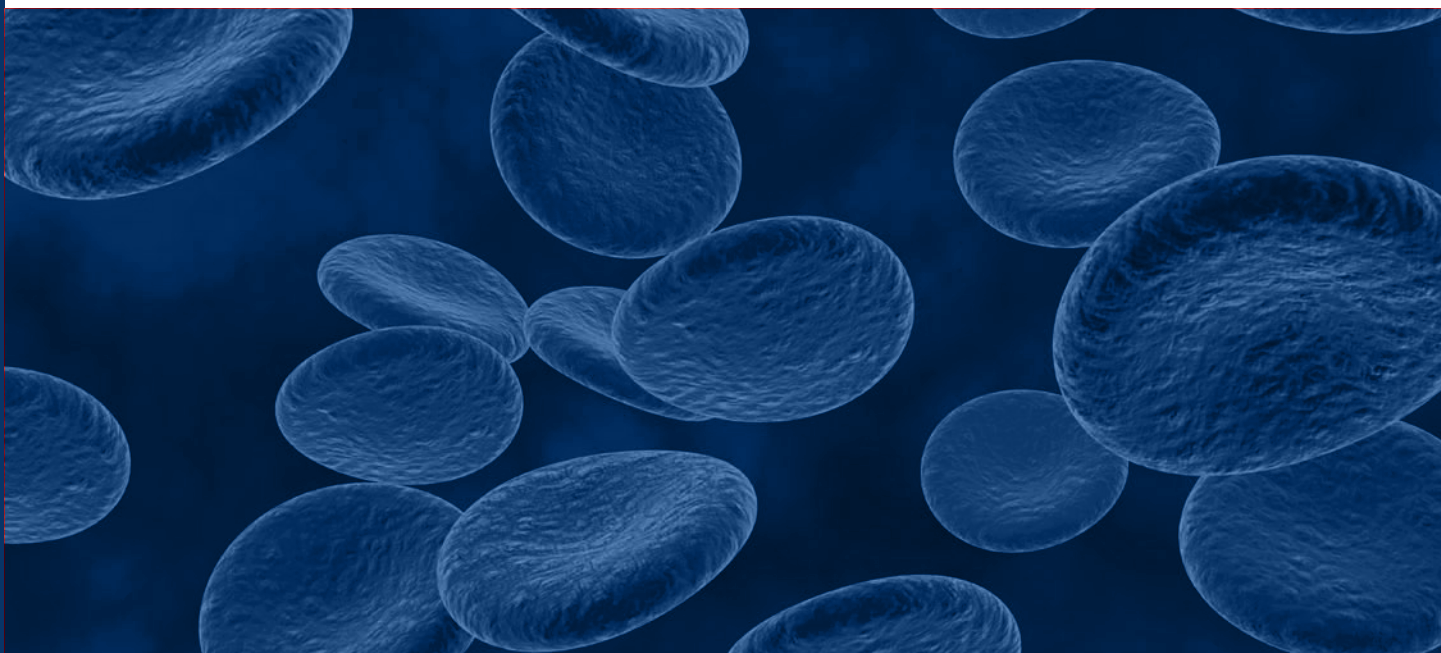


SALUD CARDIOVASCULAR



LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:
Manuel Antonio Botana López

SUMARIO

- **ACTUALIZACIÓN, Rosuvastatina: características diferenciales con otras estatinas,** por **Manuel Antonio Botana López** **2** ■

El grupo farmacológico generalmente conocido como “estatinas” incluye una serie de sustancias que tienen como característica común inhibir la acción de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMGCR), que es limitante en la síntesis hepática de colesterol. En esta sección, el coordinador hace un repaso general de las diferentes estatinas existentes en el mercado.

- **PUESTA AL DÍA** **7** ■

En esta sección se incluyen breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector relacionados con las estatinas en general.

- **EN EL PUNTO DE MIRA** **10** ■

Análisis infográfico de Williams KJ. Eradicating Atherosclerotic Events by Targeting Early Subclinical Disease: It Is Time to Retire the Therapeutic Paradigm of Too Much, Too Late. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44:48-64.

- **ENTREVISTA, Dra. Rosa M. Sánchez** **14** ■

Especialista en Endocrinología y Nutrición en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria..

COORDINACIÓN

Manuel Antonio Botana López

Sección de Endocrinología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.

ROSUVASTATINA: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES CON OTRAS ESTATINAS

Manuel Antonio Botana López

Sección de Endocrinología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.

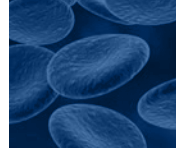
El grupo farmacológico generalmente conocido como “estatinas” incluye una serie de sustancias que tienen como característica común inhibir la acción de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMGCR), que es limitante en la síntesis hepática de colesterol. Esta inhibición desencadena una serie de ajustes intrahepatocitarios que resulta en una mayor captación por el hígado del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y en la reducción de sus niveles circulantes, lo cual, a su vez se traduce en una reducción del riesgo de arterioesclerosis y de eventos asociados^{1,2}. Las estatinas se pueden clasificar de diferentes maneras:

- Según su origen, se pueden clasificar como naturales (lovastatina, pravastatina), semisintéticas (simvastatina) o completamente sintéticas (fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina)³.
- Según la estructura química de su punto de unión a la HMGCR, se clasifican en estatinas de tipo I (lovastatina, pravastatina, simvastatina —estructura de anillo de decalina—) y de tipo II (rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina —unión adicional a través de un grupo fluorofenilo que sustituye al grupo butirilo de las de tipo I—). Las de tipo I y tipo II equivalen a las naturales o semisintéticas y a las sintéticas de la clasificación anterior, respectivamente⁴.
- Según su comportamiento químico, se las puede clasificar en hidrófilas o en lipófilas⁵. La lipofilia de las estatinas es importante debido a su relación con la selectividad para su captación hepática y su implicación con los efectos secundarios musculares⁶.

- Según su eficacia hipolipemiente, se clasifican en estatinas de baja o moderada intensidad o en estatinas de alta intensidad⁷. Baja potencia es una reducción inferior al 30%; moderada, cuando está entre el 30 y el 50%, y alta cuando se logra una disminución promedio de cLDL superior al 50%. En este último grupo se incluirían la rosuvastatina en dosis diaria de 20 mg y la atorvastatina en dosis de 40 y 80 mg⁷.

Todas las estatinas tienen un farmacóforo similar, una cadena lateral común que compite con la HMG-coenzima A (HMG-CoA) para unirse a la HMGCR. Las estatinas se unen de forma reversible a la HMGCR, pero se unen con mayor afinidad que la HMG-CoA. Así, la HMG-CoA se une con una constante de Michaelis de 4 μM , en comparación con las estatinas que exhiben una constante de inhibición enzimática (K_i) en el rango nanomolar. Existe una diferencia entre la K_i de las estatinas de tipos I y II: las de tipo II son generalmente más potentes que las de tipo I, a excepción de la simvastatina. La K_i de rosuvastatina es la más baja de todas las estatinas⁶.

La diferencia en las características fisicoquímicas de las estatinas, que explica más interacciones de unión inhibitorias con HMGCR y, en consecuencia, diferencias en la afinidad por el sitio activo de la HMGCR, también determina diferencias a otros niveles, como en la tasa de entrada en el hepatocito en relación con la entrada en otros tejidos, en la disponibilidad en la circulación sistémica para su absorción en tejidos no hepáticos, y en las rutas de transformación y



eliminación metabólica⁵. Estas diferencias determinan que unas estatinas sean más eficaces reduciendo los niveles de colesterol plasmático que otras, y también que tengan más o menos capacidad para inducir efectos secundarios indeseables.

La estatina ideal será la que tenga una muy alta afinidad por la HMGCR, una gran selectividad por la captación por el hepatocito frente a una captación baja por otros tejidos, una baja exposición plasmática a la captación por tejidos no hepáticos y unas rutas de metabolización y eliminación no compartidas por otros fármacos o sustancias⁵. En lo que se refiere a la afinidad por el sitio activo de la HMGCR, la rosuvastatina tiene una concentración inhibitoria media inferior a atorvastatina, cerivastatina, simvastatina, fluvastatina y pravastatina⁸. La captación específica por el hepatocito tiende a ser mayor para la rosuvastatina y la pravastatina que para las otras, porque tienen un carácter hidrofílico que les impide la difusión pasiva a otros tipos celulares y les confiere una mayor tasa de absorción por los hepatocitos (muy ricos en transportadores activos con alta afinidad por aniones orgánicos)^{9,10}.

La metabolización y la eliminación de las estatinas, en general, se basan en el citocromo P450 (CYP450) excepto para la pravastatina, la rosuvastatina y la pitavastatina, que sufren un metabolismo insignificante por parte del CYP450, lo que hace que estas 3 tengan un menor riesgo de interacción con otros fármacos^{5,11}. La administración concomitante de inhibidores de CYP 3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina) y CYP 2C9 (p. ej., fluconazol) no ha demostrado cambios significativos en los niveles de rosuvastatina en sangre¹². Aun así, como con las otras estatinas, varios medicamentos interactúan negativamente con la rosuvastatina: la ciclosporina y el gemfibrocilo aumentan sus niveles plasmáticos, y en los pacientes que usan warfarina es necesario hacer un ajuste del INR. Los antiácidos reducen la concentración de rosuvastatina en un 50% si se toman simultáneamente, pero no si la toma se hace con 2 h de diferencia¹².

La excreción fecal representa aproximadamente el 90% de la rosuvastatina oral y sus metabolitos, y el 10% de la rosuvastatina y su metabolito activo se recupera en la orina después de la administración oral. Esta modesta cantidad de eliminación urinaria del fármaco activo y su metabolito permite que la rosuvastatina se use de manera segura en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] > 30 mL/min). Cuando se administra rosuvastatina a pacientes con un ClCr < 30 mL/min, el tratamiento con rosuvastatina debe iniciarse con 5 mg por vía oral al día y no aumentarse más allá de 10 mg al día¹².

De las estatinas disponibles, la rosuvastatina tiene la vida media de eliminación más larga (aproximadamente

20 h) en comparación con las 14 h para la atorvastatina, las 12 h de la pitavastatina y las 1-2 h para fluvastatina, pravastatina y simvastatina^{5,13}. Esta vida media garantiza el efecto hipolipemiente a lo largo de todo el día y permite la administración 1 vez al día, en el momento más conveniente para el paciente^{12,14}.

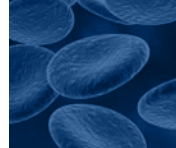
Hasta ahora, las características farmacológicas que se han descrito (**Tabla 1**) hacen presuponer que la rosuvastatina sea la estatina que más potencia hipolipemiente tenga y que, en relación con dicha potencia, sea la que menos efectos secundarios genera. Los resultados obtenidos de los diferentes ensayos clínicos correspondientes a su programa de desarrollo clínico confirman dicha afirmación. Dichos ensayos incluyeron más de 12.500 pacientes de ambos sexos, un rango amplio de edad (31% edad ≥ 65 años, 7% edad ≥ 75 años) y con diferentes características clínicas, incluyendo enfermedad renal (53%), hipertensión (52%), enfermedad cardiovascular (36%) y diabetes (17%)¹². No es nuestra intención hacer una revisión de todos estos ensayos. Baste mencionar que el estudio más grande que comparó directamente la rosuvastatina con la atorvastatina, la simvastatina y la pravastatina fue el ensayo clínico STELLAR (*Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Dose to Rosuvastatin*) en el que, después de 6 semanas de tratamiento, dosis de 10 a 40 mg de rosuvastatina redujeron los niveles de cLDL entre un 46 y un 55%, en comparación con un 37 a un 51% de atorvastatina (dosis de 10 a 80 mg), de un 28 a un 46% con simvastatina (de 10 a 80 mg) y de un 20-30% con pravastatina (de 10 a 80 mg)¹⁶. En todo el rango de dosis, la rosuvastatina redujo los valores de cLDL aproximadamente un 8% más que la atorvastatina, de un 12 a un 18% más que la simvastatina y un 26% más que la pravastatina. La dosis de 10 mg de rosuvastatina redujo más el cLDL que 10 mg de atorvastatina y hasta 40 mg de simvastatina o pravastatina; la de 20 mg fue estadísticamente superior a todas las demás excepto la dosis de 80 mg de atorvastatina.

Por otra parte, en el ensayo JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) participaron más de 17.000 voluntarios sanos con niveles de cLDL < 130 mg/dL, pero con elevación de un biomarcador de inflamación como es la proteína C reactiva (PCR), y se analizó el impacto de la rosuvastatina en prevención primaria¹⁷. Tras 1,9 años de seguimiento hubo una reducción significativa de los eventos cardiovasculares mayores y de la muerte de origen cardiovascular en el grupo de tratamiento con rosuvastatina (HR: 0,56; IC95%: 0,46-0,69; $p < 0,001$). Este ensayo, además, demostró que la rosuvastatina atenúa la respuesta inflamatoria, puesto que la PCR se redujo en un 37%¹⁸.

Tabla 1. Características farmacológicas más importantes de las estatinas comercializadas actualmente en España.

Nombre	Origen	Radical lateral	Solubilidad	Pro-fármaco	Forma administrada	Metabolización	Metabolitos activos	Aclaramiento	Unión a proteínas	Biodisponibilidad	Vida media
Rosuvastatina	Sintético	Primidina	Hidrofilica	No	Hidroxiácido activo	No CYP450 CYP2C9/8 limitada	No (metabolización mínima)	Hepático y renal	88%	20%	19-20 h
Atorvastatina	Sintético	Pirrol	Lipofílica	No	Hidroxiácido activo	CYP3A4	Sí	Hepático	> 98%	12%	15-30 h
Fluvastatina	Sintético	Indol	Lipofílica	No	Hidroxiácido activo	CYP2C9	No	Hepático	> 98%	24%	0,5-3 h
Pitavastatina	Sintético	Quinolina	Lipofílica	No	Hidroxiácido activo	No CYP450 CYP2C9/19 limitada	No (metabolización mínima)	Hepático	96%	60%	10-12 h
Pravastatina	Hongo	Naftaleno	Hidrofilica	No	Hidroxiácido activo	No CYP450	No	Hepático y renal	50%	17%	1-3 h
Simvastatina	Hongo	Naftaleno	Lipofílica	Sí	Lactona inactiva	CYP3A4	Sí	Hepático	> 95%	< 5%	2-3 h

Fuente: elaboración propia a partir de Sadowska A, et al.³ y Ward NC, et al.¹⁵.



Cuando la reducción de la colesterolemia es lo suficientemente intensa, independientemente del factor con el que se haya conseguido, se reducen los eventos cardiovasculares e incluso se consiguen reducciones en la placa de ateroma¹⁹. En el estudio ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*), tras 24 meses de tratamiento con 40 mg diarios de rosuvastatina, el cLDL bajó a 60,8 mg/dL y el cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad) aumentó en un 14,7%, lo que se asoció con una reducción significativa en todas las medidas de la placa de ateroma obtenidas mediante ecografía intravascular (IVUS)²⁰. A su vez, en el estudio SATURN (*Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin*), también con IVUS, se demostró una regresión significativa de la aterosclerosis coronaria tras 2 años de tratamiento con atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 40 mg²¹. Ambos fármacos indujeron una regresión similar en el porcentaje del volumen de ateroma y significativamente mayor con rosuvastatina en el volumen total de ateroma.

El efecto hipolipemiente de la rosuvastatina depende linealmente de la dosis y representa una potencia 3 veces mayor que la de la atorvastatina²².

Se han hecho estudios comparativos directos²³, mediante metanálisis^{24,25} y con datos de práctica clínica en vida real²⁶, que analizaron el comportamiento de las 2 estatinas de alta intensidad, atorvastatina y rosuvastatina. Los resultados evidencian que lo importante es la reducción de las cifras de cLDL, por lo que no hay diferencias significativas en la reducción de eventos, pero la rosuvastatina es superior a la atorvastatina en la eficacia para reducir las cifras de colesterol^{22,25}. Además, si se analiza el efecto directo sobre las lipoproteínas, la rosuvastatina no solamente es más potente en reducir los niveles de apolipoproteína B y aumentar los de apolipoproteína A, sino que lo hace de forma más rápida²⁷, lo que puede tener una gran trascendencia a la hora de conseguir unos resultados clínicos beneficiosos.

Para terminar, es necesario mencionar los posibles efectos secundarios que tiene la rosuvastatina. Como las demás estatinas, la rosuvastatina aumenta el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Se estima que el tratamiento estándar con estatinas a 10.000 pacientes durante 5 años provoca alrededor de 50-100 nuevos casos de diabetes tipo 2². No se conoce con exactitud cuál es la causa de ese aumento del riesgo de diabetes tipo 2, pero parece que está relacionado tanto con un aumento de la resistencia a la acción de la insulina como con la disminución de su secreción²⁸. Ambos mecanismos llevarían al aumento del riesgo de diabetes tipo 2, pero se desconocen las causas últimas de que ello suceda. El riesgo es mayor con las estatinas de alta inten-

sidad, y se debe tener en cuenta, pero en ningún caso es motivo para dejar de usar una estatina, dado que el beneficio que comporta es muy superior al riesgo que implica²⁸.

Otro efecto secundario de la rosuvastatina es la aparición de síntomas musculares. Este es un efecto secundario también común a todas las estatinas y, cuando aparece, no suele ser específico de una estatina, sino común al grupo. Como se mencionaba al principio, se ha propuesto que la mayor capacidad de captación selectiva por el hígado frente a otros tejidos implicaría un menor riesgo de afectación muscular. Esto no se ha confirmado finalmente²⁹. En cualquier caso, cuando existe una intolerancia a las estatinas, suele recomendarse intentar el control mediante el uso de dosis más espaciadas del fármaco, para lo cual, por su vida media prolongada, la rosuvastatina sería la más recomendada²⁹.

A veces se observa proteinuria leve y transitoria con el tratamiento con estatinas a dosis altas, pero esto no se asocia con insuficiencia renal¹⁵.

Con respecto a los posibles efectos perjudiciales que las estatinas podrían tener a nivel neurocognitivo y de riesgo de hemorragia cerebral, un reciente documento de la *American Heart Association* establece que no existen datos sólidos que sostengan que los niveles muy bajos de colesterol se asocien con un riesgo aumentado de deterioro cognitivo o demencia y, asimismo, tampoco habrían datos que apoyaran de forma fehaciente que las estatinas se asocien con un mayor riesgo de accidente cerebral hemorrágico en personas sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular³⁰.

Para concluir, por lo tanto, podemos afirmar que la rosuvastatina es una estatina eficaz y segura. Su mayor potencia hipolipemiente con respecto a las otras estatinas y su capacidad para la reducción de eventos cardiovasculares, la hacen un fármaco adecuado para proteger a las personas con hipercolesterolemia en el objetivo de reducción de eventos cardiovasculares.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Ferri N, Corsini A. Clinical Pharmacology of Statins: an Update. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22:26.
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. Sadowska A, Osiński P, Roztocka A, et al. Statins-From Fungi to Pharmacy. *Int J Mol Sci.* 2023;25:466.
4. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase. *Science.* 2001;292:1160-4.
5. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl.* 2003;4:9-14.

6. Murphy C, Deplazes E, Cranfield CG, Garcia A. The Role of Structure and Biophysical Properties in the Pleiotropic Effects of Statins. *Int J Mol Sci.* 2020;21:8745.
7. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, *et al.* 2013 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(25 Pt B):2889-934.
8. Holdgate GA, Ward WHJ, Davidson RG, Thornton M, March R, McTaggart F. Kinetics of inhibition of HMG-CoA reductase by a new statin, rosuvastatin. *Atheroscler Suppl.* 2001;2:88.
9. Hsiang B, Zhu Y, Wang Z, *et al.* A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem.* 1999;274:37161-8.
10. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19:117-25.
11. Patel KK, Sehgal VS, Kashfi K. Molecular targets of statins and their potential side effects: Not all the glitter is gold. *Eur J Pharmacol.* 2022;922:174906.
12. McKenney JM. Efficacy and safety of rosuvastatin in treatment of dyslipidemia. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62:1033-47.
13. Duggan ST. Pitavastatin: A Review of its Use in the Management of Hypercholesterolaemia or Mixed Dyslipidaemia. *Drugs.* 2012;72:565-84.
14. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC, editores. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
15. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. *Circ Res.* 2019;124:328-50.
16. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, *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.
17. 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.
18. Ramos PM. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2015;15:22-7.
19. Cordero A, Fernández Olmo R, Badimon L, *et al.* The efficacy of intensive lipid-lowering therapies on the reduction of LDLc and of major cardiovascular events. *J Clin Lipidol.* 2023;17:602-11.
20. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, *et al.* Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006;295:1556-65.
21. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, *et al.* Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-87.
22. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Rosuvastatin for lowering lipids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD010254.
23. Pitt B, Loscalzo J, Moryak J, Miller E, Raichlen J. Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the LUNAR Study). *Am J Cardiol.* 2012;109:1239-46.
24. Jaam M, Al-Naimi HN, Haddad MM, Abushanab D, Al-Badriyeh D. Comparative efficacy and safety among high-intensity statins. Systematic Review and Meta-Analysis. *J Comp Eff Res.* 2023;12:e220163.
25. Wei CR, Lakhdir F, Rawat A, *et al.* Comparison of the Efficacy of Atorvastatin with Rosuvastatin in Preventing Cardiovascular Events Among Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *Cureus [Internet].* 2023;15:e50421.
26. Rahhal A, Khir F, Orabi B, *et al.* A Comparative Study of High-intensity Rosuvastatin Versus Atorvastatin Therapy Post-acute Coronary Syndrome Using Real-world Data. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47:100956.
27. Sayehmiri K, Norozi S, Tavan H. The Efficacy of Atorvastatin and Rosuvastatin on the Changes of alpha and beta Apolipoproteins; A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Adv Med Biomed Res.* 2023;31:109-16.
28. Laakso M, Fernandes Silva L. Statins and risk of type 2 diabetes: mechanism and clinical implications. *Front Endocrinol.* 2023;14:1239335.
29. Zhafira R, Harsas NA, Purwowiyoto SL, Laksono S. Statin Intolerance: A Mini Review. *AJHM.* 2023;7:2023.
30. Goldstein LB, Toth PP, Dearborn-Tomazos JL, *et al.* Aggressive cLDL Lowering and the Brain: Impact on Risk for Dementia and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43:E404-42.

ESTATINAS, MORTALIDAD Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES GRAVES ENTRE LOS VETERANOS ESTADOUNIDENSES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Barayev O, Hawley CE, Wellman H, *et al.* **Statins, Mortality, and Major Adverse Cardiovascular Events Among US Veterans With Chronic Kidney Disease.** *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2346373.

Los datos sobre la utilidad de las estatinas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y muerte en adultos con enfermedad renal crónica (ERC) son limitados. En este estudio de cohorte, se ha evaluado la asociación del uso de estatinas con la mortalidad por todas las causas, y los acontecimientos adversos cardiovasculares graves (MACE) en veteranos estadounidenses mayores de 65 años con ERC en estadios 3-4.

El estudio utilizó un diseño de emulación de ensayo objetivo para el inicio de tratamiento con estatinas en veteranos con ERC moderada (estadios 3 o 4), mediante ensayos anidados con un enfoque de ponderación de propensión. Se utilizaron datos vinculados del sistema de atención médica del *Veterans Affairs*, Medicare y Medicaid.

Los veteranos eran mayores de 65 años, dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico de ERC, sin antecedentes de ECVA ni tratamiento previo con estatinas, y habían tenido al menos una visita clínica en el año anterior al inicio del ensayo. El análisis se realizó desde julio de 2021 hasta octubre de 2023. El criterio principal de valoración fue la mortalidad por todas las causas y el criterio secundario fue el tiempo hasta el primer MACE (infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, revascularización o mortalidad).

En el análisis se incluyó a 14.828 veteranos, con una edad media \pm desviación estándar en el momento del diagnóstico de ERC de $76,9 \pm 8,2$ años; 14.616 (99%) eran

hombres, 10.539 (72%) blancos y 2.568 (17%) de raza negra. El índice de riesgo para la mortalidad por todas las causas fue de 0,91 (IC95%: 0,85-0,97) al comparar los que iniciaban estatinas con los que no las iniciaban. El índice de riesgo para MACE fue de 0,96 (IC95%: 0,91-1,02). Los resultados se mantuvieron consistentes en los análisis de subgrupos preespecificados (género, edad, raza, riesgo de ECVA, fragilidad, diabetes, hiperlipidemia y estadio de la ERC).

En este ensayo diana, que emula el inicio de tratamiento con estatinas en veteranos estadounidenses mayores de 65 años con ERC en estadios 3 a 4 y sin ECVA previa, el inicio del tratamiento con estatinas se asoció significativamente con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con no iniciar las estatinas. Hubo un riesgo numéricamente menor de MACE, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Aunque estos resultados deben confirmarse en un ensayo clínico aleatorio, hasta que se completen dichos ensayos, estos datos proporcionan argumentos en contra de suspender o dejar de prescribir estatinas para la prevención primaria en pacientes mayores con ERC en estadios 3 a 4.

MENSAJES CLAVE

- El tratamiento con estatinas se asoció significativamente con un riesgo de mortalidad por todas las causas un 9% menor.
- Hubo un riesgo numéricamente menor de MACE, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.
- Estos hallazgos sugieren que en los adultos mayores con ERC en estadios 3 a 4 sin ECVA previa, el inicio del tratamiento con estatinas puede reducir el riesgo de mortalidad y los MACE.

DISMINUCIÓN AGRESIVA DEL COLESTEROL LDL Y EL CEREBRO: IMPACTO EN EL RIESGO DE DEMENCIA Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICO: UNA DECLARACIÓN CIENTÍFICA DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DEL CORAZÓN

Goldstein LB, Toth PP, Dearborn-Tomazos JL, *et al.*; on behalf of the American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. **Aggressive LDL-c Lowering and the Brain: Impact on Risk for Dementia and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43:e404-42.

En esta declaración científica se ha evaluado la evidencia actual que respalda o niega la conclusión de que la reducción agresiva del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) o la reducción de lípidos ejerce efectos tóxicos en el cerebro, lo que lleva al deterioro cognitivo, demencia o accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico. Para ello, el grupo de redacción utilizó revisiones bibliográficas, referencias de estudios clínicos y epidemiológicos publicados, directrices clínicas y de salud pública, declaraciones autorizadas y opiniones de expertos.

Si bien algunos estudios longitudinales retrospectivos, de casos y controles y prospectivos sugieren que el tratamiento con estatinas y la reducción del cLDL se asocian con deterioro cognitivo o demencia, la preponderancia de los estudios observacionales y los datos de ensayos aleatorios no respaldan esta conclusión.

Por otra parte, el riesgo de ACV hemorrágico asociado con el tratamiento con estatinas en pacientes sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular no es significativo, y alcanzar niveles muy bajos de cLDL no aumenta ese riesgo. En los pacientes con antecedentes de ACV hemorrágico, los datos que reflejan el riesgo de ACV hemorrágico con tratamiento hipolipemiente no son sólidos y requieren estudios adicionales enfocados. No hay evidencia de que los inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) o la ezetimiba aumenten el riesgo de hemorragia.

Por el contrario, está claro que un nivel más bajo de cLDL se correlaciona con un menor riesgo de ACV y de su recurrencia, principalmente relacionado con una reducción del ACV isquémico. Los datos disponibles muestran consistentemente que reducir el cLDL reduce el riesgo

de acontecimientos adversos relacionados con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) en poblaciones de alto riesgo.

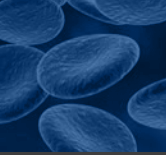
MENSAJES CLAVE

- La preponderancia de los estudios observacionales y los datos de ensayos aleatorizados no respaldan que el tratamiento con estatinas y la reducción del cLDL se asocian con deterioro cognitivo o demencia.
- Los datos disponibles muestran de forma consistente que reducir el cLDL reduce el riesgo de acontecimientos adversos relacionados con la ECVA en poblaciones de alto riesgo.
- El riesgo de ACV hemorrágico asociado con el tratamiento con estatinas en pacientes sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular es pequeño y por consiguiente no significativo.
- No hay evidencia de que los inhibidores de la PCSK9 o la ezetimiba aumenten el riesgo de hemorragia.
- La preocupación por el riesgo de ACV hemorrágico no debe disuadir al médico de tratar el cLDL según los objetivos estratificados por riesgo recomendados en las guías.

PREVALENCIA DE ATEROESCLEROSIS EN PERSONAS CON PREDIABETES Y DIABETES EN COMPARACIÓN CON PERSONAS NORMOGLUCÉMICAS: UN ESTUDIO POBLACIONAL SUECO

Östgren CJ, Julia Otten J, Festin K, *et al.* **Prevalence of atherosclerosis in individuals with prediabetes and diabetes compared to normoglycaemic individuals—a Swedish population-based study.** *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22:261.

Se sabe que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un mayor riesgo de muerte y de acontecimientos cardiovasculares, así como que las personas con diabetes o prediabetes tienen una mayor carga aterosclerótica en las arterias coronarias y carótidas. En este estudio se evaluó la prevalencia transversal de aterosclerosis en las arterias coronarias y carótidas en individuos con prediabetes y diabetes, en comparación con individuos normoglucémicos en una gran cohorte poblacional.



Se estudiaron 30.154 individuos de 50 a 64 años, asintomáticos, que se clasificaron según su estado glucémico en ayunas o según los datos autoinformados como normoglucémicos, prediabéticos y con diabetes (conocida o no detectada previamente). Mediante angiografía por tomografía computarizada coronaria se determinó la prevalencia de los segmentos de arteria coronaria afectados, la gravedad de la estenosis y la puntuación de calcio en las arterias coronarias (CAC). La presencia de placa aterosclerótica en las arterias carótidas se determinó mediante examen ecográfico.

Los hallazgos mostraron que los individuos con prediabetes ($n = 4.804$; 16,0%) o con diabetes ($n = 2.282$; 7,6%) tenían una mayor carga de placa en las arterias coronarias, más estenosis coronaria y CAC más alta que los participantes normoglucémicos (todos, $p < 0,01$). Entre los participantes masculinos con diabetes, el 35,3% tenía $CAC \geq 100$ en comparación con el 16,1% entre los participantes normoglucémicos. Para las mujeres, las cifras correspondientes fueron del 8,9 frente al 6,1%. La prevalencia de cualquier placa en las arterias carótidas fue mayor en los participantes con prediabetes o diabetes que en los participantes normoglucémicos.

Cuando la categoría de diabetes se dividió en diabetes no detectada y diabetes conocida, se encontró que la carga aterosclerótica en las arterias coronarias y en las carótidas en la categoría de diabetes no detectada estaba a medio camino entre la categoría de prediabetes y los pacientes con diabetes conocida. Este hallazgo, que puede

parecer intuitivamente esperado, nunca se había demostrado en un gran estudio poblacional hasta donde sabemos, y puede tener implicaciones para las estrategias de detección y las intervenciones de prevención personalizadas para personas con disglucemia en el futuro.

En resumen, en esta gran cohorte poblacional de personas asintomáticas en la actualidad, la carga aterosclerótica en las arterias coronaria y carótida aumentó a medida que aumentaba el grado de disglucemia.

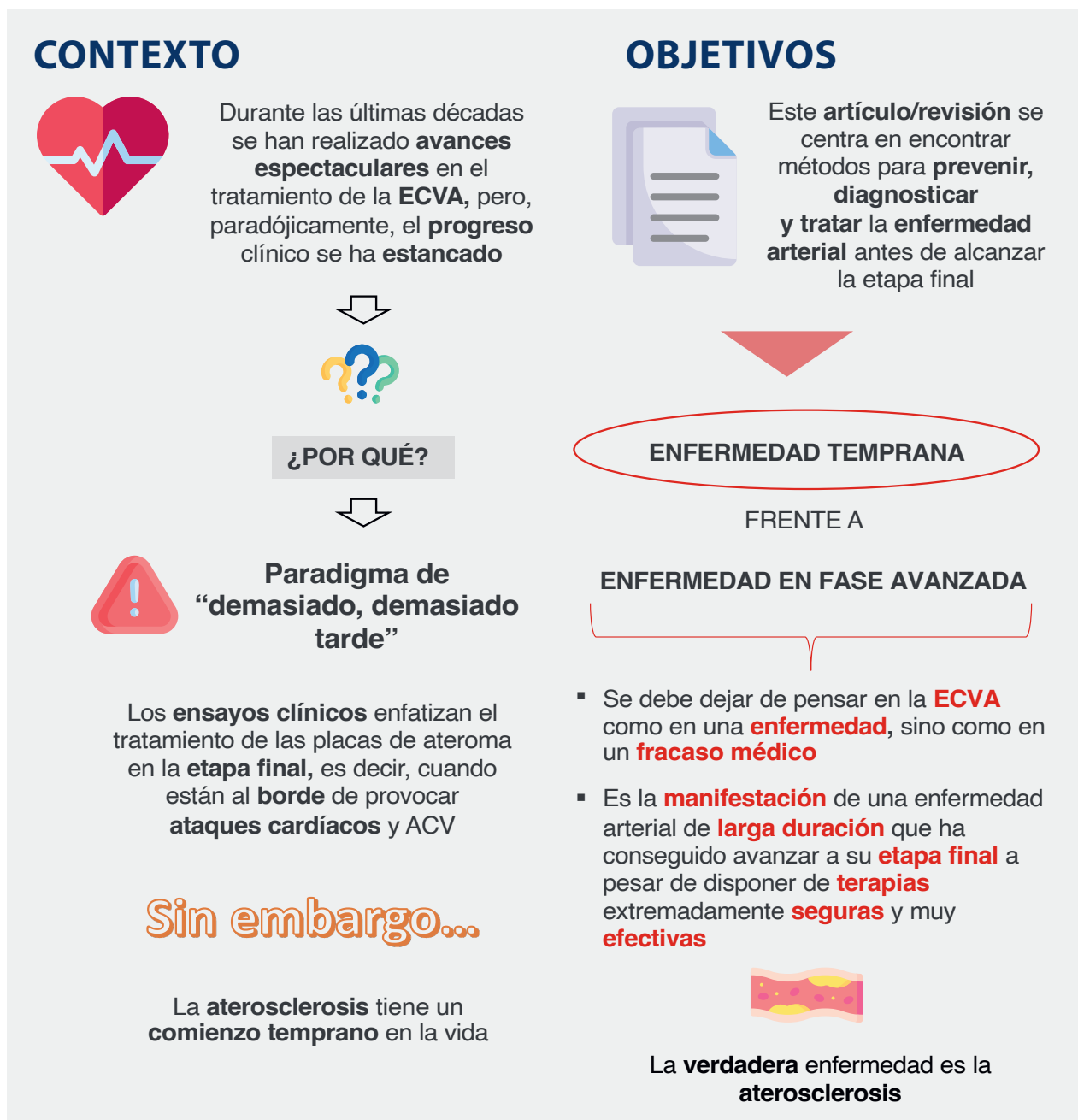
MENSAJES CLAVE

- Los resultados del presente estudio realizado en una gran cohorte poblacional muestran que la carga aterosclerótica asintomática aumenta con el incremento de la disglucemia en lechos vasculares principales, como las arterias coronarias.
- Tanto en hombres como en mujeres, la aterosclerosis subclínica en las arterias coronarias, así como la placa en cada arteria carótida, era más común en personas con diabetes y prediabetes en comparación con los participantes normoglucémicos.
- Estos datos pueden tener implicaciones futuras para las estrategias de detección y las intervenciones preventivas personalizadas para personas con disglucemia.

Erradicación de eventos ateroscleróticos mediante el enfoque en la enfermedad subclínica temprana: es el momento de abandonar el paradigma terapéutico de “demasiado, demasiado tarde”

Williams KJ

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44:48-64.



ACV: accidente cerebrovascular; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

CONTEXTO

¿Cómo se intentará **prevenir** la enfermedad arterial?
Mediante **propuestas** específicas para:

1. Establecer una nueva base de **evidencia** que pueda justificar **intervenciones intensivas** a corto plazo para tratar **placas subclínicas** que son lo suficientemente **tempranas** como para ser **curables**.
2. En caso de **determinar** que dichas placas son **tratables**, realizar un **cribado** amplio (a través de técnicas de **imagen**) para encontrarlas en individuos **jóvenes** y de **mediana edad**.

¡Hay una obstrucción en las arterias coronarias!

Motivación para pacientes y médicos

SE DISPONE DE FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES MUY POTENTES Y, POR TANTO, DE LAS HERRAMIENTAS NECESARIAS

ATORVASTATINA

Estudio GREACE cLDL^a ↓**50%** Nuevos eventos CV ↓**60%**
Seguimiento: 3 años

^aConcentración plasmática.

ROSUVASTATINA

Estudio JUPITER cLDL^a ↓**50%** Nuevos eventos CV ↓**44%** Proteína C reactiva ↓**37%**
Seguimiento: 1,9 años

^aConcentración plasmática.

iPCSK9

Estudio GLAGOV Reducción del volumen de las placas de ateroma en la etapa final ↓**1%**

Estudio PACMAN-AMI Asociado con ↓ 20% en eventos CV

Estudio FOURIER Reducción del cLDL^a de hasta **30 mg/dL** Reducción de los eventos CV^b ↓**15% RRR**
Seguimiento: 3 años

^aConcentración plasmática.

^bCurva de Kaplan-Meier a lo largo de 3 años.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular.

SIN EMBARGO, INCLUSO CON EL USO DE ESTOS FÁRMACOS, HAY UN PORCENTAJE SIGNIFICATIVO DE PACIENTES QUE PRESENTAN EVENTOS CARDIOVASCULARES...



El enfoque en la **inflamación** estéril maladaptativa en la aterosclerosis durante la **etapa final** todavía deja **tasas residuales** sustanciales de **eventos CV**

Los pacientes con **enfermedad arterial** en etapa final que **reducen** de manera muy significativa sus niveles de **ApoB** (≤ 35 mg/dL) con fármacos **iPCSK9** todavía experimentan una tasa considerable de **eventos CV**



Las **terapias potentes** y efectivas, pero cuya administración se **retrasa** hasta el desarrollo de **placas de ateroma** en la etapa final, solo ejercen **beneficios** adicionales **modestos** sobre las manifestaciones clínicas de la **enfermedad CV**

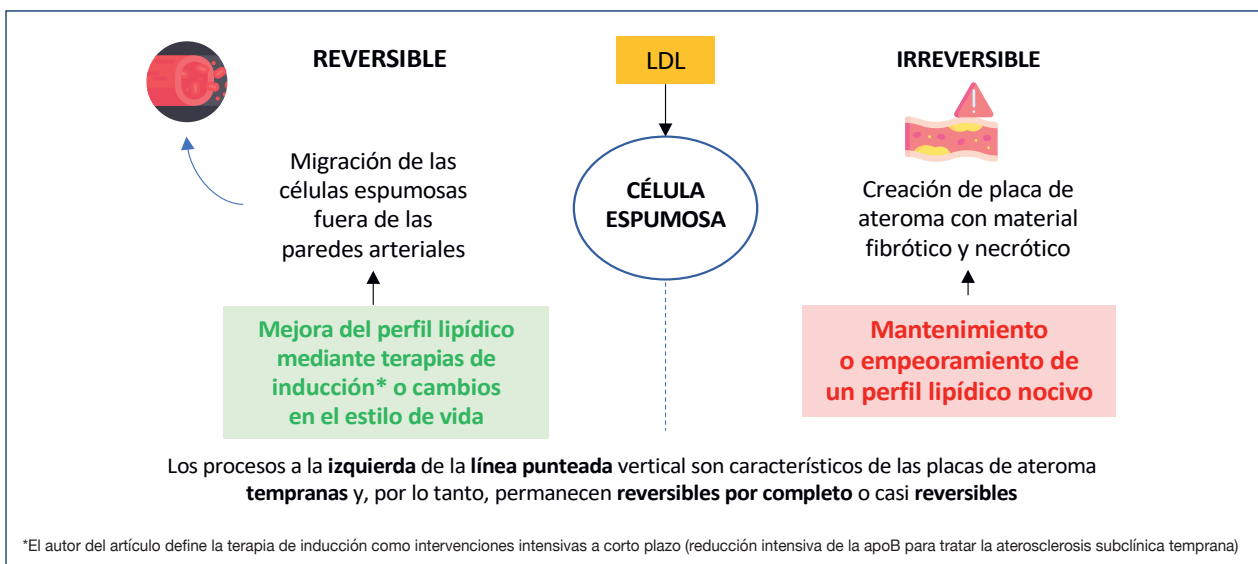
¿ES NECESARIO ESPERAR A QUE EL ÓRGANO ESTÉ DAÑADO?

¡NO!



Las **placas arteriales** tratadas de forma **temprana** pueden **sanar completamente** (en muchos casos con rapidez) una vez que mejora el **entorno lipoproteico**

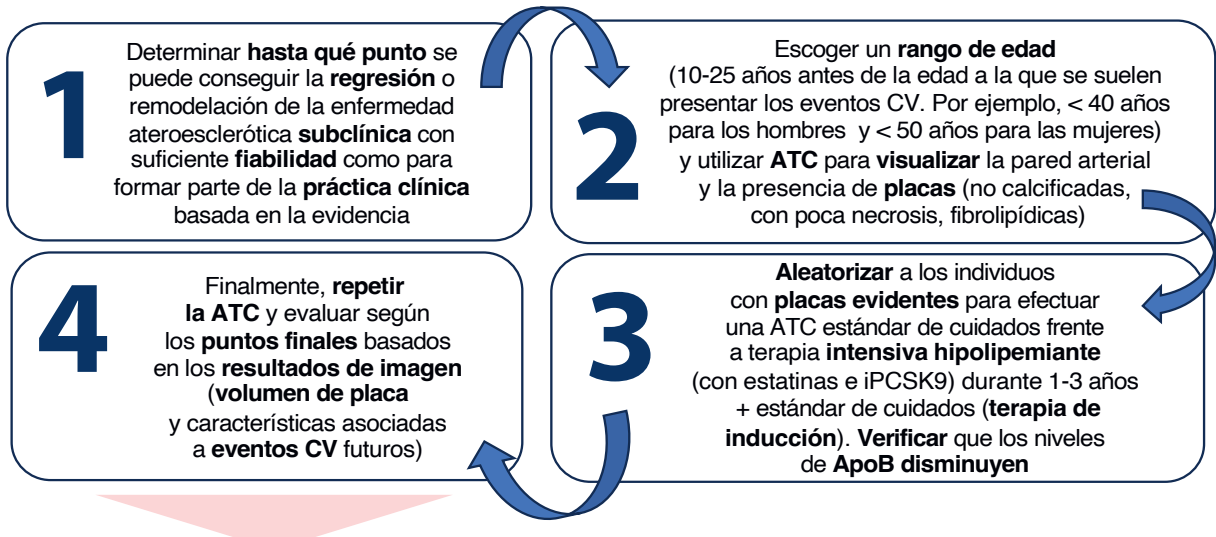
En contraste, con las mismas **intervenciones** solo se consigue una **regresión parcial** en las placas más **avanzadas**



ApoB: apolipoproteína B; CV: cardiovascular; iPCSK9: inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

ERRADICACIÓN DE LA ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA:

el autor del artículo hace la siguiente propuesta de implementación (aunque discutible para el entorno nacional)



Un **programa exitoso** seguiría a estos individuos hasta los **60 años** o incluso hasta edades más avanzadas



Siempre que en el cribado se detectaran **placas subclínicas** evidentes a través de **técnicas de imagen**, habría que intentar **tratar** a estos pacientes utilizando el **estándar de cuidado** actual junto con una **reducción intensa** de las concentraciones plasmáticas de **ApoB**

Es crucial reenforzar la **atención médica** desde el tratamiento tardío de la **aterosclerosis** hacia la **intervención temprana** para prevenir las **complicaciones cardiovasculares**, que son la principal causa de **muerte** a nivel mundial. Para cambiar el **curso** de la enfermedad, es esencial **reconocer** las placas de ateroma **subclínicas** (p. ej., mediante técnicas de imagen) y **tratarlas** con terapias intensivas **hipolipemiantes**.

TANTO EN PREVENCIÓN PRIMARIA COMO SECUNDARIA, LAS ESTATINAS DE ALTA POTENCIA REDUCEN LOS EVENTOS Y LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

Según las guías, ¿cuál debe ser el abordaje de los pacientes con alto riesgo cardiovascular?

► La causalidad del cLDL en la arteriosclerosis se ha demostrado más allá de toda duda razonable, y la reducción del cLDL se ha convertido en la piedra angular de la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). El descenso de cada 1 mmol/L de cLDL reduce el riesgo relativo de nuevos episodios cardiovasculares un 21%, a expensas de cualquier fármaco que actúe a nivel del receptor de LDL. El beneficio cardiovascular de las bajas concentraciones de cLDL es continuo, sin que exista un umbral a partir del cual desaparezca.

¿Cuáles cree que pueden ser las causas del mal control lipídico?

► Las causas del mal control de los lípidos son múltiples. La falta de adherencia a los tratamientos hipolipemiantes es una de las principales. Otras causas son la inercia terapéutica por parte de los profesionales, la infraestimación del riesgo cardio-

vascular del paciente, la no optimización de los circuitos asistenciales entre atención primaria y especia-



DRA. ROSA M. SÁNCHEZ

Especialista en Endocrinología y Nutrición en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria.

lizada, y el acceso complicado a algunos tratamientos hipolipemiantes inyectables de dispensación hospitalaria.

Según su opinión, ¿qué estrategias deberían implementarse para conseguir mejorar su control?

► Hay muchas estrategias que podrían llevarse a cabo para mejorar este problema. Una de ellas puede ser implementar alertas de laboratorio cuando hay niveles muy elevados de colesterol LDL. También se pueden crear programas de atención tras el alta posterior a un síndrome coronario agudo con consultas telemáticas hasta que los pacientes estén en objetivos de control. Entre otras estrategias, se podrían mejorar los circuitos asistenciales entre atención primaria y especializada; hacer un uso mayor de los sistemas de información específicos y de actualización automática que informen a los médicos de la morbimortalidad cardiovascular y el impacto en su medio; fomentar la creación de programas de divulgación del conocimiento entre las asociaciones de pacientes, y

más acciones de formación en general sobre la patología de los lípidos y el riesgo cardiovascular.

Las guías abogan por el “cuanto más bajo, mejor”. ¿Está de acuerdo? ¿Por qué?

➤ Esta recomendación de las guías de práctica clínica está fundamentada en una amplia evidencia científica que lo respalda. Son muchos los estudios que han confirmado la teoría lipídica de que cuanto más bajo esté el colesterol LDL, menos eventos cardiovasculares habrá, ya que el c-LDL es causa de ECVA. Esto se ha confirmado en estudios de aleatorización mendeliana, estudios observacionales y ensayos clínicos. Cuanto más temprano empieza la reducción de c-LDL y mayor es el tiempo en que se presentan menos eventos cardiovasculares, con una disminución de ECVA en los ensayos clínicos del 22% por cada reducción de 39 mg/dl de c-LDL. Hasta el momento no hay un dintel de niveles bajos de c-LDL en el que no se haya observado beneficio cardiovascular.

En pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, ¿cree que es realista perseguir objetivos tan bajos como < 70/55 mg/dl?

➤ Con tratamiento hipolipemiente oral optimizado se podría controlar un porcentaje muy alto de estos pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular, y estos objetivos, a pesar de ser muy bajos, son alcanzables con combinaciones de fármacos como estatinas de alta potencia con ezetimiba, y más recientemente con el uso de ácido bempedoico en los casos

en los que estuviera indicado. Hay un porcentaje de pacientes, se estima que entre un 15-17%, que necesitará tratamientos inyectables frente a PCSK9, pero el resto de pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular podrían conseguir estos objetivos de c-LDL con los tratamientos orales disponibles.

¿Los datos del mundo real apoyan los resultados obtenidos en los ensayos clínicos con respecto al beneficio de las estatinas de alta potencia?

➤ Sí, los datos de la vida real apoyan el beneficio de las estatinas de alta potencia. Tanto en prevención primaria como secundaria, las estatinas de alta potencia han mostrado reducción de eventos y mortalidad cardiovascular. Los estudios en prevención secundaria se han realizado con atorvastatina, pero en un estudio reciente del Registro Español de Dislipemias de la Sociedad Española de Arterioesclerosis se observó que no existían diferencias en la recurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes con ECVA establecida entre el tratamiento con rosuvastatina y atorvastatina a dosis altas.

¿Es partidaria de titular las estatinas hasta la máxima dosis tolerada o antes de alcanzarla prefiere combinar la estatina con ezetimiba?

➤ Creo que hay que individualizar y no hay una regla única para todos los pacientes. Para la elección del tratamiento habría que tener en cuenta el riesgo cardiovascular, los niveles de partida de c-LDL y el objetivo a alcanzar. En caso de que se persiga

una reducción mayor del 60%, la estrategia podría ser combinar una estatina de alta potencia con ezetimiba. En otros casos en que se necesiten reducciones menores se puede iniciar una estatina a dosis medias o altas y valorar la respuesta o, en caso de intolerancia o efectos secundarios, se pueden combinar dosis más bajas con ezetimiba para llegar al objetivo.

Enumere, de más a menos importante, los aspectos que tiene en consideración a la hora de prescribir una estatina: eficacia reductora de las cifras lipídicas, interacciones, seguridad, precio y evidencia científica.

➤ Eficacia reductora de las cifras lipídicas, seguridad, evidencia científica, interacciones y, por último, precio.

¿Qué ventajas puede ofrecer rosuvastatina frente a las otras estatinas?

➤ La rosuvastatina es una estatina hidrofílica de alta potencia con la que se pueden alcanzar reducciones muy marcadas de las concentraciones de c-LDL con menos efectos secundarios, tanto a nivel muscular como hepático. En los pacientes intolerantes a estatinas más lipofílicas es una opción terapéutica y, dado que tiene una vida media larga, se podría valorar su administración en días alternos si no se tolera a diario. Tiene un escaso metabolismo hepático y pocas interacciones farmacológicas porque no se metaboliza por el citocromo P450. Además, es la estatina de alta potencia con menor precio tanto sola como en combinación con ezetimiba.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2024 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados. Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group