

Rosuvastatina y salud cardiovascular

Introducción: estatinas y salud cardiovascular

Lina Badimon*

Cardiovascular Research Center, CSIC-ICCC, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona, España
 CIBERobn CB06/03 Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III
 Cardiovascular Research Chair, UAB, Barcelona, España

El colesterol es un componente esencial de las membranas celulares y es el precursor inmediato de las hormonas esteroideas y los ácidos biliares. Sin embargo, en cantidades excesivas, el colesterol se convierte en un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, como se evidenció en los estudios de Framingham¹ y PROCAM². Aunque el colesterol de la dieta puede contribuir a los cambios en la concentración sérica de colesterol, más del 60% del colesterol del organismo se sintetiza en el hígado a partir de una serie de reacciones en las que la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa es el limitante en proceso de síntesis al regular la conversión de HMG-CoA en mevalonato. Por lo tanto, la inhibición de la biosíntesis del colesterol hepático, más concretamente la inhibición de la HMG-CoA reductasa por las estatinas, se ha convertido en un tratamiento clave para reducir la concentración sérica de colesterol. La mevastatina fue la primera estatina aislada a partir del hongo *Penicillium citrinum* en 1976³. Sin embargo, su eficacia para inhibir la HMG-CoA reductasa estaba limitada por su toxicidad y pronto se la retiró del mercado. Posteriormente, en 1979, se aisló la lovastatina del hongo *Aspergillus terreus*⁴. A partir de ese momento y hasta la fecha, se han ido aislando nuevas estatinas de diversos hongos (simvastatina, pravastatina) y se han sintetizado muchas otras (fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina).

Atendiendo a sus características de solubilidad, las estatinas se clasifican desde lipofílicas a hidrofílicas. Así, se clasifican desde la atorvastatina (la más lipofílica), simvastatina, lovastatina, pitavastatina, rosuvastatina y pravastatina (la más hidrofílica). Cuanto más lipofílicas, penetran de una forma más efectiva las membranas celulares por difusión pasiva, mientras que las estatinas hidrofílicas necesitan de un transporte activo. Las estatinas se unen de manera reversible (interacciones de van der Waals) al sitio activo de la enzima HMG-CoA reductasa a concentraciones nanomolares, desplazando de manera efectiva el sustrato natural, la HMG-CoA, que se une a concentraciones micromolares. Hay sutiles diferencias en los modos de unión entre las diferentes estatinas; la atorvastatina y la rosuvastatina (estatinas sintéticas) presentan el mayor número de interacciones de enlace con la enzima⁵. En el aspecto farmacodinámico, las estatinas son inhibidores muy selectivos de la HMG-CoA reductasa y por lo general no muestran ninguna afinidad hacia otras enzimas o receptores⁶. Sin embargo, cabe destacar que, con la excepción de la pravastatina, que se biotransforma en el citosol de los hepatocitos, todas las demás estatinas sufren metabolismo microsomal mediante el sistema citocromo P450 (CYP). Concretamente, la simvastatina, la lovastatina y la atorvastatina se metabolizan a partir de la isoforma CYP3A4, enzima clave para la biotransformación de otros medicamentos comúnmente utilizados en la enfermedad cardiovascular, con lo que se puede alterar su biodisponi-

bilidad⁷. La fluvastatina y la rosuvastatina, en cambio, muestran afinidad para la isoenzima CYP2C9. La rosuvastatina se metaboliza poco vía CYP (un 10%), por lo que su posible interacción con otros medicamentos es muy baja⁸. En el aspecto farmacocinético, las estatinas presentan importantes diferencias, como la vida media, la exposición sistémica, la concentración plasmática máxima, la biodisponibilidad, la unión a proteínas lipofílicas, el metabolismo, la presencia de metabolitos activos y las vías de excreción^{9,10}.

Las estatinas, al reducir la síntesis de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), promueven una regulación positiva de los receptores de las LDL en las membranas del hepatocito, lo que deriva en una disminución del cLDL entre un 30 y un 40%, un aumento del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) entre un 5 y un 10% y una reducción de los triglicéridos (TG) de aproximadamente el 10%. Desde la década de los noventa, diversos ensayos clínicos han ido demostrando los efectos beneficiosos del tratamiento con estatinas para la prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular¹¹⁻¹⁷. De hecho, se ha demostrado la existencia de una relación lineal entre la reducción absoluta de cLDL alcanzada y la incidencia de enfermedad coronaria u otros eventos vasculares mayores. Además, se han disipado en gran medida las dudas sobre la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con estatinas, lo que las sitúa como tratamiento de primera línea para la hipercolesterolemia y la prevención de la enfermedad cardiovascular. Es más, en los últimos años, diversos estudios clínicos han demostrado que, cuanto más agresiva es la reducción de las cifras de colesterol, menor es el riesgo de sufrir un evento cardiovascular^{18,19}. En este aspecto, la rosuvastatina, la última estatina comercializada en nuestro país, se ha demostrado como un potente reductor del colesterol. De hecho, diversos estudios han demostrado que la rosuvastatina es más eficaz en cuanto a reducción del cLDL y aumento de cHDL que atorvastatina, simvastatina y pravastatina^{20,21}. El tratamiento con rosuvastatina no sólo se ha demostrado capaz de detener la progresión de la enfermedad aterosclerótica en pacientes con hiperlipemia²¹, sino que es el único del que se ha demostrado que revierte lesiones ateroscleróticas coronarias establecidas en pacientes con enfermedad arterial coronaria^{22,23}. Además, un estudio de prevención primaria dirigido a pacientes con cifras normales de cLDL y proteína C reactiva elevada, ha demostrado que la rosuvastatina posee un importante efecto antiinflamatorio que, asociado a una marcada reducción del cLDL, se tradujo en una reducción en la tasa de mortalidad cardiovascular²⁴. Un análisis adicional del estudio JUPITER ha demostrado que el riesgo combinado de infarto de miocardio, ictus y muerte por causa cardiovascular se reduce con rosuvastatina en un 50% ($p = 0,028$ comparado con placebo) en los pacientes con riesgo Framingham > 20% y en un 43% ($p = 0,0003$ com-

* Autor para correspondencia: Cardiovascular Research Center (CSIC-ICCC), Sant Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, España.
 Correo electrónico: lbadimon@csic-iccc.org

parado con placebo) en pacientes con riesgo SCORE > 5%²⁵. Como consecuencia de este estudio, la rosuvastatina ha obtenido recientemente la aprobación de una nueva indicación para la prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados en alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular.

En este número monográfico de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA se aborda el análisis en profundidad del estado actual de uso de las estatinas en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Los seis artículos integrantes de este suplemento se complementan en su análisis de los beneficios clínicos de las estatinas en distintos grupos de pacientes y plantean los mecanismos involucrados en los efectos protectores de una clase de fármaco que ha revolucionado el tratamiento de los pacientes con riesgo aterotrombótico.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl A:A2-11.
- Endo A. A gift from nature: the birth of the statins. *Nat Med*. 2008;14:1050-2.
- Endo A. The origin of the statins. 2004. *Atheroscler Suppl*. 2004;5:125-30.
- Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 2001;292:1160-4.
- Arnaboldi L, Corsini A. Do structural differences in statins correlate with clinical efficacy? *Curr Opin Lipidol*. 2010;21:298-304.
- Herman RJ. Drug interactions and the statins. *CMAJ*. 1999;161:1281-6.
- Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Invest Drugs*. 2010;11:323-32.
- Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19:117-25.
- Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*. 2006;112:71-105.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
- 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.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
- 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.
- 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.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
- Hoeg JM, Brewer HB Jr. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia. *JAMA*. 1987;258:3532-6.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of intensive LDL-cholesterol-lowering therapy: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- Study Of The Effectiveness Of Additional Reductions In Cholesterol And Homocysteine Search Collaborative G. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1658-69.
- Olsson AG, Pears J, McKellar J, Mizan J, Raza A. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2001;88:504-8.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92:152-60.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556-65.
- Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. 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.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373:1175-82.
- Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk $\geq 5\%$ or Framingham risk $> 20\%$: post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur Heart J*. 2011;32:75-83.