

Situación de la dislipemia en España

Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas

Pilar Mazón Ramos*

Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Palabras clave:

Potencia de las estatinas
Efectos extralipídicos
Efectos pleotrópicos

RESUMEN

Las estatinas son fármacos que reducen la concentración plasmática de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, con demostrada eficacia en la prevención cardiovascular primaria y secundaria. Pueden clasificarse según su capacidad hipolipemiente; se consideran de alta potencia o intensidad las que logran una reducción aproximada del 50%. También ejercen acciones que no parecen explicarse únicamente por la reducción de colesterol y se cree que están relacionadas con otras propiedades (antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas...) asociadas a su acción sobre las proteínas G. Se han estudiado estos posibles efectos extralipídicos en diferentes enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades, como sepsis, cáncer, demencia, etc., pero aún no hay datos definitivos que justifiquen la ampliación de las indicaciones terapéuticas de las estatinas más allá de la reducción del colesterol.

Statins: From High Potency to Extralipid Effects

ABSTRACT

Statins are drugs that reduce the plasma low-density lipoprotein cholesterol level. They have been shown to be effective for both primary and secondary cardiovascular prevention. These drugs can be classified according to their lipid-lowering capacity and are considered to have a high potency or high intensity if they can reduce levels by approximately 50%. In addition, they have other effects that do not appear to be explained solely by their ability to reduce the cholesterol level. It is thought these effects are related to other properties of the drugs (e.g. their antioxidant, anti-inflammatory or antithrombotic properties) which are associated with their actions on G proteins. These extralipid effects have been studied in various cardiovascular diseases and in other conditions, such as sepsis, cancer and dementia. However, existing data are not clear enough to justify extending the therapeutic indications of statins beyond cholesterol reduction.

Keywords:

Statin potency
Extralipid effects
Pleiotropic effects

INTRODUCCIÓN

Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes por excelencia, y uno de los grupos farmacológicos más recetados en el mundo. Constituyen uno de los pilares de la prevención cardiovascular, tanto primaria como secundaria¹. Su acción primordial se basa en su capacidad para reducir la concentración plasmática de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), lo que se consigue con todas las estatinas disponibles, pero en diferente magnitud según su potencia hipolipemiente².

Además de su principal mecanismo de acción, también hay evidencia de que poseen otras propiedades, más allá de la reducción del cLDL, que podrían ser útiles tanto en la prevención y el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica, su diana fundamental, como en otras afecciones³.

Las acciones antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas o antiproliferativas, entre otras, se traducirían en una reducción de la morbimortalidad en diferentes escenarios clínicos cardiovasculares y no cardiovasculares, no justificables únicamente por la reducción de cLDL⁴.

Los datos obtenidos tanto de registros poblacionales y ensayos clínicos como de investigación básica muestran múltiples posibles mecanismos de acción de las estatinas, que en muchos casos se están evaluando en ensayos aleatorizados a gran escala, cuyos resultados se espera poder trasladar a la práctica clínica.

EFFECTO HIPOLIPEMIANTE DE LAS ESTATINAS. CONCEPTO DE ALTA POTENCIA

La eficacia hipolipemiente de las estatinas radica en su capacidad de reducir la biosíntesis intracelular hepática del colesterol y la concentración en plasma de cLDL. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Travesía A Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correo electrónico: pilarmazon@yahoo.es (P. Mazón Ramos).

Abreviaturas

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
 PCR: proteína C reactiva

colesterol (figura 1); al disminuir la producción de colesterol intracelular, los hepatocitos aumentan la expresión de receptores de las LDL, lo que causa un mayor aclaramiento del cLDL del plasma. Las estatinas también disminuyen el ensamblaje y la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con lo que se reducen los triglicéridos plasmáticos y, por un mecanismo poco conocido, producen un ligero aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)².

Actualmente, en España se comercializan siete estatinas: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. Comparten todas ellas la vía oral, una absorción en torno al 30% y una baja biodisponibilidad (5-51%). El metabolismo de las estatinas es fundamentalmente hepático, si bien hay diferencias en cuanto a la vía metabólica: la lovastatina, la simvastatina y la atorvastatina se metabolizan a través del CYP450 3A4, mientras que la fluvastatina lo hace a través de la isoenzima CYP2C9. La pravastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina no se metabolizan a través del citocromo P450. La pravastatina y la rosuvastatina son las estatinas más hidrófilas y se metabolizan a través de unas enzimas presentes en el hepatocito. Las estatinas reducen el cLDL en dependencia de la dosis, entre un 20 y un 50-60%, siguiendo la conocida regla del 6%, beneficio que se consigue sobre la reducción del cLDL al duplicar la dosis, y con efecto inconstante y variable en el cHDL, que aumenta un 4-10%, y los triglicéridos, que descienden un 10-30%³.

Dependiendo de la capacidad reductora del cLDL plasmático, las estatinas se pueden clasificar en tres grupos según su potencia o intensidad hipolipemiente: baja, moderada o alta. Baja potencia es una reducción < 30%; moderada, entre el 30 y el 50%, y alta intensidad cuando se logra, en promedio, una disminución de cLDL > 50%. En este último grupo, según la reciente guía del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA)⁵, se incluirían la rosuvastatina en dosis diaria de 20 mg y la atorvastatina en dosis de 40 y 80 mg.

Hay extensa evidencia de la eficacia de estas estatinas de alta potencia o alta intensidad en la prevención cardiovascular en muy diferentes escenarios clínicos. En los últimos 15 años se han publicado diversos ensayos, cuyos resultados se han traducido en cambios en las recomendaciones de las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas⁶. Sin hacer una revisión detallada, se comentan algunos de estos estudios de innegable trascendencia.

Así, en el estudio MIRACL⁷, publicado en 2001, la dosis de atorvastatina de 80 mg frente a placebo demostró una reducción significativa de episodios isquémicos en las primeras 16 semanas cuando se iniciaba precozmente el tratamiento hipolipemiente, entre 24 y 96 h tras el síndrome coronario agudo (SCA), independientemente de las cifras de cLDL, cuyos valores medios basal y final eran 124 y 72 mg/dl (reducción media del 42%). También en pacientes con SCA se llevó a cabo el estudio PROVE-IT⁸, que comparó 40 mg de pravastatina frente a 80 mg de atorvastatina, iniciando el tratamiento hipolipemiente dentro de los 10 días posteriores al episodio agudo; el valor basal de cLDL era 106 mg/dl, y la estatina de alta potencia lo redujo a 62 mg/dl de media (frente a 95 mg/dl en el grupo de pravastatina). El estudio se había diseñado para demostrar la no inferioridad de la pravastatina; no se cumplieron los criterios de equivalencia, pero sí se demostró la superioridad de atorvastatina en el objetivo primario, con una reducción del riesgo relativo del 16%. Se obtuvieron resultados similares en más de 10.000 pacientes con enfermedad coronaria estable incluidos

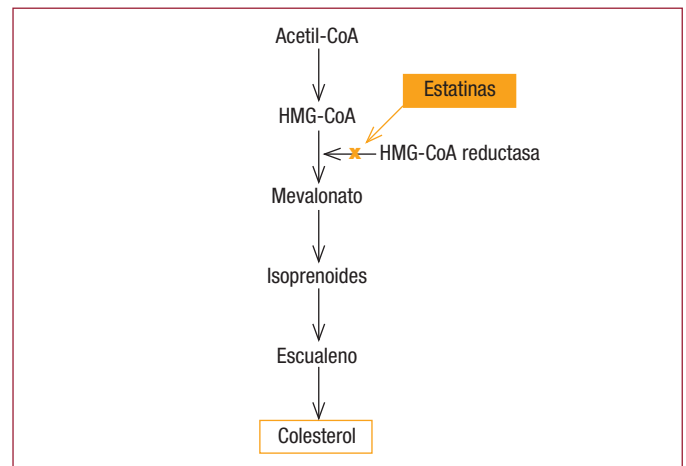


Figura 1. Mecanismo de acción de las estatinas: la inhibición de la enzima HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) reductasa bloquea la producción de mevalonato, precursor del colesterol.

en el estudio TNT⁹, en los que una dosis alta (80 mg) de atorvastatina comparada con dosis baja (10 mg), tras un seguimiento de 4,9 años, con una diferencia en el cLDL de 101 a 77 mg, consiguió una reducción de riesgo absoluta del 2,2% y relativa del 22% en el objetivo primario: muerte por enfermedad coronaria, infarto no mortal, resucitación tras parada cardíaca e ictus, mortal o no.

La otra estatina considerada de alta intensidad, la rosuvastatina, también se ha estudiado en diferentes poblaciones y contextos clínicos. En prevención primaria, en el estudio JUPITER¹⁰, 20 mg de rosuvastatina, en personas aparentemente sanas sin hiperlipemia pero con elevación de proteína C reactiva (PCR), produjeron una reducción significativa del objetivo primario (infarto de miocardio, ictus, revascularización, hospitalización por angina inestable o muerte cardiovascular), tras un seguimiento de 1,9 años; la concentración plasmática de cLDL disminuyó en la medida esperada por la potencia de esta dosis, aproximadamente un 50%, y además hubo una reducción de la PCR del 37%. En la misma situación clínica evaluada en el estudio MIRACL⁷ en pacientes ingresados por SCA, el estudio LUNAR¹¹ comparó la eficacia de la rosuvastatina en dos dosis: 40 y 20 mg, frente a 80 mg de atorvastatina, y se inició el tratamiento en las primeras 48 h tras un SCA. Tras un seguimiento de 12 semanas, la dosis de rosuvastatina 40 mg fue más eficaz que la de atorvastatina 80 mg en la reducción del cLDL (el 46,8 frente al 42,7%; $p = 0,02$) y en el aumento del cHDL (el 11,9 frente al 5,6%; $p < 0,001$), y la dosis de 20 mg de rosuvastatina mostró una reducción de cLDL equivalente (42%) y mayor aumento de cHDL (el 9,7%; $p < 0,01$) comparado con atorvastatina 80 mg.

No solo se ha estudiado el efecto de estas estatinas en la aparición de eventos clínicos, sino también su influencia en la evolución de la aterosclerosis y, por lo tanto, la posibilidad de detener o al menos retrasar el proceso fisiopatológico que subyace a la mayoría de las manifestaciones clínicas cardiovasculares. Hace ya una década, Nissen et al¹² publicaron el estudio REVERSAL, en el que una dosis de 80 mg de atorvastatina, comparada con 40 mg de pravastatina, redujo la progresión de las placas de ateroma. Los pacientes tratados con la segunda presentaron progresión de aterosclerosis coronaria, mientras que no hubo modificaciones en la «carga de ateroma» en los que recibieron la estatina de alta intensidad. En cambio, en el estudio ASTEROID¹³, la dosis de 40 mg de rosuvastatina sí produjo regresión de la aterosclerosis, y se comprobó por coronariografía cuantitativa la reducción porcentual del diámetro de las estenosis y el aumento luminal de las arterias coronarias. El estudio SATURN¹⁴, mediante ultrasonografía intravascular (IVUS), mostró una regresión significativa de la aterosclerosis coronaria tras 2 años de tratamiento con atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 40 mg. En la mayoría de los pacientes,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3019343>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3019343>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)