



Estatines en la prevenció
de la cardiopatia
isquèmica

I també:
Nous hipolipemians:
atorvastatina i cerivastatina

Des que es va descobrir que la dislipèmia és un factor de risc de malaltia coronària, s'han provat diversos tipus de fàrmacs hipolipemians per al seu tractament. Fins a l'any 1993 les dades disponibles sobre aquesta qüestió indicaven que la reducció de la hiperlipèmia només beneficiava els pacients amb un risc més alt de cardiopatia coronària i, fins i tot, hi havia incerteses en relació amb el tractament hipolipemiant (vegeu *Butll Inf Ter*, 8, 23-30, 1994). En assaigs clínics s'havia demostrat que els inhibidors de la hidroximetilglutaril CoA (HMG-CoA) reductasa ("estatinés") reduïen els lípids en sang i frenaven l'evolució de l'arteriosclerosi carotídia i coronària. Més recentment s'ha demostrat que a més a més alguns d'aquests fàrmacs redueixen la mortalitat i la incidència d'infarts. En aquest número es revisen les dades recents sobre les estatinés en el tractament de les dislipèmies.

Prevenició secundària amb simvastatina i pravastatina

S'han publicat tres grans assaigs clínics sobre prevenció de la cardiopatia isquèmica en pacients que ja n'han patit un primer episodi.

L'**Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)** va incloure 4.444 pacients d'ambdós sexes amb antecedent de cardiopatia isquèmica i hipercolesterolèmia moderada (*Lancet*, 344, 1383-1389, 1994). Després de cinc anys, es va observar una reducció de la mortalitat total i de la mortalitat coronària en el grup tractat amb 20-40 mg al dia de simvastatina en comparació amb els pacients que van rebre placebo i el tractament habitual (vegeu la taula 1). No s'hi va observar que en el grup tractat amb l'estatina hi hagués un increment de la mortalitat no cardiovascular, ni de la incidència de neoplàsies ni de mort violenta. L'efecte beneficiós del tractament amb simvastatina es va fer palès sobretot a partir del segon any de tractament. Aquest va ser el primer assaig que demostrà que la reducció de les xifres de colesterol també beneficia els pacients de més de 60 anys i les dones. En la gent gran la simvastatina va millorar la supervivència, encara que menys que en els més joves, i en les dones va reduir els esdeveniments coronaris majors però no es van detectar diferències de mortalitat.

L'assaig **Cholesterol and Recurrent Events (CARE)** va incloure 4.159 pacients (15% dones) amb antecedents d'infart de miocardi i xifres de

colesterol total inferiors a 240 mg/dl (*N Engl J Med*, 335, 1001-1009, 1996). Després de cinc anys, els pacients tractats amb 40 mg al dia de pravastatina van presentar un 24% menys d'esdeveniments coronaris mortals o d'infarts no mortals respecte als tractats amb placebo. Aquesta reducció va ser més pronunciada en els pacients que presentaven les xifres inicials de colesterol més elevades (225-240 mg/dl). No es van enregistrar diferències significatives en la mortalitat global ni en la de causa no cardiovascular. Aquests resultats mostren que la reducció de les xifres de colesterol també és beneficiosa en els pacients amb cardiopatia isquèmica i xifres de colesterol intermèdies.

Un altre assaig en prevenció secundària, el **Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)**, va incloure 9.014 pacients amb antecedents d'infart de miocardi i xifres de colesterol total encara més baixes, de 155-270 mg/dl (*N Engl J Med*, 339, 1349-1347, 1998). La població inclosa era similar a la del CARE, però amb més pacients d'edat avançada, dones i diabètics. Es va observar que el tractament amb pravastatina reduïa la mortalitat global en un 22% i la mortalitat coronària en un 24%.

En general, en la prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica es considera indicat ini-

ciar un tractament farmacològic d'entrada, amb simvastatina o pravastatina, o altres fàrmacs hipolipemians com les resines o els fibrats segons el tipus de dislipèmia, juntament amb les mesures no farmacològiques.

Prevenció primària

S'han publicat dos grans assaigs en els quals s'ha establert l'efecte de tractar pacients amb hipercolesterolemia, però sense antecedent d'infart.

El **West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOP)** va incloure 6.595 homes sense antecedents d'infart i amb xifres de colesterol d'entre 250 i 295 mg/dl (*N Engl J Med*, 333, 1301-1307, 1995). Després d'uns cinc anys, es va observar que el tractament amb 40 mg al dia de pravastatina reduïa la incidència de cardiopatia isquèmica mortal o no en un 31%. Tot i que els pacients inclosos no tenien història d'infart, alguns en tenien d'angina o presentaven altres factors de risc cardiovascular.

A l'assaig **Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)** es va observar que 20-40 mg lovastatina redueix en un 37% el risc d'infart, angina inestable o mort sobtada en pacients sans de baix risc sense cardiopatia isquèmica ni xifres elevades de coles-

Taula 1. Característiques i resultats dels principals assaigs clínics realitzats amb estatines en prevenció primària i secundària.

estudi	pacients	xifres de colesterol inicials	eficàcia	NNT ^a
Prevenció secundària				
4S simvastatina	4.444 homes i dones < 70 anys	210-310 mg/dl	mortalitat total ↓30% mortalitat coronària ↓42% esdeveniments coronaris ↓34%	10
CARE pravastatina	4.159 homes i dones (dones 15%)	< 240 mg/dl (LDL 115-174 mg/dl)	mortalitat total ↓9% mortalitat coronària ↓20% esdeveniments coronaris ↓24%	30
LIPID pravastatina	9.014 homes i dones (dones 17%) de 31-75 anys	155-270 mg/dl	mortalitat total ↓22% mortalitat coronària ↓24% esdeveniments coronaris ↓24%	28
Prevenció primària				
WOSCOP pravastatina	6.595 homes de 45-64 anys	250-295 mg/dl	mortalitat total ↓22% mortalitat coronària ↓28% esdeveniments coronaris ↓31%	45
AFCAPS/TexCAPS lovastatina	6.605 homes i dones (dones 15%) de 45-73 anys	180-264 mg/dl (LDL 130-190 mg/dl)	esdeveniments coronaris majors ^b ↓37% (angina inestable ↓32%, IAM ↓40%)	50 ^b

^a Nombre de pacients que cal tractar per estalviar un esdeveniment coronari (infart no mortal i mort de causa coronària).

^b Inclou l'infart mortal o no mortal, mort de causa coronària i l'angina inestable.

terol (*JAMA*, 279, 1615-1622, 1998). L'assaig va incloure 6.605 individus (15% dones) d'entre 45 i 73 anys i amb un ventall molt ampli de xifres de colesterol total, d'entre 180 i 264 mg/ml. Segons els resultats d'aquest estudi, cal tractar 55 persones durant 5 anys per estalviar un esdeveniment (infart de miocardi o angina inestable).

Cal tenir en compte que en cap d'aquests dos estudis no es va observar un efecte significatiu sobre la mortalitat, i que el benefici absolut que s'obté després de gairebé cinc anys de tractament és menor que l'obtingut en prevenció secundària (vegeu la taula 1). A més, aquestes dades provenen de països on la morbimortalitat coronària és molt més elevada que a Catalunya, entre sis i 10 vegades més alta, i on la contribució de les dislipèmies com a factor de risc cardiovascular és més important (*Circulation*, 90, 583-612, 1994; *JAMA*, 274, 131-136, 1995). D'altra banda, a més de les xifres de colesterol LDL en sang, s'han de considerar altres factors que incrementen el risc cardiovascular com l'edat, el sexe, els antecedents familiars de cardiopatia isquèmica prematura, el tabac, la

hipertensió, la diabetis i els valors baixos d'HDL. Ateses aquestes consideracions, cal valorar el risc cardiovascular de cada pacient i reservar el tractament hipolipemiant per a aquells que tinguin un risc més elevat (vegeu la taula 2).

Conclusió

En la **prevenció secundària** de la cardiopatia isquèmica (pacients amb antecedents d'infart) la simvastatina i la pravastatina redueixen la mortalitat i la taxa de reinfart en pacients d'ambdós sexes de menys de 70 anys i xifres elevades de colesterol que no responen a les mesures dietètiques. En general es considera indicat iniciar un tractament farmacològic al mateix temps que s'apliquen mesures no farmacològiques. En la **prevenció primària** de la cardiopatia isquèmica (persones sense precedent d'infart), tot i que manquen dades per poder fer recomanacions clares, sembla prudent fer una valoració individualitzada del risc cardiovascular i reservar el tractament farmacològic per als pacients de més risc cardiovascular.

Taula 2. Valoració del risc de malaltia cardiovascular en prevenció primària, segons les recomanacions de la Societat Espanyola de Medicina Familiar i Comunitària sobre el tractament de les dislipèmies.

grau de risc	definició del risc ^a	objectiu: LDL
lleu	0/1 factors	< 175 mg/dl (4,5 mmol/l)
moderat	≥ 2 factors	< 155 mg/dl (4 mmol/l)
alt	diabetis hiperlipidèmia familiar amb risc elevat d'aterogènesi	< 135 mg/dl (3,5 mmol/l)

^a Es consideren factors de risc cardiovascular les xifres de colesterol LDL, l'edat, el sexe, els antecedents familiars de cardiopatia isquèmica prematura, el tabac, la diabetis, la hipertensió i els valors baixos d'HDL.

Nous hipolipemiants: atorvastatina i cerivastatina

L'atorvastatina i la cerivastatina són dues noves estatines (inhibidors de l'HMG-CoA reductasa) aprovades per al tractament de la hipercolesterolèmia primària. L'atorvastatina també està indicada en la dislipèmia mixta i, a les dosis recomanades, s'ha suggerit que reduiria més les xifres de colesterol que la resta d'estatines. Tot seguit se'n comparen les dades d'eficàcia i de seguretat amb les de les estatines disponibles fins ara.

Característiques farmacològiques

Malgrat l'estructura química diferent de l'atorvastatina, totes les estatines inhibeixen l'enzim responsable de la síntesi de colesterol. L'**atorvastatina**, tot i que s'absorbeix bé per via oral, té una biodisponibilitat del 12% a causa de l'elevada pèrdua per efecte de primer pas hepàtic. Es fixa en proporció elevada a les proteïnes

plasmàtiques, és metabolitzada al fetge i s'excreta per la bilis. La seva semivida d'eliminació és de 14 h (*Drugs*, 53, 828-847, 1997). La **cerivastatina** s'absorbeix bé per via oral i té una biodisponibilitat del 60%. Assoleix la concentració plasmàtica màxima 2-3 h després de la seva administració, s'uneix en prop d'un 99% a les proteïnes plasmàtiques i és metabolitzada al fetge en metabòlits actius. S'excreta un 70% per la femta i un 30% per l'orina i té una semivida d'eliminació de 2-3 h (*Drugs*, 55, 415-420, 1998).

Dosificació i contraindicacions

La dosi inicial recomanada d'**atorvastatina** és de 10 mg al dia, fins a un màxim de 80 mg al dia, i la de **cerivastatina** és de 0,1 mg al dia, en una presa única al vespre, que es pot augmentar fins a un màxim de 0,3 mg al dia. Estan contraindicades en cas de miopatia, insuficiència hepàtica o augment de transaminases, i en l'embaràs. Com amb la resta d'estatines, el seu ús concomitant amb ciclosporina, àcid nicotínic, fibrats, eritromicina o antifúngics imidazòlics pot augmentar el risc de miopatia. L'administració conjunta amb colestiramina o altres resines pot disminuir l'absorció i l'efecte hipocolesterolemiant de les estatines.

Eficàcia

En assaigs clínics comparatius amb altres hipolipemians l'**atorvastatina** redueix més les concentracions de colesterol i de triglicèrids que la lovastatina, la pravastatina i la simvastatina (*Am J Cardiol*, 80, 39-44, 1997; *Am J Cardiol*, 81, 582-587, 1998). Això no obstant, es desconeix la rellevància clínica d'aquestes diferències i, a més, l'efecte sobre els triglicèrids és menys marcat que l'observat amb els fibrats o l'àcid nicotínic (*Drug Ther Bull*, 39, 29-31, 1997). En assaigs clínics en pacients amb hipercoleste-

rolèmia primària la **cerivastatina** s'ha mostrat menys eficaç que la lovastatina i la simvastatina per reduir les xifres de colesterol i de triglicèrids (*Med Lett Drugs Ther*, 40, 13-14, 1998). De moment, no es disposa d'assaigs clínics en els quals s'hagi demostrat que l'atorvastatina o la cerivastatina redueixen la morbimortalitat cardiovascular.

Efectes indesitjats

Tot i que manquen dades sobre la seva seguretat a llarg termini, les reaccions adverses de l'atorvastatina i la cerivastatina semblen similars a les de la resta de les estatines. Les més freqüents són les digestives (dolor abdominal, restrenyiment, nàusees, vòmits), que acostumen a ser lleus. També poden produir cefalea, augment de les transaminases, miàlgies, augment de les creatinfosfoquinases i ocasionalment rabdomiòlisi (*Arch Intern Med*, 158, 577-584, 1998). S'ha descrit un cas de trombocitopènia (*Lancet*, 352, 1284, 1998) i un de necròlisi epidèrmica tòxica (*JAMA*, 279, 1613-1614, 1998) atribuïts a atorvastatina.

Conclusió

A les dosis recomanades, l'**atorvastatina** produeix una reducció de les concentracions de colesterol més profunda que l'obtinguda amb altres estatines, però no es disposa d'assaigs clínics que hagin avaluat els seus efectes sobre la morbimortalitat cardiovascular i manquen dades sobre la seva seguretat a llarg termini. De moment, caldria reservar-ne l'ús només per als pacients amb hipercolesterolèmia familiar o hiperlipèmia combinada que no responen a altres estratègies. L'experiència d'ús amb la **cerivastatina** és molt escassa i tampoc no hi ha dades sobre els seus efectes sobre la morbimortalitat cardiovascular ni sobre la seva seguretat a llarg termini.

Estudi econòmic dels inhibidors de l'HMG-CoA reductasa

fàrmac	dosi diària (mg)	cost diari (ptes.)	Cost de 30 dies de tractament
simvastatina	15	154	4.620
pravastatina	20	211	6.330
iovastatina	30	156	4.680
fluvastatina	40	155	4.650
atorvastatina ^a	10	198	5.940
cerivastatina ^b	0,1-0,3	182	5.460

^a Cardyl®, Prevencor®, Zarator®.

^b Lipobay®, Liposterol®, Vaslip®, Zenas Micro®.

Data de redacció d'aquest butlletí: **març de 1999**

En el proper número: **Tractament de la hipertròfia prostàtica.
Noves quinolones.**

Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut

Director Carles Constante i Beitia. **Subdirector** Eugeni Sedano i Monasterio. **Coordinadora** Maria Eugènia Carballo i López.

Redacció Institut Català de Farmacologia. **Cap de redacció** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comité científic Antònia Agustí i Escasany, Josep Maria Arnau de Bolós, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castelltort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserín i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

Secretària tècnica Silvia Vila Florensa

Composició Mim Disseny Gràfic

Impressió Imprimeix - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.