

Factores de elección de estatinas para los algoritmos de prescripción

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;2:115-130

FERNÁNDEZ SANCHIS D

Graduado en Farmacia por la Universidad San Jorge. Zaragoza.
Farmacéutico adjunto en oficina de farmacia en Zaragoza. España

Resumen

Introducción: Las estatinas son los medicamentos más consumidos en España. Hay 7 comercializadas: simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. Las diferencias de precio y potencia entre unas y otras varían sustancialmente, por esto el mercado de las estatinas mueve un gran interés para la industria como para los sistemas sanitarios y el estudio de los factores que influyen en el uso y elección de las estatinas favorece el uso racional del medicamento, optimizando así los recursos económicos. Posicionar cada estatina adecuadamente en el mercado permitirá desarrollar algoritmos de prescripción eficientes.

Metodología: Se analizaron datos de gasto y consumo de estatinas en España y se realizó una búsqueda en bases de datos bibliográficas. Se estudiaron factores terapéuticos en guías de práctica clínica y se contrastó toda la información con especialistas sanitarios.

Resultados: Las indicaciones farmacológicas no diferencian una estatina de otra para el tratamiento de la hipercolesterolemia. La potencia de disminución del cLDL, la dosis o el coste son más importantes y se puede conocer la mejor opción en función de estos factores.

Conclusión: Existen diferencias de potencia en función del estudio. En la práctica clínica estas diferencias son relativas y dependen del médico y del coste de cada estatina. Las pautas que justifiquen el uso en cada caso se consiguen valorando la mejor relación potencia/dosis/precio. El mercado de las estatinas está en constante evolución por la aparición de genéricos y la bajada de los precios y actualmente algunas de estas moléculas parecen estar fuera de este mercado.

Palabras clave: Hipercolesterolemia, acceso al mercado, algoritmos, estatinas, atorvastatina, simvastatina.

Correspondencia:
Daniel Fernández Sanchis
c/ Francisco Martínez Soria, 18
50018 Zaragoza
Correo electrónico: dfernandezsa@redfarma.org

Factors for choosing statins in prescription algorithms

Summary

Introduction: Statins are the most used drugs in Spain. There are seven marketed: simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin and pitavastatin. There are important differences in the price and in the reduction power of each statin. Therefore the statin market is very interesting for the industry and for the health system. It is needed to study the factors influencing the use and choice of statins for rational drug use, optimizing economic resources. Place each statin properly in the market will let us develop efficient algorithms prescription.

Methods: Expenditure and statin use data in Spain were analysed and a search on bibliographic databases was conducted. Therapeutic factors were studied in clinical practice guidelines and all the information was contrasted with health specialists.

Results: Pharmacological indications don't make differences between statins for the treatment of hypercholesterolemia. The LDL-lowering potency, dose or cost are more important and the best choice can be found with these factors.

Discussion: There are differences on the LDL-lowering potency depending on the study. In clinical practice, these differences are relative and depend on the physician and the cost of each statin. The guidelines which support the use in each case have to be guided with the relation power/dose/price. The statin market is constantly evolving by the appearance of generic drugs and the price decline. Today, some of these molecules seems to be out of the market.

Key Words: Hypercholesterolemia, market access, algorithms, statins, atorvastatin, simvastatin.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una causa importante de mortalidad. En España, más de tres de cada diez fallecimientos se deben a una enfermedad cardiovascular. Según el INE, las ECV son la principal causa de muerte en nuestro país con un 31,72% (tabla 1) y primera causa de muerte en personas mayores de 50 años. Esto se traduce en un coste de 9.000 millones de € anuales, una gran parte del gasto sanitario nacional; 192.000 millones de € en la Unión Europea^{1,2}. Para prevenir y tratar estas enfermedades, el primer paso es aplicar medidas higiénico-dietéticas y cuando éstas fallan se opta por la administración de estatinas. Importantes estudios como el Framingham Heart study³, el LRC⁴⁻⁶, o el MRFIT^{7,8} mostraron ya en los años 80 una relación directa entre los niveles de Colesterol LDL (cLDL) o Colesterol

total (cT) y la ECV. Se observó que niveles de cLDL superiores a 100 mg/dl en suero dan lugar a aterogénesis. El descenso de los niveles de cLDL es el principal objetivo para evitar problemas cardiovasculares. Las estatinas consiguen reducir el cLDL desde un 20 a un 60% en función de la dosis, y de esta forma se disminuye la morbimortalidad asociada a la enfermedad coronaria en el 30-35%. Por todo esto, la industria farmacéutica ha mostrado un gran interés en las estatinas desde finales de los años 90. La aparición de marcas de estatinas como Zocor® (simvastatina de Merck) o Lipitor® (atorvastatina de Pfizer) dio lugar a un mercado muy competitivo cuyos beneficios económicos podían alcanzar grandes cifras. En 2006, la venta de Lipitor® de Pfizer consiguió una facturación de 13.000 millones de dólares, siendo este el medicamento más vendido en la historia de la industria⁹.

Tabla 1
Distribución de defunciones por enfermedades en el año 2008
(nota de prensa, 2 de marzo 2010)

Capítulos de la CIE	Nº de defunciones	%
Total defunciones	386.324	100,0
Enfermedades del sistema circulatorio	122.552	31,72
Tumores	103.999	26,92
Enfermedades del sistema respiratorio	43.986	11,39
Enfermedades del sistema digestivo	19.418	5,03
Enfermedades del sistema nervioso y de los órganos de los sentidos	17.432	4,51
Causas externas de mortalidad	16.010	4,14
Trastornos mentales y del comportamiento	12.879	3,33
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	12.257	3,17
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio	11.651	3,02
Enfermedades del sistema genitourinario	10.560	2,73
Enfermedades infecciosas y parasitarias	7.693	1,99
Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo	3.437	0,89
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan al mecanismo de la inmunidad	1.333	0,35
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo	1.218	0,32
Afecciones originadas en el periodo perinatal	946	0,24
Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	929	0,24
Embarazo, parto y puerperio	24	0,01

El coste para los sistemas de salud y la población también es importante, y la aparición de genéricos juega un papel decisivo en el ahorro económico. Desde el año 2003, el subgrupo ATC correspondiente a las estatinas (C10AA) ha sido y sigue siendo el que presenta un mayor consumo en España¹⁰ (tabla 2). Especialmente en el caso de la atorvastatina, que es el principio activo que genera mayor gasto y la única estatina que aparece entre los fármacos más consumidos durante los últimos años. Actualmente existen siete estatinas comercializadas en España, y como podemos observar en la tabla 3¹¹, la variedad de dosificaciones y de precios es bastante amplia.

Conociendo la variedad de moléculas que existen para reducir el LDL, que existe una diferencia de precio importante entre cada una

de ellas y que este grupo fármacos son los que mayor gasto ocasionan, es una tarea importante conocer *cuáles son los factores que influyen en el uso y elección de las estatinas*.

Metodología

Se realizó una búsqueda sobre las **Indicaciones y Protocolos de uso, aspectos farmacocinéticos, efectos adversos, potencia y sobre gasto, consumo y coste** de las estatinas que hay actualmente en el mercado. No se estudiaron factores relacionados con las asociaciones de estatinas con fibratos, ezetimiba o resinas.

Estrategia de búsqueda

- **Datos de consumo y gasto en España:** se consideró la fuente más fiable de esto los ba-

Tabla 2
Últimos datos de consumo según subgrupos ATC
y principios activos, año 2010¹⁴

Clave subgrupo ATC	Nombre subgrupo	Consumo (mill. €)	Envases (miles)	Precio medio/envase	% del total	Δ % 2010/2009 (en importe)	Δ % 2010/2009 (en envases)
C10AA	Inhibidores de HMG CoA reductasa	820,09	47.510,63	17,26	6,38	-10,41	9,65
A02BC	Inhibidores bomba de protones	626,09	68.871,43	9,09	4,87	-1,68	5,87

Principio activo	Importe total (en millones de €)	Envases totales (en miles de unidades)	Precio medio/envase	Δ % 2010/2009 (en importe)	Δ % 2010/2009 (en envases)
Atorvastatina	535,55	16.388,28	32,68	-15,41	7,24
Salmeterol, asociado ^(a)	364,24	4.977,16	73,18	0,67	0,51

lances e informes realizados por el Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad (www.msc.es). La ruta de acceso fue la siguiente: página del Ministerio → Biblioteca y Publicaciones → revistas del Ministerio → Información terapéutica del SNS → Búsqueda por volumen. En esta sección se encontraron todos los boletines sobre consumo por grupo terapéutico ATC y principios activos.

- **Determinantes terapéuticos en Guías de práctica clínica y PIT (Protocolos de Intercambio terapéutico):** se realizó una consulta en guías de práctica clínica. Se buscaron guías de práctica clínica a nivel autonómico, nacional e internacional sobre: manejo de dislipemias, uso de estatinas en atención primaria y tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares. Se revisaron las indicaciones, mecanismos de acción e interacciones para las 7 estatinas en el mercado español que aparecen en la base de datos del BotPlus (base de datos del consejo) y la Guía de Prescripción Terapéutica (información de medicamentos autorizados en España).

Se tomaron muy en cuenta los protocolos de Intercambio Terapéutico del Hospital Royo Villanova de Zaragoza, del Hospital General Universitario de Alicante y del artículo García-

Sabina A *et al.*¹² Estos protocolos facilitan la labor de selección del médico prescriptor y permiten la sustitución de un medicamento por otro diferente pero del que se espera el mismo efecto, teniendo en cuenta aspectos de equivalencia farmacológica (eficacia, seguridad y conveniencia), condiciones fisiopatológicas, interacciones...¹³

- **Búsqueda en bases de datos bibliográficas:**

En Pubmed se realizó una búsqueda mediante los mesh: "Statins, HMG-CoA" subheading: "economics", "cost-effectiveness analysis", "atorvastatin", "simvastatin", "rosuvastatin" y "pitavastatin". Se valoró la importancia de ser artículos recientes y se delimitó la búsqueda bibliográfica hasta abril de 2013.

- **Consulta a profesionales sanitarios:** Se realizaron entrevistas y encuestas a profesionales sanitarios con actividad profesional relacionada con el uso de estatinas a nivel hospitalario y de oficina de farmacia: Dr. José Antonio Gimeno, médico especialista en Endocrinología y Nutrición en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; Dña. Oihana Horna, farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria del Hospital Royo Villanova; Dña. Consuelo M^a Sanchis, farmacéutica titular de Oficina de Farmacia.

Tabla 3
Descripción de las estatinas disponibles en farmacias y los precios a fecha de enero de 2014 (en negro el precio de las marcas, en gris EFG)

SIMVASTATINA C10AA01	- ZOCOR (Merck) - EFG → Ferrer, Ratiopharm, Tarbis, Vir, Cinfa, Kern, Normon, Sumol
	10 mg 28 comprimidos – 0,95€
	20 mg 28 comprimidos – 1,58€
	40 mg 28 comprimidos – 2,17€
LOVASTATINA C10AA02	- MEVACOR (Merck Sharp) - EFG → Ratio, Sigma Tau, Bexal, Cinfa, Kern, Mylan, Normon, Sandoz
	20 mg 28 comprimidos – 3,12€
	Taucor (Sigma-Tau) 20 mg 30 comprimidos – 2,50€
	40 mg 28 comprimidos – 4,20€
PRAVASTATINA C10AA03	- LIPEMOL (Bristol-Meyers Squibb) - LIPLAT (Esteve) - EFG → Alter, Cinfa, Ratio, Stada, Tarbis, Daichi Sankyo
	10 mg 28 comprimidos – 4,09€
	20 mg 28 comprimidos – 8,15€
	40 mg 28 comprimidos – 16,33€
FLUVASTATINA C10AA04	- LESCOL (Novartis) - LESCOL PROLIB - EFG → Ratio, Novartis, Actavis, Alter, Bexal, Sandoz
	20 mg 28 comprimidos – 5,00€
	40 mg 28 comprimidos – 9,99€
	80 mg 28 comprimidos liberación modificada – 20,01€
ATORVASTATINA C10AA05	- LIPITOR = ZARATOR y CARDYL (Pfizer) - PREVENCOR (Almirall) - EFG → Ratiopharm, Cinfa, Mylan
	10 mg 28 comprimidos – 4,61€
	20 mg 28 comprimidos – 9,21€
	40 mg 28 comprimidos – 18,42€
	80 mg 28 comprimidos – 36,84€
ROSUVASTATINA C10AA07	- CRESTOR (AstraZeneca) - PROVISACOR (Laboratorio Tau) 5, 10, 20 mg
	5 mg 28 comprimidos – 18,90€
	10 mg 28 comprimidos – 25,95€
	20 mg 28 comprimidos – 38,92€
PITAVASTATINA C10AA08	- ALIPZA (Esteve) - LIVAZO (Recordati España) Lanzamiento 04/2011
	1 mg 28 comprimidos – 20,79€
	2 mg 28 comprimidos – 28,54€
	4 mg 28 comprimidos – 42,80€

Tabla 4
Indicaciones de las estatinas comercializadas

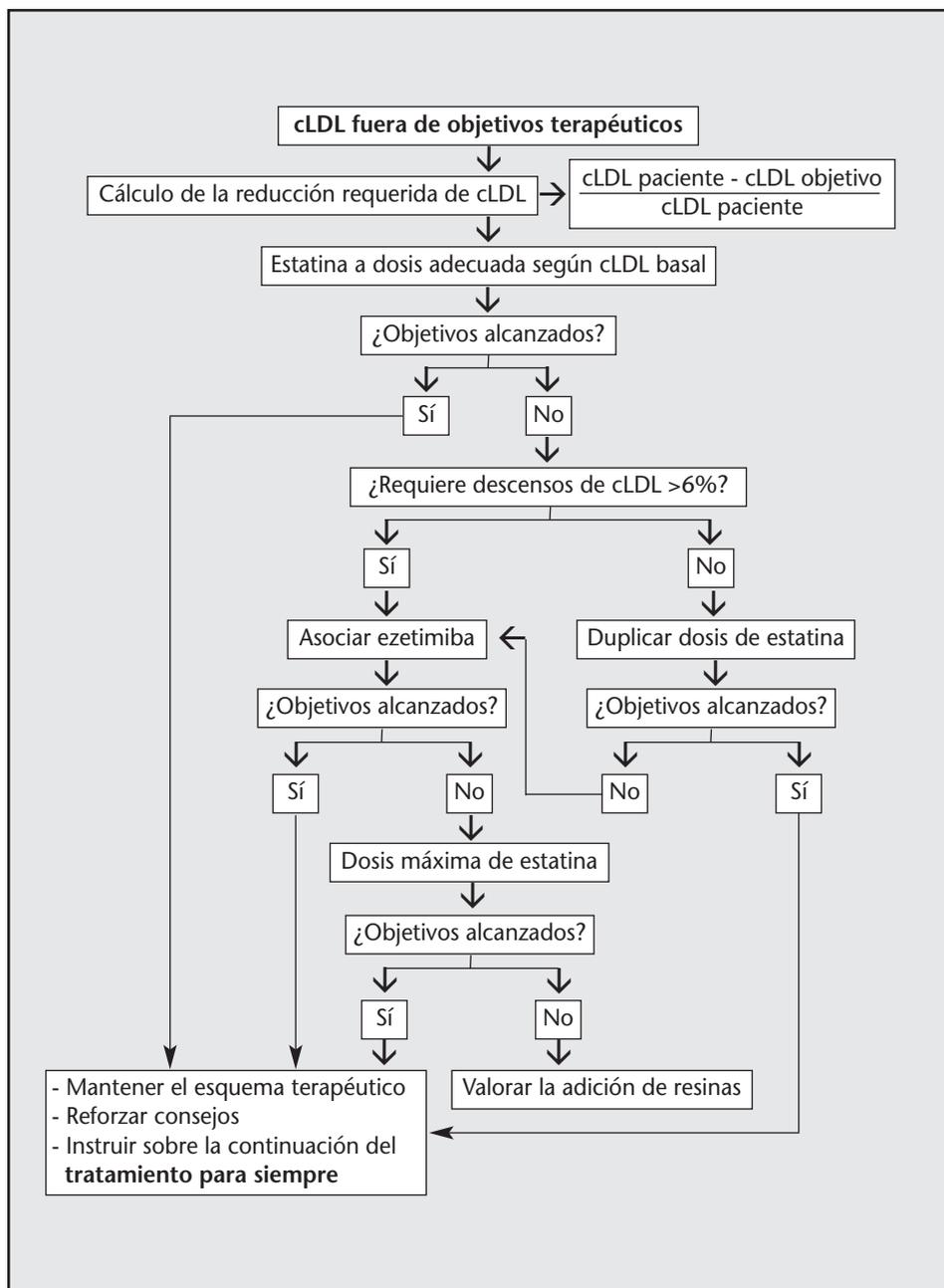
	Indicaciones		Posología
SIMVASTATINA C10AA01	En pacientes SIN respuesta a la dieta y otras medidas (ejercicio o pérdida de peso)	- Hipercolesterolemia Primaria (2A)	10-20 mg/día NOCHE, ajuste cada 4 semanas; máx. 80 mg/día
		- Hiperlipidemia combinada con Hipertrigliceridemia (2B)	40 mg/día o 80 mg/día en 3 tomas
	- Prevención enfermedad cardiovascular aterosclerótica o diabetes mellitus		20-40 mg/día NOCHE, ajuste cada 4 semanas; máx. 80 mg/día
LOVASTATINA C10AA02	En pacientes SIN respuesta a la dieta y otras medidas (ejercicio o pérdida de peso)	- Hipercolesterolemia Primaria (2A)	20 mg/día, ajuste cada 4 semanas; 10-80 mg/día
	- Enlentecimiento progresión aterosclerosis en pacientes con cardiopatía coronaria		20-80 mg/día
PRAVASTATINA C10AA03	Complemento de la dieta (sin respuesta a dieta y otras medidas)	- Hipercolesterolemia Primaria (2A)	10 mg/día, ajuste cada 4 semanas; 10-40 mg/día
		- Hiperlipidemia combinada con Hipertrigliceridemia (2B)	
	Prevención de episodios cardiovasculares en pacientes con antecedentes de Infarto de Miocardio o Angina Inestable		40 mg/día
	Dislipemia asociada a trasplante orgánico (POST-TRASPLANTE)		20-40 mg/día
	En NIÑOS y ADOLESCENTES mayores de 8 años		10-20 mg/día (<13 años) 10-40 mg/día (>13 años)
FLUVASTATINA C10AA04	En pacientes SIN respuesta a la dieta y otras medidas (ejercicio o pérdida de peso)	- Hipercolesterolemia Primaria (2A)	20 o 40 mg/día, ajuste cada 4 semanas
		- Hiperlipidemia combinada con Hipertrigliceridemia (2B)	
	- Prevención enfermedad cardiovascular tras intervención coronaria		80 mg/día
	- Prevención de progresión de la aterosclerosis coronaria		40 mg/día
ATORVASTATINA C10AA05	En pacientes SIN respuesta a la dieta y otras medidas (ejercicio o pérdida de peso)	- Hipercolesterolemia Primaria (2A)	10 mg/día; ajuste cada 4 semanas, 10-80 mg/día
		- Hiperlipidemia combinada con Hipertrigliceridemia (2B)	
	- Prevención de episodios cardiovasculares en la diabetes de tipo 2		10 mg/día
ROSUVASTATINA C10AA07	En pacientes SIN respuesta a la dieta y otras medidas (ejercicio o pérdida de peso)	- Hipercolesterolemia Primaria (2A)	5-10 mg/día; ajuste cada 4 semanas hasta 40 mg/día
		- Hiperlipidemia combinada con Hipertrigliceridemia (2B)	
PITAVASTATINA OC10AA08	En pacientes SIN respuesta a la dieta y otras medidas (ejercicio o pérdida de peso)	- Hipercolesterolemia Primaria (2A)	1 mg/día; ajuste cada 4 semanas; max. 4 mg/día
		- Hiperlipidemia combinada con Hipertrigliceridemia (2B)	

Resultados

- **Indicaciones y protocolos** - Entre tal variedad de indicaciones (tabla 4) resulta difícil conocer cuál de estas estatinas se usa para un caso concreto. El criterio principal suele ser la potencia en la reducción de cLDL. Los valores de LDL actual del paciente y el LDL objetivo que tiene que alcanzar van a marcar la pauta para determinar el tratamiento con estatinas (Figura 1)¹⁴. El LDL objetivo necesario para reducir el riesgo de sufrir problemas cardiovasculares viene marcado por unas pautas que aparecen en las guías de práctica clínica sobre dislipemias¹⁵: para un paciente con muy alto riesgo cardiovascular un objetivo de cLDL de <70 mg/dl, para riesgo alto <100 mg/dl, para riesgo moderado <115-130 mg/dl y para riesgo bajo cuando hay uno o ningún factor de riesgo se recomienda <160 mg/dl. En base al porcentaje de descenso de cada estatina se puede elegir una u otra y a una dosis determinada.

Aparte de las indicaciones para hipercolesterolemia, también aparece en las indicaciones sugerencias de uso en casos concretos. Médicos cardiólogos suelen prescribir atorvastatina

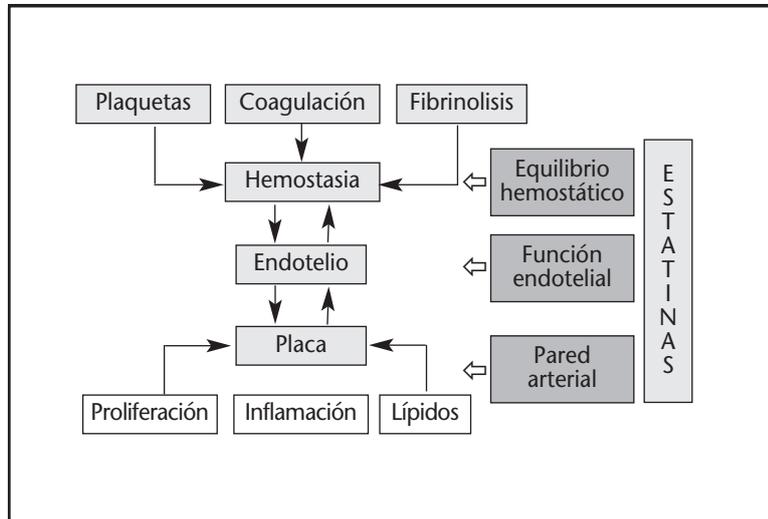
Figura 1
Algoritmo básico de elección de estatina



de 80 mg debido a que existen estudios que demuestran una reducción de morbimortalidad en la fase aguda de los síndromes coronarios agudos¹⁶. La pravastatina al presentar menos interacciones se recomienda en caso de ser usada en niños o en post-trasplante.

Los efectos pleiotrópicos de las estatinas relacionados con la inflamación, función endotelial y la trombosis intentan aportar una

Figura 2
Mecanismo de los efectos pleiotrópicos de las estatinas



novedad que las diferencie y que las abra a nuevas indicaciones¹⁷ (Figura 2). Algunos estudios han relacionado la toma de estatinas con una disminución de la mortalidad en pacientes con cáncer¹⁸.

- **Aspectos farmacocinéticos** - Las estatinas son inhibidores muy selectivos del enzima HMGCoA reductasa. Desde el punto de vista farmacodinámico no presentan interacciones, pero sí en su farmacocinética. Las diferencias esenciales que existen entre unas y otras estatinas se encuentran en las vías de acceso desde el tracto gastrointestinal hasta el hepatocito, donde se encuentra la HMG-CoA reductasa. Las interacciones que pueden afectar al AUC de las estatinas se deben a interferencias en el metabolismo hepático (CYP3A4 y CYP2C9), afinidad por la glucoproteína P (P-gp) y por el transportador de polipéptidos OATP1B1 (Figura 3)¹⁹. La administración concomitante de otros fármacos modificadores de la actividad del CYP3A4, CYP2C9, OATP1B1 o P-gp, además de la insuficiencia hepática y la variabilidad individual (polimorfismos genéticos a nivel de dichas enzimas) pueden provocar sobredosificación o infradosificación de las estatinas. Por esto es importante tener en cuenta el uso de una u otra estatina en los pacientes polimedcados. En la mayoría de los casos en los que se esperan interacciones se opta por

utilizar *pravastatina* ajustando la dosis; es una de las estatinas con menor potencia de disminución de LDL lo que permite controlar mejor los efectos y además presenta muy pocas interacciones. ¿Qué pasa con la *pitavastatina*?

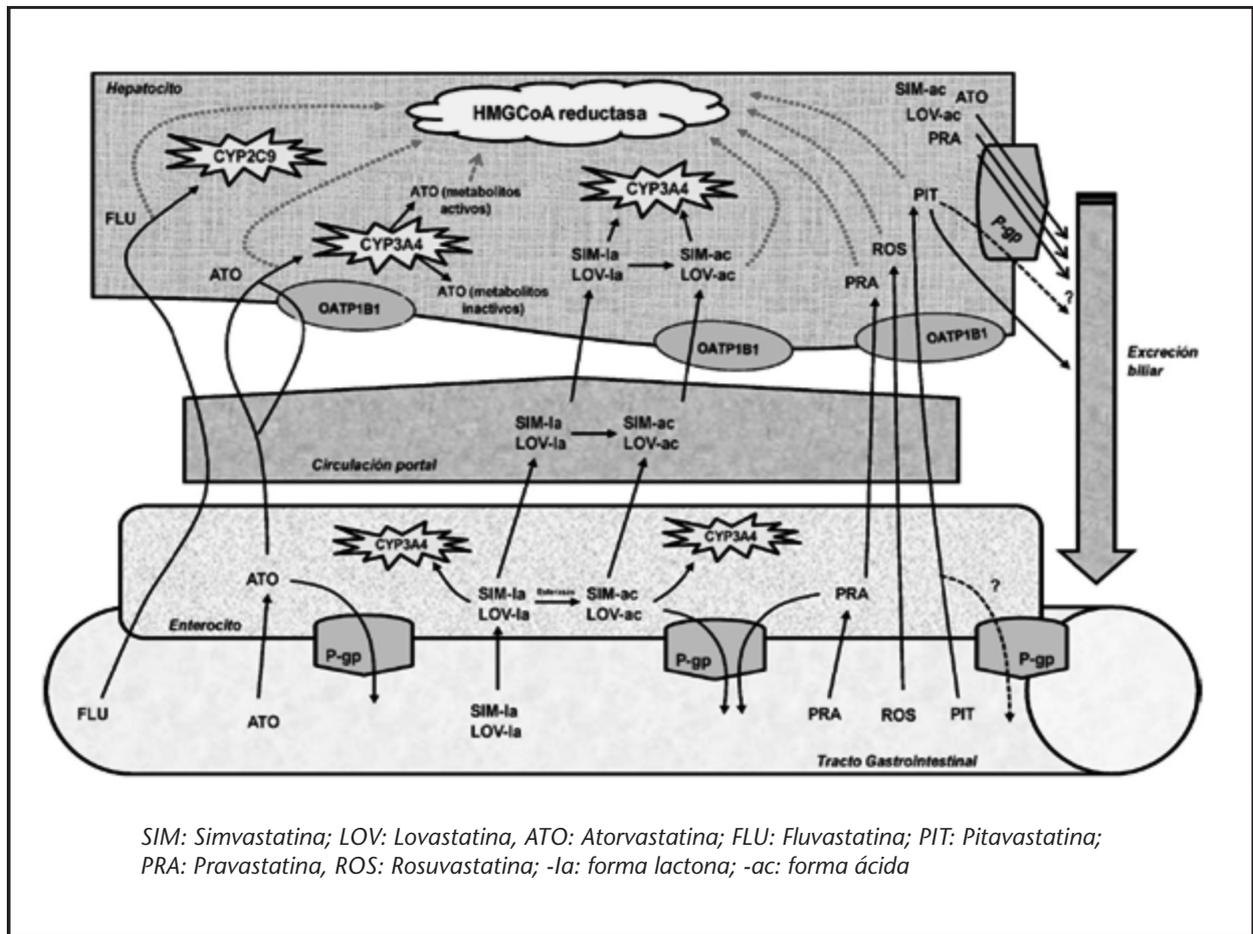
- **Efectos adversos** - Se han observado aumentos de creatinina y miopatías, rhabdomiolisis y hepatotoxicidad solo en muy raros casos. La incidencia de miopatía en pacientes tratados con estatinas se estima en un 0,1-0,2% y está relacionado con el grado de inhibición del enzima HMG-CoA reductasa, que es *dosis dependiente*. Un estudio mostró que la prescripción de estatinas potentes podía estar relacionado con un aumento en

las tasas de ingreso hospitalario por fallo renal agudo²⁰. Pero en el mismo estudio se reconoce que es complicado determinar la relación causa-efecto, y a pesar de eso, "el riesgo de padecer insuficiencia renal aguda es muy inferior y compensa con los beneficios de tratar este trastorno intensamente"²¹.

Pitavastatina, pretende ser una novedad en este aspecto, señalando una menor probabilidad de miopatías²². La miopatía que suele presentarse en pacientes que toman estatina durante un largo periodo parece ser causada por una disminución de la coenzima Q-10^{23,24}. Esto puede deberse a que la pitavastatina es la estatina que se comercializa a menor dosis: 1, 2 y 4 mg, pero por ahora no existen datos que lo corroboren. Aun así, las estatinas no presentan diferencias en lo que a efectos adversos se refiere (sin contar cerivastatina que fue retirada del mercado) y a dosis altas únicamente se deben emplear en prevención secundaria y en casos concretos.

- **Potencia** - Existe una gran cantidad de estudios que comparan la potencia de reducción de LDL de cada dosis de cada una de las estatinas, y todos presentan diferencias. Recientemente un estudio ha publicado que 40 mg de atorvastatina, 10 mg de rosuvastatina y 40 mg de simvastatina presentan el mismo efecto reductor de LDL²⁵. Pero si observamos las tablas

Figura 3
Farmacocinética de las estatinas



comparativas (Figura 4), estos datos no concuerdan en nada. Por esto mismo es difícil establecer relaciones y comparaciones de coste-efectividad cuando existe una gran variabilidad en los estudios sobre la potencia de cada dosis de estatina.

Los estudios indican sin temor a dudas, que la rosuvastatina es la más potente a la hora de reducir el cLDL y el colesterol total. La pitavastatina también representa una novedad puesto que aunque ofrece las dosis más bajas, se puede equiparar a la potencia de algunas dosis de simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina entre otras. A pesar de esto, el aporte de la pitavastatina a este mercado sigue siendo incierto, siendo su coste la principal limitación.

- **Costes** - El hecho de que sea coste-efectivo el uso de estatinas depende principalmente del

riesgo cardiovascular y de la edad de la población²⁶. Tomar estatinas a partir de cierta edad en pacientes con un cierto riesgo cardiovascular siempre aporta beneficios. El problema se encuentra en que existe una gran diferencia de precios de unas estatinas a otras y los criterios de los artículos para comparar las diferentes estatinas presentan diferentes conclusiones en función de quien apoye el estudio y del año de publicación. En un estudio comparativo de rosuvastatina (Crestor® de AstraZeneca) frente a atorvastatina, simvastatina y pravastatina en el sistema de salud Canadiense realizado por el laboratorio AstraZeneca®, se llega a la conclusión que rosuvastatina de 10 mg es más coste-efectiva que las dosis más comunes de atorvastatina, los genéricos de simvastatina y el genérico de pravastatina²⁷. En este caso solo la atorvastatina de 20 mg presenta el mismo porcentaje

Figura 4
Comparativa tablas de porcentaje de descenso de cLDL para cada dosis de estatina

Estatina	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%	56-60%
Pravastatina ^a	10 mg	20 mg	40 mg				
Fluvastatina	20 mg	40 mg	80 mg				
Lovastatina	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg			
Simvastatina		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg		
Atorvastatina			10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Rosuvastatina ^a				5 mg	10 mg	20 mg	40 mg ^b
Pitavastatina			1 mg	2 mg	4 mg		

Modificado de: Mahley y Bersot³⁶
^aEstatinas hidrosolubles
^bDosis no comercializada en España

Díaz Rodríguez A, Serrano Cumplido A, Fierro González D, Rodríguez Arroyo LA, García-Norro Herreros F-J, De Abajo Olea S, et al. **Pitavastatina: una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipemia.** Clínica e Investigación en Arteriosclerosis [Internet]. 2012 Jan

Tabla 1. Porcentaje de descenso de cLDL para cada dosis de estatina

	Descenso ≤19%	Descenso 20-23%	Descenso 24-28%	Descenso 29-35%	Descenso 36-41%	Descenso 42-46%	Descenso 47-50%	Descenso 51-54%	Descenso 55-57%	Descenso 58-62%
Atorvastatina				5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg		
Fluvastatina			20 mg	40 mg						
Lovastatina		10 mg	20 mg	40 mg						
Pitavastatina				1 mg	2 mg	4 mg				
Pravastatina	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg						
Rosuvastatina					5 mg	10 mg	20 mg	20-40 mg	40 mg	80 mg
Simvastatina		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg				

Nota: no toda la literatura científica es unánime en el porcentaje de descenso de cLDL que se puede obtener con cada dosis de cada estatina, por lo que esta tabla expresa una estimación de datos que no necesariamente coincide con otras tablas similares descritas en la literatura científica

García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. **Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas.** Farmacia Hospitalaria [Internet]. 2012 Mar;36(2):97-108

Tabla 4. Descensos porcentuales de la concentración de cLDL por tipo de estatina y dosis

Estatina	Reducción de la concentración de cLDL					
	20%	27%	34%	41%	48%	55%
Lovastatina	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg		
Pravastatina	10 mg	20 mg	40 mg			
Fluvastatina prolib.			80 mg			
Simvastatina		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Atorvastatina			10 mg	20 mg	40 mg	80 mg

Guía de Buena Práctica Clínica en Dislipemias; Atención Primaria de Calidad; 2ª Edición actualizada; Organización Médica Colegial de España y Ministerio de Sanidad y Consumo ISBN:978-84-691-8199-7, p.48

de descenso (tabla 5), y el precio de la rosuvastatina de 10 mg es casi 3 veces el de la atorvastatina de 20 mg (25,95-9,21=+16,74€), no parece ser la mejor opción. La rosuvastatina solo se convierte en mejor opción por una menor probabilidad de efectos adversos y por un posible ahorro económico frente a dosis muy altas (atorvastatina de 80 mg - 36,84€ frente a rosuvastatina de 10 mg - 25€). Evidentemente la elección de una u otra molécula depende del criterio del médico. En España, un estudio realizado en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid (AstraZeneca®) muestra una comparativa en pacientes con

alto riesgo cardiovascular. Los resultados indican que la rosuvastatina es más eficaz que la atorvastatina en términos de supervivencia y supervivencia ajustada a calidad de vida, y aportando una mayor rentabilidad usándose en la población del estudio en España²⁸. En otro estudio sobre el uso de estatinas en hipercolesterolemia se saca la conclusión de que las estatinas con mejor relación reducción de cLDL/precio son lovastatina seguida de simvastatina y atorvastatina²⁹. Se trata de un estudio realizado en el año 2001, y como es normal, los precios han cambiado mucho. En aquel momento no había ni simvastatina ni atorvastatina en versión genérica. La expiración de las patentes en 2002 para la simvastatina y la puesta en marcha de los Precios de Referencia en esos años hicieron que su precio bajara drásticamente, y puso a la simvastatina a la cabeza de las estatinas, siendo la que mejor relación coste-efectividad presentaba. Unos diez años más tarde, en 2011, la patente de Lipitor® (atorvastatina) expiró también, y provocó de nuevo un cambio importante.

Discusión

Las estatinas son los fármacos más estudiados en la prevención de problemas cardiovasculares. Han demostrado que reducen la

Tabla 5
Comparación porcentajes de descenso de cLDL a precio actual

Estatina	Porcentaje de descenso de cLDL	PvpIVA
Rosuvastatina 10 mg (Crestor® o Provisacor®)	42-46%	25,95€
Atorvastatina 10 mg	36-41%	4,61€
Atorvastatina 20 mg	42-46%	9,21€
Simvastatina 20 mg	29-35%	1,58€
Simvastatina 40 mg	36-41%	2,17€
Pravastatina 20 mg	24-28%	8,15€
Pravastatina 40 mg	29-35%	16,33€

morbi-mortalidad en prevención primaria y secundaria, y disminuyen la progresión o hasta incluso consiguen la regresión de la placa de ateroma³⁰. *El uso de estatinas es seguro y muy beneficioso para la salud*. En 1999 ya se observó que los gastos económicos y el consumo de estatinas eran altos. Las dos opciones que se valoraron fueron "consumir menos o consumir más barato"³¹. Pero a día de hoy el consumo sigue siendo alto.

Las **indicaciones** pueden llegar a ser ambiguas para elegir una estatina. En la práctica diaria, el factor que permite elegir una estatina es el porcentaje de disminución de cLDL del paciente en función de su Riesgo Cardiovascular. El uso de atorvastatina de 80 mg en síndromes coronarios agudos se debe al hecho de que existen estudios que se han realizado a esa dosis precisa sobre ese problema de salud concreto pero posiblemente si este estudio se hubiera realizado con dosis inferior u otra molécula el resultado hubiese sido similar. Por todo esto, las indicaciones no son determinantes a la hora de elegir una estatina.

La **farmacocinética** de las estatinas muestra las diferencias más evidentes entre unas y otras moléculas. Este aspecto es decisivo para comprender la sensibilidad de cada paciente a las dosis de cada estatina es un factor importante en pacientes polimedicados. Existe una

gran variabilidad interindividual entre las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9, por eso la genética también presenta cierta influencia en el efecto de las estatinas. La pitavastatina presenta también pocas interacciones, pero ha sido menos estudiada que pravastatina y su precio es bastante más elevado.

La incidencia de **efectos adversos** por estatinas es baja y rara, pero la labor del profesional médico y farmacéutico es vigilar posibles miopatías, observar los valores de CPK elevados que pudieran indicar lesión muscular y causar fallo renal (por obstrucción tubular), y también posible hepatotoxicidad (transaminasas). La pitavastatina parece mostrar algo nuevo en este aspecto y se utiliza en pacientes que presentan una gran sensibilidad a otras estatinas por ser la que menor dosis presenta.

La **potencia** y su relación con la dosis es importante a la hora de evaluar los estudios que se hacen sobre las estatinas, pero en la consulta del médico tiene relativa importancia. La diferencia de potencia entre una dosis y otra de una misma molécula es solamente del 6% en la reducción del LDL. Al ser una diferencia pequeña, el médico puede valorar fácilmente cuál es la dosis y la estatina más adecuada.

Los **costes** de las estatinas varían desde 0,95€ a 42,80€ actualmente y no queda muy claro cómo un medicamento cuyo precio es casi tres veces el de otro, cuyo porcentaje de descenso de cLDL es similar, puede presentar una gran ventaja (caso de la rosuvastatina frente a atorvastatina). La mayoría de los estudios económicos están anticuados y no concuerdan con la realidad actual ya que los precios de los medicamentos han variado y varían constantemente. La aparición de genéricos ha reducido enormemente los gastos y ha hecho que atorvastatina sea la estatina preferida tanto por su eficacia como por su precio, aun así ésta sigue teniendo un precio más elevado que simvastatina. La simvastatina es un poco menos potente que la atorvastatina, y por eso necesita de una mayor dosis para igualar los efectos de ésta dando mayor probabilidad de aumento de CPK. El uso de simvastatina puede ser una buena medida de ahorro, y por eso, en los Protocolos de Intercambio terapéutico tanto como en los indicadores de selección eficiente que aparecen en

los informes anuales de cada hospital se promueve el uso de simvastatina y pravastatina (entre un 20 y un 40% de las prescripciones totales de estatinas).

La influencia de la aparición de los genéricos y la rebaja de precios permite prever que las nuevas estatinas (rosuvastatina y pitavastatina) vayan ganando terreno y dará que hablar igual que lo hizo la aparición de la atorvastatina genérica³², obligando a revisar los protocolos de prescripción de nuevo. *El coste de la estatina se convierte en un factor primordial para decidir qué molécula prescribir.* (Anexo 1, costes en cada intervalo de disminución de cLDL).

Basándonos únicamente en el porcentaje de disminución de cLDL y en los datos comparativos de precio del Anexo 1, se puede decidir fácilmente cuál es la molécula más adecuada:

- Para una disminución de hasta el 35% del cLDL → **SIMVASTATINA**
- Para una disminución de entre el 35-50% del cLDL → **ATORVASTATINA**
- Para disminuciones iguales o superiores al 50% del cLDL → **ROSUVASTATINA**

Sugerencia de protocolo de dispensación:

1. Determinar el **valor de cLDL objetivo** en función de si es un paciente con Riesgo cardiovascular Muy Alto (<70 mg/dl), Alto (100 mg/dl), Medio (<115-130 mg/dl) o Bajo (<160 mg/dl)

2. Si es paciente polimedicado: valorar posibles **interacciones** y descartar las estatinas que pudieran dar interacción

3. Determinar **porcentaje de disminución de cLDL** deseado

4. Elegir la estatina mas **coste-efectiva**: **SIMVASTATINA** o **ATORVASTATINA**, si es necesario mayor potencia rosuvastatina, y si hay riesgo de interacciones pravastatina

5. Seguimiento del paciente y **variabilidad individual**: Ajustar dosis y observar valores analíticos (CPK, transaminasas...)

La clave es: Dar la dosis mínima de la molécula que cumpla el porcentaje de descenso de cLDL y al mejor precio.

Anexo 1

Intervalos de disminución de cLDL			
% ↓cLDL máximo	Molécula	Dosis	Coste
25	Pravastatina	10	4,09€
	Fluvastatina	20	5,00€
30	Simvastatina	10	0,95€
	Lovastatina	20	3,12€
	Pravastatina	20	8,15€
	Fluvastatina	40	9,99€
35	Simvastatina	20	1,58€
	Lovastatina	40	4,20€
	Atorvastatina	10	4,61€
	Pravastatina	40	16,33€
	Fluvastatina	80	20,40€
	Pitavastatina	1	20,79€
40	Simvastatina	40	2,17€
	Atorvastatina	20	9,21€
	Rosuvastatina	5	18,90€
	Pitavastatina	2	28,54€
50	Atorvastatina	40	18,42€
	Rosuvastatina	10	25,95€
	Pitavastatina	4	42,80€
55	Atorvastatina	80	36,84€
	Rosuvastatina	20	38,92€

Anexo 2

ATORVASTATINA	<ul style="list-style-type: none"> - Más potente que simvastatina - Coste bueno - Muy estudiada - Buena tolerancia - Amplio rango de dosis
SIMVASTATINA	<ul style="list-style-type: none"> - Es la más barata - Es la más eficiente - Muy estudiada - Amplio rango de dosis <p><i>INCONVENIENTE: para alcanzar la potencia de la atorvastatina necesita mayores dosis, lo que da mayor probabilidad de efectos adversos</i></p>
PRAVASTATINA	<ul style="list-style-type: none"> - Se usa en caso de interacciones de una estatina con algún fármaco - Post-trasplante →es el Comodín
ROSUVASTATINA	<ul style="list-style-type: none"> - Estatina de mayor potencia - Se convierte en la mejor opción cuando hay que dar dosis muy altas de atorvastatina - Es cara (no hay genérico)
FLUVASTATINA	<ul style="list-style-type: none"> - CYP2C9, pocas interacciones - Mismo precio que pravastatina <p><i>INCONVENIENTE: pravastatina ofrece mayor seguridad en caso de interacciones con otros fármacos, ha pasado a un segundo plano</i></p>
LOVASTATINA	<ul style="list-style-type: none"> - Igual que simvastatina - Menor rango de dosis que simvastatina - Más cara que simvastatina
PITAVASTATINA	<ul style="list-style-type: none"> - Es cara (no hay genérico) - Poco estudiada - Abarca mismo abanico de porcentaje de reducción de LDL que atorvastatina

Bibliografía

1. Fundación Española del Corazón. ¿Cuánto cuesta un enfermo cardiovascular? 2011 Jun 30; Available from: <http://www.fundaciondelcorazon.com/corazon-facil/blog-impulso-vital/2208-cuanto-cuesta-enfermo-cardiovascular.html>.
2. La enfermedad coronaria en cifras [Internet]. 2010 [cited 2013 Feb 26]. Available from: http://www.youtube.com/watch?v=G17xGNwB6IU&feature=youtube_gdata_player.
3. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. Arteriosclerosis 1988 Dec;8(6):737-41.
4. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984 Jan 20;251(3):351-64.
5. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 1984 Jan 20;251(3):365-74.
6. Rifkind BM. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Drugs 1986; 31 Suppl 1:53-60.
7. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. JAMA 1982 Sep 24;248(12):1465-77.
8. Stamler J NJ. THE multiple risk factor intervention trial (mrfit)-importance then and now. JAMA [Internet]. 2008 Sep 17 [cited 2013 Feb 26]; 300(11):1343-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.300.11.1343>.
9. País EE. Pfizer: ¿hay vida después de Lipitor? [Internet]. EL PAÍS. 2012 [cited 2013 Mar 4]. Available from: http://economia.elpais.com/economia/2012/02/24/actualidad/1330100382_456443.html.
10. Se revisaron todos los boletines de información terapéutica sobre Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el SNS de cada año a partir del año 2000. Disponbles en: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/porVolumen/home.html.

11. Datos de precios sacados de Vademecum [Libro]. 2012 UBM Medica Spain.
12. García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farmacia Hospitalaria* [Internet] 2012 Mar;36(2):97-108.
13. Equivalencia terapéutica: importancia en la práctica clínica; *SESCAM Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*, año 2012 Vol. XIII, N°4.
14. Guía de Buena Práctica Clínica en Dislipemias; Atención Primaria de Calidad; 2º Edición actualizada; Organización médica colegial de España y Ministerio de Sanidad y Consumo ISBN:978-84-691-8199-7, p.57.
15. Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Authors/Task Force Members, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* [Internet]. 2011 Jun 28 [cited 2013 Feb 25];32(14):1769-818. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/ehr158>.
16. Este dato aparece en el protocolo de intercambio terapéutico del Hospital Royo Villanova, Servicio Aragonés de Salud.
17. Millán Núñez-Cortés J, Alegría E, Alvarez-Sala Walther L, Ascaso Gimilio J, Lahoz Rallo C, Mantilla Morató T, et al. Documento Abordaje de la dislipidemia. *Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte II). Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Apr 15];24(1):40-52. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S021491681100283X>.
18. Las estatinas, aliadas contra el cáncer [Internet]. [cited 2013 Apr 17]. Available from: www.elmundo.es/elmundosalud/2012/11/07/oncologia/1352315813.html.
19. García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farmacia Hospitalaria* [Internet]. 2012 Mar [cited 2013 Feb 25];36(2):97-108. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S113063431100122X>.
20. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ : British Medical Journal* [Internet]. 2013 Mar 19 [cited 2013 Apr 17];346. Available from: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f880.abstract>.
21. Cita del jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital La Paz (Madrid) Francisco Arnalich, Correo Farmacéutico, semana del 1 al 7 de abril de 2013 p.14.
22. Kawashiri MA, Nohara A, Tada H, Mori M, Tsuchida M, Katsuda S, Inazu A, Kobayashi J, Koizumi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on plasma coenzyme Q10 in heterozygous familial hypercholesterolemia: results from a crossover study. *Clin Pharmacol Ther* May 2008; 83(5):731-739.
23. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, Prella A, Bresolin N, Moggio M, Sciacco M, Kaufmann P, DiMauro S. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol* Nov 2005;62(11):1709-1712.
24. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology* Jun 12 2007;49(23):2231-2237.
25. Naci H, Brughts JJ, Fleurence R, Ades A. Dose-comparative effects of different statins on serum lipid levels: a network meta-analysis of 256,827 individuals in 181 randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2013 Mar 25.
26. 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. 28/03/2007 XIII.
27. Costa-Scharplatz M, Ramanathan K, Frial T, Beamer B, Gandhi S. ASTRA ZENECA Cost-

- effectiveness analysis of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin from a Canadian health system perspective. *Clin Ther* 2008 Jul;30(7):1345-57.
28. Barrios V, Lobos JM, Serrano A, Brosa M, Capel M, Alvarez Sanz C. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin vs generic atorvastatin in Spain. *J Med Econ* 2012;15 Suppl 1:45-54.
 29. IN RIS. Evaluación farmacoeconómica de la reducción de colesterol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) en la hipercolesterolemia. [cited 2013 Feb 25]; Available from: <http://www.elsevier.es/sites/zdefault/files/elsevier/pdf/15/15v13n06a13023637pdf001.pdf>.
 30. Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Authors/Task Force Members, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* [Internet]. 2011 Jun 28 [cited 2013 Feb 25];32(14):1769-818. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/ehr158>.
 31. El consumo de estatinas en las comunidades autónomas de España: oportunidades para el ahorro. Cobos carbó, Muñio Nicolau Bigorra Llosas; atención primaria 1999 vol 24 num 4.
 32. Jackevicius CA, Chou MM, Ross JS, Shah ND, Krumholz HM. Generic atorvastatin and health care costs. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 [cited 2013 Feb 25];366(3):201-4. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1113112>.