



ORIGINAL

Estatinas: No todo son beneficios

Statins: Not all are benefits

Isabel García Cuerda¹, Pedro Juan Tárraga López¹, Loreto Tarraga Marcos²,
Fátima Madrona Marcos³, Ibrahim M. Sadek³, Carmen Celada Roldán⁴

¹Universidad Castilla la Mancha. España

²Hospital Clínico Zaragoza. España

³Centro de Salud Universitario Zona 5A de Albacete. España

⁴Medicina Familia. Gerencia de Cartagena. Murcia. España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pitarraga@sescam.jccm.es (Pedro Juan Tárraga López).

Recibido el 16 de julio de 2018; aceptado el 9 de agosto de 2018.

JONNPR. 2018;3(10):789-810

DOI: 10.19230/jonnpr.2615

Resumen

Introducción: La dislipemia es un conjunto de enfermedades cuya característica común es la concentración anormal de lipoproteínas sanguíneas. Una concentración anormalmente elevada conlleva la formación de arteriosclerosis y un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, principal causa de mortalidad.

Objetivos: Evaluar el impacto de la hipercolesterolemia y conocer los efectos del uso de las estatinas como tratamiento en prevención primaria y secundaria.

Método: Revisión sistemática en bases de datos científicas de estudios realizados en prevención primaria y secundaria para el tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas valorando beneficios y perjuicios.

Resultados: La prevalencia de hipercolesterolemia está aumentando debido a la falta de hábitos de vida saludables en la población. Hay estudios que indican que niveles cerca de la normalidad pueden mejorarse con medidas higienico-dietéticas y cuando estos niveles alcanzar un cierto valor o no se modifican con estas medidas hay que pasar al tratamiento farmacológico con estatinas, siempre valorando los riesgos y beneficios en cada paciente.

Conclusiones: La hipercolesterolemia requiere concienciación del paciente en el problema de la arteriosclerosis y su participación en el tratamiento ya que al ser una enfermedad asintomática en las primeras etapas muchos de ellos no son conscientes de los riesgos. Las estatinas con sus efectos secundarios suscitan controversias y se sigue investigando sobre su uso como tratamiento.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Palabras clave

Estatinas; hipercolesterolemia; dislipemias; enfermedad cardiovascular; riesgo cardiovascular

Abstract

Introduction: Dyslipidemia is a group of diseases whose common characteristic is the abnormal concentration of blood lipoproteins. An abnormally high concentration leads to the formation of arteriosclerosis and an increased risk of cardiovascular diseases, the main cause of mortality.

Objectives: To evaluate the impact of hypercholesterolemia and to know the effects of the use of statins as treatment in primary and secondary prevention.

Method: Systematic review in scientific databases of studies conducted in primary and secondary prevention for the treatment of hypercholesterolemia with statins assessing benefits and harms.

Results: The prevalence of hypercholesterolemia is increasing due to the lack of healthy life habits in the population. There are studies that indicate that levels close to normal can be improved with hygienic-dietetic measures and when these levels reach a certain value or do not change with these measures, one must move on to pharmacological treatment with statins, always assessing the risks and benefits in each patient. .

Conclusions: Hypercholesterolemia requires patient awareness in the problem of arteriosclerosis and its participation in the treatment since, being an asymptomatic disease in the early stages, many of them are not aware of the risks. Statins with their side effects are controversial and research continues on their use as a treatment.

Keywords

Statins; hypercholesterolemia; dyslipidemia; cardiovascular disease; cardiovascular risk

Introducción

Las dislipemias son un conjunto de enfermedades, generalmente asintomáticas en fases precoces, cuya característica común es la concentración anormal de lipoproteínas sanguíneas, esta concentración anormalmente elevada (hiperlipemia) conlleva la formación de arteriosclerosis y aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares como principal causa de mortalidad, a pesar de ello, las dislipemias son el factor de riesgo cardiovascular modificable más prevalente ⁽¹⁾.

El riesgo que confiere la hipercolesterolemia aumenta con la coexistencia de otros factores de riesgo como HTA, DM, edad, sexo y tabaquismo.

La hipercolesterolemia favorece la aterosclerosis, origen de la enfermedad cardiovascular, caracterizado por la acumulación de lípidos en las paredes arteriales, provocando una reacción inflamatoria y otros procesos que formaran la placa de ateroma.

Estas placas, con el paso del tiempo, pueden ir obstruyendo la luz arterial dificultando la circulación de la sangre y reduciendo el flujo sanguíneo a los tejidos y órganos. ⁽²⁻³⁾

La enfermedad cardiovascular, es una de las principales causas de morbilidad y la primera causa de mortalidad a nivel mundial. Dentro de esta, la enfermedad aterosclerótica es una de las patologías que generan mayor mortalidad con el IAM y la enfermedad cerebrovascular.

Estudios observacionales, han demostrado la relación existente entre el riesgo de enfermedad coronaria y las concentraciones séricas de colesterol, denominando así la hipercolesterolemia como un factor de riesgo independiente para los eventos cardiovasculares, por ello, el objetivo terapéutico principal es la corrección del perfil lipídico, sobre todo LDL-c. ^(3,4)

Numerosos ensayos clínicos han demostrado una reducción en la morbimortalidad coronaria y la enfermedad cerebrovascular con el tratamiento farmacológico. La elección del fármaco dependerá del trastorno lipídico que predomine, así las estatinas disminuyen altamente el LDL, los triglicéridos con moderación y aumentan el HDL. ⁽⁵⁾

Podemos distinguir dos tipos:

- Primarias: no se asocian a ninguna enfermedad y se deben a causas genéticas.
- Secundarias: asociado a diferentes enfermedades, como pueden ser hepáticas, endocrinas y renales ⁽²⁾

Uno de los tipos más conocidos sobre la hipercolesterolemia, es la familiar (HF), se trata de una alteración de origen genético cuya herencia se transmite de forma autosómica dominante que puede manifestarse desde el nacimiento y está caracterizada por niveles altos en plasma de colesterol LDL, lo que conlleva a un aumento de morbilidad cardiovascular prematura. ⁽⁶⁾

Tiene dos formas de presentación, heterocigótica y homocigótica, esta última más severa y cuya clínica aparece los primeros años de vida.

Se caracteriza por niveles extremadamente altos de LDL-c, depósitos subcutáneos de colesterol (Figura 1), enfermedad coronaria y compromiso valvular aórtico entre los 10 y 30 años.



Figura 1. Xantomas y Xantelasmas.

En cambio, la forma heterocigota, tiene niveles más bajos de LDLc pero superan generalmente los 190mg/dl y los signos clínicos y eventos coronarios se observan entre los 30-50 años.

Aproximadamente el 90% de los casos son causados por mutaciones en el gen del RLDL en el cromosoma 19, entre el 5-10% ocurre por mutaciones en el gen de la ApoB 100 en el cromosoma 2

En estos pacientes la terapia recomendada es en primer lugar, cambios en los estilos de vida, con una dieta equilibrada y si no se consigue mantener unos niveles adecuados de colesterol, el tratamiento farmacológico recomendado son las estatinas. ⁽⁶⁾

Para iniciar estrategias de prevención primaria es prioritario, conocer el riesgo cardiovascular antes de que aparezcan manifestaciones clínicas. ⁽⁴⁾

Cuando un paciente ha presentado síntomas clínicos cardiovasculares o tienen la enfermedad silente, debemos aplicar medidas de prevención secundaria para evitar la aparición de nuevas manifestaciones clínicas. Por tanto, además del control de factores de riesgo, se necesitarán fármacos e incluso podría llegar a ser necesario el uso de intervenciones de revascularización, pero la actitud prioritaria sigue siendo la modificación del estilo de vida hacia unos hábitos saludables. ⁽⁷⁾

Los grupos de intervención son:

- Pacientes con enfermedad coronaria establecida
- Personas sanas con riesgo alto de desarrollar enfermedad coronaria u aterosclerótica.
- Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad coronaria o personas sanas con riesgo cardiovascular muy alto.

Dentro de la prevención y el tratamiento, éste ha ido evolucionando y cambiando a lo largo del tiempo, y hay que individualizar a cada paciente, ya que dependiendo de los datos de colesterol se tratara de una forma u otra.

En primer lugar, se intentará el tratamiento de aquellos pacientes sin valores muy elevados de colesterol con medidas saludables: que se basan en adquirir hábitos de vida saludables orientados a reducir el riesgo cardiovascular, en nuestro país tenemos la Dieta Mediterránea con tantas evidencias de prevención cardiovascular, se pueden destacar ⁽¹²⁾:

- Dejar de fumar.
- Reducir el consumo de alcohol a menos de 30g/día en hombres y 20g/día en mujeres. En casos de hipertrigliceridemia suprimirlo totalmente.
- Dieta hipocalórica reduciendo la ingesta de ácidos grasos saturados y colesterol por debajo de 300g diarios, aumentando el consumo de hidratos de carbono hasta un 50-55% del aporte calórico, limitar el consumo de sal.

- Consumir pescado al menos 3 días por semana, sobretodo pescado azul
- Alimentos ricos en fibra (25-30g/día)
- Tomar entre 1 y 5 raciones de frutos secos por semana.
- Ejercicio físico aeróbico y adaptado a las características del sujeto
- Dieta hipolipemiente.

Si tras estas medidas durante un periodo de tres a seis meses persiste la dislipemia, será necesario recurrir al tratamiento farmacológico.

En cuanto al tratamiento farmacológico, las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) son los fármacos de elección, También tenemos los fibratos que reducen la síntesis y favorecen la eliminación biliar del colesterol, útiles en las dislipemias mixtas, con predominio de hipertrigliceridemia y las resinas que interfieren en la absorción de los ácidos biliares en el intestino aumentando el paso del colesterol hepático a ácidos grasos. ⁽⁸⁾

En los ensayos realizados en prevención primaria con estatinas, se ha observado una reducción de la morbimortalidad cardiovascular y de la mortalidad total, ya que son los hipolipemiantes con mayor capacidad para disminuir los niveles de LDLc. ⁽⁹⁾

Otro de los fármacos utilizados, es la ezetimiba, la cual inhibe la absorción de colesterol a nivel intestinal. Es un complemento y en ocasiones incluso sustitutivo de las estatinas.

La ezetimiba se usa junto con cambios en el estilo de vida (dieta, adelgazamiento, ejercicio) para reducir la cantidad de colesterol (una sustancia grasa) y otras grasas presentes en la sangre.

Las resinas disminuyen el LDLc pero tienen el inconveniente de que pueden elevar las cifras de triglicéridos y producir intolerancia digestiva, no obstante, en niños con hipercolesterolemia familiar, es el fármaco de elección.

Los fibratos en cambio, tienen menos efecto en disminuir las cifras de LDLc a pesar de descender los triglicéridos y aumentar el HDLc, ⁽¹⁰⁾ Ensayos clínicos realizados en prevención primaria han demostrado eficacia en la disminución de enfermedad coronaria y mortalidad coronaria en población con riesgo coronario medio superior al 12,5% a los 10 años.

En pacientes con colesterol total <200 mg/dl se debe realizar cribado cada 5 años, y en aquellos con cifras >200 mg/dl realizaremos perfil lipídico y valoraremos el riesgo coronario. Si este riesgo es inferior al 10% a 10 años se aconseja medidas higienico-dietéticas y controles reevaluando el riesgo cada 5 años. En aquellos con riesgo mayor al 10% a los 10 años, se realizan medidas higienico-dietéticas durante 3-6 meses y reevaluación. Si se alcanzan los objetivos de control, control semestral y en caso contrario, se aconseja el uso de tratamiento farmacológico. ⁽⁹⁻¹¹⁾.

El uso combinado de estatinas y fibratos no está recomendado, ya que se ha asociado al aumento del riesgo de miopatías, especialmente, en pacientes con insuficiencia renal, siendo

más común el uso de la combinación estatina+ezetimiba que tiene menos efectos secundarios al necesitar menos dosis y actuar por doble mecanismo (hepático-intestinal).

Hasta los años 2000 se publicaron 5 ensayos clínicos de prevención secundaria comparativos con placebo que demostraron la disminución de la mortalidad coronaria.

Los pacientes en prevención secundaria, deben ser cribados anualmente mediante la determinación plasmática de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.

El objetivo de control en estos pacientes, será un LDL-colesterol <100mg/dl.

El tratamiento de la hipercolesterolemia con medidas higienico-dieteticas es común en prevención primaria y secundaria, en cuanto al tratamiento farmacológico, debemos escoger la estatina más adecuada en función del nivel de reducción del LDL-colesterol.

Cuando con el tratamiento farmacológico pautado no consigamos el control esperado, siempre y cuando el paciente haya cumplido correctamente este, se considerara el uso de combinaciones de fármacos, la más recomendable desde el punto de vista de seguridad, es la colestiramina y estatinas ⁽¹¹⁾.

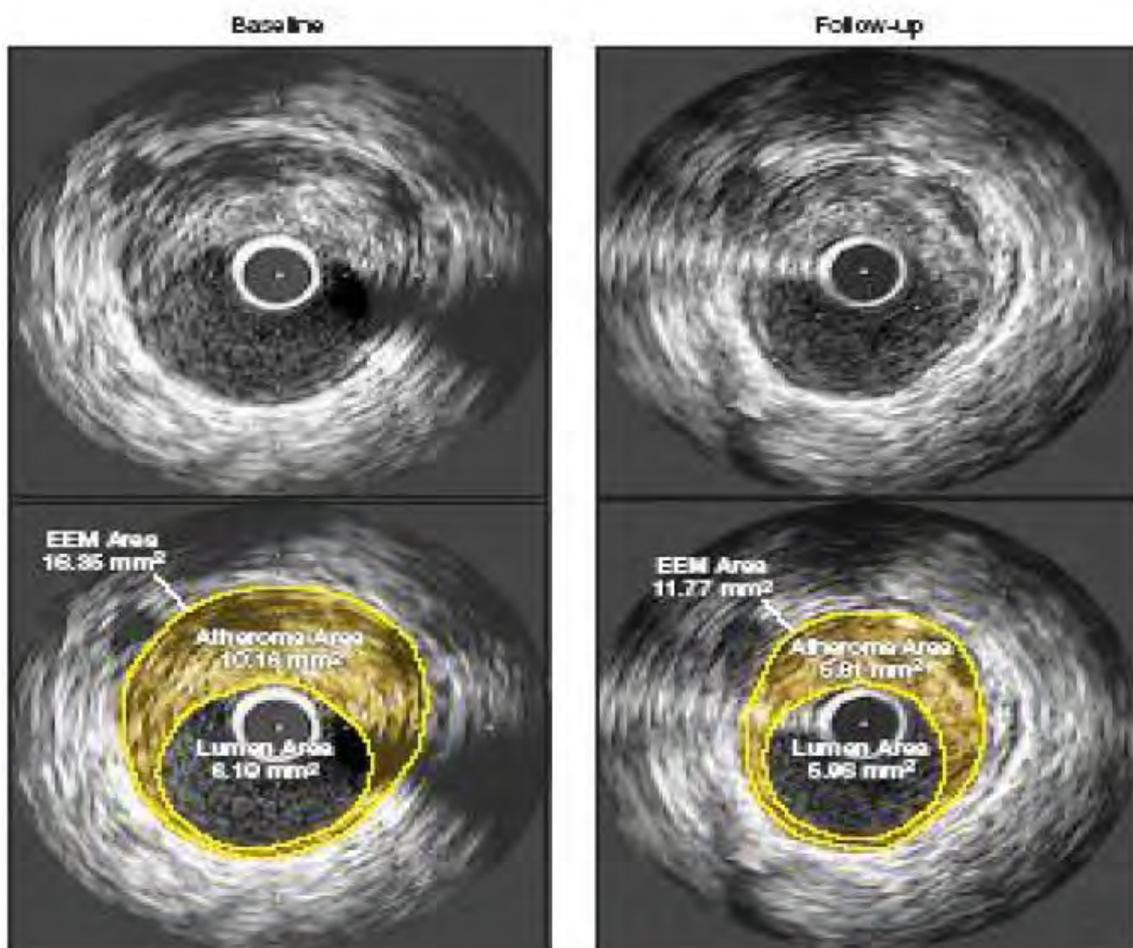


Figura 2. Placas de Ateroma y su regresión con tratamiento estatinas.

Limitaciones en el uso de estatinas

Las estatinas han demostrado una potente y significativa reducción de los episodios cardiovasculares y de la mortalidad por enfermedad coronaria y otras causas, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, por ello son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia y reducción de episodios cardiovasculares.

La iniciación de la terapia con estatinas siempre debe ser precedida por una cuidadosa consideración de los posibles daños y beneficios del tratamiento.

La seguridad de estas ha sido evaluada desde su introducción en la práctica clínica y actualmente se consideran fármacos seguros y bien tolerados, pero es cierto que tienen algunas limitaciones en su uso, lo que conlleva a incumplimiento terapéutico.

Basado en datos de ensayos con estatinas como prevención primaria ^(12,13), entre sus efectos adversos menores más frecuentes encontramos cefalea, flatulencia, dispepsia, prurito y son más importantes la diabetogenicidad, limitación en insuficiencia renal, toxicidad muscular o hepática y las interacciones con otros fármacos.

Por lo tanto, habrá que tenerlos en cuenta a la hora de prescribirlos, y por ello vamos a hablar mejor de cada uno de estos efectos adversos:

- **Toxicidad hepática:** El uso de estatinas se relaciona con elevación de las transaminasas hepáticas, que suele ser discreta y transitoria en las primeras 12 semanas, por lo que requiere valorar la situación del paciente e interrumpir el tratamiento cuando los valores estén por encima del triple del límite superior de la normalidad que es del 0,5-1% en los pacientes que utilizan dosis bajas y del 2-3% con dosis altas.

Si tras 3 meses de tratamiento no hay elevación de estas no se recomienda mantener controles de función hepática.

- **Toxicidad muscular:** Se manifiesta con mialgias, aumento de enzimas musculares o ambas (Tabla 1). La miopatía grave o rabdomiolisis suele ocurrir en pacientes con factores predisponentes, en particular los tratados con combinación de fármacos que ocasionan aumento de la concentración de la estatina. Antes de interrumpir un tratamiento con estatinas tras la aparición de molestias musculares hay que descartar otras causas que puedan producir esas molestias. Hay estudios que han demostrado que la tasa de rabdomiolisis fatal es baja, situándose en un 0.04 por cada millón de prescripción para pravastatina y atorvastatina, un 0.12 para simvastatina y un 0.19 para lovastatina, en cambio, la incidencia de mialgias con o sin elevación de creatinfosfoquinasa (CPK) es mayor. Aun así, la determinación sistemática de CPK en pacientes en tratamiento con estatinas no está recomendado, ya que esta enzima se eleva con mínimos traumatismos musculares o tras realizar ejercicio físico más o menos

intenso, una elevación esta no debe llevar a la retirada del fármaco a no ser que supere en 10 veces la cifra superior de normalidad o se acompañe de manifestaciones clínicas importantes. Elevaciones menores pero persistentes podrían indicar la sustitución de la estatina o bien reducir su dosis. ^(14,15)

Tabla 1. Efectos adversos de las estatinas ⁽⁹⁾

Efectos adversos	
Piel	Rash
Sistema nervioso	Cefalea Insomnio Falta de concentración
Higado	Aumento transaminasas Hepatitis
Gastrointestinal	Dolor abdominal Nauseas Molestias epigástricas Diarrea
Sistema inmune	Síndrome de lupus-like
Sistema musculo-esquelético	Elevación CPK Miopatía Rabdomiolisis

- **Interacción farmacológica:** Las estatinas se dividen entre las que se eliminan por la vía del citocromo P450 y las que se catabolizan independientemente de esta vía. Los efectos por interferencia son menores con la pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina. En personas polimedizadas y mayores de 75 años habrá que utilizar el tipo y dosis más adecuada a su situación teniendo en cuenta los fármacos utilizados y las comorbilidades asociadas.

- **Diabetogenicidad:** Hay diversos metaanálisis que han relacionado el uso de estatinas con el riesgo de desarrollar DM tipo 2, por tanto, es obligado evaluar de forma constante el riesgo-beneficio del uso de estatinas en las poblaciones de riesgo cardiovascular, ya que el tratamiento intensivo se asocia con aumento del riesgo de diabetes del 12%, aunque los beneficios cardiovasculares sean evidentes. El tratamiento con estatinas en sujetos con perfil de diabetes tipo 2 debe llevar a reforzar los cambios del estilo de vida para prevenir la diabetes y un control de la glucemia, así como utilizar aquellas estatinas con menor riesgo de hiperglucemia.

- **Enfermedad renal crónica:** La dislipemia es un factor de progresión de la ERC, por lo que el tratamiento con estatinas y la asociación con ezetimiba ha demostrado ser eficaz en la disminución del colesterol LDL, por lo que se deben utilizar aquellas estatinas con menor eliminación renal como fluvastatina, atorvastatina y pitavastatina.

Otros efectos adversos más frecuentes de las estatinas son:

Otro efecto adverso que se suele atribuir al uso de estatinas es la pérdida de memoria, que parece ser reversible después de suspender el tratamiento con estas. Una evaluación posterior de las bases de datos de vigilancia de la FDA encontró tasas de notificación de efectos adversos sobre cognición asociada a las estatinas. Tras varios estudios y ensayos, se llegó a la conclusión de que los resultados obtenidos no había diferencias aparentes entre los pacientes que usaban estatinas y los que no, por lo que se recomendó que las autoridades reguladoras quitasen como efecto adverso de las estatinas la pérdida de memoria y alteraciones en la cognición.

Se ha afirmado, sobre la base de un estudio observacional de los registros de más de 2 millones de personas, que la terapia con estatinas produce aumentos en el riesgo de desarrollo de cataratas de la misma magnitud que las reducciones absolutas de eventos coronarios y cerebrovasculares cuando se utilizan en prevención primaria ⁽¹⁶⁾

Por todo ello, para pautar estatinas hay una serie de recomendaciones que deben de seguirse como son ⁽¹⁷⁾:

- Considerar el colesterol LDL basal del paciente y el objetivo que queremos conseguir para seleccionar una estatina u otra y la dosis a emplear.
- Se recomienda comenzar con dosis bajas y proceder a su titulación hasta alcanzar el objetivo deseado siempre y cuando pueda realizarse de este modo.
- Las estatinas se toman en una única dosis diaria y se recomienda que sea por la noche, aunque no hay estudios que demuestren cambios en la eficacia dependiendo de la hora del día en que se tome.
- En caso de intolerancia a las estatinas, considerar ezetimiba o fijadores de ácidos biliares o una combinación de ambos.
- El tratamiento debe continuarse de por vida, excepto en los casos de dislipemia secundaria, ya que esta se corregiría al actuar sobre la enfermedad que la produce.
- Se recomienda el seguimiento clínico para controlar si se alcanzan los objetivos terapéuticos y si se producen efectos adversos.
- Contraindicadas en mujeres embarazadas ya que se ha demostrado su teratogenicidad en animales a altas dosis. Tampoco durante la lactancia está recomendado su uso.
- El uso en niños tiene unas indicaciones muy precisas, generalmente en formas familiares de hipercolesterolemia.
- En pacientes con insuficiencia hepática y renal, utilizar una dosis menor y controles frecuentes.
- Si se precisa combinar estatinas con fibratos se debería utilizar fenofibrato en lugar de gemfibrozilo. ⁽¹⁸⁾

Pacientes con incapacidad de seguir el tratamiento con estatinas.

A pesar de que las estatinas son un buen fármaco y que suele ser bien tolerado, hay algunas excepciones que no las toleran. Estos efectos secundarios de los que ya hemos hablado suelen estar relacionados con las dosis elevadas a las que se prescriben las estatinas, por lo que cuando un paciente es incapaz de seguir el tratamiento, la recomendación es usar otras estatinas diferentes a las que han producido los efectos secundarios iniciando el tratamiento con dosis bajas.

Se ha intentado mejorar la tolerancia de las estatinas, aunque sin resultados favorables, por desconocimiento del mecanismo que la produce, se ha considerado que podría estar incrementada por el déficit de la coenzima Q10 derivada de la vía de síntesis del colesterol y con función antioxidante, también ha sido atribuida a bajas concentraciones de vitamina D pero sin certeza.

Por lo tanto, aquellos pacientes incapaces de tolerar las estatinas o solo en dosis inferiores a las mínimas y con riesgo alto, debe buscarse una alternativa terapéutica. ⁽¹⁹⁾

La primera de ellas consiste en extremar las medidas higienico-dietéticas con dietas bajas en ácidos grasos saturados y enriquecidas en fibra (10 g/día), así como alimentos enriquecidos con fitosteroles.

Desde el punto de vista farmacológico, hay alternativas como son el uso de ezetimiba que disminuye en cLDL alrededor del 20% y ha demostrado la reducción de episodios cardiovasculares incluso asociado a estatinas, siendo la primera alternativa a tener en cuenta. ^(17,20)

Los fibratos pueden ser útiles siempre que el paciente no tenga hipertrigliceridemia, pero este tiene menos efectividad en reducir el riesgo cardiovascular ⁽²⁰⁾

En definitiva, el documento europeo ⁽²⁰⁾ sobre el manejo de la intolerancia a las estatinas sugiere el uso de ezetimiba en primer lugar y posteriormente resina y fibratos, así como la combinación de ezetimiba con otros productos.

Objetivos

Teniendo en cuenta que la hipercolesterolemia es un problema que afecta a gran cantidad de individuos y favorece la formación de arteriosclerosis causante de enfermedades cardiovasculares cuyo riesgo va en aumento debido a diferentes causas, los objetivos del trabajo son los siguientes:

- **Objetivo general:** Hacer una evaluación del impacto de la hipercolesterolemia
- **Objetivos específicos:**

- Conocer el uso de las estatinas como prevención primaria y secundaria de efectos cardiovasculares.
- Evolución del tratamiento
- Exponer los riesgos y los beneficios del tratamiento con estatinas
- Exponer las diferencias del uso de estatinas correspondiente a la edad de los pacientes.

Material y Métodos

Este estudio, está realizado mediante un metaanálisis con revisión bibliográfica de estudios realizados en prevención primaria y secundaria para el tratamiento de las hipercolesterolemia con estatinas, centrado también en sus beneficios y perjuicios así como su uso en personas ancianas.

Para ello, se ha procedido a la búsqueda de artículos científicos en bases de publicaciones como: Pubmed y Google Académico, así como el uso de revistas de la especialidad como Revista Española de Cardiología y Clínica e Investigación en Arteriosclerosis y libros de consulta.

En primer lugar, se realizó una búsqueda generalizada tanto en español como inglés de artículos relacionados con el hipercolesterolemia. Posteriormente, una búsqueda más específica sobre el tratamiento, sus riesgos y beneficios, así como el uso de estatinas en prevención tanto primaria como secundaria.

Dentro de esto, los criterios de búsqueda incluían artículos de texto libre, publicaciones desde el año 2005 hasta la actualidad.

Los términos de búsqueda utilizados han sido "*hipercolesterolemia*", "*estatinas*", "*uso de estatinas en prevención primaria*", "*estatinas en prevención secundaria*", "*beneficios y riesgos del uso de estatinas*".

Resultados

Tratamiento con estatinas

Dentro de la prevención primaria y secundaria, nos podemos encontrar ante situaciones especiales que habrá que tratar de forma correcta e individualizada. Entre estas situaciones encontramos:

-Abordaje de la hipercolesterolemia en mujeres: Diversos metaanálisis publicados, como La Rosa en 1999 y Walsh en 2004⁽²⁸⁾, observaron que el tratamiento con estatinas en prevención primaria no reducía los episodios coronarios ni la mortalidad tanto global como coronaria. En cambio, en prevención secundaria, no conseguían reducir la mortalidad global,

pero sí la mortalidad coronaria, el IAM, y los episodios coronarios, por ello el tratamiento de las mujeres en prevención secundaria tiene una base más firme.

-Hipercolesterolemia en ancianos: En este rango de población, el estudio sobre el uso de estatinas tiene escasa evidencia, ya que los niveles elevados de colesterol en la población anciana no son indicativos de aumento de mortalidad. Además, las tablas de riesgo no son aplicables por encima de los 74 años, por todo ello, debería recomendarse tratamiento farmacológico tras una valoración individualizada de criterios como calidad de vida, expectativa de vida, cumplimiento farmacológico, interacciones y polifarmacia. En tres estudios realizados, el de Ham ⁽²¹⁾ et al demostró que el uso de estatinas era protector para la presencia de caídas, pero posteriormente, Scott ⁽²¹⁾ et al observó un incremento del riesgo de estas único a un deterioro de la fuerza y calidad muscular, y posteriormente Haerer et al ⁽²¹⁾ se encontró con un riesgo aun mayor de caídas.

-Pacientes con insuficiencia renal: El tratamiento con estatinas ha demostrado ser tan eficaz y seguro como en aquellos pacientes sin enfermedad renal, por lo tanto, deben seguir los mismos criterios de indicación, excepto en aquellos pacientes dializados, en los que está demostrado que el uso de estatinas no disminuye los eventos cardiovasculares.

-Diabetes mellitus tipo 2: se asocia a un incremento de 2 a 4 veces del riesgo de cardiopatía isquémica respecto a la población no diabética. Estos pacientes, en prevención primaria, deben tratarse de forma individualizada tras valorar el riesgo.

Según datos del estudio CARDS ⁽¹²⁾ sugieren que el beneficio puede ser superior en diabéticos con elevado riesgo coronario, pero no ha sido demostrado en pacientes de bajo riesgo. En cambio, en prevención secundaria, se ha demostrado una reducción de la morbimortalidad cardiovascular y de la mortalidad total

Según el USPSTF ⁽²²⁾, recomiendan, que aquellos pacientes adultos sin historia de enfermedad cardiovascular utilicen dosis bajas a moderadas de estatinas como prevención de eventos cardiovasculares y mortalidad siempre y cuando cumplan los criterios siguientes: estén comprendidos entre los 40-70 años, tengan algún factor de riesgo cardiovascular (HTA, DM, DLP o fumador) y aquellos cuyo riesgo de evento cardiovascular sea del 10% a los 10 años. ⁽²²⁾

Se ha observado que, en estos últimos, las estatinas tienen mayor beneficio como prevención primaria. En cambio, la USPSTF ⁽²²⁾ concluye que no hay evidencia suficiente para valorar el beneficio del uso de estatinas como prevención primaria en mayores de 76 años. ⁽²²⁾

A pesar de que se basan en las mismas pruebas procedentes de estudios aleatorizados con pacientes que utilizan terapia con estatinas, las recomendaciones para el uso de estas como prevención primaria de evento cardiovascular difieren.

Según el ACC/AHA ⁽⁴⁾ el uso de estatinas en pacientes asintomáticos de edades comprendidas entre los 40-75 años sin historia cardiovascular que tienen un valor de LDL-C de

189 mg/dl junto con DM o un riesgo del 7,5% a los 10 años de padecer eventos cardiovasculares está indicado. ⁽⁴⁾

El Canadian Cardiovascular Society recomienda el uso combinado de estatina con cambios en el estilo de vida en hombres mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 con factores de riesgo cardiovascular, así como a aquellos que independientemente de la edad tienen un riesgo de sufrir eventos del 20% a los 10 años.

UK National Institute for Health and Care Excellence ⁽¹⁶⁾ recomienda el uso de estatinas, específicamente la atorvastatina 20mg como prevención primaria de evento cardiovascular en adultos mayores de 40 años y mayores con riesgo del 10% a los 10 años.

¿Son siempre útiles las estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia?

Desde 1994, se confirmaba que las estatinas disminuían la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad en pacientes con enfermedades coronarias, pero la pregunta que vino después fue hasta donde había que bajar los niveles de colesterol, y por tanto, a partir de qué valor era útil la administración de dichos fármacos para obtener el máximo beneficio.

Para ello se realizaron diversos estudios:

En 1999 el estudio AVERT ⁽¹²⁾ comparaba dosis altas de atorvastatina (80mg/día) con la realización de una angioplastia combinada con un tratamiento hipolipemiante estándar en pacientes de bajo riesgo, y lo que se observó, fue que el tiempo hasta el primer evento isquémico fue mayor en el grupo que recibía la estatina; por lo tanto, se dedujo que el tratamiento con estatinas debía ser usado de modo complementario con la angioplastia para proteger toda la pared vascular.

Posteriormente, el estudio ASAP ⁽¹²⁾ mostro que un tratamiento intensivo (atorvastatina 80mg/día) inducía la regresión de la ateromatosis carotídea en sujetos con hipercolesterolemia familiar frente a un tratamiento moderado (simvastatina 40mg/día) que no lograba evitar la progresión.

En este mismo año (2001) se realizó el estudio MIRACL, ⁽¹²⁾ que mostraba que la atorvastatina 80mg se asociaba a una menor incidencia de muerte, infarto agudo de miocardio (IAM), parada cardíaca o isquemia recurrente sintomática frente a los pacientes tratados con placebo.

En el año 2002 se publicó el Heart protection study ⁽¹²⁾ en el que aleatorizaron a recibir simvastatina 40 o placebo a 20536 pacientes con enfermedad coronaria, artropatía no coronaria o diabetes y que tenían colesterol total de 135mg/dl y mostro una reducción de los eventos cardiovasculares y mortalidad total

Posteriormente, el estudio PROVE-IT ⁽¹²⁾ sobre terapia intensiva con estatinas causo un gran impacto con 4162 pacientes que habían sufrido un SCA o un IAM fueron asignados un

tratamiento con pravastatina 40 o intensivo con atorvastatina 80. Después de un seguimiento de 2 años, este grupo mostro una reducción de la incidencia del objetivo final combinado de muerte, IAM, hospitalización por angina inestable, revascularización y ACV.

Este estudio marcó un antes y un después en la terapia con estatinas, ya que poco después de su publicación las guías aconsejaron como objetivo del tratamiento niveles de LDL por debajo de 70mg/dl.

A pesar de los beneficios mostrados, solo un 20% de pacientes coronarios están por debajo del objetivo de LDL<70 mg/dl, debido en parte a que no siempre se siguen las recomendaciones de dar un tratamiento intensivo.

En 2007 Lytsy y col ⁽²³⁾ realizaron una encuesta en Suecia a 829 pacientes que utilizaban estatinas, preguntando sobre su situación demográfica, educativa, económica y las expectativas de beneficio sobre accidentes cardiovasculares de las estatinas en 5 años; es decir, a cuantos de cada 1000 tratados beneficiaba el uso de estatinas frente a un ataque cardiaco frente a los que no estaban tratados. El resultado mostro que el beneficio era alto, ya que los de bajo riesgo se beneficiarían un 51% y los de alto riesgo un 54%.

En Nueva Zelanda, Sapre y col ⁽²³⁾ realizaron en 2009 encuestas a 20 médicos generales y 22 cardiólogos sobre la estimación de los riesgos y beneficios de las estatinas tras un infarto de miocardio, y ambos grupos sobreestimaron los beneficios de estas. ⁽²³⁾

Desde 2013, se han ido elaborando guías y recomendaciones sobre el uso de las estatinas como tratamiento en prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. En 2013 fue elaborado por el ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association), ⁽¹²⁾ en 2014 por el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia de Atención (NICE), en el año 2016 por la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS) y en 2016 por el grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. y por la Sociedad Europea de Cardiología/ Sociedad Europea de Aterosclerosis (ESC/EAS), (Tabla 2).

Tabla 2. Estudios sobre la utilidad de estatinas en prevención primaria

	Fármacos en estudio	Fármaco más eficaz
AVERT (1999)	Estatinas vs angioplastia	Estatina + angioplastia
ASAP (2001)	Atorvastatina 80mg/día vs atorvastatina 40 mg/día	Atorvastatina 80 mg/día
MIRACL (2001)	Atorvastatina 80 mg/día	
HEART PROTECTION STUDY (2002)	Simvastatina 40 mg/día vs placebo	Simvastatina 40 mg/día reduce la mortalidad
PROVE-IT	Pravastatina 40 mg/día vs Atorvastatina 80 mg/día	Atorvastatina 80 mg/día
LYTSY Y COL. (2007)	Estudio sobre estatinas en prevención primaria	Reduce la aparición de efectos coronarios en un 51% en pacientes de bajo riesgo y un 54% en aquellos de alto riesgo.
SAPRE Y COL (2009)	Estudio sobre beneficios o perjuicios del uso de estatinas	Médicos generales y cardiólogos → más beneficios
ACC/AHA (2013) NICE (2014) CCS (2016) ESC/EAS (2016)	Guías y recomendaciones del uso de estatinas en prevención primaria	

Una de estas diferencias entre las directrices son las recomendaciones del tratamiento dependiendo de la edad, por lo que se diferencian 3 grupos:

Prevención primaria en individuos con edad entre 40 y 65 años: Para estos, las 5 estatinas proporcionan recomendaciones fuertes o clase I para iniciar la terapia

Prevención primaria entre los 66 a 75 años: 4 de las 5 directrices recomiendan el uso de las estatinas como prevención. Solo el EAS/ESC no tiene claras recomendaciones basado en el SCORE ya que no es aplicable más allá de los 65 años

En mayores de 60, incluso si el riesgo estimado es muy alto, >10% riesgo de 10 años para ECV, se recomienda el tratamiento con estatinas en mayores libres de enfermedad cardiovascular, en particular en presencia de HTA, tabaquismo, diabetes y dislipemia

Por último, en **los muy ancianos (>75 años)**, solo una de las directrices continúa proporcionando una fuerte recomendación basado en el riesgo para el inicio de la prevención primaria con estatinas (Tabla 3).

Tabla 3. Uso Estatinas para la prevención primaria en pacientes con Riesgo Cardiovascular: Resumen clínico. Extraída de: Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults ⁽²⁷⁾

Población	Adultos de 40 a 75 años sin antecedentes de ECV, ≥ 1 FRCV, y riesgo calculado de eventos CV a 10 años $\geq 10\%$	Adultos de 40 a 75 años sin antecedentes de ECV, ≥ 1 FRCV, y riesgo calculado de eventos CV a 10 años de 7,5%-10%	Adultos de 76 años o más sin antecedentes de ECV
Recomendación	Iniciar Estatinas a dosis baja-moderada Grado: B	Hablar con el paciente y ofrecer inicio opcional de Estatinas a dosis baja-moderada Grado: C	No recomendación Grado 1 (evidencia insuficiente)

Evaluación de riesgos	Los FRCV incluyen dislipidemia (LDL > 130 mg/dL o HDL <40 mg/dL), diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo. El USPSTF recomienda usar la ecuación de cohorte combinada ACC/AHA para calcular el riesgo de eventos CV a 10 años. La calculadora derivada de estas ecuaciones tiene en cuenta la edad, el sexo, la raza, el nivel de colesterol, la presión arterial sistólica leve, el tratamiento antihipertensivo, la presencia de diabetes y el tabaquismo como factores de riesgo.		
Medicación preventiva	Las Estatinas son una clase de medicamentos hipolipemiantes que funcionan inhibiendo la enzima 3-hidroxi-3metil-glutaril coenzima-A reductasa. Las Estatinas reducen los niveles de colesterol total, LDL y, en menor medida, los triglicéridos. La evidencia más directamente aplicable para pacientes sin antecedentes de ECV demuestra beneficios con el uso de dosis bajas - moderadas de Estatinas.		
Consideraciones para la implementación	La probabilidad de que un paciente se beneficie del uso de Estatinas depende de su riesgo inicial absoluto de tener un evento de ECV en el futuro, como una estimación de riesgo que es impreciso en función de las herramientas de estimación de riesgo disponibles actualmente. Por lo tanto, los clínicos deben analizar con los pacientes el riesgo potencial de tener un evento de ECV y los beneficios y daños esperados del uso de Estatinas.		
Balace beneficio/riesgo	El USPSTF concluye con certeza moderada que el inicio del uso de Estatinas a dosis bajas - moderadas en esta población tiene al menos un beneficio neto moderado.	El USPSTF concluye con certeza moderada que el inicio del uso de Estatinas a dosis bajas - moderadas en esta población tiene al menos un beneficio neto pequeño.	El USPSTF concluye que la evidencia es insuficiente para determinar el balance de los beneficios y los daños de iniciar el uso de Estatinas en esta población.
Otras recomendaciones relevantes de USPSTF	El USPSTF ha hecho otras recomendaciones relevantes para la prevención de ECV en adultos, incluido el uso de aspirina para la prevención de ECV, detección de enfermedades coronarias mediante electrocardiografía, uso de factores de riesgo no tradicionales en la evaluación de riesgo de ECV, detección de hipertensión arterial, detección de anomalías en niveles de glucosa en sangre y diabetes mellitus tipo 2, intervenciones para dejar de fumar tabaco, asesoramiento conductual para promover una dieta saludable y actividad física para la prevención de ECV en adultos, detección y control de la obesidad en adultos. Estas recomendaciones están disponibles en la página web de USPSTF (https://www.uspreventiveservicestaskforce.org)		

Coste-efectividad en el uso de estatinas

Los estudios de coste-efectividad permiten definir las estrategias o tratamientos que proporcionan el mayor beneficio clínico a un coste asumible por el Sistema Nacional de Salud.

Diferentes estudios han demostrado que la administración de estatinas en pacientes en prevención primaria de alto riesgo es coste-eficaz.

El estudio de Barrios et al ⁽¹⁵⁾, demostró que el tratamiento con rosuvastatina en pacientes de alto riesgo, es coste efectiva en comparación con atorvastatina genérica.

El estudio de Cosin et al ⁽¹⁵⁾ demostró que rosuvastatina es coste-efectiva frente a simvastatina, atorvastatina y pitavastatina en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

La mortalidad por ECV ha disminuido en los países desarrollados debido a la reducción de la mortalidad por accidentes cerebrovasculares, lo que puede explicarse por el mejor control y tratamiento de los factores de riesgo y por el tratamiento con fármacos; el grupo más prescrito las estatinas.

Si tenemos en cuenta el alto porcentaje de pacientes con concentraciones altas de colesterol, podemos pensar que el coste social será enorme e indispensable. Por ello, parece razonable pensar que la pauta a seguir para elegir una estatina debe basarse en el objetivo terapéutico de control que necesite cada paciente y en la disponibilidad ⁽²⁴⁾

Discusión

Las dislipemias son concentraciones anormales de lipoproteínas en sangre, estas cifras pueden ser anormalmente elevadas y pueden conllevar un aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares que son de las que hemos analizado en este trabajo. La combinación de varios factores de riesgo como HTA, DM, edad, sexo, tabaco y colesterol favorece el desarrollo de estas enfermedades. ⁽²⁵⁾

Dentro de los fármacos utilizamos, nos hemos basado en el uso de estatinas ya que varios ensayos clínicos han demostrado que disminuyen altamente el LDL-c. ⁽²⁶⁾

Lo principal, es conocer el riesgo cardiovascular de cada individuo, ya que de esto dependerá el tratamiento y se podrá incluso evitar la aparición de manifestaciones clínicas si se trata a tiempo.

Las medidas prioritarias para disminuir el aumento de riesgo cardiovascular y prevenir enfermedades cardiovasculares, es llevar un estilo de vida saludable y una alimentación sana mediante una dieta mediterránea, cuyas características son: alto consumo de grasas (aceite de oliva), cereales no refinados, fruta, verdura, legumbres, frutos secos, consumo moderado-alto de pescado y carnes blancas, productos lácteos, disminuir la ingesta de carnes rojas. Pero a pesar de que se insiste en la modificación del estilo de vida hacía unos hábitos saludables, esta medida sigue siendo una asignatura pendiente. ⁽²⁵⁾

Tanto la prevención como el tratamiento han ido evolucionando a lo largo del tiempo y como en la mayoría de las enfermedades, siempre hay que individualizar a cada paciente.

Al principio la medida general en todo paciente con cifras elevadas de colesterol, se basaba en adquirir hábitos de vida saludable y si tras 3-6 meses persistían los niveles se recurría al tratamiento farmacológico.

Ahora se ha visto que hay individuos que el uso de estatinas como prevención primaria, es útil para disminuir el riesgo cardiovascular, pero es cierto que no hay ninguno que lo demuestre con total seguridad.

Según los ensayos clínicos revisados, aquellos pacientes con colesterol <200mg/dl se debe realizar cribado cada 5 años y aquellos con >200mg/dl se realiza perfil lipídico y se valora el riesgo coronario. Dependiendo del riesgo si son de bajo riesgo se ha observado que las medidas higienico-dietéticas deben ser suficientes con control cada 5 años, los de alto riesgo durante 3-6 meses y se vuelve a evaluar para valorar el uso de tratamiento farmacológico.

A pesar de que la mayoría de los estudios se basan en las mismas pruebas, las recomendaciones para el uso de estatinas como prevención primaria difieren ya que en todos ellos varían dependiendo de las comorbilidades, edad y sexo de los individuos.

Según el ACC/AHA ⁽¹²⁾ el uso en pacientes con LDL-C de 189 mg/dl junto con DM está indicado el uso de las estatinas con prevención primaria.

En 1999 tras el estudio AVERT ⁽¹²⁾ se deduce que el tiempo hasta el primer evento isquémico tras una angioplastia con tratamiento hipolipemiante fue mayor que en el grupo que recibía estatinas.

Posteriormente, el estudio ASAP ⁽¹²⁾ mostro que un tratamiento intensivo 80mg de atorvastatina era más efectivo que uno moderado 40mg ya que este no evitaba la progresión de la aterosclerosis.

Más tarde, en 2002 se observó que en pacientes con colesterol total de 135mg/dl que recibían estatinas en dosis de 40mg mostraban disminución de los eventos cardiovasculares y mortalidad total frente a aquellos que recibían placebo.

Finalmente, tras analizar todos estos estudios, se ha observado como las estatinas han demostrado una potente y significativa reducción de episodios cardiovasculares y de la mortalidad coronaria tanto en prevención primaria como secundaria.

La indicación de las estatinas siempre deber estar precedida por la observación de los riesgos y posibles daños que puedan causar al paciente, sobre todo, en aquellos pacientes que vayan a llevar un tratamiento de forma crónica.

Dentro de los efectos secundarios, los más importantes que encontramos son las miopatías que aparecen tras la toxicidad muscular, más habitual en pacientes predisponentes tras aumentar la concentración de estatinas.

Otro de los efectos secundarios más observados, son la elevación de las enzimas hepáticas, cuyo problema radica en que este aumento se produce de forma discreta y transitoria, por lo que se deben evaluar desde el principio del tratamiento y antes de llegar a cifras elevadas para evitar daños mayores.

Conclusiones

1. La hipercolesterolemia es una enfermedad muy frecuente en la población y que va en aumento año tras año.
2. Los hábitos de vida van empeorando debido a que la población no es consciente de las consecuencias en efectos cardiovasculares que se pueden originar.
3. Estas afectaciones pueden conllevar situaciones graves como infartos agudos de miocardio y accidentes cerebrovasculares e incluso aumento de la mortalidad por estas.
4. Se ha observado que el tratamiento con estatinas es útil, ya que es un fármaco que suele ser bien tolerado por la población y ha demostrado reducir los niveles de lípidos para prevenir desarrollo de la arteriosclerosis.
5. Se ha observado cómo hay que individualizar a cada paciente dependiendo de sus cifras de LDL-c y el riesgo cardiovascular que tiene el paciente.
6. A pesar de que las estatinas son fármacos que suele ser bien tolerado, es necesario tener en cuenta los efectos adversos que pueden producir y no aplicar el tratamiento a aquellos pacientes cuyos riesgos sean mayores que los beneficios que puedan obtener.

Se ha observado que el tratamiento en prevención secundaria más recomendado después de algún evento cardiovascular o cifras muy elevadas de LDL-c son atorvastatina y rosuvastatina que son más potentes, también la simvastatina a altas dosis. También hay estudios que han probado que la combinación con Ezetimibe resultan ser efectivas en estos pacientes.

Referencias

1. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. En Harrison eds. Principios de Medicina Interna. Vol 2. Edición 17ª. New York: McGraw Hill, 2009. Pags 1501-1509
2. Cachofeiro V. Alteraciones del colesterol y enfermedad cardiovascular. En: Lopez Farré A., Macaya Miguel C. et al Libro de la salud cardiovascular. 1ª ed. Bilbao: Fundación BBVA, 2009: Págs. 131-139.
https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libroCorazon_cap13.pdf
3. Lima Barros MA, Ferreira-Fernandes H., Rego Barros IC, Barbosa AR, Rebouças Pinto G. A case of Severe Carotid Stenosis in a Patient with Familial Hypercholesterolemia without Significant Coronary Artery Disease. Case Reports in Cardiology. [Internet]. 2014 [Consultado 23 Abril 2018]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4227388/>

4. Muñoz O., García AA, Fernández DG, Higuera AM, Ruiz AJ, Aschner P. et al. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimientos de las dislipidemias: tratamiento farmacológico con estatinas. Revista Colombiana de Cardiología. [Internet]. 2015; 22:14-21. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563315000327>
5. Alonso Karlezi RA., Mata Pariente N., Mata López P. Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. Revista española de Cardiología [Internet]. 2006; 6:24-35. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/control-las-hiperlipemias-practica-clinica/articulo/13113732/>
6. Merchán A., Ruiz AJ., Campo R., Prada CE., Toro JM., Sánchez R. et al. Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. Revista colombiana de Cardiología. 2016. [Junio 2016]. 23 (4): 4-26. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563316300444>
7. Mazón-Ramos P. Riesgo cardiovascular en el siglo XXI. Como detectarlo en prevención primaria. Como controlarlo en prevención secundaria. Revista Española de Cardiología. [Internet]. 2012. [Julio 2012]. 65 (2): 3-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030089321200440X>
8. Pascual Cruz M., Chimenos Kustner E., García Vicente JA., Mezquiriz Ferrero X., Borrel Thio E., Lopez J. Efectos secundarios orales de las estatinas. [Internet]. 2018. 13(2):78-82. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/117363/1/557953.pdf>
9. Mostaza J.M., Lahoz C., García-Iglesias F., Estirado E., Ruiz-Rivas J., González-Alegre T., Laguna F. Uso de las estatinas en prevención primaria. Inf Ter del Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2011; 35:46-56. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol35_2_Estatinas.pdf
10. Villar Álvarez F., Mata Lopez P., Plaza Pérez I., Pérez Jiménez F., Maiques Galán A., Casanovas Lenguas JA. Recomendaciones para el control de la colesterolemia en España. Revista Española de Salud Pública. [Internet]. 2000. 74: 457-474. Disponible en: https://scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272000000500003
11. Martín Zurro A., Cano Pérez JF., Gené Badia J. Atención Primaria. Problemas de salud en la consulta de Medicina de Familia. Volumen II. 7ª edición. España. Editorial Elsevier; 2014: Págs 200-215
12. Ascaso JF., Escobar C., Pedro-Botet J., Tuñón J. Estatinas. Actualización 2016. Sociedad Española de Cardiología. Madrid; 2016. Págs 5-31.
13. Bodtker Mortensen M., Falk E. Primary Prevention with Statins in the Elderly. Journal of the American College of Cardiology. 2018. 71 Págs:85-94

14. Millán J., Pedro-Botet J, Climent E., Millan J., Rius J. Miopatía asociada al uso de estatinas en la práctica clínica. Resultados del estudio DAMA. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. [Internet]. 2017. 29 Págs: 7-12. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916816300973>
15. Mostaza JM. 4 Claves en dislipemias. Madrid; 2016: Págs 10-11
16. Collins R., Relth C., Emberson J., Armitage J., Balgent C., Blackwell L., et col. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. [Internet]. 2016. 388. Págs: 2532-2561. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31357-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31357-5/fulltext)
17. Barón Esquivias G., Marzal Martín D. Esenciales. Guía ESC/EAS 2016 de Dislipemias. Madrid; 2017. Págs: 1-20
18. Millán Núñez-Cortés J., Clínica e Investigación en arteriosclerosis. Sociedad Española de Arteriosclerosis. [Internet]. 2016. 28. Págs: 11-19. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-parte-ii-combinacion-estatina-mas-S0214916816300845>
19. Masana L., Civeira F. Necesidades no cubiertas: pacientes intolerantes a las estatinas y pacientes con hipercolesterolemia familiar. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. [Internet]. 2016. 28. Págs: 22-30. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-linkresolver-necesidades-no-cubiertas-pacientes-intolerantes-S021491681630167X>
20. Nestel PJ., O'Brien R., Nelson M., Management of dyslipidaemia. Evidence and practical recommendations. Clinical practice. [Internet]. 2008. 37. Págs: 521-527. Disponible en: https://eprints.utas.edu.au/7041/1/Nestel_Aust_Fam_Physician.pdf
21. Venegas Sanabria LC., Barbosa Balaquera S., Suarez Acosta AM., García Peña AA., Cano Gutiérrez CA., Uso de estatinas y riesgo de caídas en ancianos: revisión sistemática de literatura. Revista Española de Geriatria y Gerontología. [Internet]. 2017. 52: 317-321. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211139X17300914>
22. Redberg RF., MD, MSc, Katz MH., MD. Statins for primary Prevention. The Debate is Intense, but the Data are Weak [Internet]. 2017; 177: 21-23. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2582853>
23. Revisión GRADE de estatinas en prevención primaria cardiovascular. Diseño, material y métodos, y variables de beneficio cardiovascular asociadas a estatinas, actualizado a 24-ene-2018. Disponible en: <http://www.evalmed.es/>

24. Tárraga López PJ., Celada Rodríguez A., López Cara MA. Evaluación económica de los principales fármacos usados en el tratamiento de la hipercolesterolemia en Atención Primaria. *Rev Atención Primaria*. 2005. Págs: 220-226
25. López Peral JC., Inercia terapéutica en pacientes con hipercolesterolemia. [Internet] Departamento de Medicina Interna y Dermatología. Universidad de Málaga. 2014. Págs: 23-39. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/62903015.pdf>
26. Arós F., Estruch R., Dieta mediterránea y prevención de la enfermedad cardiovascular. *Revista Española de Cardiología*. [Internet]. 2013. 66: 771-4. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/content/articulo/90227053/>
27. Bibbins-Domingo K., PhD, MD, Grossman DC., Curry SJ., Davidson KW., et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2016. 316. Págs: 1997-2007.
28. Catapano AL., Graham I., Wiklund O., De Backer G., Chapman MJ., et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Revista Española de Cardiología*. 2017. 70(2). Págs: 1-53. Disponible en: <http://www.suc.org.uy/Articulos/Dislipemias-GuiaESC-EAS-2016Tratamiento.pdf>