

Rosuvastatina y salud cardiovascular

Eficacia de las estatinas en el manejo de la dislipemia. Un paso adelante

Antonio García-Ríos, Javier Delgado-Lista, Pablo Pérez Martínez, Francisco Fuentes-Jiménez, Francisco Pérez-Jiménez y José López-Miranda*

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Departamento de Medicina, Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Palabras clave:

Estatinas
Colesterol
Lipoproteínas
Tratamiento
Enfermedad cardiovascular

RESUMEN

A finales del año 2001, el National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III (NCEP-ATPIII) publicó su tercer informe para la detección, la evaluación y el tratamiento de la hipercolesterolemia, en el que quedaba patente el prominente papel que tiene el control de la concentración de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en la reducción del riesgo cardiovascular. Hoy el cLDL sigue siendo la piedra angular en el tratamiento de la dislipemia, y en este sentido las estatinas son los fármacos más potentes para reducir el cLDL. Al mismo tiempo, las estatinas son los fármacos con evidencias más sólidas de eficacia clínica y reducción de la mortalidad cardiovascular en prevención tanto primaria como secundaria. Por otro lado, cada vez hay más evidencia de que los efectos beneficiosos de las estatinas pueden derivarse de la combinación de diversos efectos pleiotrópicos y de su efecto en otros protagonistas del metabolismo lipídico, como el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y los triglicéridos. Todos estos efectos, unidos a la potente reducción del cLDL de las nuevas estatinas, tienen un papel clave en la disminución del riesgo total que presentan nuestros pacientes.

Keywords:

Statins
Cholesterol
Lipoproteins
Treatment
Cardiovascular disease

Effectiveness of Statins for Treating Dyslipidemia. A Step Forward

ABSTRACT

At the end of 2001, the National Cholesterol Education Program published its third report on the detection, evaluation and treatment of hypercholesterolemia in adults (Adult Treatment Panel III), in which the significant role that controlling the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level plays in reducing cardiovascular risk was made clear. Today, LDL-C control remains the cornerstone of treatment for dyslipidemia and, in this context, statins are the most powerful drugs for reducing the LDL-C level. Moreover, the evidence for the clinical efficacy of statins and for their ability to reduce cardiovascular mortality in both primary and secondary prevention is stronger than that for any other drug. On the other hand, there is increasing evidence that the benefits of statins could be due to a combination of different pleiotropic effects and to their influence on other compounds involved in lipid metabolism, such as high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. All these effects, combined with the powerful ability of novel statins to reduce the LDL-C level, play a key role in decreasing the overall risk exhibited by our patients.

INTRODUCCIÓN

Actualmente los fármacos de primera elección para el tratamiento de pacientes en que predomina el incremento plasmático de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), así como del colesterol distinto del de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), son las estatinas. A finales de 2001, el National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)¹ publicó su tercer informe para la detección, la evaluación y el tratamiento de la hiper-

colesterolemia, en el que quedaba patente el prominente papel que tiene la reducción del cLDL en la reducción del riesgo de desarrollo y la progresión de la enfermedad arteriosclerótica. Sin embargo, aunque el cLDL sigue siendo el objetivo terapéutico principal en las dislipemias, no representa la totalidad de las partículas aterogénicas, entre las que se incluyen también el colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL) y el de las lipoproteínas de densidad intermedia (cIDL). Con base en ello, cada vez adquiere más relevancia clínica el colesterol distinto del cHDL (no-cHDL), que incluye to-

Antonio García-Ríos y Javier Delgado Lista han contribuido igualmente en la producción de este artículo.

*Autor para correspondencia: Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, Avda. Menéndez Pidal s/n, 14004 Córdoba, España.

Correo electrónico: jlopezmir@uco.es (J. López-Miranda).

Abreviaturas

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.
cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.
HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A.

das las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (ApoB), como buen marcador de dislipemia aterogénica^{2,3}.

Por otro lado, el papel de las estatinas no sólo queda limitado a ser los fármacos de elección en el control del cLDL y el no-cHDL, sino que está plenamente establecido que para el control de la hipercolesterolemia en un paciente con enfermedad cardiovascular y en los sujetos afectados de un «equivalente coronario» (riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular > 20% en 10 años según la ecuación de Framingham, diabetes mellitus, isquemia en otros territorios distintos de la circulación coronaria, aneurisma de aorta abdominal y estenosis carotídeas > 50% del diámetro luminal), el tratamiento con estatinas resulta beneficioso a pesar de que las concentraciones de cLDL se encuentren dentro de los valores de referencia.

Así, de todos los fármacos con efecto hipocolesterolemizante, las estatinas son de los que hay evidencias más sólidas de eficacia clínica, pues se ha demostrado que se reduce la mortalidad cardiovascular en la prevención tanto primaria como secundaria^{4,5}. Además de la acción sobre los lípidos plasmáticos, se han descrito efectos pleiotrópicos relacionados con su uso, entre los que se encuentran la mejora de la función endotelial, la disminución de la proliferación de células musculares lisas, su efecto antiinflamatorio, su acción antitrombogénica y la disminución del estrés oxidativo.

En el presente trabajo, realizaremos una revisión de las estatinas como grupo farmacológico, prestando especial atención a sus efectos en las distintas lipoproteínas y a las evidencias publicadas de su eficacia clínica. Al mismo tiempo, se abordará el futuro en el tratamiento de la dislipemia.

ESTRUCTURA, MECANISMO DE ACCIÓN Y TOLERANCIA

Las estatinas, inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, son una familia de varias moléculas pertenecientes al mismo grupo terapéutico que actúan reduciendo la producción endógena de colesterol y con ello disminuyen su contenido intracelular, lo que condiciona el aumento de la expresión de receptores de las partículas de LDL y su mayor aclaramiento plasmático. Por otro lado, actúan también sobre el aclaramiento de las

IDL y las VLDL. A su vez, las estatinas también disminuyen la síntesis hepática de VLDL, lo que supone una menor producción periférica de LDL. En España se comercializan seis estatinas, cuyas principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas se recogen en la tabla 1.

Un tema que ha despertado gran interés desde la comercialización de las estatinas es el de las posibles interacciones con otros fármacos. Hoy es conocido que dichas interacciones son mayores en el caso de las moléculas que se metabolizan por la isoenzima 3A4 del citocromo p450 (simvastatina, lovastatina y atorvastatina), al ser la ruta metabólica fundamental para múltiples fármacos de uso común. Sin embargo, la pravastatina, la fluvastatina y la rosuvastatina se metabolizan por rutas metabólicas más restrictivas e independientes del citocromo p450 y, por lo tanto, con menos posibilidades de interacción con otros fármacos.

Por otro lado, las estatinas son fármacos seguros y bien tolerados. Resulta poco habitual que se tenga que interrumpir el tratamiento por la aparición de efectos secundarios; en los grandes ensayos clínicos, la interrupción del tratamiento como consecuencia de cualquier efecto adverso es inferior al 10%, similar a la de los pacientes que toman placebo⁶. La miopatía, en forma de mialgias o debilidad muscular, con o sin aumento de enzimas musculares, y el aumento transitorio de las transaminasas son los efectos secundarios más importantes^{7,8}. Suelen aparecer en los primeros 6 meses de tratamiento, por lo que es obligatoria la monitorización de las funciones hepática y muscular, tanto antes como después de iniciar el tratamiento, con controles más estrechos (generalmente un primer control trimestral y luego a los 6 meses) al inicio del tratamiento y controles anuales al año de iniciado.

Es importante destacar aquí que, recientemente, el grupo de trabajo de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos ha presentado las conclusiones de una revisión sobre la seguridad de las estatinas. En ellas se recomienda actualizar las fichas técnicas de las estatinas con el fin de incluir nuevos posibles efectos adversos, como alteraciones del sueño (insomnio y pesadillas), pérdida de memoria, depresión, disfunción sexual y enfermedad pulmonar intersticial. Al mismo tiempo se establece que se debe retirar el tratamiento ante la sospecha de una enfermedad pulmonar intersticial. El hecho de que estas potenciales reacciones adversas se hayan presentado con diferentes moléculas hace pensar que se trata de efectos de clase⁹⁻¹¹.

EFFECTO DE LAS ESTATINAS EN EL METABOLISMO LIPÍDICO

Hay numerosas evidencias, procedentes de grandes ensayos clínicos aleatorizados y controlados, de los considerables beneficios que las estatinas producen en la progresión de la arteriosclerosis y

Tabla 1
Principales características de las estatinas

	Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina
Biodisponibilidad (%)	< 5	17	6	< 5	12	20
Metabolitos activos	Sí	No	No	Sí	Sí	No
Unión a proteínas (%)	> 95	50	98	95	≥ 90	89
Vida media (h)	2	1-2	4,7	1-2	14	19
Principal vía de excreción	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal
Excreción renal (%)	10	20	< 6	13	2	10
Metabolización hepática	CYP450 3A4	Sulfatación	CYP450 2C9	CYP450 3A4	CYP450 3A4	CYP450 2C9 y 2C19*
Solubilidad	Lipofílica	Hidrofílica	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Hidrofílica
Efecto de la comida en la absorción	Incrementa	Disminuye	Insignificante	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Óptimo momento de administración	Mañana/tarde	Noche	Noche	Tarde	Tarde	Cualquiera

UDP-GT: uridin-difosfato-glucoronil-transferasa.

*En un escaso porcentaje.

Tabla 2

Efecto de las distintas estatinas comercializadas en España en las concentraciones de colesterol total, cLDL y cHDL

Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina	Disminución CT (%)	Disminución cLDL (%)
20	20	40	10	—	—	17-27	27-30
40	40	80	20	10	—	22-27	36-39
80			40	20	5	28-32	43-45
			80	40	10	33-37	50-52
				80	20	38-42	53-55
					40	40-46	63
8-9*	10-12*	7-8*	10-12*	6-8*	12-14*		

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total.

*Aumento de cHDL (%): efecto muy variable.

los eventos cardiovasculares. Sin embargo, a pesar de las contundentes evidencias clínicas, queda por dilucidar qué factores son los que determinan en último término este efecto beneficioso. Es conocido que el principal efecto de las estatinas es el que ejercen en el cLDL. Sin embargo, cada vez están apareciendo más evidencias de que su acción sobre el cHDL, el no-cHDL y los triglicéridos está influyendo enormemente en el impacto beneficioso general que proporcionan estos agentes farmacológicos. En la tabla 2 se recogen los efectos generados por las distintas estatinas comercializadas en España en las concentraciones de colesterol total, cLDL y cHDL.

Efecto en las lipoproteínas de baja densidad

Está plenamente establecida la relación directa entre cLDL y enfermedad cardiovascular^{12,13}. A finales de 2001, el NCEP-ATPIII¹ publicó su tercer informe para el tratamiento de la hipercolesterolemia, en el que se enfatizaba y quedaba patente el ya conocido papel determinante que tiene el cLDL en la reducción del riesgo de desarrollo y progresión de la enfermedad arteriosclerótica. En este sentido, el cLDL sigue siendo el objetivo primordial del tratamiento de las dislipemias en las principales guías de práctica clínica.

Los fármacos de primera elección para disminuir el cLDL son las estatinas. Como ya se ha enunciado, actúan inhibiendo de forma competitiva y reversible la enzima HMG-CoA reductasa, por lo que no se produce el paso de HMG-CoA a mevalonato, compuesto que resulta esencial en la síntesis intracelular de colesterol. Las estatinas pueden llegar a reducir los valores de cLDL en más del 50%. En este sentido, la rosuvastatina es la molécula con más potencia, y se puede llegar a un descenso del cLDL de hasta el 63%.

En una subpoblación con síndrome metabólico del estudio STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin)^{14,15}, se compararon los efectos de la rosuvastatina en el metabolismo lipídico a dosis de 10, 20 y 40 mg/día, atorvastatina 10, 20, 40 y 80 mg/día, simvastatina 10, 20, 40 y 80 mg/día y pravastatina 10, 20 y 40 mg/día, en 2.268 pacientes hipercolesterolémicos. De todas ellas, la rosuvastatina tuvo el efecto más favorable, ya que fue la que se asoció a una mayor disminución de cLDL, no-cHDL, ApoB y cociente ApoA1/ApoB. Por otro lado fue, junto a la atorvastatina, la que más disminuyó los triglicéridos y, de manera similar a la simvastatina, la que más aumentó las concentraciones de cHDL y ApoA1.

En otros estudios posteriores, como el estudio ANDROMEDA (A Randomized, Double-blind study to compare Rosuvastatin [10 & 20 mg] and atorvastatin [10 & 20 mg] in patients with type II Diabetes)¹⁶ o el estudio CORALL (Compare Rosuvastatin [10-40 mg] with Atorvastatin [20-80 mg] on apo B/apo A-1 ratio in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipidaemia)¹⁷, también se demostró la mejora que produce la rosuvastatina frente al perfil lipídico en comparación con otras estatinas, en pacientes con diabetes mellitus.

Para seleccionar el tipo de estatina y la dosis necesaria para comenzar el tratamiento hipolipemiente, es necesario considerar qué porcentaje de cambio necesitamos alcanzar para llegar a nuestro objetivo de cLDL. Es importante tener en cuenta aquí que las dosis más bajas de cualquiera de las estatinas disponibles son las que consiguen una mayor reducción de las concentraciones de cLDL. Cada vez que dupliquemos la dosis inicial de la estatina elegida, sólo conseguiremos reducciones suplementarias del 6 al 7% de las últimas cifras de cLDL obtenidas. Conocer esto resulta de vital importancia, ya que nos va a permitir saber de antemano si un paciente concreto va a alcanzar el objetivo terapéutico que le corresponde. Como se ha dicho previamente, su indicación para el control de la hipercolesterolemia en un paciente con enfermedad cardiovascular y en los sujetos afectos de un «equivalente coronario» resulta beneficiosa con independencia de las concentraciones de cLDL.

Numerosos estudios han demostrado el efecto beneficioso de la terapia intensiva frente a la terapia moderada en el control de las cifras de cLDL, en algunos casos se ha demostrado incluso la relación directa del descenso del cLDL con el retraso en la progresión de la arteriosclerosis coronaria y carotídea. De este modo, el estudio ASAP (Atorvastatin Simvastatin Atherosclerosis Progression), en 2001, sobre pacientes con hipercolesterolemia familiar, demostró que el tratamiento intensivo con atorvastatina 80 mg/día se acompañó de disminución del grosor de la íntima-media en comparación con una terapia moderada de simvastatina 40 mg/día¹⁸. Posteriormente, el estudio PROVE-IT TIMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22), sobre pacientes hospitalizados con síndrome coronario agudo, volvió a demostrar el beneficio de una terapia intensiva con 80 mg/día de atorvastatina frente a una pauta moderada de tratamiento de 40 mg/día de pravastatina¹⁹. Asimismo, los datos del estudio TNT (Treatment New Targets) evidenciaron que el tratamiento intensivo con atorvastatina para reducir el cLDL por debajo de 100 mg/dl en pacientes con enfermedad coronaria estable se asocia con mayor beneficio clínico²⁰.

Actualmente los grandes estudios llevados a cabo con rosuvastatina han venido a confirmar todas las aseveraciones anteriores. Así, en el estudio ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden), los pacientes tratados con 40 mg/día de rosuvastatina durante 2 años presentaron una disminución del volumen de las placas de ateroma medido mediante angiografía coronaria²¹. Asimismo, este beneficio recientemente se ha demostrado también en pacientes que no solían reunir criterios absolutos para el uso de la terapia con estatinas. Así, el estudio METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) demostró que 40 mg/día de rosuvastatina se asociaron con detener la progresión de la arteriosclerosis carotídea en pacientes con bajo riesgo e hipercolesterolemia moderada²².

En resumen, los datos presentados en estos grandes estudios han impactado de modo clave en la actitud terapéutica de la hipercolesterolemia, de modo que el NCEP ha replanteado sus propias recomendaciones, que afectan a los pacientes con alto riesgo e implican iniciar el tratamiento cuando los valores de cLDL sean ≥ 100 mg/dl, para conseguir reducirlos a 70 mg/dl, mientras que es opcional utilizar también terapia farmacológica cuando los valores sean < 100 mg/dl, sobre todo en los grupos en mayor riesgo, para conseguir el objetivo final de 70 mg/dl²³.

Efectos de las estatinas más allá del cLDL

El efecto beneficioso de las estatinas en el cLDL y su repercusión en el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular son indiscutibles. Sin embargo, en la actualidad se están generando numerosas evidencias de que en el efecto total que las estatinas tienen en la salud cardiovascular habría otros protagonistas.

El efecto de las estatinas en los triglicéridos es variable. De todas las estatinas comercializadas, la atorvastatina y la rosuvastatina son las más eficaces en este aspecto. En general, disminuyen sus concentraciones entre un 10 y un 40% según el tipo de dislipemia y su gravedad. Este hecho adquiere especial relevancia, ya que es conocido que el aumento en la concentración de triglicéridos constituye un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica, reconocido por el NCEP-ATPIII y la Sociedad Europea de Cardiología^{23,24}.

Por otro lado, se ha demostrado la importancia de los triglicéridos posprandiales como un factor de riesgo significativo²⁵⁻²⁷. Estos hallazgos resaltan la importancia atribuida a la lipemia posprandial y las partículas remanentes ricas en triglicéridos, las cuales han sido implicadas en el proceso de aterogénesis y, a su vez, en la aparición de fenómenos trombóticos. En este sentido, se ha demostrado que las estatinas mejoran de forma relevante el estado posprandial²⁸⁻³⁰, principalmente mediante la inhibición de la producción de lipoproteínas que contienen ApoB en el hígado y favoreciendo a su vez el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Así, recientemente se ha demostrado que el tratamiento con 40 mg/día de rosuvastatina en pacientes con alto riesgo mejora enormemente el perfil lipídico en situación de ayunas y, a su vez, produce una mejora evidente en el perfil lipídico posprandial³¹. Obviamente, las estatinas no son los fármacos de primera elección en el tratamiento de las hipertriglicéridemias. Sin embargo, con el uso de estatinas y modificaciones de los hábitos de vida se consigue con frecuencia la normalización de la concentración de triglicéridos y mejora el perfil lipídico posprandial.

Mención especial merece la relación entre estatinas y cHDL. Está claramente establecida la relación inversa entre cHDL y riesgo cardiovascular³². Las estatinas también tienen un efecto positivo en las concentraciones de cHDL, lo cual se considera uno más de sus efectos beneficiosos, si bien este efecto en general es discreto y varía en función del tipo de estatina utilizada. En los sujetos con diabetes mellitus incluidos en el estudio Heart Protection Study, la simvastatina aumentó dicha fracción lipídica una media de 3,8 mg/dl, y en los estudios CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial) y LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), la pravastatina aumentó el cHDL un 4-5%³³⁻³⁵. En el estudio LIVES (LIVALO Effectiveness and Safety Study), la pitavastatina, de próxima comercialización en España, aumentó el cHDL un 6% en la población general del estudio y un 24,6% en las personas con cHDL bajo³⁶. De las actualmente comercializadas, la rosuvastatina es la más efectiva, pues llega a incrementar el cHDL hasta un 14%^{14,15}.

Grandes estudios han demostrado el beneficio cardiovascular que supone la terapia intensiva con estatinas no sólo por el descenso en el cLDL, sino también por el aumento paralelo en el cHDL que conlleva. Así, en el estudio ASTEROID, la combinación de bajas concentraciones de cLDL (60,8 mg/dl) junto a un aumento del cHDL de un 14,7% (hasta 49 mg/dl) se asoció con una regresión de la ateromatosis coronaria²¹. A su vez, un análisis *post-hoc* de datos procedentes de cuatro

grandes estudios prospectivos, en los que se utilizó ultrasonografía intravascular, demostró que el aumento de las concentraciones de cHDL en una media de un 7,5% resultó ser un factor predictor independiente de enlentecimiento en la progresión de la enfermedad de pacientes coronarios tratados con estatinas³⁷. Este estudio proporciona evidencia sólida de que elevaciones moderadas en el cHDL con estatinas tienen un alto impacto en la progresión de la aterosclerosis coronaria. Previamente, el estudio LIPID ya dejó patente esta aseveración cuando demostró que un cambio en la relación ApoB/ApoA-I fue el predictor más fuerte de los beneficios encontrados tras el tratamiento de estatinas³⁸.

La revisión de los grandes ensayos clínicos llevados a cabo con estatinas ha demostrado que las concentraciones basales de cHDL son uno de los grandes predictores del beneficio clínico generado^{39,40}. Estudios más recientes han vuelto a corroborar este hecho. Así, en el estudio MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering)⁴¹, las concentraciones de cHDL fueron los únicos predictores de recurrencias en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con estatinas. Además, en un análisis *post-hoc* del estudio AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) la menor tasa de eventos en el estudio de prevención primaria se observó en los pacientes que alcanzaron un cLDL < 115 mg/dl y una elevación del cHDL de al menos el 7,5% durante los primeros 12 meses⁴².

El mecanismo por el que las estatinas elevan el cHDL permanece incierto. Sin embargo, se ha postulado que pudiera estar en relación con la influencia directa o indirecta que las estatinas ejercen en la enzima de transferencia de ésteres de colesterol, la cual es uno de los determinantes del cHDL^{43,44}. Por otro lado, se necesitan más estudios para verificar si el efecto beneficioso de las estatinas en el cHDL está más en relación con el aumento de las concentraciones o con cambios en su funcionalidad.

EFFECTOS CLÍNICOS DE LAS ESTATINAS. PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR EVIDENTE

Hay numerosas evidencias procedentes de grandes ensayos clínicos sobre los considerables beneficios de las estatinas en la progresión de la arteriosclerosis y los eventos cardiovasculares, en prevención tanto primaria como secundaria^{4,5}.

Se ha establecido claramente la relación directa entre la reducción de cLDL y la presencia de eventos coronarios. Por otro lado, numerosos estudios han demostrado la importancia clínica de una terapia intensiva en la reducción del cLDL. El estudio ALLIANCE (Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events) demostró una importante reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con hiperlipemia tratados con una terapia intensiva para bajar el cLDL por debajo de los 80 mg/dl frente a una terapia más moderada⁴⁵. La eficacia clínica de la terapia intensiva, esta vez sobre pacientes en prevención secundaria, también se demostró en el estudio IDEAL (the Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid lowering trial)⁴⁶. Este estudio prospectivo y a doble ciego, en el que se incluyó a pacientes con alto riesgo y enfermedad coronaria estable, se aleatorizó a los sujetos a dos grupos, uno recibía terapia intensiva (80 mg diarios de atorvastatina) y el otro reproducía la misma pauta que se empleó en el estudio 4S (20 mg diarios de simvastatina, titulados a 40 mg en el 21% de los pacientes que a las 24 semanas mantenían valores de cLDL > 190 mg/dl). Durante el estudio, la aparición de cualquier episodio coronario se observó en 1.059 de los pacientes tratados con simvastatina, frente a 898 tratados con atorvastatina ($p < 0,001$).

Otro gran estudio que investigó el efecto de una terapia hipocolesterolemizante intensiva fue el PROVE IT-TIMI 22¹⁹, en el que participaron pacientes mayores de 18 años, hospitalizados por un síndrome coronario agudo (SCA) con o sin elevación del segmento ST, incluida la angina inestable de alto riesgo. Se aleatorizó a los pacientes a recibir una terapia intensiva con 80 mg/día de atorvastatina o una pauta

moderada con 40 mg/día de pravastatina. Dentro de la terapia intensiva se observó un descenso del 16% en el riesgo de mortalidad por todas las causas o evento cardiovascular mayor (NNT = 25). La reducción significativa del riesgo se objetivó a los 180 días, y se concluyó que los pacientes con un SCA reciente se benefician de un régimen hipolipemiante intensivo, frente al tratamiento más conservador.

Mención especial merecen los resultados obtenidos tras el metaanálisis del Cholesterol Treatment Trialists (CTT)⁴ y los resultados recientes del estudio JUPITER⁴⁷. El metaanálisis incluyó a más de 90.000 sujetos procedentes de 14 estudios aleatorizados y demostró que, tras un descenso de 1 mmol/l de cLDL (39 mg/dl), se obtiene un descenso del 21% en los eventos cardiovasculares mayores, una disminución de la mortalidad debida a infarto agudo de miocardio de hasta el 19% y un 12% en la reducción de la mortalidad total. Esta mejora de los eventos cardiovasculares y la mortalidad se ha demostrado que se mantiene en la población diabética; esto último se observó en otro metaanálisis llevado a cabo en 2008 por el CTT sobre más de 18.000 pacientes diabéticos⁴⁷. Estos últimos resultados generalizaron el uso de las estatinas en la población diabética debido al beneficio que se obtiene en el riesgo cardiovascular.

Por otro lado, en el estudio JUPITER, se reclutó a 17.802 varones y mujeres sanos, con cLDL < 130 mg/dl y PCR $\geq$ 2 mg/l y se los aleatorizó a rosuvastatina 20 mg/día o a placebo. El estudio se interrumpió antes de los 2 años de seguimiento por el significativo beneficio en el grupo tratado. El cLDL se redujo un 50% y la PCR en hasta un 37%. La morbimortalidad cardiovascular se redujo un 44% y la mortalidad por cualquier causa, en un 20% en los sujetos tratados con rosuvastatina. En un subgrupo de pacientes de este estudio que reunían criterios de síndrome metabólico (n = 7.375), se encontraron los mismos efectos beneficiosos. Estos hallazgos ponen de manifiesto el beneficio de tratar a pacientes con datos de inflamación sistémica y que por las concentraciones de cLDL no serían subsidiarios de intervención médica alguna. Por otro lado, también cobran especial interés los posibles efectos antiinflamatorios atribuidos al tratamiento de las estatinas en general y de la rosuvastatina en particular.

El papel neuroprotector de las estatinas también ha sido ampliamente difundido. El estudio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) fue uno de los primeros grandes ensayos clínicos en poner de manifiesto la eficacia clínica de la terapia con estatinas⁴⁸. En este estudio, se incluyó a 4.731 pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) no cardioembólicos y sin antecedentes de enfermedad coronaria. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 80 mg/día de atorvastatina o placebo, con un seguimiento medio de 5 años. Los resultados demostraron que la administración de atorvastatina se asoció a una reducción general del riesgo de ictus del 16%, del riesgo de ictus isquémico del 23% y de ictus mortal del 43%. El efecto beneficioso se ha corroborado tanto en personas jóvenes como en mayores de 65 años. Los resultados del estudio SPARCL sentaron las bases sobre la indicación actual de las estatinas en pacientes con enfermedad cerebrovascular previa.

Aunque de manera indirecta, los distintos estudios en prevención secundaria de cardiopatía isquémica (CARE, LIPID, 4S) también han observado que el tratamiento con estatinas puede reducir el riesgo de ictus en torno a un 30%. Además del ictus, el efecto neuroprotector de las estatinas se pronostica también como beneficioso en otro tipo de afecciones, como las enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso central y la enfermedad de Alzheimer^{49,50}.

En resumen, las evidencia clínica publicadas ponen de manifiesto el impacto beneficioso que el tratamiento con estatinas tiene en la morbimortalidad cardiovascular.

¿QUÉ EXISTE MÁS ALLÁ DE LAS ESTATINAS? FUTURAS DIRECCIONES EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

Como ya hemos expuesto, los principales ensayos clínicos de intervención con estatinas han demostrado un descenso en el riesgo

cardiovascular en diferentes poblaciones, tanto en prevención primaria como en secundaria. Por ello, en la mayoría de las guías de práctica clínica, el cLDL sigue siendo el objetivo terapéutico principal en las dislipemias. En este sentido, las estatinas siguen siendo el fármaco de elección en el control del cLDL. En pacientes que no alcancen objetivos terapéuticos, la combinación con ezetimiba es la primera opción, e incluso se puede alcanzar un descenso adicional de un 20-25% en las concentraciones de cLDL.

Sin embargo, se ha demostrado que la obtención de cifras óptimas de cLDL (< 70 mg/dl) tras tratamiento farmacológico no previene completamente la aparición de complicaciones clínicas de la enfermedad aterosclerótica, tal y como se desprende de los resultados del estudio TNT²⁰. Es más, en el metaanálisis del CTT, que incluyó 14 estudios aleatorizados (más de 90.000 pacientes), se demostró que, tras 5 años de tratamiento con estatinas, la incidencia de eventos cardiovasculares sólo se reduce moderadamente (el 18% en el grupo placebo frente al 14% en el grupo de tratamiento), mientras que persiste un elevado riesgo cardiovascular⁴.

De lo expuesto anteriormente se puede concluir que una intervención centrada exclusivamente en la consecución de cifras de cLDL adecuadas no consigue el efecto esperado sobre la mortalidad cardiovascular. Así, se ha visto que, a pesar de un tratamiento intensivo con estatinas, incluso óptimo (cLDL < 70 mg/dl), los pacientes siguen presentando un elevado riesgo cardiovascular y probabilidad de nuevos eventos, que hasta el momento no se están evitando. Probablemente, como ya hemos adelantado, la clave se encuentre en que en el control de la dislipemia están apareciendo otros protagonistas aparte del cLDL, que pueden ser estratégicos en el control integral de este riesgo que permanece y podemos llamar «riesgo residual». Probablemente, estos nuevos protagonistas sean las bajas concentraciones de cHDL, las concentraciones elevadas de triglicéridos, especialmente posprandiales, el no-cHDL, el cociente ApoB/ApoA1 y la presencia de un gran número de partículas de LDL pequeñas y densas. Es conocido que todos y cada uno de ellos tiene una enorme influencia en el riesgo cardiovascular.

La importancia de esos nuevos protagonistas cobra mayor relevancia si nos fijamos en las nuevas tendencias epidemiológicas, en las que existe un aumento progresivo en la prevalencia de obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, que incluso se prevé que alcancen el grado de pandemia. Como sabemos, todas ellas se van a caracterizar por una dislipemia muy aterogénica definida por la combinación de un déficit de cHDL, un exceso de triglicéridos y un aumento en la proporción de partículas de LDL pequeñas y densas. Ello nos obliga, por lo tanto, a buscar intervenciones más efectivas que puedan reducir el riesgo cardiovascular de esta creciente población.

Por último, es interesante destacar otras vías de investigación, entre las que destaca la farmacogenética. Dicha disciplina intenta predecir cómo responde un individuo a la administración de un fármaco basándose en sus características genéticas. Se han identificado numerosos polimorfismos que pueden influir en la respuesta a la terapia hipolipemiante con estatinas, como son ABCG5/G8, CYP7A1 y HMGCR. Los estudios futuros en este nuevo y fértil terreno permitirán establecer pautas individuales de tratamiento.

CONCLUSIONES

Es importante destacar como conclusión que el control del cLDL sigue siendo la piedra angular en el tratamiento de la dislipemia, más aún cuando hay datos que ponen de manifiesto que cerca del 50% de los pacientes en alto riesgo cardiovascular continúan aún sin alcanzar objetivos. Al mismo tiempo, cabe mencionar que, para conseguir este objetivo, los fármacos más eficaces y seguros para reducir el cLDL son las estatinas, especialmente las de mayor potencia, que además añaden un efecto beneficioso en las concentraciones de cHDL y triglicéridos (tabla 2).

Sin embargo, no podemos olvidar que la aterosclerosis es una enfermedad multifactorial en la que, a pesar de un tratamiento ideal con estatinas, todavía existe un elevado riesgo cardiovascular. Por lo tanto, esto nos obliga a pensar que debemos ampliar nuestra percepción en el tratamiento de la dislipemia, en el que, además del control integral de los factores de riesgo cardiovascular y un adecuado estilo de vida, sea necesario el uso de las estatinas de mayor potencia para reducir el cLDL y aumentar el cHDL, bien en monoterapia, bien en terapia combinada (si persiste un alto riesgo residual) con otros fármacos hipolipemiantes ya existentes. Aunque en un futuro, el desarrollo de nuevas moléculas también podrá ayudar a un mejor control de la dislipemia en nuestros pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;112:3375-83.
- Sniderman AD. Apolipoprotein B versus non-high-density lipoprotein cholesterol: and the winner is... *Circulation*. 2005;112:3366-7.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-39.
- Davidson MH. Safety profiles for HMG-CoA reductase inhibitors. *Drugs*. 2001;61:1917-26.
- Siddiqi SA, Thompson PD. How do you treat patients with myalgia who take statins? *Curr Atheroscler Rep*. 2009;11:9-14.
- Avins AL, Manos MM, Ackerson L, Zhao W, Murphy R, Levin TR, et al. Hepatic effects of lovastatin exposure in patients with liver disease: a retrospective cohort study. *Drug Saf*. 2008;31:325-34.
- HMG-CoA reductase inhibitors (statins)-Risks of sleep disturbances, memory loss, sexual dysfunction, depression, interstitial lung disease and micturition disorders. *PhVWP Monthly Report*. 2009;0911:2.
- MHRA Public Assessment Report. Statins: updates to product safety information. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con062559>
- Uncommon knowledge. *Drug Therapeutics Bull*. 2009;47:121.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1971;74:1-12.
- Steinberg D, Gotto AM Jr. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels: fifty years from bench to bedside. *JAMA*. 1999;282:2043-50.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92:152-60.
- Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia—current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:1901-38.
- Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *Am J Cardiol*. 2007;100:1245-8.
- Wolffenbuttel BH, Franken AA, Vincent HH; Dutch Corall Study Group. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes—CORALL study. *J Intern Med*. 2005;257:531-9.
- Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357:577-81.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
- Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, Erbel R, Tardif JC, Brener SJ, et al; ASTEROID Investigators. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation*. 2008;117:2458-66.
- Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007;297:1344-53.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
- Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-72.
- Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*. 1979;60:473-85.
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298:309-16.
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298:299-308.
- Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. The effect of statins on postprandial lipemia. *Curr Drug Targets*. 2007;8:551-60.
- Tentolouris N, Eleftheriadou I, Katsilambros N. The effects of medications used for the management of dyslipidemia on postprandial lipemia. *Curr Med Chem*. 2009;16:203-17.
- Van Wijk JP, Buurma R, Van Tol A, Halkes CJ, De Jaegere PP, Plokker HW, et al. Effects of increasing doses of simvastatin on fasting lipoprotein subfractions, and the effect of high-dose simvastatin on postprandial chylomicron remnant clearance in normotriglyceridemic patients with premature coronary sclerosis. *Atherosclerosis*. 2005;178:147-55.
- Van Oostrom AJ, Alipour A, Sijmonsma TP, Verseyden C, Dallinga-Thie GM, Plokker HW, et al. Comparison of different methods to investigate postprandial lipaemia. *Neth J Med*. 2009;67:13-20.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
- Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16:654-61.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;297:499-508.
- Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, Colquhoun D, Sullivan D, Stewart RA, et al. LIPID Study Investigators. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation*. 2002;105:1162-9.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sasiela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J*. 2005;26:890-6.
- Cui Y, Watson DJ, Girman CJ, Shapiro DR, Gotto AM, Hiserote P, et al. Effects of increasing high-density lipoprotein cholesterol and decreasing low-density lipoprotein cholesterol on the incidence of first acute coronary events (from the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study). *Am J Cardiol*. 2009;104:829-34.
- Barter PJ, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:160-7.
- Davidson MH, Toth PP. High-density lipoprotein metabolism: potential therapeutic targets. *Am J Cardiol*. 2007;100:n32-40.

45. Koren MJ, Hunninghake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1772-9.
46. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:2437-45.
47. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117-25.
48. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59.
49. Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005;4:841-52.
50. Weber MS, Youssef S, Dunn SE, Prod'homme T, Neuhaus O, Stuve O, et al. Statins in the treatment of central nervous system autoimmune disease. *J Neuroimmunol.* 2006;178:140-8.