



Artículo especial

Estatinas: perspectiva actual

Statins: current perspective

Eduardo de Teresa

Unidad de Gestión Clínica del Corazón, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España
Departamento de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de agosto de 2012

Aceptado el 23 de agosto de 2012

On-line el 1 de octubre de 2012

Introducción

Hace algo menos de 20 años, con la publicación de los resultados del estudio 4S, se cerraba el círculo de la denominada «hipótesis del colesterol». La significativa reducción del 30% de la mortalidad global, y de cerca del 40% de la mortalidad coronaria, en pacientes hipercolesterolémicos de alto riesgo tratados con simvastatina demostraba, fuera de toda duda, que existía una relación causa-efecto entre los niveles de colesterol y los episodios clínicos y, lo que era más importante, que dichos episodios podían reducirse con la administración de una estatina. En los años siguientes se llevaron a cabo una serie de ensayos clínicos con diferentes estatinas en poblaciones diversas, demostrando de forma consistente que el descenso del colesterol LDL se seguía de una disminución de episodios tanto en prevención primaria como secundaria. Los favorables resultados crearon un clima de euforia que poco menos que inducía a administrar una estatina prácticamente a todo el mundo. Pero conforme se iba acumulando experiencia surgieron también dudas sobre la seguridad de estos fármacos, dudas que han promovido amplias controversias en los últimos tiempos. Parece pues oportuno en estos momentos hacer una somera revisión de dónde nos encontramos.

¿Qué son las estatinas?

Las estatinas forman uno de los grupos farmacológicos de más frecuente prescripción en la actualidad¹. Su acción principal es una inhibición competitiva de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que es la enzima limitante de la síntesis de colesterol. Esta acción se sigue de una regulación al alza de los receptores hepáticos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), reduciendo así los niveles de colesterol LDL circulante. Junto a esta acción principal, las estatinas poseen una serie de efectos pleiotrópicos potencialmente beneficiosos, aunque por el momento es difícil asegurar en qué medida estos efectos contribuyen al beneficio observado en los ensayos clínicos.

Beneficios clínicos

En el año 2010 los investigadores agrupados en el Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration publicaron un metaanálisis que incluía a los casi 170.000 participantes en los 26 principales ensayos clínicos con estatinas realizados hasta esa fecha². El análisis, inicialmente centrado en los

Correo electrónico: eduardodeteresa@gmail.com

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.08.001>

beneficios de una reducción más profunda del colesterol LDL frente a un tratamiento más conservador, concluyó con datos muy reveladores, que se aplicaban igualmente al tratamiento con estatinas frente a control (placebo). En resumen, la reducción de riesgo cardiovascular depende del descenso de los niveles de LDL alcanzado y es proporcionalmente similar, independientemente del grupo de riesgo basal. Las dosis convencionales de las estatinas consiguen reducir el colesterol LDL en un 30%, mientras dosis más altas de estatinas más potentes pueden alcanzar reducciones del 50%. La reducción anual de episodios cardiovasculares conseguida con cada descenso de 1 mmol de colesterol LDL (38,6 mg/dl) es de alrededor del 15-20%. Obsérvese de todos modos que esta es una reducción relativa que, por tanto, depende del nivel basal de riesgo; si el riesgo basal anual es del 1%, la reducción absoluta es del 0,2%, mientras que si el riesgo basal es del 5%, la reducción es del 1%. Pero además esta es la tasa combinada para todos los episodios considerados; por ejemplo, la mortalidad global ajustada para el descenso de 1 mmol de colesterol LDL es, en este análisis, de 7.642 (2,1%) frente a 8.327 (2,3%) en los grupos de más intenso tratamiento frente al de menos intenso/placebo (riesgo relativo, 0,9; IC del 95%, 0,87-0,93). Resumiendo, el beneficio de la administración de estatinas debe valorarse teniendo en cuenta el riesgo basal del paciente particular y considerando las reducciones absolutas de cada episodio, no solo de los episodios combinados. La conclusión es que si el papel de las estatinas en prevención secundaria es indiscutible, su uso en prevención primaria debe adecuarse al riesgo global del paciente.

¿Pueden las estatinas frenar la aterosclerosis?

Los estudios con estatinas han evaluado su efecto en un período de unos pocos años. El beneficio a más largo plazo es desconocido, aunque existe la posibilidad de que se mantenga e incluso se incremente. Ello depende de su acción sobre la carga ateromatosa vascular. Estudios angiográficos y, sobre todo, mediante ecografía intravascular (IVUS, *intra-vascular ultrasound*) han pretendido analizar la posibilidad de modificar la evolución de la ateromatosis retrasándola, estabilizándola e incluso haciendo regresar la placa. Puesto que la angiografía convencional se limita a proporcionar imágenes de la luz vascular, y la placa puede crecer excéntricamente sin originar estenosis intraluminal, los estudios con IVUS se consideran hoy el patrón oro para analizar la evolución de la placa. Los únicos estudios que habían mostrado regresión emplearon medidas encaminadas al transporte inverso del colesterol, esto es, a colesterol HDL (Apo A1 Milano recombinante). La disminución del colesterol LDL con estatinas únicamente había conseguido el retraso de la progresión o la estabilización de la placa (estudio REVERSAL con 80 mg/día de atorvastatina). Pero el empleo de dosis altas (40 mg) de rosuvastatina, una de las estatinas más potentes, demostró en el estudio ASTEROID³ conseguir regresión de la carga ateromatosa total de la arteria coronaria estudiada de un 7%. Este efecto se acompañó de una reducción de los niveles de LDL del 53% y de un incremento del HDL del 14,7%, y únicamente se observó en los pacientes cuyos niveles de LDL descendieron por debajo de 70 mg/dl. Los medios actuales de diagnóstico in vivo no permiten

discriminar los componentes de la placa responsables de esta regresión, aunque estudios de experimentación animal sugieren que la reducción se produce en gran medida a expensas del núcleo lipídico, lo que tendría importancia potencial en la estabilización de las placas vulnerables.

¿Son seguras las estatinas?

Los efectos secundarios clásicos de las estatinas son bien conocidos y, por lo general, poco severos. Aunque las mialgias y la elevación discreta de creatinfosfocinasa no son infrecuentes, los casos de rabdomiólisis grave son extremadamente raros. Otro tanto sucede con la elevación de las enzimas hepáticas, que raramente condicionan la suspensión del tratamiento. Los distintos metaanálisis de los ensayos clínicos con estatinas² no han mostrado incremento de cáncer, muertes no vasculares ni ictus hemorrágico. En los últimos tiempos, sin embargo, se ha puesto de manifiesto que la administración prolongada de estatinas puede incrementar el riesgo de desarrollar diabetes. Este incremento oscila entre el 10 y el 25% en términos relativos, dependiendo de las poblaciones estudiadas y de la potencia del tratamiento⁴. Los factores que predisponen al desarrollo de diabetes son la edad avanzada, los niveles de glucosa en ayunas y otros componentes del síndrome metabólico, lo que sugiere que quizá el tratamiento con estatinas puede poner de manifiesto casos de diabetes que quizá iba a desarrollarse más tarde de todos modos. En todo caso, la Food and Drug Administration (FDA) ha obligado a incluir en la ficha técnica la advertencia correspondiente, eso sí, añadiendo que «la FDA sigue creyendo que los beneficios de las estatinas siguen siendo superiores a estos pequeños incrementos de riesgo». Para poner los datos en perspectiva, se estima que hace falta tratar con estatinas a 255 pacientes durante 4 años para que se produzca un nuevo caso de diabetes. En estas circunstancias, como en cualquier otra, la decisión de si administrar o no estatinas a un paciente determinado dependerá de una juiciosa evaluación de riesgo y beneficio, teniendo en cuenta el riesgo basal en cada caso. En pacientes de alto riesgo —prevención secundaria e, incluso, diabéticos— los beneficios de las estatinas superan ampliamente sus riesgos. Por ejemplo, en un reciente análisis del estudio JUPITER, con rosuvastatina, se puso de manifiesto que en pacientes con factores de riesgo para padecer diabetes se evitaban 134 muertes o episodios vasculares por cada 54 nuevos diagnósticos de diabetes. Entre los pacientes sin factores de riesgo para diabetes, las cifras fueron 86 muertes o episodios vasculares evitados y ningún nuevo caso de diabetes.

¿Da lo mismo bajar el colesterol de cualquier modo?

Los efectos secundarios de las estatinas, que en ocasiones obligan a interrumpir su administración o reducir la dosis, junto a la imposibilidad de alcanzar los objetivos de LDL en ciertos pacientes empleando solo estatinas, obligan a utilizar otras estrategias farmacológicas, de las cuales la más eficaz es asociar ezetimiba, capaz de reducir los niveles de LDL por un mecanismo diferente al de las estatinas. La pregunta que

se plantea, teniendo en cuenta que la finalidad terapéutica no es reducir niveles lipídicos, sino los episodios clínicos, es: ¿es igual de eficaz la reducción del colesterol LDL independientemente del medio empleado? O, alternativamente, ¿son los beneficios de las estatinas únicamente debidos a su acción hipolipemiente, o son en parte debidos a otras acciones biológicas, como la acción antiinflamatoria? La ezetimiba inhibe la absorción de colesterol de bilis y dieta, lo que supone un mecanismo complementario de reducción de LDL al de las estatinas, que se traduce en una disminución adicional de entre el 14 y el 20%. No existen datos sobre la acción aislada de la ezetimiba sobre episodios clínicos, y el único ensayo positivo hasta ahora ha sido el SHARP, que comparó la asociación ezetimiba-simvastatina con placebo sobre los episodios vasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica. Por tanto, aunque con la asociación se consigue reducir el LDL más que con la estatina aislada, aún no se puede afirmar que esta reducción se traduzca en beneficio clínico. El estudio IMPROVE-IT, realizado sobre 18.000 pacientes y cuyos resultados se esperan en el plazo de un año, compara la simvastatina con la asociación simvastatina-ezetimiba, y arrojará luz sobre el beneficio real de esta estrategia.

¿Son todas las estatinas iguales?

El efecto principal de las estatinas, esto es, su acción sobre los lípidos, es un efecto de clase. No obstante, existen diferencias en los fármacos de este grupo en cuanto a farmacocinética, potencia de acción y susceptibilidad a interacciones medicamentosas; la pravastatina y la rosuvastatina son las que muestran un mejor perfil desde este último punto de vista, ya que no experimentan un metabolismo significativo por la vía del citocromo P450. Otro aspecto distinto es la hipotética acción diferencial sobre los denominados efectos pleiotrópicos, que en ocasiones solo revelan un mayor interés de los investigadores en aspectos concretos. Comoquiera que no existe evidencia de que dichos efectos se traduzcan en beneficio clínico, la polémica es superflua. Una excepción, pero de interpretación compleja, es el estudio JUPITER⁵ con rosuvastatina en pacientes con marcadores inflamatorios elevados.

¿Hasta dónde debemos bajar el colesterol?

El colesterol tiene una serie de funciones fisiológicas en el organismo humano que no podemos olvidar. Teniendo en cuenta este hecho, ¿hasta dónde se puede bajar el colesterol

sin producir perjuicios a la salud? Las cifras de colesterol LDL que presentan los recién nacidos sanos oscilan entre 50-70 mg/dl, y no son diferentes de las de poblaciones primitivas de cazadores-recolectores, que no padecen aterosclerosis. Los ensayos clínicos con estatinas han mostrado que alcanzar cifras por debajo de 70 mg/dl (1,8 mmol) de LDL es factible, seguro, y se acompaña de beneficios adicionales en la reducción de episodios clínicos; además, es probable que sea necesario alcanzar estas cifras para conseguir que regresen las lesiones ateroscleróticas. Las Guías de Práctica Clínica se posicionan cada vez más hacia estos objetivos en los pacientes de alto riesgo. Ahora bien, alcanzar estas cifras no siempre es factible. Hace falta emplear una estatina potente a altas dosis, como la rosuvastatina, o recurrir a asociaciones (estatina + ezetimiba), e incluso así, cuando las cifras de partida del colesterol LDL son muy elevadas, el objetivo puede ser inalcanzable. Por otra parte, los efectos secundarios de las estatinas aumentan con la dosis, por lo que parece prudente elegir la estrategia adecuada en cada paciente individual atendiendo a su perfil de riesgo, y, por supuesto, dentro de medidas integradas de prevención incluyendo dieta y ejercicio.

Conflicto de intereses

Speaker honorario y Advisory Board para Astra-Zeneca, Bristol-Myer-Squibb, Merck (MSD) y Pfizer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rutishauser J. Statins in clinical medicine. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13310.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.
3. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, et al. 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;117:2456-66.
4. Goldfine AB. Statins: is it really time to reassess benefits and risks? *N Eng J Med.* 2012;366:1752-5.
5. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.