

¿ESTATINAS EN MAYORES DE 75 AÑOS?

Marco Tejón E¹. Muñoz Carreras, MI². Farmacéuticas de Atención Primaria.
Gerencias de Atención Integrada de Guadalajara¹ y de Alcázar de San Juan²

El posicionamiento terapéutico de las estatinas en pacientes mayores de 75 años difiere en las distintas guías en cuanto a la necesidad en prevención primaria y a la dosis en prevención secundaria. Sin embargo, son uno de los fármacos más prescritos en estos pacientes, y además el número en mayores de 75 años en los que se selecciona una estatina de alta intensidad es creciente. En Castilla-La Mancha, en marzo de 2019 el número de pacientes mayores de 75 años con estatinas de alta intensidad era de 17.388, incrementándose un 14% hasta marzo de 2021. Como con cualquier tratamiento, es necesario plantearse una revisión del mismo a la hora de su renovación, respondiendo a las siguientes preguntas clave ¿era y sigue siendo necesario el tratamiento?, ¿es adecuada la dosis?, ¿es eficaz?, ¿es seguro? Para contestar a estas preguntas debemos conocer las recomendaciones y la evidencia que las apoya sin olvidar implicar al paciente en la toma de decisiones de su medicación.

SUMARIO

1. Introducción.
2. Revisión de los tratamientos con estatinas en mayores de 75 años.
 - 2.1 ¿Era necesario y sigue siéndolo tanto en prevención primaria como secundaria?
 - 2.2 ¿Es adecuada una dosis intensiva?: No siempre.
 - 2.3 Revisando la seguridad: edad, dosis, interacciones.
3. ¿Podemos deprescribir las estatinas en mayores de 75 años?
4. Anexos.

1.- INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (CV) sigue siendo la principal causa de muerte en España y la prevalencia incrementa progresivamente con la edad, siendo los pacientes ancianos (>75 años) los de mayor riesgo de desarrollarla.

La dislipemia, junto al tabaquismo, obesidad e hipertensión, son los principales factores de riesgo CV, pero hay que recordar que el riesgo de eventos coronarios a nivel poblacional atribuible al colesterol es menor que el de otros factores de riesgo como el sobrepeso y el tabaquismo¹.

El elevado volumen de prescripción de estatinas radica en que son los hipolipemiantes de elección en prevención CV por haber demostrado reducir la morbimortalidad CV, la necesidad de intervenciones coronarias e, incluso, contribuir a la regresión de la aterosclerosis^{1,2}. A pesar de este dato, las recomendaciones de uso no son categóricas para toda la población, estableciéndose diferentes recomendaciones para pacientes en prevención primaria o secundaria y para pacientes de mediana o de edad avanzada (>75 años). Así mismo, no son coincidentes las distintas guías de práctica clínica (GPC), a pesar de estar basadas en las mismas fuentes de evidencia, siendo llamativas las diferencias en pacientes ancianos.

El posicionamiento de las estatinas en prevención CV se concluye de ensayos clínicos (EC) realizados en poblaciones de estudio donde los mayores de 75 años están infrarrepresentados y en la mayor parte de ellos han sido excluidos.

La eficacia y seguridad en pacientes menores de 75 años no debería extrapolarse a los mayores de 75 años, ya que en el balance beneficio/riesgo también hay que considerar los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados a la edad, las comorbilidades, la pluripatología y polifarmacia. Así mismo, no olvidar, que la práctica totalidad de EC se ha efectuado con grupos de personas con riesgo CV mayor al de España. En consecuencia, hay que plantearse que los beneficios esperables de una intervención deberían ser menores que los observados por los estudios de referencia¹.

Las estatinas son uno de los fármacos más prescritos en mayores de 75 años y su consumo sigue incrementándose. El objetivo del boletín es optimizar los tratamientos y promover su revisión en pacientes ancianos. Para ello, es necesario abordar qué conocemos del beneficio de las estatinas en prevención primaria y secundaria en mayores de 75 años, cuáles son los aspectos de seguridad relevantes, cuál es el posicionamiento de las diferentes GPC y, por último, en qué pacientes se podría plantear una deprescripción o una reducción de dosis.

2.- REVISIÓN DE LOS TRATAMIENTOS CON ESTATINAS EN MAYORES DE 75 AÑOS

Como con cualquier tratamiento, es necesario plantearse una reevaluación a la hora de su renovación, respondiendo a las siguientes preguntas, que nos guiarán en las decisiones terapéuticas.

2.1. ¿ERA Y SIGUE SIENDO NECESARIO?

El beneficio clínico en prevención primaria y prevención secundaria es diferente, por lo tanto, su necesidad también lo es, así como los aspectos a revisar. A continuación, se resumen los beneficios clínicos demostrados, así como el posicionamiento de las GPC, para ayudar al clínico en la toma de decisiones.

2.1.1. Estatinas en prevención primaria para pacientes mayores de 75 años: sólo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y buena expectativa de vida

En prevención primaria puede plantearse un inicio de tratamiento para mayores de 75 años con factores de riesgo CV y buena expectativa de vida. En estos pacientes se ha demostrado una reducción de eventos vasculares, pero no de mortalidad. Si estos dos criterios no se cumplen, y/o el enfoque terapéutico es paliativo, se puede plantear una retirada del tratamiento, decisión compartida con el paciente tras exponer los beneficios y los riesgos.

En prevención primaria el único EC realizado específicamente en pacientes ancianos, entre 70 y 82 años, ha sido el **EC PROSPER**³, donde pravastatina 40 mg/día vs placebo mostró reducción de la variable combinada de mortalidad CV, infarto agudo de miocardio (IAM) mortal y no mortal, e ictus mortal y no mortal. Sin embargo, en la variable secundaria de ictus no mortal e ictus mortal no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Un análisis *post-hoc* mostraba que la reducción del riesgo coronario (muerte coronaria o IAM) era más pronunciada en prevención secundaria que en prevención primaria³.

El mismo resultado se evidenció en un **análisis *post-hoc* del EC ALLHAT-LLT**. Pravastatina 40 mg/día no mostró beneficios en mortalidad por cualquier causa ni en eventos coronarios en pacientes sin enfermedad CV al inicio, ni en los de 65-74 años, ni en mayores de 75 años⁴.

Varios **metanálisis** corroboran la ausencia de beneficio tanto en mortalidad CV como en mortalidad total, aunque sí existe en eventos vasculares mayores (IAM e ictus)^{5,6}. Este beneficio sólo deberían ser extrapolables a pacientes con alto riesgo CV, ya que el único EC con pacientes entre 70 y 82 años incluía sólo ancianos con alto riesgo. También hay que considerar el tiempo para hacer efecto, ya que se tendría que **tratar a 100 personas durante 3,5 años para evitar 1,5 IAM y 0,9 ictus**⁵.

Los **estudios observacionales** llevados a cabo para establecer el beneficio de estatinas en mayores de 75 años delimitan un poco más el subgrupo de pacientes en los que existe beneficio clínico. Es el caso del estudio de cohortes español realizado con 46.864 pacientes mayores de 75 años sin enfermedad CV, durante una media de seguimiento de 5,6 años⁷. Según este estudio, los pacientes diabéticos con 75-85 años podrían beneficiarse del uso de estatinas, ya que se observó reducción en la enfermedad CV aterosclerótica y la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, en el resto de pacientes (sin factores de riesgo o > 85 años con factores de riesgo) no hubo beneficio.

El último de los metanálisis realizado por el grupo de trabajo CTT (Cholesterol Treatment Trialists), incluyó 26 EC con 174.149 participantes para estudiar los efectos de reducir 1 mmol/l el colesterol LDL (c-LDL), estratificando a

los pacientes en rangos de edad⁸. Sólo el 8% eran mayores de 75 años, tanto en prevención primaria como secundaria. Se observó una reducción en eventos vasculares y de mortalidad en todos los grupos de edad, aunque las proporciones de reducción disminuyen conforme aumenta la edad. **Sin embargo, cuando se analizó la diferencia en prevención primaria y secundaria se observó que en mayores de 70 años sin enfermedad CV no existía una reducción significativa de los eventos vasculares mayores, resultado discordante con lo anteriormente descrito.**

Se necesitan EC con alto número de participantes para posicionar correctamente a las estatinas en el paciente anciano sin enfermedad CV. Actualmente se encuentra en marcha el EC australiano STAREE (*Statin Therapy for Reducing Events in the Elderly*) diseñado con atorvastatina 40 mg y 18.000 participantes mayores de 70 años. Los resultados, que se están retrasando por la pandemia de COVID-19, arrojarán luz acerca del beneficio en prevención primaria.

Con los datos disponibles, el posicionamiento en prevención primaria es complejo y las recomendaciones de las GPC son dispares, pese a estar basadas en las mismas fuentes de evidencia (**Tabla 1**). Sólo la guía NICE de 2014 establece una recomendación fuerte para inicio de tratamiento⁹. El resto hacen sugerencias/recomendaciones débiles para iniciar tratamiento^{1,2,10}, e incluso algunas no se pronuncian al respecto, como la guía USPSTF 2016¹¹ o la ACC/AHA 2019¹².

Las guías sí son coincidentes en (**Tabla 1**):

- La estrategia óptima para prevenir eventos CV en ancianos es promover un estilo de vida saludable y la reducción precoz de factores de riesgo^{1,2,10}.
- Inicio de tratamiento en pacientes con alto riesgo CV (hipertensión, tabaquismo, diabetes).

Si el tiempo para obtener el beneficio de las estatinas es mayor que la expectativa de vida el tratamiento no está recomendado.

Otro aspecto clave en la revisión, como en todos los tratamientos preventivos, es la expectativa de vida del paciente y el tiempo necesario para hacer efecto. Si el tiempo para obtener beneficio es mayor que la expectativa de vida, la estrategia terapéutica no está recomendada. El tiempo para obtener beneficio en prevención primaria en ancianos es de 2 a 5 años para IAM y de 5 años para prevención del ictus. Además, los factores asociados a una expectativa de vida limitada, como las comorbilidades y las limitaciones funcionales, son factores de riesgo para presentar complicaciones y efectos adversos¹³.

La guía ACC/AHA 2018 hace además una recomendación explícita (clase IIB) de interrupción del tratamiento en prevención primaria cuando hay deterioro funcional o cognitivo, pluripatología, fragilidad o la expectativa de vida limita los potenciales beneficios de las estatinas¹⁰.

2.1.2. Las estatinas están fuertemente recomendadas en pacientes en prevención secundaria

Todas las guías establecen una recomendación fuerte de uso en los mayores de 75 años en prevención secundaria por haber demostrado beneficio clínico, tanto en la reducción de eventos vasculares mayores (IAM no mortal, revascularización e ictus), en reducción de mortalidad CV y mortalidad por todas las causas (**Tabla 1**).

La situación sobre la evidencia es la misma que en prevención primaria, tan sólo disponemos de un EC diseñado para este grupo de edad, el ya comentado **EC PROSPER**. Pravastatina 40 mg/día, en el subgrupo con enfermedad CV, fue mejor que placebo, tanto en la variable combinada de mortalidad CV, IAM mortal y no mortal, e ictus mortal y no mortal como en las variables por separado con la excepción del ictus³.

Dentro de los metanálisis resaltamos tres, realizados con una diferencia de tiempo de 10 años, por ser coincidentes en los resultados^{14,15} y por haber desagregado el beneficio en mayores de 65 años en distintos grupos de edad (65-70 años, 70-75 años y mayores de 75 años) como es el caso del último metanálisis CTT⁸. Sus resultados muestran que las estatinas en prevención secundaria en el anciano reducen significativamente la mortalidad total, mortalidad coronaria, IAM no mortal, necesidad de revascularizaciones e ictus^{14,15}. Muestran reducciones de eventos vasculares mayores con independencia de la edad, estableciéndose un RR de 0,80 (IC 95%: 0,73-0,98) para mayores de 75 años⁸.

Sin embargo, existen problemas en el modo en el que se han analizado los datos en el metanálisis CTT del 2019¹⁶:

- Los resultados agrupados se ajustan a “reducciones de 1 mmol/dl (38,61 mg/dl) de c-LDL” Este ajuste no es aceptado en revisiones Cochrane y no está en consonancia con el diseño de los EC. Este ajuste se basa en la suposición no probada de que los efectos están fuertemente relacionados con la reducción

de c-LDL. Sin embargo, el estudio HSP demostró que esta asunción no era cierta, ya que el riesgo relativo de eventos vasculares mayores era igual con reducciones de 1 mmol/dl (38,61 mg/dl) que con reducciones de 1,8 mmol/dl (69,50 mg/dl).

- Los resultados de eventos CV se muestran como combinación de eventos CV graves (coronarios y accidentes cerebrovasculares) y revascularizaciones. Sin embargo, estas últimas no son eventos adversos graves por definición, y constituían el 40% de los eventos vasculares importantes¹⁶.
- El metanálisis no informa de reducciones absolutas del riesgo o números necesarios a tratar, que es la información más importante para discutir la efectividad con pacientes.

Tabla 1. Recomendaciones de uso de estatinas en distintas guías de práctica clínica en mayores de 75 años (elaboración propia)

GPC	PREVENCIÓN PRIMARIA		PREVENCIÓN SECUNDARIA	
	Recomendación	Información adicional/observaciones	Recomendación	Información adicional/observaciones
NICE 2014 ⁹	Para mayores de 85 años considerar atorvastatina 20 mg ya que puede ser beneficioso para la reducción de IAM no mortales.	La decisión debe ser consensuada con el paciente tras informar de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta el potencial beneficio de las modificaciones en los estilos de vida, preferencias del paciente, comorbilidades, polifarmacia, fragilidad y expectativa de vida.	No establece distinción por edad. Recomienda comenzar con atorvastatina 80 mg.	Recomienda usar una dosis más baja, si existe alto riesgo de eventos adversos e interacciones relevantes.
OSTEBA 2017 ¹	Recomendación débil. Se sugiere considerar la opción de iniciar tratamiento con estatinas en prevención primaria en pacientes con factores de riesgo cardiovascular mayores de 74 años. Dosis bajas moderadas (no aparece recomendación de dosis en mayores de 75 años, sí en menores de 75).	Previo al inicio de tratamiento deben considerarse otros factores, como la expectativa de vida y, de manera explícita, su opinión sobre el tema.	Recomendación fuerte. Se recomiendan estatinas para la prevención secundaria en mayores de 74 años. Dosis moderadas.	La recomendación se basa en la evidencia de calidad moderada de que el tratamiento con dosis moderadas reduce el riesgo de mortalidad total, IAM no fatal y revascularización coronaria.
AHA/ACC 2018 ¹⁰	Recomendación débil (Clase IIB). Puede ser razonable iniciar con una estatina de intensidad moderada .	Recomendación débil (Clase IIB) de interrumpir tratamiento cuando hay deterioro funcional o cognitivo, pluripatología, fragilidad o expectativa de vida que limite los potenciales beneficios de las estatinas.	Recomendación moderada (Clase IIa). Es razonable iniciar con una estatina moderada-alta después de evaluar el potencial para disminuir eventos vasculares, efectos adversos, interacciones, fragilidad y preferencias del paciente. Recomendación moderada (Clase IIa). Continuar con estatinas de alta intensidad si son toleradas.	Las estatinas de intensidad moderada vs placebo han demostrado reducción significativa de eventos vasculares mayores. La comparación de estatinas de alta intensidad vs moderada no ha demostrado heterogeneidad en mayores y menores de 75 años. Las estatinas de intensidad moderada son preferibles en mayores de 75 años, debido a que en ellos los efectos adversos y la discontinuación son mayores con dosis intensivas. La decisión de dosis debería basarse en el beneficio esperado frente a otras comorbilidades.
ESC/EAS 2019 ²	Recomendación débil (Clase IIB). Puede ser considerado para mayores de 75 años y alto riesgo . Establece iniciar con la menor dosis si hay ERC grave o potenciales interacciones con otros fármacos e ir aumentando según tolerancia y objetivo de c-LDL.		El tratamiento con estatinas está recomendado en pacientes ancianos de la misma manera que en jóvenes.	
ACC/AHA 2019 ¹²	Para mayores de 75 años, es necesario una determinación de los riesgos y una decisión compartida con el paciente sobre éstos, para decidir si iniciar el tratamiento o continuar con él.			
USPSTF 2016 ¹¹	La guía concluye que la evidencia en ese momento es insuficiente para determinar el balance beneficio-riesgo de inicio en adultos mayores de 75 años.			

2.1.3. Prevención secundaria y enfoque terapéutico paliativo o preventivo

A pesar de la recomendación general de uso en prevención secundaria, al igual que ocurre en pacientes en prevención primaria, hay que plantearse si sigue siendo necesario según la situación clínica del paciente. Existen pacientes donde el beneficio clínico de las estatinas ya no es clínicamente relevante, como aquellos con deterioro cognitivo importante o en los últimos años de vida, situaciones en las que los tratamientos son paliativos y no preventivos. Existen criterios de deprescripción, como los *Less-Chron*, que establecen la posibilidad de retirada en pacientes crónicos con multimorbilidad en los siguientes casos¹⁷:

- En prevención primaria, si el paciente tiene más de 80 años.
- En prevención secundaria, si presenta un importante deterioro cognitivo según el cuestionario de *Pfeiffer* (puntuación mayor o igual a 8).

2.2. ¿ES ADECUADA UNA DOSIS INTENSIVA?: NO SIEMPRE

Las estatinas se dividen en baja o alta potencia (**Anexo 1**) en función del porcentaje de reducción de c-LDL, sin embargo, esto no tiene por qué implicar una menor o mayor capacidad para prevenir eventos CV, ya que la reducción de los niveles lipídicos es una **variable intermedia**, y existe una gran variabilidad interindividual. Reducciones de 1,6 mmol (61,78 mg/dl) con estatinas a dosis moderadas (simvastatina 20 mg) se acompañan de reducciones de un 51% de eventos coronarios. La reducción puede llegar a un 60% tras varios años de tratamiento y reducciones de 1,8 mmol (69,50 mg/dl), conseguidas también con dosis moderadas como rosuvastatina 5 mg, atorvastatina 10 mg, lovastatina 40 mg o simvastatina 20 mg¹⁸.

Resaltar que en pacientes ancianos la eficacia es más un efecto de clase que una consecuencia de la dosis, ya que no hay diferencia entre estatinas de alta y baja potencia¹⁹.

2.2.1. Dosis intensivas en pacientes con Síndrome Coronario Agudo y moderadas en el resto de mayores de 75 años

En pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) se recomiendan dosis intensivas por el beneficio en la reducción de eventos y de mortalidad. Sin embargo, el resto de pacientes en prevención secundaria no se benefician de una reducción de la mortalidad con dosis intensivas, aunque sí de una reducción de eventos. A pesar de la reducción de eventos de las dosis intensivas, la mayoría de las GPC se inclinan hacia dosis moderadas en pacientes sin SCA, debido al menor riesgo de efectos adversos de las dosis moderadas frente a las dosis intensivas.

El beneficio del tratamiento intensivo sobre dosis moderadas o bajas, en pacientes de cualquier edad, se ha estudiado en 5 EC, con los que se han realizado varios metanálisis. Los resultados son coincidentes: reducción de eventos vasculares mayores, tanto IAM como ictus, **pero no hay beneficio clínico en cuanto a mortalidad cardiovascular**^{20,21}. La reducción de eventos se evidenció en todos los subgrupos de edad (< 65 años, 65-75 y > 75 años)²⁰.

Uno de los metanálisis realizó un análisis por subgrupos de los tres EC con pacientes con SCA, donde en un seguimiento a 2 años, sí se mostró reducción de la mortalidad por todas las causas (RR: 0,74; IC95%: 0,61-0,91) y mortalidad cardiovascular (RR 0,74; IC95% 0,59-0,94) . Esta variable no fue significativa en los EC por separado²¹.

Por lo tanto, la utilización de dosis altas de estatinas frente a bajas reduce los eventos cardiovasculares en todos los pacientes en prevención secundaria, pero la mortalidad total y cardiovascular sólo se evidencia en pacientes con SCA. Sin embargo, ninguno de estos EC en SCA ha sido diseñado para más de 2 años, por lo tanto, no se puede saber cuánto tiempo hay que mantener esa dosis de estatinas, ni se ha diseñado para pacientes por encima de los 65 años.

2.2.2. El c-LDL basal del paciente importa en el beneficio de dosis intensivas

La eficacia de las dosis intensivas parece depender del c-LDL basal del paciente, existiendo un umbral inferior donde no hay beneficio y un umbral superior donde es máximo.

Un metanálisis y revisión sistemática de 34 EC que comparaba el tratamiento intensivo (136.299 pacientes) frente a menos intensivo o placebo (133.989) mostraba que el intensivo reducía la mortalidad total y la mortalidad CV (RR: 0,92; IC95%: 0,88-0,96), pero variaba según los niveles de c-LDL. **Se establecía beneficio a partir de niveles basales c-LDL > 100 mg/dl, pero no en menores, y la mayor reducción se observó a partir de c-LDL > 160 mg/dl.** En cuanto a los eventos, a mayor nivel basal de c-LDL, también más reducción de IAM, revascularización y MACE²². El estudio PROVE-IT, donde se comparaba atorvastatina 80 mg vs pravastatina 40 mg en pacientes con SCA, también mostró que la reducción del primer evento observada con atorvastatina no ocurría si los pacientes presentaban un c-LDL basal inferior a 125 mg/dl²³.

2.2.3. Dosis y recomendaciones de las guías

Con excepción de la guía europea² que establece tratamientos muy intensivos (sin una sólida base de evidencia), el resto de guías consultadas (**Tabla 1**) prefieren dosis moderadas para prevención primaria y secundaria^{1,3,11}.

La guía Osteba 2017¹ establece una **recomendación fuerte de uso para estatinas** en mayores de 75 años, pero antes del inicio del tratamiento deben considerarse otros factores, como la expectativa de vida y, de manera explícita, su opinión sobre el tema. Tras el exhaustivo análisis de los beneficios en prevención secundaria, concluye que *dosis moderadas tienen mejor perfil de seguridad, se toleran mejor y han mostrado reducir los resultados clínicos y centrados en el paciente, incluida la mortalidad general. Por el contrario, dosis altas, en comparación con dosis moderadas, no se han asociado con un beneficio global en la mortalidad* y son peor toleradas. La guía también argumenta que no se conoce bien el beneficio adicional de estatinas a dosis habitualmente utilizadas en clínica, como simvastatina 40 mg o equivalente, ya que sólo en dos de los cinco EC que comparan dosis intensiva frente a dosis más bajas, lo hacen con dosis moderadas (IDEAL y TNT).

La **guía AHA/AC 2018¹⁰**, establece una **recomendación moderada** para el uso de **estatinas a dosis moderadas-intensivas** en mayores de 75 años, siempre después de evaluar el potencial beneficio, los efectos adversos, las interacciones con otros tratamientos, la fragilidad y las preferencias del paciente, con argumentos similares a los de la guía Osteba. Sin embargo, establecen una preferencia por las de **intensidad moderada** debido a que en los mayores de 75 años los efectos adversos y la discontinuación son mayores con dosis intensivas.

La guía europea² establece una recomendación general para pacientes ancianos (> 65 años), pero no especifica qué ocurre con los mayores de 75 años, como sí hace en prevención primaria. Para pacientes mayores de 65 años, extrapola las recomendaciones de población joven con tratamientos intensivos para alcanzar objetivos terapéuticos muy estrictos (c-LDL < 50), pero la evidencia en la que se basa⁸ no relaciona ni intensidad en la reducción, ni objetivo de c-LDL en ningún grupo de edad.

La realidad es que no existe evidencia que valore la eficacia de reducción de riesgo de eventos cardiovasculares por alcanzar cifras objetivo de c-LDL, ya que los EC que evalúan la eficacia de las estatinas lo hacen a dosis fijas, sin plantear si se alcanzan unos niveles específicos de colesterol y por lo tanto no debería establecerse un objetivo. Una regresión para los eventos recurrentes del EC PROVE-IT (atorvastatina 80 mg vs pravastatina 40 mg en SCA) mostró que atorvastatina 80 mg reducía los eventos recurrentes frente a pravastatina 40 mg, pero sorprendentemente, cuando se analizaba el c-LDL antes y al final del estudio, el c-LDL de los pacientes con eventos recurrentes era más bajo que en los pacientes sin eventos²⁴. Guiar el tratamiento hipolipemiante sólo por niveles de c-LDL lleva a un aumento de la dosis de la estatina con un posible aumento de efectos adversos.

Por lo tanto, lo más adecuado para la mayor parte de los pacientes mayores de 75 años parece ser una dosis moderada, con excepción de pacientes con SCA, aunque en éstos no se conoce el tiempo en el que es necesaria la dosis intensiva.

La elección de dosis, más allá de las recomendaciones de las guías, dependerá de otros factores, ya que por motivos de seguridad hay que adecuar la dosis a la función renal del paciente y a las dosis máximas según posibles interacciones (**Tabla 2 y Anexo 2**).

2.3. REVISANDO LA SEGURIDAD: EDAD, DOSIS, INTERACCIONES

Las estatinas son fármacos seguros, pero los EA que presentan son dosis dependientes y pueden tener mayor

relevancia en el paciente anciano y contribuir aún más en la fragilidad de éste²⁵. Un metanálisis estimó que el Número Necesario para dañar (NNH) para el abandono debido a dosis intensivas en comparación con dosis bajas es de 47 (IC95%: 35-68)²⁶. Este estudio además se realizó con EC donde la población con más riesgo de sufrir eventos adversos fue excluida (ancianos, mujeres, pacientes con bajo IMC o medicamentos que puedan interactuar), por lo que quizás el NNH en la práctica clínica real sea menor, ya que los pacientes son más vulnerables y el seguimiento clínico no es tan estricto como en un EC¹.

Los efectos adversos a considerar en la revisión son los musculoesqueléticos (mialgias, miopatías), incremento de transaminasas, diabetes, y prestar atención a las interacciones farmacológicas (**Tabla 2**).

La seguridad de las estatinas puede influir directamente en la adherencia y en la eficacia. La eficacia de las estatinas puede medirse a corto plazo con una variable intermedia como la reducción de c-LDL, y a largo plazo con la reducción de eventos.

Si tras el tratamiento no se consiguen las reducciones de c-LDL deseadas para la dosis de estatina elegida, antes de intensificar, debe estudiarse la adherencia y explorar si la falta de ésta se debe a la presencia de efectos adversos que puedan afectar a la calidad de vida del paciente, como los musculoesqueléticos.

2.3.1. Efectos adversos musculoesqueléticos

La miopatía es el efecto adverso más relevante y es un efecto de clase. Se caracteriza por dolor y debilidad muscular inexplicable y un incremento de los niveles de creatín-quinasa (CK), 10 veces sobre el límite máximo normal. Cuando se incrementa 40 veces, hablamos de rabdomiolisis que requiere hospitalización y va asociado a mioglobinuria y fracaso renal agudo. Se ha estimado que el riesgo de rabdomiolisis es del 0,01%, es mayor en el primer año de tratamiento²⁵ y persiste hasta tres años tras la suspensión¹.

Entre los factores de riesgo encontramos la edad y las interacciones con otros fármacos²⁵. Una revisión sistemática encontró que la incidencia era 10 veces mayor cuando se combinaba con gemfibrozilo. En el 60% de los casos además de una estatina también tomaban inhibidores de la CYP3A4, especialmente eritromicina y antifúngicos azoles, y el 19% fibratos, principalmente gemfibrozilo. La combinación con fenofibrato no incrementa el riesgo.

Con excepción de atorvastatina y fluvastatina, los casos de miopatía y rabdomiolisis se incrementan con la dosis. La presencia de enfermedad renal crónica también es un factor precipitante y por ello hay que prestar especial atención en los ajustes de dosis de cada una de ellas (**Tabla 2**).

Tabla 2. Ajuste de estatina según filtrado glomerular (modificada de 27)

Estatina	FG normal	FG 50-10 ml/min	FG < 10 ml/min	En hemodiálisis
Atorvastatina	10-80 mg/día	No requiere ajuste		
Fluvastatina	20-80 mg/día	50-100% dosis	50% dosis	
Lovastatina	20-40 mg/día	100% dosis precaución si FG < 30 y dosis > 20 mg/día		
Pravastatina	10-40 mg/día	No requiere ajuste. Si FG < 30 iniciar con dosis de 10 mg		
Simvastatina	10-40 mg/día	No requiere ajuste. Si FG < 30 iniciar con dosis de 10 mg		
Rosuvastatina	5-20 mg/día	Comenzar con dosis de 5 mg/día. Máximo 10 mg/día y contraindicada si FG < 30	Contraindicada	
Pitavastatina	1-4 mg/día	Reducir a 2 mg/día si FG < 30 ml/min	2 mg/día	
<i>FG: filtrado glomerular</i>				

Cuando un paciente presenta efectos adversos musculoesqueléticos²⁸:

- Si la elevación de la CK no sobrepasa 4 veces el valor superior, se recomienda un lavado de 2-4 semanas y favorecer la hidratación. Con esto suelen mejorar los síntomas, pudiendo reiniciar la estatina con dosis más bajas o con otra estatina.

- Si la elevación es mayor o existe rhabdomiólisis, el lavado debe ser de 6-8 semanas y reintroducir las estatinas cuando se normalicen los valores o desaparezcan los síntomas. El reinicio debe ser paulatino con dosis bajas e ir titulando según tolerancia.
- Si no se toleran los efectos musculares reduciendo dosis, añadir ezetimiba u otras alternativas.
- Considerar siempre la posibilidad de interacción con fármacos que al inhibir la ruta de metabolización puedan incrementar los niveles circulantes de estatinas (**Anexo 2**).

La interrupción del tratamiento revierte la miopatía, variando el tiempo de recuperación según el daño muscular causado. Si los síntomas no desaparecen, se debe investigar otras posibles patologías causantes, como miopatías mitocondriales o polimialgia reumática.

2.3.2. Incremento de transaminasas

Elevaciones medias de ALT ocurren en el 0,5-2% de los pacientes y es más común a altas dosis o con estatinas de alta potencia. El incremento clínicamente relevante es de 3 veces los límites superiores de la normalidad (LSN) en dos ocasiones consecutivas². Elevaciones moderadas no se asocian con hepatotoxicidad. La progresión a fallo hepático es baja, por lo que no se recomienda una monitorización rutinaria durante largos periodos de tiempo. En caso de elevaciones de las transaminasas > 3 LSN, se aconseja reducir la dosis de estatina y si persiste la elevación, valorar la suspensión del tratamiento¹.

2.3.3. Diabetes

La diabetes es un efecto adverso ampliamente compensado por la reducción de eventos CV y este riesgo no debe desanimar su uso en pacientes con alto riesgo CV, aunque sí es prudente incrementar los esfuerzos para prevenirla, así como realizar un seguimiento sobre todo en pacientes con tratamiento intensivo.

Se ha calculado que con las dosis intensivas de estatinas el NNH por año para un nuevo caso de diabetes es de 498, mientras el NNT para un nuevo caso de evento CV al año es de 155¹. El mecanismo por el que se produce no se conoce. La primera vez que se reportó como efecto adverso fue en el EC JUPITER (rosuvastatina 20 mg). Posteriormente, una revisión sistemática que incluía 5 EC de calidad aceptable con los datos recuperados de diabetes mellitus durante la duración del ensayo, determinó que **el riesgo se incrementaba con la dosis**¹. Concluía que las dosis altas de estatinas (atorvastatina 80 mg, simvastatina 80 mg, simvastatina 40 mg) conllevan un mayor riesgo de aparición que las moderadas (pravastatina 40 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg), con una OR de 1,12 (IC95%: 1,04 a 1,22), lo que significaba el diagnóstico de dos casos anuales más de diabetes mellitus cuando se tratan 1.000 pacientes²⁹. En el riesgo influye la edad y la presencia de otros factores de riesgo, como la obesidad y la resistencia a la insulina³⁰.

2.3.4. Interacciones

En el metabolismo está implicado el transportador OATP1B1, que favorece la entrada al hepatocito para ser metabolizada o transportada por vía biliar y luego eliminada por el tracto gastrointestinal. Dentro del hígado, con excepción de rosuvastatina, pitavastatina y pravastatina, las estatinas siguen metabolismo hepático a través de CYP3A4. En rosuvastatina, la isoenzima implicada es la CYP2C9. Por estas razones en general la administración conjunta de estatinas con fármacos inhibidores de los transportadores OATP1B1 o de inhibidores de Citocromo P-450 (CYP3A4) conlleva a un aumento en el riesgo de efectos adversos (debilidad muscular, dolor, miopatía, miositis). En el **Anexo 2** están resumidos los inductores e inhibidores enzimáticos, así como la estrategia a seguir en caso de tratamiento concomitante.

3.- ¿PODEMOS DEPRESCRIBIR LAS ESTATINAS?

Los factores a favor de la represcripción son: deterioro cognitivo y funcional importante, pluripatología, fragilidad o expectativa de vida que limita los potenciales beneficios de las estatinas.

En base a la evidencia anteriormente expuesta adjuntamos un algoritmo de ayuda (**Figura 1**) a las decisiones terapéuticas en la revisión de estatinas en pacientes mayores de 75 años, así como una tabla de factores a favor y en contra de la deprescripción (**Tabla 3**). Estos dos recursos no pretenden sustituir el juicio clínico, sino establecer un punto de partida en el análisis.

Figura1. Algoritmo de revisión de estatinas en mayores de 75 años (elaboración propia)

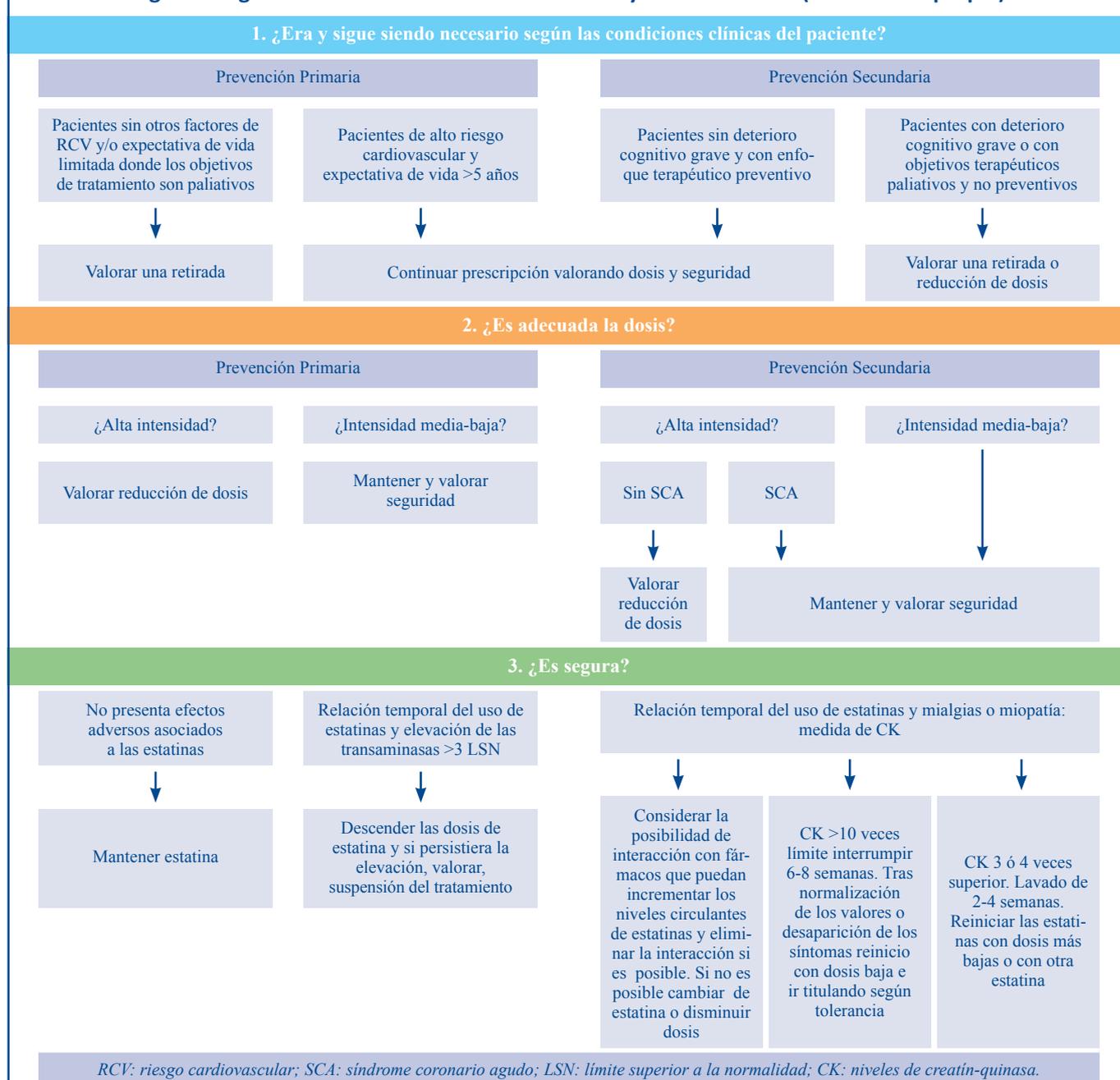


Tabla 3. Factores a favor y en contra de la deprescripción de estatinas en mayores de 75 años^{19, 31}

A FAVOR	EN CONTRA
Los beneficios potenciales ya no son clínicamente relevantes: <ul style="list-style-type: none"> • Discapacidades físicas o cognitivas severas. • Corta esperanza de vida o pacientes que en su último año de vida, en los que los objetivos del tratamiento pasa de preventivo a paliativo. 	Buena funcionalidad y autonomía y expectativa de vida estimada superior a 5 años.
Coefficiente beneficio/riesgo desfavorable, debido a que las reacciones adversas tienen un impacto muy acusado en la calidad de vida del paciente o son, directamente, graves (miositis, rabdomiólisis o insuficiencia hepática grave).	Elevado riesgo de sufrir un nuevo evento cardiovascular.
Pacientes sin enfermedad CV previa que precisan tratamiento farmacológico para una patología grave que interacciona de forma relevante con las estatinas.	
Pacientes en los que la carga de tratamiento compromete la adherencia a fármacos considerados clave para la situación clínica del paciente.	
Existencia de síntomas o signos compatibles con los efectos adversos de las estatinas y con una relación temporal, tales como mialgia, fatiga, elevación moderada o grave de las enzimas hepáticas.	

Salvo pacientes con SCA si dosis intensiva valorar reducir dosis

CONCLUSIONES

- En prevención primaria se sugiere un inicio de tratamiento para mayores de 75 años con buena expectativa de vida y con factores de riesgo cardiovascular. Si estos criterios no se cumplen, se puede plantear una retirada del tratamiento, decisión compartida con el paciente tras exponer los beneficios y los riesgos.
- Las estatinas están recomendadas en prevención secundaria en pacientes mayores de 75 años.
- Las estatinas a dosis moderadas han demostrado reducir los eventos vasculares a mayores de 75 años tanto en prevención primaria como secundaria. La reducción de la mortalidad observada en prevención secundaria no se observa en prevención primaria.
- Las estatinas son fármacos seguros, pero sus efectos adversos son dosis dependientes y pueden tener mayor relevancia en el anciano y contribuir aun más a su fragilidad.
- En prevención secundaria, las dosis moderadas tienen mejor perfil de seguridad, se toleran mejor y han demostrado reducir los resultados clínicos centrados en el paciente, incluida la mortalidad general. Por el contrario, las dosis altas son peor toleradas y no se han asociado a un beneficio en la mortalidad global en comparación con dosis moderadas, salvo en pacientes con síndrome coronario agudo.
- Guiar el tratamiento hipolipemiante sólo por objetivos de c-LDL lleva a un aumento de la dosis de la estatina con un posible aumento de efectos adversos, sin evidencia sólida que apoye esta decisión.
- En el inicio y revisión de los tratamientos debe tenerse en cuenta la expectativa de vida y el tiempo necesario de las intervenciones para hacer efecto. Si ese tiempo es mayor que la expectativa de vida, la estrategia terapéutica no está recomendada.
- Deterioro cognitivo y funcional importante, pluripatología, fragilidad o expectativa de vida que limita los potenciales beneficios de las estatinas, son factores a favor de la deprescripción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. OSTEBA; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS. [Consultado 1/6/22]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_567_Lipidos_Osteba_compl.pdf.
2. Francois Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9346): 1623-30. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11600-x.
4. Han BH, Sutin D, Williamson JD, Davis BR, Piller LB, Pervin H et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:955-65. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1442.
5. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(22): 2090-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.069.
6. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, 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;338:b2376. DOI: 10.1136/bmj.b2376.
7. Ramos R, Comas-Cufi M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabrata L et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ*. 2018; 362: k3359.
8. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019; 393(10170): 407-15. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1).
9. NICE. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London, England: National Clinical Guideline Centre; 2014 (Online). [Consultado 1/6/22]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG181>.
10. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher K, Blumenthal RS et al. 2018. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*. 2019; 139(25):e1082-e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
11. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling Jr. JW, García FAR et al. US Preventive Services Task Force. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2016; 316 (19): 1997-2007. DOI: 10.1001/jama.2016.15450.
12. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 140(11):e596-e646.
13. Lee SJ, Kim CM. Individualizing Prevention for Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018; 66(2): 229-34. DOI: 10.1111/jgs.15216.
14. Afילו J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (1): 37-45. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.063.
15. Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B, Serrano V, Rodríguez-Gutiérrez R, Spencer-Bonilla G et al. Lipid-Lowering Agents in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(5): 1585-94. DOI: 10.1210/je.2019-00195.

16. Therapeutics Initiative. Evidence for statins in people over 70. Therapeutics letter. Mar. Apr 2011;130:1-2. [Consultado: 1/6/22]. Disponible en <https://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2021/06/130.pdf>.
17. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Sierra-Torres MI, Villalba-Moreno Á, Nieto-Martin MD, Galván-Banqueri M, et al. Validation of the LESS-CHRON criteria: reliability study of a tool for deprescribing in patients with multimorbidity. Eur J Hosp Pharm. 2019; 26(6): 334-8. DOI: 10.1136/ejpharm-2017-001476.
18. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003; 326 (7404): 1423. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1423.
19. Hilmer S, Gnjidic D. Statins in older adults. Aust Prescr 2013; 36: 79–82. DOI: 10.18773/austprescr.2013.034.
20. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. [Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration]. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010; 376(9753): 1670-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
21. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. Eur Heart J. 2011; 32 (11):1409-15. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr035.
22. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018; 319(15): 1566-79.
23. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350 (15):1495–504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583.
24. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(25): 2358-62. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.005.
25. Newman CB, Preiss D, Tobert, JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB et al. Statin safety and associated adverse events. A scientific statement from the American Heart Association. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2019,39 (2): e38-e81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073.
26. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. Clin Ther. 2007 Feb;29(2):253-60. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.02.008.
27. García Montemayor V, Sanchez-Agosta Martínez M, Álvarez de Lara MA. Nefrología al día. Ajuste de Fármacos en la Enfermedad Renal Crónica. [Consultado 1/6/22]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/325>.
28. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladitiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015; 36 (17): 1012-22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043.
29. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA. 2011; 305(24): 2556-64. DOI: 10.1001/jama.2011.860.
30. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. J Am Coll Cardiol 2013; 61 (2): 148-52. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.042.
31. El Rincón de Sísifo: Deprescripción de estatinas en pacientes ancianos polimedicados; 22 junio 2018. [Consultado 1/6/22]. Disponible en: <http://elrincondesisisifo.org/2018/06/22/deprescripcion-de-estatinas-en-ancianos-polimedicados>.
32. Rosenson RS, Freeman MW, Givens J. Statins: Actions, side effects and administration. This topic last updated: Dic 15, 2020. UpToDate Inc. [Consultado 07/01/2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.

**Anexo 1. Reducciones de c-LDL de las distintas estatinas según dosis
(Ordenados de menor a mayor reducción según Sumario de evidencia de Uptodate 32)**

Reducciones de c-LDL	Intensidad baja			Intensidad moderada			Intensidad alta				
	< 20%	< 30%	30%	> 30%	40%	> 40%	> 50%				
Fluvastatina	20 mg 65,18 €	40 mg 130,23 €		80 mg 260,45 €							
Lovastatina		10-20 mg 15,20-32,59 €	40-80 mg 51,10-102,2 €								
Pravastatina		10 mg 53,06 €		20-40 mg 106,24-212,48 €							
Pitavastatina			1 mg 69,74€		2 mg 139,35€	4 mg 278,96€					
Simvastatina			10mg 12,38 €		20mg 20,60 €	40mg 28,29 €					
Atorvastatina				10 mg 53,32 €	20 mg 106,60 €	30 mg 159,95 €	40 mg 213,26 €	60 mg 320,16 €	80 mg 426,79 €		
Rosuvastatina						5 mg 64,27 €	10 mg 127,75 €	15 mg 192,67 €	20 mg 257,06 €	30 mg 385,60 €	
							ASOCIACIONES CON EZETIMIBA				
Ezetimiba/simvastatina							10/20 mg 426,52 €		10/40 mg 426,52 €		
Ezetimiba/atorvastatina							10/20 mg 474,01 €		10/40mg 555,21 €		10/80mg 718,68 €
Ezetimiba/rosuvastatina							10/10 mg 322,90 €		10/20 mg 373,76 €		
Precios consultados en https://botplusweb.portafarma.com/botplus.aspx (consultado Junio 2022).											
Datos Coste Tratamiento Año (€)											
Estatinas ineficientes SESCOAM											
Terapia intensiva hipolipemiante SESCOAM											

Anexo 2. Principales interacciones de las estatinas (Modificada de 1)

Fármaco	Mecanismo de interacción	Estatina afectada	Recomendaciones
Fibratos	Inhibición OATP1B1	Todas	Evitar gemfibrozilo. De elección fenofibrato aunque requiere monitorización del riesgo de toxicidad muscular.
Dronedarona	Inhibición OATP1B1 Inhibición CYP3A4	Todas	Precaución de uso. Considerar dosis de inicio y de mantenimiento más bajas.
Ciclosporina	Inhibición OATP1B1 Inhibición CYP3A4	Todas	Contraindicación de rosuvastatina y pitavastatina. Precaución de uso con pravastatina y fluvastatina. Simvastatina y atorvastatina dosis máxima de 10 mg y lovastatina de 20 mg.
Macrólidos, antifúngicos, antivirales inhibidores de la proteasa del VIH Danazol	Inhibición potente CYP3A4	Simvastatina Lovastatina	Contraindicadas mientras dure el tratamiento con el fármaco inhibidor.
		Atorvastatina	Evitar administración conjunta. Si no es posible considerar el uso de las dosis iniciales y dosis máximas más bajas.
Amiodarona Antagonistas de calcio	Inhibición moderada CYP3A4	Simvastatina Lovastatina Atorvastatina	Con amiodarona, amlodipino y verapamilo la dosis máxima de simvastatina es de 20 mg. Con amiodarona, verapamilo o diltiazem la dosis máxima de lovastatina es de 40 mg. Con atorvastatina debe considerarse la dosis más baja.
Cilostazol	Inhibición CYP3A4 Inhibición CYP3A4	Simvastatina Lovastatina Atorvastatina	Precaución.
Zumo de pomelo			Evitar el consumo de zumo de pomelo durante el tratamiento.
Eritromicina	Desconocido	Pitavastatina Fluvastatina Pravastatina Rosuvastatina	Con pitavastatina suspender temporalmente el tratamiento, con el resto precaución.
Fluconazol	Inhibición CYP3C9	Fluvastatina	Precaución.
Colchicina		Todas	Precaución, el uso concomitante puede potenciar la aparición de miopatías (especial precaución en ERC).
Acenocumarol		Todas	Se debe monitorizar el INR a los pacientes que reciben acenocumarol cuando se inicia, modifican dosis o se interrumpe el tratamiento con una estatina. Fluvastatina, losvastatina, rosuvastatina y simvastatina son las que presentan interacción moderada-grave, siendo las más recomendables para la prescripción conjunta pravastatina y atorvastatina.
Rifampicina, carbamecequina, barbitúricos	Inducción CYP3A4	Simvastatina Lovastatina Atorvastatina	Podría ser necesario ajustar la dosis de estatina por posible reducción de su eficacia.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, Notario Dongil C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avda. Río Guadiana, 4. 45071 Toledo
I.S.S.N.: 2530-8920