consumo de hipolipemiantes en España, 1987-2000. *Rev Esp Salud Pública* 2001; 75:129-142.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
- Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.
- Sacks F, Pfeffer M, Moye L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol events. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615-1622.
- The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
- Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287(24):3215-3222.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326):7-22.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346):1623-1630.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2998-3007.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364):1149-1158.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1495-1504.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7404):1423.
- Wood D, De Backe G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-1503.
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use multiple-risk-factor assessment equations. A statement for health care professionals from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1348-1359.
- de Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601-1610.

18. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278:313-321.
19. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. Impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97:946-952.
20. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282(24):2340-2346.
21. Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159:1793-1802.
22. Warshafsky S, Packard D, Marks SJ, Sachdeva N, Terashita DM, Kaufman G et al. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke. *J Gen Intern Med* 1999; 14:763-774.
23. Di Mascio R, Marchiolo R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10:85-92.
24. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention for coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000; 321:1-5.
25. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 140(8):650-658.
26. Walsh J, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291:2243-2252.
27. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
28. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997; 80:106-107.
29. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The Curves Study). *Am J Cardiol* 1998; 81:582-587.
30. Ballantyne CM et al. Risk for myopathy with statin therapy in high risk patients. *Arch Intern Med* 2003; 163:553-564.
31. Pasternak C et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002; 106:1024-1028.
32. Bradford RH, Shear CL, Cremos A, Dujovne CA, Franklin FA, Grillo RB et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results: two-year efficacy and safety follow-up. *Am J Cardiol* 1994; 74(P):667-673.
33. Bradford RH. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in fofid. *Arch Intern Med* 1994; 151:43-49.
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento sobre Cerivastatina y casos de Rbdomiolisis . 2001/03. 2001. Ref Type: Report
35. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35:908-917.
36. Civeira F, Gonzalvo C, Ferrando J. Prevención y monitorización de las principales reacciones adversas a las estatinas. *Clin Invest Arterioscl* 2002; 14 (Supl 3):33-40.
37. Andrade SE, Donahue JG, Chan KA, Watson DJ, Platt R. Liver function testing in patients on HMG-CoA reductase inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12(4):307-313.
38. Ministerio de Sanidad y Consumo. Control de la hipercolesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. 2000. Madrid, Secretaría General Técnica del Ministerio de Sanidad y Consumo.
39. Tang JL, Armitage JM, Lancaster T, Silagy CA, Fowler GH, Neil HAW. Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects. *BMJ* 1998; 316:1213-1219.
40. Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Ortega Sánchez-Pinilla R, Vilaseca Canals J et al. Actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria* 2003; 32 (supl 2):27-41.
41. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:253-261.
42. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, de Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
43. Brotons C, Royo-Bordonadad M, Armario P, Artigao R, Conthe P, de Álvaro F et al. Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. *Aten Primaria* 2004; in press.