

DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO SOBRE EL USO DE ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA CARDIOVASCULAR DE LAS PERSONAS CON VIH

María José Galindo, Enrique Bernal, José I. Bernardino, Pere Domingo, Carlos Dueñas, Vicente Estrada, Ana González-Cordón, Xavier Kortajarena, Mar Masiá, Javier Murillas, Julián Olalla, Sofía Sabato, Maria Saumoy, María Velasco, Esteban Martínez, en nombre del Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Josep Vidal (Endocrinología y Nutrición, Hospital Clinic Barcelona), Fernando Gómez-Peralta (Endocrinología y Nutrición, Hospital General de Segovia), Miguel Camafort (Medicina Interna, Hospital Clinic Barcelona), Ángel Merchante (Endocrinología y Nutrición, Hospital de Castellón), Carlos Guijarro (Medicina Interna, Hospital Fundación Alcorcón), como consultores externos

El ensayo clínico REPRIEVE¹ es el primero con poder estadístico suficiente realizado en personas con VIH (pVIH) en el que se demuestra reducción de eventos cardiovasculares en prevención primaria mediante el uso de un fármaco hipolipemiante. Es un ensayo en el que se incluyeron pVIH entre 40 y 75 años en tratamiento antirretroviral con riesgo cardiovascular bajo o moderado según la escala ASCVD² a los que se aleatorizó a iniciar tratamiento con pitavastatina o placebo, lográndose una disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en un 35% (HR 0,65; IC 0.48-0.90) y del objetivo compuesto de muerte y/MACE en un 21% (HR 0.79; IC 0.65—0.96) con pitavastatina respecto al placebo. Proporciona una evidencia sólida de que las pVIH y un riesgo cardiovascular estimado inferior a aquel para el que hasta ahora se ha recomendado la prevención primaria con estatinas se benefician significativamente de la misma, y confirma que la infección por VIH constituye en sí misma un factor de riesgo cardiovascular independiente.

Estos resultados obligan a plantear un ofrecimiento de forma más precoz del tratamiento con estatinas a las pVIH. Estas recomendaciones claras y explícitas deberían realizarse de manera individualizada en todas las pVIH mayores de 40 años, junto con las generales sobre el estilo de vida saludable. En el estudio REPRIEVE el beneficio más claro se observó en personas con $ASCVD \geq 5\%$ a 10 años, siendo necesario tratar un número de 35 pVIH para prevenir 1 MACE adicional, una cifra similar a lo reportado en la población general para personas de alto riesgo³, por lo que la recomendación sería ampliar la oferta de estatinas a pVIH mayores de 40 años con riesgo de $ASCVD \geq 5\%$ a 10 años.

Un problema fundamental es cómo medir el riesgo cardiovascular, ya que en general, las distintas escalas lo infraestiman en las pVIH. Además, en el estudio REPRIEVE el riesgo cardiovascular se midió mediante la escala ASCVD de uso habitual en Estados Unidos, pero que no es popular en España o en el resto de Europa. En las guías de la EACS se recomienda el SCORE-2⁴ y en España se usa en algunos contextos preferentemente la escala REGICOR. Lo recomendable para la mayoría de los miembros de este panel sería utilizar la escala ASCVD, por ser la escala utilizada en el ensayo REPRIEVE para medir el riesgo cardiovascular; o bien utilizar otra escala validada en la que se objetive un riesgo equivalente.

El dintel de $\geq 5\%$ de la escala ASCVD para la población entre 40 y 75 años podría corresponder a un valor de $\geq 5\%$ de la escala SCORE2/SCORE-OP para personas de ese estrato de edad, como queda reflejado en la tabla siguiente: ⁵

Tabla: Valoración de categorías de riesgo cardiovascular a 10 años en las escalas propuestas por ESC y ACC/AHA			
Categoría de riesgo ESC	ESC (Score 2/Score2-OP)	ACC/AHA (ASCVD; PCE)	Categoría de riesgo ACC/AHA
Bajo-moderado	<2.5% (edad<50 años) <5% (edad (50-69 años) <7.5% (edad≥70 años)	<5% (edad 40-75 años)	Bajo
Alto	2.5% -<7,5% (edad<50 años) 5-<10% (edad (50-69 años) 7.5%-<15% (edad≥70 años)	5%-<7.5% (edad 40-75 años)	Límite
Muy alto	≥7.5% (edad<50 años) ≥10% (edad (50-69 años) ≥15% (edad≥70 años)	7.5%-19.9% (edad 40-75 años)	Intermedio
		≥20% (edad 40-75 años)	Alto

ESC: European Society of Cardiology; Score 2 OP: Score 2 Older Persons; ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease; PCE: pooled cohort equation. Tabla adaptada de referencia 5.

Las Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud en España⁶ recomiendan la prevención cardiovascular primaria con estatinas de baja-moderada actividad si la estimación del riesgo cardiovascular según la escala REGICOR es >10%. Dado que los resultados del estudio REPRIEVE fundamentan el uso de estatinas como prevención primaria en pVIH con un riesgo estimado inferior al de la población general, eso equivaldría a estimaciones de riesgo <10% mediante la escala REGICOR. Aunque no se dispone de referencias comparativas entre la escala ASCVD y la escala REGICOR, una aproximación práctica para el objetivo de esta guía podría ser considerar un punto de corte de 5% de la escala REGICOR como equivalente al 5% de la escala ASCVD.

Este cambio en las recomendaciones en cuanto a la indicación de estatinas como prevención primaria en las pVIH, plantea la necesidad de informar sobre el estudio REPRIEVE y formar sobre

estas nuevas recomendaciones a los médicos de atención primaria y otros especialistas que se encargan de plantear los tratamientos de prevención primaria cardiovascular. Aunque en España han sido los médicos especialistas en VIH los que se han encargado históricamente de la prevención de las comorbilidades en pVIH, el papel del médico de atención primaria es cada vez más fundamental como lo evidencia el reciente “Documento de Consenso sobre Manejo Compartido del Paciente con Infección por el VIH entre Atención Primaria y Hospital” elaborado de forma conjunta por expertos de GeSIDA y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)⁷.

Es deseable la involucración de los médicos de atención primaria y otros especialistas, adaptándola a los distintos tipos de organizaciones del sistema sanitario en las diferentes Comunidades Autónomas, y, por su puesto, a la administración sanitaria del Estado. Todas estas acciones deberán ir encaminadas a garantizar el acceso a la prevención primaria cardiovascular con estatinas a las pVIH sin que suponga un gravamen económico adicional para ellas y para que la prescripción realizada por un determinado médico de acuerdo con las nuevas recomendaciones sea respetada y mantenida por los demás médicos y resto del sistema sanitario público.

En el ensayo REPRIEVE se utilizó pitavastatina por su eficacia, su mejor perfil de interacciones y menor efecto diabetogénico. Así pues, en sentido estricto, podría considerarse que pitavastatina sería la estatina de elección para la prevención primaria de enfermedad CV en pVIH mayores de 40 años con ASCVD_{≥5}. Sin embargo, nuestro posicionamiento es que, asumiendo la etiología lipídica de la arterioesclerosis, los efectos beneficiosos observados en el estudio REPRIEVE no sean específicos de la misma, sino que sean efecto de familia, por lo que los resultados con otras estatinas deberían ser similares. Sin embargo, sería recomendable obtener datos científicos que confirmen este efecto clase o que amplíen la evidencia de beneficio a otros fármacos hipolipemiantes.

Pitavastatina a dosis de 4 mg, se considera que tiene una intensidad de reducción de LDLc moderada (40-50% niveles de LDLc), similar a atorvastatina a dosis de 20 mg o rosuvastatina 10 mg⁸ (ver tabla siguiente). De hecho, atorvastatina y rosuvastatina tienen más estudios de protección cardiovascular que pitavastatina en la población general. Por tanto, es razonable considerar el uso de estas 3 estatinas de referencia considerando pitavastatina en las personas que estén tomando inhibidores de proteasa o cualquier fármaco con mayor riesgo de interacción.

	Baja intensidad	Moderada intensidad	Alta intensidad
Potencial medio de reducción de niveles de LDL c	<30%	30 a 50%	>50%
Atorvastatina	n/a	10-20 mg	40-80 mg
Rosuvastatina	n/a	5-10 mg	20-40 mg
Pitavastatina	1 mg	2-4 mg	n/a
Simvastatina	10 mg	20-40 mg	n/a
Pravastatina	10-20 mg	40-80 mg	n/a
Fluvastatina XL	n/a	80 mg	n/a
Fluvastatina	20-40	40 mg dos veces al día	n/a
Lovastatina	20 mg	40 mg	n/a

Todas las dosis se administran una vez al día excepto la especificada en la tabla

Las estatinas se metabolizan a través del citocromo P450. El tratamiento antirretroviral que incluye potenciadores que bloquean dicho citocromo puede tener potencialmente interacciones con las estatinas. Pitavastatina y rosuvastatina tienen el menor riesgo de interacciones. Aunque atorvastatina tiene más riesgo de interacciones, la experiencia con ella es amplia y a la dosis propuesta de 20mg/d puede considerarse segura. Simvastatina está contraindicada cuando se utilizan potenciadores del tratamiento antirretroviral⁴.

Es preciso tener en cuenta la posibilidad de aparición de efectos adversos con el tratamiento de estatinas. En general, el riesgo es bajo y no suelen ser graves. La incidencia relativa de diabetes mellitus fue un 35% mayor con pitavastatina que con placebo, aunque la incidencia absoluta con ambas fue baja (1.33 casos por 100 personas-año con pitavastatina y 0.84 casos por 100

personas-año con placebo). La incidencia relativa de miopatía fue un 74% mayor con pitavastatina que con placebo, aunque la incidencia absoluta con ambas fue baja (0.49 casos por 100 personas-año con pitavastatina y 0.28 casos por 100 personas-año con placebo). En la población general, el riesgo de diabetes después de iniciar el tratamiento con estatinas es mayor en personas que ya tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes (por ejemplo, niveles de glucosa o triglicéridos en sangre en ayunas más altos, índice de masa corporal (IMC) más elevado, antecedentes familiares de diabetes, e hipertensión)⁹. Sin embargo, dado el mayor riesgo cardiovascular en estos pacientes, el beneficio en términos de reducción de eventos cardiovasculares es superior en esta población por lo que la indicación de tratamiento con estatinas en estos pacientes, lejos de estar contraindicada, queda reforzada. Se desconocen por ahora los factores asociados a un mayor riesgo de diabetes con la exposición a estatinas en general y a pitavastatina en particular en el estudio REPRIEVE. Las personas con riesgo cardiovascular bajo y riesgo potencial para diabetes elevado serían las que tendrían un potencial mayor riesgo de diabetes y un menor beneficio de la prevención primaria del riesgo cardiovascular. En términos generales, los beneficios esperables de la prevención cardiovascular primaria con estatinas superan a los riesgos de los efectos secundarios.

No se recomienda el tratamiento con estatinas durante el embarazo o la lactancia. El tratamiento con estatinas debe suspenderse en mujeres que planean concebir o inmediatamente durante el embarazo si no se ha suspendido antes de la concepción y solo reiniciarse una vez que haya cesado la lactancia, según proceda.

El costo para el paciente puede ser una otra limitación de su uso. Sin duda este es uno de los problemas que condiciona la adherencia a estatinas. El precio de pitavastatina y para estatinas de alta intensidad no solo es elevado, sino que el tratamiento con estatinas genéricas aun baratas puede convertirse en una carga económica con un tratamiento indefinido. Es necesario informar a los responsables de los sistemas de salud de las comunidades autónomas para que sean

sensibles a las nuevas recomendaciones de SEIMC/GeSIDA y faciliten el acceso y el mantenimiento del tratamiento con estatinas en las pVIH.

La adherencia a los tratamientos crónicos de la prevención primaria es un problema difícil de abordar. Para mantenerla y mejorarla, es fundamental una adecuada educación e información al paciente, compartir los objetivos con los médicos de atención primaria, mantener el seguimiento, monitorizar adecuadamente los efectos adversos, y asegurar el acceso financiado por el sistema público de salud de la pVIH a tratar.

El estudio REPRIEVE ha aportado información suficiente para recomendar prevención primaria con estatinas en pVIH con un riesgo cardiovascular más bajo del recomendado en la población general, lo que implica que se amplíe su indicación. El estudio REPRIEVE no incluyó pVIH con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que sus resultados no modifican las recomendaciones en este grupo. Estas personas deben recibir un tratamiento más agresivo no solo farmacológico mediante la prevención primaria con estatinas, sino también mediante cambios en el estilo de vida y el tratamiento de otras comorbilidades como la diabetes o la hipertensión, si están presentes. El enfoque de riesgo cardiovascular debe ser global, no sólo el control del LDL, sino de otros factores implicados como el estilo de vida, los hábitos tóxicos, la hipertensión arterial o la diabetes.

En estos momentos no hay datos suficientes sobre el potencial impacto de la administración de estatinas y prevención de otros eventos no cardiovasculares, ni sobre la utilidad de PCR ultrasensible para monitorizar el grado de inflamación y el impacto de las estatinas sobre la misma.

En pVIH intolerantes a las estatinas no se puede recomendar como prevención primaria otros fármacos alternativos, al menos en este grupo de población estudiado. No hay ningún estudio que haya demostrado su eficacia.

Recomendaciones

- Se recomienda evaluar el riesgo cardiovascular en todas las personas con VIH mayores de 40 años, con la escala ASCVD preferentemente u otra escala validada teniendo en cuenta las posibles equivalencias de la estimación del riesgo cardiovascular. (Recomendación Grado AI)
- Se recomienda realizar un abordaje global, con una intervención en modificaciones de estilo de vida, dieta mediterránea y ejercicio adecuado, evitar el sedentarismo y realizar actividad física regular, abandono del hábito tabáquico en todos los casos y posteriormente prevención farmacológica y de forma más intensa cuanto mayor sea el riesgo cardiovascular. (Recomendación Grado AI)
- Si su riesgo ASCVD $<5\%$ a 10 años, se considerará una estatina de potencia moderada. Se discutirá una evaluación integral de los riesgos y beneficios, y se procederá a tomar una decisión informada individualizada para la prescripción. (Recomendación Grado BI)
- Si su riesgo ASCVD $>5\%$ y $<10\%$ a 10 años, se recomendará una estatina de potencia moderada. (Recomendación Grado AI)
- Si su riesgo ASCVD $>10\%$ a 10 años, se iniciará una estatina según las guías de la población general. En este supuesto, los objetivos de LDL-colesterol se estratificarán según las guías de la población general. (Recomendación Grado AI)
- La estatina de potencia moderada recomendada sería pitavastatina 4 mg como primera elección (Recomendación Grado AII) y como alternativas atorvastatina 20 mg (Recomendación Grado BII) o rosuvastatina 10 mg (Recomendación Grado BII)
- La indicación de estatinas como prevención primaria en este grupo de población requiere para su inicio y mantenimiento la colaboración entre atención primaria y especializada, y el reconocimiento del sistema público de salud. (Recomendación Grado BIII)

Bibliografía:

- 1.- Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, Overton ET, Malvestutto CD, Bloomfield GS, Currier JS, Martinez E, Roa JC, Diggs MR, Fulda ES, Paradis K, Wiviott SD, Foldyna B, Looby SE, Desvigne-Nickens P, Alston-Smith B, Leon-Cruz J, McCallum S, Hoffmann U, Lu MT, Ribaudó HJ, Douglas PS; REPRIEVE Investigators. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med*. 2023 Aug 24;389(8):687-699. doi: 10.1056/NEJMoa2304146. Epub 2023 Jul 23. PMID: 37486775; PMCID: PMC10564556.
- 2.- Wong ND, Budoff MJ, Ferdinand K, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment: An American Society for Preventive Cardiology clinical practice statement. *Am J Prev Cardiol* 2022; 10: 100335
- 3.- Byrne P, Cullinan J, Gillespie P, Perera R, Smith SM. Statins for primary prevention of cardiovascular disease: modelling guidelines and patient preferences based on an Irish cohort. *Br J Gen Pract* 2019; 69: e373-e380
- 4.- EACS Guidelines. Version 12.0. October 2023. En: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>
- 5.-Fegers-Wustrow I, Gianos E, Halle M, Yang E. Comparison of American and European Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Apr 5;79(13):1304-1313. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.001. PMID: 35361353.
- 6.- Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los Lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017. En: https://www.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_567_Lipidos_Osteba_compl.pdf

7.- Manejo compartido del paciente con infección por VIH entre atención primaria y hospitalaria. 2022. En: <https://guiasclinicas.gesida-seimc.org/version/?do=show&pk=16>.

8.- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2889-2934

9.- Reith C, Preiss D, Blackwell L, et al. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2024; 12: 306–319