

# Análisis de meta-análisis y ensayos clínicos relativos a la utilización de estatinas en enfermedades cardiovasculares

Análise de metanálises e ensaios clínicos relativos à utilização de estatinas em doenças cardiovasculares

Analysis of meta-analyses and clinical trials concerning the use of statins in cardiovascular diseases

Hudson Lacerda da Silva

Hospital Universitário de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

Naira Villas Boas de Oliveira

Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Orenzio Soler

Faculdade de Farmácia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Buscar evidencias para la utilización de las estatinas en enfermedades cardiovasculares y sus costos económicos dentro del contexto del Sistema Único de Saúde. **MÉTODOS:** Se trata de una investigación exploratoria, bibliográfica, de naturaleza cualitativa realizada por medio de colecta de datos a partir de la revisión sistemática. **RESULTADOS:** Queda evidente que el tratamiento con estatinas ha demostrado ser costo-efectivo en la prevención de enfermedades cardiovasculares para pacientes con alto riesgo, por la reducción de desenlaces a bajo costo, especialmente en prevención secundaria. **CONCLUSIÓN:** Se concluye la necesidad de rever las directrices clínicas con relación a la aplicación del concepto de costo-efectividad y la financiación de las estatinas del componente básico y especializado (alto costo) para la utilización de la simvastatina y la atorvastatina y sus relaciones con la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares.

**Palabras clave:** Inhibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Reductasas; Enfermedades Cardiovasculares; Farmacoeconomía.

## INTRODUCCIÓN

En 1976, tres sustancias fueron aisladas a partir de colonias do hongo *Penicillium citrinum*, mostrando actividad biológica en la reducción de los niveles de colesterol por intermedio de la inhibición en un sistema de enzimas en el hígado del ratón. De las tres sustancias, la ML-236B fue la que se mostró como las más potente y efectiva en el efecto inhibitorio<sup>1</sup>. El mismo año se descubrió que, tales efectos tienen lugar por la inhibición específica de la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, limitante por vía sintética del colesterol, siendo la inhibición de forma competitiva con el sustrato HMG-CoA<sup>1</sup>.

En 1984, la primera estatina fue estudiada en humanos y su nombre original era compactina, que más tarde se cambió a mevastatina, quedando conocida así y mostrándose efectiva en la reducción de los niveles de colesterol. El año de 1987, la primera

estatina fue aprobada en los Estados Unidos por el Food and Drug Administration (FDA) para la utilización en seres humanos con el nombre de lovastatina. Conocida anteriormente por mevinolina, la lovastatina fue desarrollada por Merck por Alberts et al<sup>2</sup>, producida a partir de cultivos de *Aspergillus terreus*, con resultados de inhibición de la HMG-CoA reductasa mejores que las anteriores relacionados a la compactina (mevastatina)<sup>3</sup>.

## ESTRUCTURA QUÍMICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Las estatinas tienen un agrupamiento farmacofórico semejante a la HMG-CoA, permitiendo así su conexión a la enzima HMG-CoA reductasa, promoviendo una inhibición competitiva por desviar el sustrato HMG-CoA del local de conexión de la respectiva enzima, evitando su conversión en ácido mevalónico (mevalonato), que es sustrato en la vía del colesterol. De modo simplificado, la biosíntesis del colesterol tiene inicio con la asociación de tres moléculas de acetyl-CoA en dos etapas para la formación del producto HMG-CoA que, catalizado por la HMG-CoA reductasa, lo convierte en ácido mevalónico, siendo esa la etapa más importante en el control del colesterol. Enseguida a las tres etapas, sucede la formación del pirofosfato de isopentenilo<sup>3</sup>.

Tres moléculas de pirofosfato de isopentenilo se condensan para la formación del intermediario pirofosfato de farnesilo, y la condensación de dos moléculas del intermediario isoprenoide da origen

---

### Correspondencia / Correspondência / Correspondence:

Orenzio Soler

Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde,

Faculdade de Farmácia, Observatório Farmacêutico

Rua Augusto Corrêa, 01. Bairro: Guamá

CEP: 66075-110 Belém-Pará-Brasil

Tel.: +55 (91) 3201-7202

E-mail: orenziosoler@ufpa.br

al derivado escualeno que sufre una ciclación por reacción inicial de epoxidación, originando el producto lanosterol. La producción del colesterol a partir de lanosterol sucede en 20 etapas más<sup>3</sup>.

En el 2012, seis estatinas estaban disponibles en el mercado farmacéutico: lovastatina y pravastatina, que son metabolitos fúngicos y llamados de naturales; la simvastatina, que se trata de un derivado semisintético; y la fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina, que son las estatinas totalmente sintéticas. La fluvastatina fue la primera estatina totalmente sintética, derivada de la mevalonolactona y producida en la forma racémica. Posteriormente una nueva generación de estatinas, enantioméricamente pura, fue sintetizada: la atorvastatina y la rosuvastatina. Todas las estatinas tienen en común un grupo hidroximetilglutarílico (HMG) (3,5-di-hidroxi-β,δ-di-hidroxi-heptanoico), que se conecta en la misma región enzimática que el sustrato, bloqueando el acceso al sitio catalítico<sup>3</sup>.

En términos de afinidad, las estatinas presentan valores de  $K_i$  en la franja de 0,1–2,3 nM, como ejemplo, confirmando afinidad a la lovastatina 16.700 veces superior que el sustrato, siendo mucho más efectiva su conexión a la enzima que al sustrato HMG-CoA, mostrando su capacidad de inhibir competitivamente la entrada del sustrato en el respectivo sitio catalítico de la enzima<sup>3</sup>.

#### PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son las mayores causas de muerte en todo el mundo<sup>4</sup>. En relación a las categorías de causa más prevalentes para ECV en Brasil, se pudo destacar que, de 1996 a 2000, más de la mitad de las muertes fueron causadas por las siguientes patologías: infarto agudo del miocardio (21,18%), accidente vascular encefálico (19,50%), insuficiencia cardíaca (13,43%) y enfermedad isquémica crónica del corazón (6,09%). De 2006 a 2010, se observó que las más prevalentes fueron: infarto agudo del miocardio (22,05%), accidente vascular encefálico hemorrágico o isquémico (15,86%), insuficiencia cardíaca (9,64%) e hipertensión esencial (6,64%)<sup>5,6</sup>.

#### POLÍTICAS PÚBLICAS EN BRASIL PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

Actualmente, en el Sistema Único de Salud (SUS), cinco estatinas componen la relación de medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En el componente básico de la asistencia farmacéutica, se encuentra la simvastatina, clasificada como hipolipemiente simple. En el componente especializado de la asistencia farmacéutica se encuentran la atorvastatina, la fluvastatina, la lovastatina y la pravastatina, clasificadas como agentes reductores de lípidos, observadas en las presentaciones y concentraciones conforme la relación de las estatinas del SUS de 2012<sup>7,8,9</sup> (Cuadro 1).

Cambios significativos sucedieron en la Relación Nacional de Medicamentos Esenciales (Rename) de 2010<sup>7</sup> para la de 2012<sup>8</sup>. De suma relevancia,

la Rename 2010 presentaba los medicamentos de acuerdo al grupo farmacológico y a la línea de tratamiento para determinada manifestación general de la enfermedad o en el ya establecido desenlace, instituyendo directrices de tratamiento y utilizándose del componente básico para la línea de tratamiento. Así, anteriormente, en la Rename 2010, tan solo la simvastatina aparecía como medicamento hipolipemiente, designando su utilización en cardiopatía isquémica<sup>7,8,9</sup>. En la Rename 2012<sup>8</sup>, la presentación del referido listado estaba organizada de forma simplificada, dividiendo los medicamentos de acuerdo a su grupo farmacológico, no más instituyendo directrices y líneas de tratamiento para determinada enfermedad, clasificando los medicamentos por su grupo farmacológico y dividiéndolos de acuerdo a su componente de asistencia farmacéutica: componente básico y especializado<sup>8,9</sup>.

Denominación genérica	Concentración (mg)	Presentación
Simvastatina	10, 20 e 40	Comprimido
Atorvastatina	10, 20, 40 e 80	Comprimido
Fluvastatina	20 e 40	Cápsula
Lovastatina	10, 20 e 40	Comprimido
Pravastatina	10, 20 e 40	Comprimido

Fuente: Relación Nacional de Medicamentos Esenciales, 2012<sup>8</sup>.

**Cuadro 1** – Relación de estatinas del SUS (2012)

Después del cambio no se designó la utilización de la simvastatina para cardiopatía isquémica, como siendo, solamente, un agente hipolipemiente simple, inhibidor de la HMG-CoA reductasa del componente básico de la asistencia farmacéutica. Componen además esa relación de medicamentos la atorvastatina, la fluvastatina, la lovastatina y la pravastatina, clasificadas en el componente especializado de la asistencia farmacéutica como agentes reductores de lípidos<sup>8,9</sup>.

Es importante registrar que, en 2002, se publicó el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas (PCDT) – Dislipidemias<sup>10</sup> para pacientes de alto riesgo que pueden desarrollar eventos cardiovasculares, donde se establecen conceptos, criterios, esquemas y estrategias de monitoreo y evaluación. Hacen parte de esas directrices, los medicamentos del componente especializado, siendo: las estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina y pravastatina); los fibratos (clofibrato, bezafibrato, etofibrato, fenofibrato, ciprofibrato y genfibrozilo); y el ácido nicotínico. En la última actualización de la relación de medicamentos do componente especializado<sup>11</sup>, todas las estatinas continuaron a hacer parte del elenco, con excepción de la clase de los fibratos y el clofibrato.

Se registra que el último PCDT "Dislipidemia: prevención de eventos cardiovasculares y pancreatitis" fue reglamentado por el Decreto SAS/MS n° 200 de 25 de febrero de 2013<sup>12</sup>.

También es importante registrar que, en 2006, otra estrategia había sido establecida por el Ministerio de Salud en el ámbito de ECV: "Cuaderno de atención básica en prevención clínica de enfermedades cardiovasculares, cerebrovascular y renal crónica"<sup>13</sup>, con acciones e iniciativas de prevención primaria y secundaria para la reducción del número de ECV registradas en Brasil, siendo una iniciativa de los departamentos de Atención Básica y Atención Especializada de la Secretaría de Atención a la Salud.

#### ANÁLISIS ECONÓMICO: COSTO-EFECTIVIDAD

Para realizar los diversos tipos de elaboración de directrices clínicas, el equipo multiprofesional precisa estar preparado para la toma de decisiones en la elección de los procedimientos clínicos, como también en la elección de la relación de medicamentos que van a componer su lista terapéutica. Son diversas las fuentes disponibles para elegir el medicamento usado en la unidad de salud: utilización prevalente e histórico de la terapia, número de prescripciones utilizadas por el profesional de salud, potencia, costo, entre otras<sup>14,15,16</sup>.

Sin embargo, todas esas fuentes no son objetivas si utilizadas individualmente. De esta manera, el análisis más importante utilizado en la clínica actual es el de costo-efectividad, que aclara mejor las informaciones en la toma de decisiones de directrices clínicas y, así, la elección de un medicamento<sup>14,15,16</sup>.

El análisis económico tiene como objetivo conectar el conocimiento y las informaciones de la medicina con base en evidencias con un discernimiento crítico del equipo multiprofesional para la mejor toma de decisiones, buscando la mejor tecnología, la que sea más efectiva, por el menor costo o a un costo accesible; reflejándose en intentos de menores gastos para la economía en salud y mayores y/o mejor efectividad para el paciente<sup>14,15,16</sup>.

La efectividad de un medicamento se define como el grado de respuesta al tratamiento en condiciones reales, o sea, en su aplicación en el mundo, sin condiciones controladas, analizando las interacciones más significativas para los pacientes, como dieta, otros medicamentos, idiosincrasia y otros; diferente de la eficacia que está ligada al grado de respuesta al tratamiento en condiciones controladas<sup>14,15,16</sup>.

Siendo así, los estudios de efectividad están ligados a la fase IV de los ensayos clínicos, estudios del medicamento en fase comercial, posregistro, en donde el número de pacientes analizados será más significativo, aumentando satisfactoriamente el intervalo de confianza y obteniendo conclusiones fidedignas del análisis del medicamento<sup>14,15,16</sup>.

Al realizar el análisis del costo del medicamento en relación a su efectividad, se insertaron en el estudio algunos tipos de unidades (Ej.: presión arterial – mmHg/\$; colesterol – mg/dL/\$) que demostrarán una cualificación de la respuesta que una determinada intervención desencadenó durante el tratamiento, a veces, desconsiderando las posibilidades de alternativas, apenas para análisis de cálculos de gastos de una unidad de salud; otras veces, calculando el impacto de los gastos de una nueva intervención,

evaluando cual será la mejor elección, con el objetivo de promoción de la mejor terapia al mejor costo<sup>14,15,16</sup>. En ese contexto, este trabajo buscó evidencias para la utilización de las estatinas en ECV y sus costos económicos en el contexto del SUS.

#### MÉTODOS

Se trata de una investigación exploratoria, bibliográfica, de naturaleza cualitativa, realizada por intermedio de colecta de datos a partir de la estrategia de la revisión sistemática, teniendo como recorte temporal el período de 1984 a 2012. Ese tipo de investigación permite visualizar las evidencias relacionadas a estrategias de intervención específica, a través de la aplicación de métodos explícitos y sistematizados de busca, análisis y síntesis de la información seleccionada<sup>17,18,19</sup>.

Las siguientes bases fueron consultadas: Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Cochrane BVS, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) PubMed, Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías en Salud (Rebrats) Scientific Eletronic Library Online (SciELO) y Science Direct. La busca fue pautada en las siguientes palabras clave: "statins", "primary prevention in cardiovascular disease", "secondary prevention in cardiovascular disease", "cost-effectiveness", "meta-analysis" y "systematic review". Como criterio para la selección de los artículos, luego de la lectura integral, se utilizaron los que abordaban la utilización de las estatinas y su relación con el perfil epidemiológico de las ECV, directrices farmacológicas y no farmacológicas en la prevención de ECV, la utilización de las estatinas en prevención primaria y secundaria de ECV, costo-efectividad, costo-utilidad, manejo económico de las ECV, seguridad y vigilancia farmacológica.

La selección de los artículos posibilitó presentar los desenlaces relacionados a la prevención de agravamientos *versus* economía, con la utilización de las estatinas en las ECV.

#### RESULTADOS

Se encontraron 1.612 artículos, sendo 1.322 provenientes de la BVS, 51 de la Rebrats, 95 de la Cochrane BVS, 121 de la PubMed y 23 del CRD. De los 1.612 artículos, 1.385 fueron excluidos porque no atendían al objeto de este trabajo. Además, de los 227 artículos previamente identificados con potencial relevancia, solamente 25 artículos de metanálisis y de ensayos clínicos controlados se seleccionaron en función del objeto del estudio.

Los hallazgos presentados en los 25 artículos, resumidos en el cuadro 2, posibilitan reflexionar con relación a: medidas no farmacológicas para promoción a la salud; prevención de ECV (cambio de hábitos y/o estilo de vida); estatinas y el control de los niveles basales de LDL-colesterol; eficacia de las estatinas en el control del riesgo de enfermedades coronarias; prevención primaria de ECV con estatinas; prevención secundaria de ECV con estatinas; comparaciones entre la efectividad de estatinas; estatinas y el adulto mayor; estatinas y el diabético; seguridad en la utilización de estatinas; y análisis costo-efectividad de las estatinas.

(para continuar)

Autores	Año	Título	Resultado principal	Revista
Shepherd y colaboradores <sup>20</sup>	1995	<i>Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia (West of Scotland Coronary Prevention Study Group)</i>	Pravastatina en hombres proporcionó una disminución de 26% en el LDL-colesterol y un aumento de 5% en el HDL-colesterol. En los casos de muerte por enfermedad coronaria, hubo una reducción de 33% en muertes. En los casos de muertes generales hubo una reducción de 22% en muertes.	The New England Journal of Medicine
Pedersen y colaboradores <sup>21</sup>	1998	<i>Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)</i>	Sinvastatina produjo disminuciones de 25% y 35% en el colesterol total y LDL-colesterol, respectivamente.	The American Journal of Cardiology
LaRosa y colaboradores <sup>22</sup>	1999	<i>Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Demostraron haber asociación significativa entre la reducción a niveles basales de LDL-colesterol y accidentes vasculares encefálicos.	The Journal of the American Medical Association
Pedersen y colaboradores <sup>23</sup>	2000	<i>Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering</i>	Sinvastatina produjo un aumento de 8% en el HDL-colesterol.	The American Journal of Cardiology
Ganz y colaboradores <sup>24</sup>	2000	<i>Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction</i>	El tratamiento de ancianos para ACV con estatinas se presenta costo-efectivo cuando comparado al tratamiento de la hipertensión.	Annals of Internal Medicine
Heart Protection Study Collaborative Group <sup>25</sup>	2002	<i>MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial</i>	Para los casos de muertes generales, hubo una significativa reducción del 12,9%, y, en mortalidad coronaria, una reducción del 18% en el grupo de la sinvastatina comparada al control.	The Lancet
The LIPID Study Group <sup>26</sup>	2002	<i>Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up</i>	La utilización de pravastatina para el tratamiento de dislipidemias en pacientes con alto riesgo proporcionó reducción de 24% en el riesgo relativo de muertes por enfermedades coronarias y una reducción de hasta 29% en el riesgo relativo para muertes en general.	The Lancet
Kulbertus y Scheen <sup>27</sup>	2002	<i>The PROSPER Study (PROspective study of pravastatin in the elderly at risk)</i>	Pravastatina en ancianos, con histórico de isquemia o factores de riesgo para enfermedad coronaria, se mostró significativa en 24% en reducción de muerte cardiovascular, pero no se mostró significativa en la reducción de accidente vascular encefálico.	Revue Médicale de Liège
Server e colaboradores <sup>28</sup>	2003	<i>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 randomised controlled trial</i>	Los efectos de la atorvastatina en la prevención primaria de pacientes hipertensos sin dislipidemia, pero con al menos tres factores de riesgo para enfermedades coronarias, no fueron estadísticamente significativos.	The Lancet
Vreecer y colaboradores <sup>29</sup>	2003	<i>Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke: meta-analysis of randomized trials</i>	La utilización de las estatinas redujo el riesgo de eventos coronarios en un 26%, la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en 24% y para las mortalidades generales hubo una disminución de 20%.	International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics
Hooper y colaboradores <sup>30</sup>	2004	<i>Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease</i>	Observaron la no reducción de riesgo de mortalidad total o de la reducción de eventos cardiovasculares asociados a personas que usan dietas ricas en ácido graso omega-3.	Cochrane Database of Systematic Reviews
Vijan y Hayward <sup>31</sup>	2004	<i>Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians</i>	Se observó que, en pacientes tanto diabéticos como no diabéticos, la prevención primaria y secundaria de ACV con el uso de estatinas presentó poca heterogeneidad, resultando no satisfactorias.	Annals of Internal Medicine

Fuente: Estudio bibliográfico (2013).

**Cuadro 2** – Utilización de estatinas en enfermedades cardiovasculares

Autores	Año	Título	Resultado principal	Revista
Costa y colaboradores <sup>32</sup>	2006	<i>Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials</i>	Hubo un mayor significado estadístico en los resultados de prevención primaria en diabéticos tipo 2 con el uso de estatinas.	British Medical Journal
Silva y colaboradores <sup>33</sup>	2006	<i>Statin-related adverse events: a meta-analysis</i>	Las estatinas aumentaron el riesgo de 39% de la posibilidad de algún desenlace relacionado a reacciones adversas.	Clinical Therapeutics
Mills y colaboradores <sup>34</sup>	2008	<i>Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients</i>	Se demostró que hay un riesgo relativo de 89% para muerte por ACV cuando no hay tratamiento y prevención primaria para esas enfermedades.	Journal of the American College of Cardiology
Afilalo y colaboradores <sup>35</sup>	2008	<i>Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis</i>	Hubo una disminución del 22% para el grupo de las estatinas en cinco años de acompañamiento. Para mortalidad por enfermedades coronarias, las estatinas redujeron 30% del riesgo. Mientras que para accidente vascular cerebral hubo disminución del 25%	Journal of the American College of Cardiology
Josan y colaboradores <sup>36</sup>	2008	<i>The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials</i>	Estatinas promueven eventos adversos del tipo: elevación del nivel de aminotransferasas, mialgia, miopatía y rhabdomiólisis que llevaron a la discontinuación del tratamiento.	Canadian Medical Association Journal
Brugts y colaboradores <sup>37</sup>	2009	<i>The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials</i>	Demostaron una reducción del 12% en la mortalidad y una reducción del 30% del riesgo para prevención primaria de ACV.	The British Medical Journal
Pletcher y colaboradores <sup>38</sup>	2009	<i>Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering</i>	El resultado fue un costo de 3,6 millones de dólares por año (US\$ 42,000/QALY medida de valor de la salud) con el tratamiento, estando las estatinas a un valor de US\$ 2,11 por unidad (en la investigación su valor varió de (US\$ 0,17 a US\$ 5,00 por unidad).	Annals of Internal Medicine
Heart Protection Study Collaborative Group <sup>39</sup>	2009	<i>Statin cost-effectiveness in the United States for people at different vascular risk levels</i>	Sinvastatina genérica 40 mg/día, a un costo medio de US\$ 1,00, redujo en 20% los costos con hospitalización por accidentes cardiovasculares en los EUA, por comprimido de 40 mg de sinvastatina genérica.	Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes
Young y colaboradores <sup>40</sup>	2010	<i>Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000: quantifying the contributions from primary and secondary prevention</i>	Demostaron la efectividad de cambios en los hábitos y estilos de vida en la prevención primaria y secundaria.	American Journal of Preventive Medicine
Ray y colaboradores <sup>41</sup>	2010	<i>Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants</i>	El uso de las estatinas no demostró tener ninguna relación significativa entre los niveles basales del LDL-colesterol y la reducción de mortalidad general.	Archives of Internal Medicine
De Caterina y colaboradores <sup>42</sup>	2010	<i>Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Demostaron que hay una asociación significativa entre la reducción a niveles basales de LDL-colesterol y accidentes vasculares encefálicos.	Journal of the American College of Cardiology
Ribeiro y colaboradores <sup>43</sup>	2011	<i>Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients</i>	El tratamiento con estatinas puede hacerse de formas variadas de acuerdo con los protocolos establecidos, en los que la diferencia de dosis en la terapéutica se muestra esencial para una terapia efectiva	International Journal of Cardiology
Araújo y colaboradores <sup>44</sup>	2011	<i>Análise de custo-efetividade da sinvastatina versus atorvastatina na prevenção secundária de eventos cardiovasculares no Sistema Único de Saúde brasileiro</i>	El costo por cada comprimido de sinvastatina 40 mg era de R\$ 0,10 (10 centavos de Real) y de atorvastatina 10 mg era de R\$ 2,32. En el análisis de la sinvastatina, esta presentó efectividad superior y costo do tratamiento inferior en todos los desenlaces. En el análisis de la atorvastatina, esta presentó un costo superior y efectividad superior, excepto para infarto agudo del miocardio fatal	Value in Health

Fuente: Estudio bibliográfico (2013).

**Cuadro 2** – Utilización de estatinas en enfermedades cardiovasculares

## DISCUSIÓN

Las ECV son responsables por alta morbilidad y mortalidad en todo el mundo, necesitando de elevadas inversiones económicas para la promoción de la salud, prevención de enfermedad, para las estrategias de tratamiento por medidas no farmacológicas y/o farmacológicas y para el monitoreo y evaluación del paciente<sup>6</sup>. Finalmente, para que haya políticas eficientes en ese campo, esas deben ser implantadas y fundamentadas por la literatura con evidencias científicas.

### MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS PARA PROMOCIÓN DE LA SALUD

Se preconiza, antes de cualquier terapia farmacológica para el tratamiento de las enfermedades, el desarrollo de acciones de promoción y prevención de las poblaciones, promoviendo hábitos saludables y la disminución de factores de riesgo y, así, la disminución de los gastos en salud<sup>4,10</sup>. Es necesario que haya cambios en el hábito o estilo de vida de las personas, asegurando una mejor calidad de vida y una mayor eficiencia en las políticas públicas de salud<sup>13</sup>.

### PREVENCIÓN DE ECV: CAMBIO DE HáBITOS Y/O ESTILO DE VIDA

En Brasil, por medio de la Política Nacional de Alimentación y Nutrición<sup>45</sup> y de la Guía Alimentaria para la Población Brasileña<sup>46</sup>, se instituyen las directrices para la promoción de una alimentación saludable, colocando límites de ingestión de colesterol total por debajo de 300 mg/día y de sodio por debajo de 2 g/día para personas sin ECV.

En la intervención nutricional para personas con riesgo de ECV, medidas como la institución de dietas ricas en alimentos de origen vegetal, con buena cantidad de alimentos ricos en fibras, poca cantidad de carne roja, restricción a la utilización de alcohol, control en la cantidad de grasas saturadas, dando preferencia a las grasas insaturadas, que auxilian en el control del peso del individuo, portador o no de una ECV, debiendo tener un índice de masa corporal < 25 y circunferencia abdominal < 88 para mujeres y < 102 para hombres<sup>45,46</sup>.

La actividad física es oro punto primordial para medidas preventivas, de las que el portador de algún tipo de riesgo para ECV se beneficia grandemente, evitando o sedentarismo, que es un factor de riesgo a combatir, y en el control de la obesidad<sup>45,46</sup>. Con relación al tabaquismo, uno de los principales riesgos para ECV, el individuo debe abandonar ese hábito de vida. Esas y otras medidas son prácticas a ser tomadas como prevención primaria en medidas no farmacológicas, para disminución de los riesgos de desarrollar una ECV<sup>13</sup>.

De acuerdo con Young et al<sup>40</sup>, los cambios en los hábitos y estilo de vida en la prevención primaria y secundaria son efectivas. Así siendo, infieren que la adhesión a las medidas preventivas no farmacológicas,

por parte de individuos de una región o país, es positiva para la economía en salud.

Hooper et al<sup>30</sup>, luego del metanálisis de estudios con dietas ricas en ácido graso omega-3 (oriundo de aceite de plantas y peces, como el aceite de oliva y el aceite de hígado de bacalao) para la prevención de eventos de ECV, observaron una no reducción de riesgo de mortalidad total o de la reducción de eventos cardiovasculares asociados a personas que usan tal dieta, o sea, no tuvieron resultados con significancia estadística para la disminución de eventos de ECV.

Cambios en los hábitos y/o estilo de vida con relación a la obesidad, al tabaquismo, al sedentarismo, entre otros, son una de las primeras líneas de prevención y tratamiento para la dislipidemia y para ECV. La práctica de ejercicios físicos regulares y una dieta alimentaria con bajos niveles de colesterol y lípidos también son necesarias.

### ESTATINAS Y EL CONTROL DE LOS NIVELES BASALES DE LDL-COLESTEROL

Con relación al control de los niveles basales de LDL-colesterol y de su relación con la reducción de mortalidad geral, Ray et al<sup>41</sup> realizaron un metanálisis cuyo estudio muestra que la utilización de las estatinas no demostró tener ninguna relación significativa entre los niveles basales del LDL-colesterol para la prevención primaria en paciente cardiovascular de alto riesgo y la reducción de mortalidad general.

Ya los estudios de De Caterina et al<sup>42</sup> demostraron que hay una asociación significativa entre la reducción a niveles basales de LDL-colesterol y accidentes vasculares encefálicos.

Siendo así, los estudios con relación a la reducción de LDL-colesterol a niveles basales no son conclusivos. El mejor procedimiento deberá ser el análisis del riesgo global y establecer la línea de tratamiento a partir de ese riesgo.

### EFICACIA DE LAS ESTATINAS EN EL CONTROL DEL RIESGO DE ENFERMEDADES CORONARIAS

LaRosa et al<sup>22</sup> analizaron la eficacia de las estatinas en el control del riesgo de enfermedades coronarias y observaron una reducción significativa de riesgos de 31%, siendo que, en las muertes causadas por enfermedades coronarias, hubo una reducción del 29%. En términos de muertes por causas generales, 1.297 muertes ocurrieron en el grupo control y 1.046 en el grupo de las estatinas, eso muestra una reducción de 21% en el desenlace.

### PREVENCIÓN PRIMARIA DE ECV CON ESTATINAS

En los estudios de estatinas sobre el control de la ECV realizados por Brugts et al<sup>37</sup>, el promedio de niveles de LDL fue de 3,63 mmol/L (139,6 mg/dL). La reducción media de los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos fue de 17,1%, 25,6% y 9,3%, respectivamente, y un aumento medio de 3,3% para HDL. Con relación a los eventos de mortalidad en el grupo de las estatinas, se observó una reducción de 12% en la mortalidad general.

Mientras que para los principales eventos coronarios en el grupo de las estatinas, se observó una reducción de 30% de riesgo.

En otro metanálisis de estatinas y en la prevención primaria hecha por Mills et al<sup>34</sup>, se constató que hay un riesgo relativo para muertes por causas generales de 93%, siendo que existe riesgo relativo para muerte por ECV de 89%, bien como riesgo relativo para principales eventos cardiovasculares de 85%.

LaRosa et al<sup>22</sup> demuestran en sus estudios de prevención primaria, una reducción de 34% en los riesgos de grandes eventos coronarios, habiendo una disminución significativa de muertes por enfermedades coronarias. Sin embargo, cuando se asocian a muertes generales, no son estadísticamente significativos.

Se observa, así, que la prevención primaria de ECV con estatinas no proporciona al paciente la prevención de situaciones de riesgo. No hay relación estadísticamente significativa en evitar el desenlace de muerte relacionado a un evento cardiovascular con la utilización de estatinas; y no fueron estadísticamente capaces de disminuir las muertes generales y/o muertes por ECV.

No obstante, las estatinas disminuyeron los eventos cardiovasculares cuando asociadas a la prevención primaria. La mejor decisión a ser tomada es utilizar medidas de promoción a la salud y prevención a las ECV, las cuales seguramente, promoverán el mejor costo-efectividad en evitar tal desenlace.

#### PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ECV CON ESTATINAS

La prevención secundaria es el punto primordial de la utilización de las estatinas, posibilitando medidas para disminuir desenlaces reinidentes o nuevos desenlaces relacionados a la ECV. Luego de algún episodio relacionado a la ECV, el individuo precisará recorrer a un tipo de prevención diferenciada, cuidado ese para intentar librarlo de la posibilidad de un nuevo episodio, un desenlace o incluso la muerte por un desenlace recurrente o no. La prevención secundaria tiene como objetivo librar al individuo de todos esos riesgos, posibilitándole una mejor sobrevivencia.

Para el desenlace de infarto del miocardio, se observa que en aproximadamente 10% de los sobrevivientes, la muerte sucede al primer año subsiguiente. Con el paso de los años, la tasa de mortalidad es de 2% a 5% al año.

En los estudios de prevención secundaria de Vreker et al<sup>29</sup>, la utilización de las estatinas redujo el riesgo de eventos coronarios en 26%, la mortalidad por enfermedades cardiovasculares disminuyó 24% y, para las mortalidades generales, hubo una disminución de 20%.

LaRosa et al<sup>22</sup> demostraron una reducción de 30% en los grandes eventos coronarios con la utilización de las estatinas. En los análisis de muertes por enfermedades coronarias, los ensayos demostraron un riesgo menor para el tratamiento activo.

En estudios de prevención secundaria de ECV con estatinas realizados por Ribeiro et al<sup>43</sup>, fueron analizadas diferentes terapéuticas de acuerdo a la intensidad de la dosis de la intervención farmacológica. En tres estudios de comparación de regímenes de alta con los de baja dosis, hubo una disminución del 22% en los riesgos de infarto del miocardio y, en la comparación con posologías de dosis intermedias, una disminución del 14%. En la comparación de regímenes de dosis intermedia con los de baja dosis, hubo una disminución de 8%. Siendo así, el tratamiento con estatinas puede hacerse de formas variadas de acuerdo con los protocolos establecidos, en los cuales la diferencia de dosis en la terapéutica se muestra esencial para seguir una terapia efectiva, desde que haya por parte del profesional de salud la sensibilidad hacia la promoción de la seguridad del paciente en equilibrio con la mejor respuesta al tratamiento.

El uso de las estatinas en la prevención secundaria presenta efectividad estadísticamente significativa para evitar desenlaces y riesgos de muertes por ECV. Los estudios señalan reducciones en los desenlaces y riesgos de muerte en ECV, favoreciendo la indicación de la utilización de las estatinas para la prevención secundaria, visto que presentan valores extremadamente significativos en su efectividad<sup>47</sup>.

Así, pacientes con elevados niveles de LDL-colesterol deberían ser primero orientados a la adopción de medidas no farmacológicas, lo que resultaría en un mejor beneficio clínico y en un tratamiento mejor en la relación costo y efecto. Pacientes con alguna ECV o co alto riesgo para ECV – aún con niveles de colesterol basal – deben entrar en el grupo de terapia farmacológica; aún aquellos sin enfermedad establecida, pero con calificación de Framingham superior a 20% en 10 años<sup>48,49</sup>.

#### COMPARACIONES ENTRE LA EFECTIVIDAD DE LAS ESTATINAS

Pedersen et al<sup>21,23</sup>, en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego con la simvastatina, identificaron disminuciones de 25% en el colesterol total, 35% en el LDL-colesterol y un aumento de 8% en el HDL-colesterol.

El Heart Protection Study Collaborative Group<sup>25</sup> estudió pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares (ECV previa o diabetes mellitus), con colesterol total superior a 135 mg/dL, observando que, para los casos de muertes generales, hubo una significativa reducción del 12,9% en el grupo de la simvastatina cuando comparado al grupo control, y, en mortalidad coronaria, hubo una reducción de 18% para el grupo de la simvastatina.

El LIPID Study Group<sup>26</sup> estudió la pravastatina en el tratamiento de dislipidemias en pacientes con alto riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, observando una reducción de 24% en el riesgo relativo de muertes por enfermedades coronarias. En muertes generales, hubo una reducción del 22% en el riesgo relativo, obteniéndose el mejor resultado para los

desenlaces cardiovasculares, que presentaron una reducción del 29% en el riesgo relativo.

Kulbertus y Scheen<sup>27</sup> evaluaron la eficacia y la seguridad de la pravastatina en adultos mayores, en el grupo etario de 70 a 80 años, con histórico de isquemia o factores de riesgo para enfermedad coronaria, que presentó significativa reducción de muerte cardiovascular en 24%, pero no se mostró significativa en la reducción de accidente vascular encefálico.

Shepherd et al<sup>20</sup> e valoraron la pravastatina en hombres con edades entre 45 y 65 años, con niveles medios de colesterol total de  $272 \pm 22$  mg/dL y de LDL-colesterol de  $192 \pm 18$  mg/dL, constando que hubo una disminución de 26% no LDL-colesterol y un aumento de 5% en el HDL-colesterol. Analizando los casos de muerte por enfermedad coronaria, hubo una reducción de 33%. En los casos de muertes generales, hubo reducción de 22%.

Sever et al<sup>28</sup>, en ensayo clínico multicéntrico aleatorio y controlado, analizaron los efectos de la atorvastatina en la prevención primaria de pacientes hipertensos sin dislipidemia, aunque con, al menos, tres factores de riesgo para enfermedades coronarias, pero no fueron estadísticamente significativos. Así, se observó que, cuando se analizaron los desenlaces relacionados a la dislipidemia, los resultados para disminución de los niveles de colesterol total, LDL-colesterol y el aumento de los niveles de HDL-colesterol señalaron que las estatinas tenían efectividad en el su control y en la prevención secundaria de ECV. Por fin, las estatinas se han mostrado eficaces en su meta primordial que es el control de los niveles lipídicos, logrando llevarlos hasta a los niveles basales.

Es importante registrar que la Rename<sup>7,8</sup> establece que las estatinas son indicadas para el tratamiento de dislipidemias, por el control o disminución del colesterol y sus fracciones. El uso de fibratos sucede de manera coadyuvante al tratamiento de dislipidemia con estatinas y para la prevención primaria y secundaria de enfermedad arterial coronaria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

#### ESTATINAS Y EL ADULTO MAYOR

Un punto delicado en el análisis de ECV es el tratamiento para el adulto mayor, ya que posee directrices que presentan diversas variables, tanto que el cuidado farmacéutico y la farmacia clínica son aspectos importantes en el acompañamiento terapéutico.

El delineado de la terapia para adultos mayores sufre interferencias inherentes a su edad, siendo ese un factor de riesgo para el desarrollo de ECV, presentando una calificación de riesgo de Framingham de seis puntos para hombres y ocho para mujeres; traduciendo, respectivamente, 10% y 7% de riesgo aislado en 10 años (si se verifica solamente la edad<sup>48,49</sup>). Agregando otros riesgos, la calificación sufre un aumento, sin embargo, el porcentaje de riesgo no es proporcional a la calificación, y tiene un aumento

mayor. Por ejemplo, si la calificación del hombre pasara para 12 puntos, el riesgo de ECV aumentaría para 37%, mostrando la no proporcionalidad<sup>13</sup>.

Otros problemas relacionados a los adultos mayores con referencia al uso de la terapia medicamentosa, es la biodisponibilidad de fármacos, ya que estos pacientes no tienen ya un metabolismo tan eficiente, lo que puede llevar a una mayor concentración plasmática, llegando a una dosis en la corriente sanguínea mayor que la esperada, o sea, una dosis tóxica, potenciando, así, los efectos adversos que el medicamento presenta. La polifarmacia es otro problema inherente al adulto mayor. En general, tienen otras enfermedades en su histórico de vida y, existe la necesidad del uso de otros medicamentos, surgiendo de esto problemas de interacción medicamentosa, potenciando efectos adversos de los medicamentos y el apareamiento de otros eventos adversos no esperados<sup>50</sup>.

Afilalo et al<sup>35</sup>, luego del metanálisis de estudios de mortalidad de causas generales en adultos mayores, observaron que hubo una disminución de 22% para el grupo de las estatinas en cinco años de acompañamiento. Para mortalidad por enfermedades coronarias, las estatinas redujeron en 30% el riesgo, al paso que, para accidente vascular cerebral, hubo disminución de 25%.

#### ESTATINAS Y EL DIABÉTICO

En el paciente que tiene alguna enfermedad o riesgo de desenlaces cardiovasculares, la diabetes se presenta como un factor más de riesgo para ECV, equivaliendo a dos puntos para hombres y cuatro puntos para mujeres de acuerdo con la calificación de riesgo de Framingham<sup>48,49</sup>. El aumento del riesgo global en ECV, por la presencia de diabetes, coloca a este grupo de pacientes en posición de análisis específicos en desenlaces cardiovasculares<sup>12</sup>.

Vijan y Hayward<sup>31</sup>, luego de metanálisis de estudios que evaluaron la prevención secundaria, constataron una reducción de riesgos semejante a la prevención primaria en pacientes diabéticos. Se observó que, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, la prevención primaria y la secundaria de ECV, con la utilización de estatinas, presenta poca heterogeneidad, volviéndose, de esta manera, insatisfactoria. Los resultados para prevención secundaria demostraron que hubo una significativa reducción de los riesgos para eventos cardiovasculares, siendo que la reducción se mostró semejante a la prevención primaria, o sea, hay una significancia estadística para la prevención secundaria, aún con valores semejantes para riesgo relativo. A partir de esos resultados, se recomienda el uso moderado de estatinas para pacientes con diabetes tipo 2 con edad superior a 55 años o en jóvenes con factor de riesgo para cardiopatía isquémica<sup>13</sup>.

Costa et al<sup>32</sup>, en metanálisis de estudios de eficacia de las estatinas en la evaluación de reducción de los riesgos cardiovasculares de un grupo diabético y otro no diabético, observaron que, en los análisis de



prevención secundaria, presentó resultados similares, en términos de reducción de riesgos cardiovasculares, a los estudios de Vijan y Hayward<sup>31</sup>. Sin embargo, la significancia estadística fue superior, presentando resultados más confiables, visto que, en los resultados para prevención primaria, hubo una diferencia. Costa et al<sup>32</sup> demostraron además, que hay una significativa reducción en los riesgos cardiovasculares con una mayor significancia estadística en los resultados de prevención primaria en diabéticos tipo 2, o sea, hay efectividad del tratamiento en prevención secundaria de ECV en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, los resultados para prevención primaria todavía se muestran divergentes en ese grupo de pacientes.

## SEGURIDAD EN LA UTILIZACIÓN DE ESTATINAS

La seguridad de un fármaco es esencial en atención farmacéutica, debido a que, a través de él, puede hacerse todo un análisis para verificar si el medicamento será indispensable para uso en directrices clínicas, de acuerdo con su seguridad y eficacia. En la clase de las estatinas, se esperan algunos efectos adversos, entre ellos los más preocupantes son miopatías, mialgia y rabdomiólisis, exigiendo una mayor atención y cuidado en el seguimiento terapéutico, ya que pueden poner la seguridad del paciente en riesgo.

Silva et al<sup>33</sup> a partir de metanálisis de estudios clínicos prospectivos, aleatorizados, controlados por placebo, evaluaron la seguridad de los medicamentos de la clase de las estatinas, analizando los datos de los distintos eventos adversos y promoviendo una comparación entre cada representante de las estatinas, señalando que en el número total de eventos adversos, las estatinas aumentaron el riesgo en 39% en caso de algún desenlace, incluyendo la rabdomiólisis con poca frecuencia.

En cuanto al análisis de riesgo de evento cardiovascular, se observó que las estatinas proporcionaron una disminución del 26%, es decir, cuando los tratamientos de 1.000 pacientes con estatinas, estas impedirían 37 eventos cardiovasculares y la ocurrencia de cinco eventos adversos<sup>47</sup>. Al comparar las estatinas, la atorvastatina presentó el mayor riesgo de efectos adversos; la pravastatina, la simvastatina y la lovastatina presentaron riesgos iguales, mientras que la fluvastatina presentó los menores riesgos de algún evento adverso. En la comparación aislada de eventos adversos entre simvastatina y atorvastatina, los resultados generales de eventos adversos aleatorios aparecen en menor medida en el tratamiento con la simvastatina<sup>47</sup>.

Josan et al<sup>36</sup> a partir de estudios de metanálisis con las estatinas, observaron eventos adversos que conducen a la interrupción del tratamiento, tales como: elevación del nivel de aminotransferasas, mialgia, miopatía y rabdomiólisis.

Ribeiro et al<sup>43</sup> presentaron comparaciones de las estatinas en los desenlaces de mialgia, elevación de las enzimas pancreáticas y elevación de la enzima

creatina quinasa (CK). El régimen de terapia con estatinas tiene diferentes resultados para los eventos adversos. En los estudios de los efectos adversos más graves con estatinas, mialgia, miopatía y rabdomiólisis son consideradas ocurrencias raras; pero aún así, como directrices clínicas se recomiendan dosificaciones de las transaminasas y de la CK. Tanto en hospitales y ambulatorios, los eventos adversos relacionados con un fármaco pueden dictar consecuencias importantes en la línea de tratamiento, ya que estos eventos están relacionados con el desarrollo de situaciones como la disminución de la calidad de vida de los pacientes, aumento del tiempo de hospitalización e incluso la muerte. Este tipo de situación debe ser considerada en los estudios de economía de la salud.

En el caso de la adquisición y distribución de estos medicamentos por el SUS, la atorvastatina presente en la relación de medicamentos especializados, es el más utilizado, a pesar de ser la principal causa de eventos adversos y la de mayor costo<sup>13</sup>. A pesar de que la atorvastatina es eficaz en la normalización del perfil lipídico con una dosis más baja y con impacto en la reducción de la morbilidad y la mortalidad por ECV, liberada para uso en pacientes pediátricos con insuficiencia renal, es necesario reflexionar no sólo sobre la eficacia del fármaco y la efectividad de la droga, sino también sobre las relaciones de seguridad y el costo del producto, es decir, la eficiencia del tratamiento. Por otra parte, puede contribuir a gastos innecesarios y causar un flujo unidireccional de capital en estatinas de alto costo, limitando el número de personas con acceso a los demás medicamentos, mostrándose incompatible con la actual política de medicamentos y atención farmacéutica con base en los preceptos de la economía de la salud.

Esta limitación se demuestra en el Boletín Brasileño de Evaluación de Tecnologías Salud (BRATS)<sup>47</sup>, donde se estima el acceso de los brasileños a las estatinas en 206.304 pacientes, pero con 96% de la financiación dirigida a la atorvastatina. Si eso fuera dirigido a otras estatinas de menor costo unitario, el acceso se podría ampliar y aproximadamente 3 millones más de pacientes serían tratados.

## ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD DE LAS ESTATINAS

El gasto en medicamentos en la red pública es una preocupación en la evaluación económica del SUS. Sólo en 2009, el gasto con estatinas en el sector público fue de R\$ 92 millones, donde el 96% de esta cantidad fue para la adquisición de la atorvastatina.

Araujo et al<sup>44</sup> tienen una revisión sistemática de análisis de costo-efectividad usando la simvastatina 40 mg/día y la atorvastatina 10 mg/día, que son equivalentes en dosis, frente a placebo, y la evaluación económica, en la perspectiva de SUS, fijó los valores en el año 2009, que fueron:

- El costo por comprimido de simvastatina de 40 mg era de R\$ 0,10 y la atorvastatina 10 mg de R\$ 2,32.

- En el análisis la simvastatina se mostró superior en eficacia y con un menor costo de tratamiento en comparación con el placebo en todos los desenlaces.
- En el análisis de la atorvastatina, se señaló un costo superior y eficacia superior en comparación con el placebo, a excepción del infarto agudo y fatal de miocardio, pues los estudios analizados no mostraron ningún desenlace aislado.

En el BRATS<sup>47</sup>, en 2009 se pusieron a disposición informaciones sobre los estudios en el ámbito económico sobre el uso de las estatinas en prevención primaria de eventos cardiovasculares, ofreciendo datos el costo mensual de los tratamientos con diferentes estatinas en sus diversas presentaciones comerciales. También fueron indicados los gastos con las diferentes presentaciones de las estatinas en el SUS en el período de julio/2008 a julio/2009, donde el 96% de los gastos estaban representados por la atorvastatina con una participación de, aproximadamente, un 52%, con una distribución desigual en comparación con la simvastatina, que tenía una participación del 46% y representó un 3% de la cuota total del gasto.

Pletcher et al<sup>38</sup>, a partir de estudio de costo-efectividad hecho en los EUA, calcularon los costos para el tratamiento con estatinas en una parcela de la población entre 35 y 85 años de edad para la prevención primaria de eventos cardiovasculares, de acuerdo con las directrices del respectivo País. Para complicar con la atención plena de esas directrices, 9,7 millones de personas pasarían por la terapia con estatinas, pudiendo aumentarse hasta 11,1 millones de personas por año, estimando evitar 20.000 infartos del miocardio y 10.000 muertes cardiovasculares al año, realizando esas atenciones los años de 2010 a 2040. El resultado fue un costo de 3,6 millones de dólares anuales (US\$ 42,000/QALY – medida de valor de la salud) con el tratamiento, considerando que las estatinas estarían al valor de US\$ 2.11 por unidad (en el estudio su valor varió de US\$ 0.17 a US\$ 5 por unidad). Para estatinas de alto costo, no sería costo-efectivo implantar el referido protocolo clínico; pero adquiriendo estatinas a US\$ 0.10, la implantación de las directrices conseguiría atender a todas las personas con nivel de LDL-colesterol > 130 mg/dL. Alternativas también se propusieron, tales como: el costo de US\$ 50,000/QALY, de acuerdo con la capacidad de financiación de la sociedad, con estatinas costando entre US\$ 1.54 y US\$ 2.21 por unidad<sup>38</sup>.

El Heart Protection Study Collaborative Group<sup>39</sup>, en estudio de costo-efectividad de estatina en los EUA, evaluó la simvastatina genérica en un tratamiento de 40 mg/día. Explorando una mayor utilización de esas estatinas en distintas directrices clínicas, fue observado que el uso de la simvastatina redujo en 20% los costos con hospitalización por eventos cardiovasculares, a un costo medio de US\$ 1 por comprimido de 40 mg de simvastatina genérica. Para cada muerte por accidente

cardiovascular prevenida en cinco años, hubo menor costo líquido de tratamiento en pacientes con mayor riesgo; siendo que el grupo con 42% de riesgo (riesgo de Framingham modificado) fue el que presentó el costo líquido más bajo, obteniendo una reducción de US\$ 1,300 de costo por muerte cardiovascular evitada<sup>51</sup>. De modo general, el costo líquido para cada muerte evitada en cinco años fue de US\$ 29,000.

Ganz et al<sup>24</sup>, a partir de un estudio de costo-efectividad, infirieron que el tratamiento de adultos mayores para ECV con estatinas presentó costo-efectivo cuando comparado al tratamiento de la hipertensión.

De esa forma, es posible observar una disminución del costo-efectividad relacionado al tratamiento y a la prevención primaria entre pacientes de bajo y alto riesgo de ECV, mientras que el costo relacionado a la prevención secundaria se presenta inferior al de la prevención primaria. Esto sucede debido a que el paciente que hace uso de las estatinas en prevención secundaria es un individuo con alto riesgo intrínseco para desenlaces de ECV. Así, el costo-efectividad para el tratamiento será bajo, ya que siendo alto el riesgo para ECV, hay una facilidad de presentación de efectividad para el tratamiento con bajo costo con lo que ya demuestra efectividad.

En Brasil, las dos estatinas más prescritas de la lista de medicamentos del componente especial de la asistencia farmacéutica son la simvastatina y la atorvastatina<sup>50</sup>. Puede notarse que la política de salud brasileña busca, en primer lugar, proporcionar al paciente una terapia medicamentosa eficaz y segura, caso ese paciente tenga la necesidad de una terapia farmacológica. En segundo lugar, luego del análisis de eficacia y seguridad de las terapias en tema, se realiza la elección de la terapia por su costo, con la finalidad de minimizar al máximo los gastos, para conseguir una mejor distribución de los recursos financieros y una mayor oferta de servicio de salud a la población, favoreciendo así el desarrollo económico y mejoras en las condiciones de salud<sup>15</sup>. Por esto, se reconoce el esfuerzo del gobierno en buscar la mejora del acceso y del uso racional para estos medicamentos.

## CONCLUSÃO

El tratamiento con estatinas ha demostrado ser efectivo en la prevención de ECV para pacientes con alto riesgo, o sea, prevención secundaria. Se reconoce como costo-efectivo cuando hay reducción de desenlaces a un bajo costo, especialmente en prevención secundaria de ECV.

Por fin, se infiere la necesidad de reflexionar con relación a la aplicación de los conceptos de la economía inherentes a la eficacia del fármaco, efectividad del medicamento y eficiencia del tratamiento, presupuestos inherentes a la sostenibilidad de la Política de Medicamentos y de la Política de Asistencia Farmacéutica, primando por los principios y directrices del SUS.



## Análise de metanálises e ensaios clínicos relativos à utilização de estatinas em doenças cardiovasculares

### RESUMO

**OBJETIVO:** Buscar evidências para a utilização das estatinas em doenças cardiovasculares e seus custos econômicos no contexto do Sistema Único de Saúde. **MÉTODOS:** Trata-se de uma pesquisa exploratória, bibliográfica, de natureza qualitativa, realizada por meio de coleta de dados a partir da revisão sistemática. **RESULTADOS:** Evidenciou-se que o tratamento com estatinas tem demonstrado ser custo-efetivo na prevenção de doenças cardiovasculares para pacientes com alto risco, quando da redução de desfechos a um baixo custo, especialmente em prevenção secundária. **CONCLUSÃO:** Infere-se a necessidade de se rever as diretrizes clínicas quanto à aplicação do conceito de custo-efetividade e o financiamento das estatinas do componente básico e especializado (alto custo) para a utilização da simvastatina e da atorvastatina e suas relações com a prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares.

**Palavras chave:** Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Doenças Cardiovasculares; Farmacoeconomia.

## Analysis of meta-analyses and clinical trials concerning the use of statins in cardiovascular diseases

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To seek evidences for the use of statins in cardiovascular diseases and their economic costs in the context Unified Health System (Sistema Único de Saúde). **METHODS:** This is an exploratory, a bibliographic and qualitative research performed by data collection method from the systematic review. **RESULTS:** It was observed that the treatment with statins have been considered cost-effective in preventing cardiovascular diseases for high-risk users, when there is reduction of outcomes at low cost, especially in secondary prevention. **CONCLUSION:** It is necessary to review the clinical guidelines about the application of the cost-effectiveness concept and the funding of basic and specialized component of statins (high cost) for the use of simvastatin and atorvastatin and their relationship with the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases.

**Keywords:** HMG-CoA Reductase Inhibitors; Cardiovascular Diseases; Pharmaceutical.



### REFERENCIAS

- 1 Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot*. 1976 Dec;29(12):1346-8.
- 2 Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980 Jul;77(7):3957-61.
- 3 Campo VL, Carvalho I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Quim Nova*. 2007 mar-abr;30(2):425-30.
- 4 World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: WHO; 2011. (Fact sheets; no. 317).
- 5 Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013 out;101(4 supl 1):1-22.
- 6 Grasiela P, Wilton RM, Andressa VC, Felipe FE, Renata CS, Danilo SS. Mortalidade em idosos por doenças cardiovasculares: análise comparativa de dois quinquênios. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(4):371-80.
- 7 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename, 2010. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 250 p. (Série B. Textos básicos de saúde).
- 8 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename, 2014. 9. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 228 p.
- 9 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 533, de 28 de março de 2012. Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 2012 mar 29; Seção 1:96.
- 10 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.015, 20 de dezembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Dislipidemias. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 2002 dez 24; Seção 1:243-4.

- 11 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.439, de 11 de novembro de 2010. Altera os artigos. 3º, 15, 16 e 63 e os Anexos I, II, III, IV e V à Portaria nº 2.981/GM/MS, de 26 de novembro de 2009, republicada em 1º de dezembro de 2009. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2010 nov 17; Seção 1:31.
- 12 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 200, de 25 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2013 fev 27; Seção 1:116.
- 13 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Prevenção clínica de doença cardiovascular, cerebrovascular e renal crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. (Cadernos de atenção básica; n. 14).
- 14 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- 15 Moraz G, Garcez AS, Assis EM, Santos JP, Barcellos NT, Kroeff LR. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. Cienc Saude Coletiva. 2015 out;20(10):3211-29.
- 16 Bueno CS, Moreira AC, Oliveira KR. Preço dos medicamentos utilizados nas doenças cardiovasculares no Brasil. Rev Panam Salud Publica. 2012 jan;31(1):62-7.
- 17 Pai M, McCulloch M, Gorman JD, Pai N, Enanoria W, Kennedy G. Systematic reviews and meta-analyses: an illustrated, step-by-step guide. Natl Med J India. 2004 Mar-Apr;17(2):86-95.
- 18 Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [Internet]. Version 5.1.0. London (UK): Cochrane Collaboration; 2009 [updated Mar 2011; cited 2016 May 6]. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>.
- 19 Universidade Federal de São Paulo. Curso de revisão sistemática e metanálise. São Paulo: UNIFESP; 2012.
- 20 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med. 1995 Nov;333(20):1301-8.
- 21 Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Am J Cardiol. 1998 Feb;81(3):333-5.
- 22 LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 1999 Dec;282(24):2340-6.
- 23 Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. Am J Cardiol. 2000 Aug;86(3):257-62.
- 24 Ganz DA, Kuntz KM, Jacobson GA, Avorn J. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction. Ann Intern Med. 2000 May;132(10):780-7.
- 25 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002 Jul;360(9326):7-22.
- 26 LIPID Study Group. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. Lancet. 2002 Apr;359(9315):1379-87.
- 27 Kulbertus H, Scheen AJ. The PROSPER Study (PROspective study of pravastatin in the elderly at risk). Rev Med Liege. 2002 Dec;57(12):809-13.
- 28 Sever PS, Dahlöf 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 randomised controlled trial. Lancet. 2003 Apr;361(9364):1149-58.
- 29 Vreecer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke: meta-analysis of randomized trials. Int J Clin Pharmacol Ther. 2003 Dec;41(12):567-77.
- 30 Hooper L, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, Ness A, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD003177.
- 31 Vijan S, Hayward AR. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2004 Apr;140(8):650-8.
- 32 Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2006 May;332(7550):1115-24.

- 33 Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2006 Jan;28(1):26-35.
- 34 Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov;52(22):1769-81.
- 35 Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan;51(1):37-45.
- 36 Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2008 Feb;178(5):576-84.
- 37 Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Jun;338:b2376.
- 38 Pletcher MJ, Lazar L, Bibbins-Domingo K, Moran A, Rodondi N, Coxson P, et al. Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering. *Ann Intern Med*. 2009 Feb;150(4):243-54.
- 39 Heart Protection Study Collaborative Group. Statin cost-effectiveness in the United States for people at different vascular risk levels. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009 Mar;2(2):65-72.
- 40 Young F, Capewell S, Ford ES, Critchley JA. Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000: quantifying the contributions from primary and secondary prevention. *Am J Prev Med*. 2010 Sep;39(3):228-34.
- 41 Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med*. 2010 Jun;170(12):1024-31.
- 42 De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, et al. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan;55(3):198-211.
- 43 Ribeiro RA, Ziegelmann PK, Duncan BB, Stella SF, Costa Vieira JL, Restelatto LM, et al. Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients. *Int J Cardiol*. 2013 Jun;166(2):431-9.
- 44 Araujo DV, Ribeiro de Souza CP, Bahia LR, Rey HC, Santos Junior B, Tura BR, et al. Analysis of cost-effectiveness of simvastatin versus atorvastatin in the secondary prevention of cardiovascular events within the Brazilian public healthcare system. *Value Health*. 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S29-32.
- 45 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de alimentação e nutrição. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2003. (Série B. Textos básicos de saúde).
- 46 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. 236 p. (Série A. Normas e manuais técnicos).
- 47 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Estatinas na prevenção primária de eventos cardiovasculares. BRATS. 2009 set;4(9):1-13.
- 48 Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham study. *N Engl J Med*. 1984 Nov;311(18):1144-7.
- 49 Lotufo PA. O escore de risco de Framingham para doenças cardiovasculares. *Rev Med*. 2008 out-dez;87(4):232-7.
- 50 Wannmacher L, Costa AF. Uso racional de estatinas na prevenção de cardiopatia isquêmica. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 13 p. (Uso Racional de medicamentos: temas selecionados; 7).
- 51 Dawber TR, Meadors GF, Moore JRF. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951 Mar;41(3):279-86.

Recibido en / Recebido em / Received: 29/9/2015  
Aceptado en / Aceito em / Accepted: 1/9/2016

Se refiere al doi: 10.5123/S2176-62232016000400013, publicado originalmente en portugués.

**Traducido por:** Lota Moncada

Cómo citar este artículo / How to cite this article:

Silva HL, Oliveira NVB, Soler O. Análisis de meta-análisis y ensayos clínicos relativos a la utilización de estatinas en enfermedades cardiovasculares. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2016 oct-dic;7(4):1-13. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232016000400013>