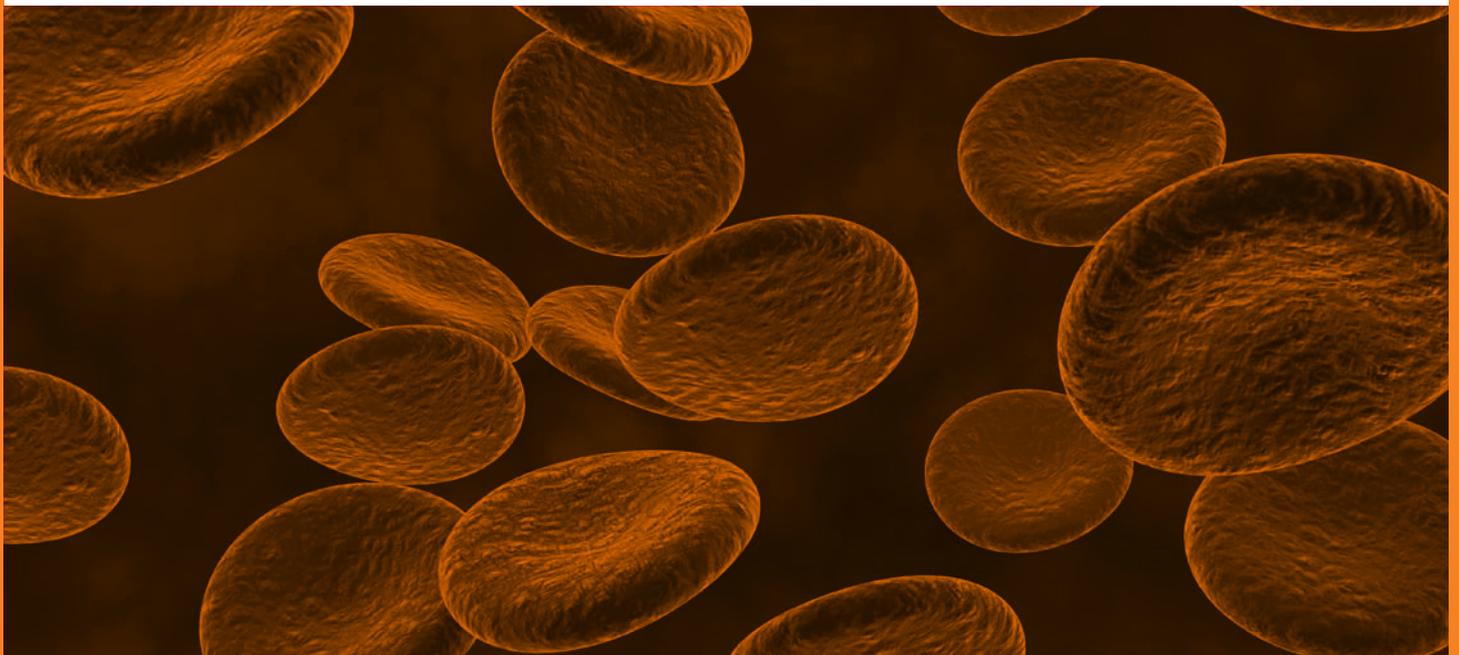


# SALUD CARDIOVASCULAR



## LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:  
**Àngels Pedragosa Vall**



# SUMARIO

## ■ ACTUALIZACIÓN, **Seguridad de las estatinas,**

por **Àngels Pedragosa Vall**

2 ■

El tratamiento con estatinas es el pilar fundamental terapéutico de la prevención cardiovascular a través del descenso del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), agente causal de la arterioesclerosis. Disponemos de evidencia amplia y sólida respecto al beneficio cardiovascular relacionado con el descenso del cLDL. Un gran número de pacientes siguen en la actualidad tratamiento con estatinas, y en muchos casos durante décadas, lo que evidencia su seguridad y efectividad a largo plazo, con acción preventiva mantenida en el tiempo.

## ■ 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 Patti G, Spinoni EG, Grisafi L, Mehran R, Mennuni M. Safety and efficacy of very low LDL-cholesterol intensive lowering: a meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy*. 2023;9:138-47.

## COORDINACIÓN

**Àngels Pedragosa Vall**

Unidad de Lípidos, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona.

## SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS

**Àngels Pedragosa Vall**

*Unidad de Lípidos, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona.*

### ■ INTRODUCCIÓN

El tratamiento con estatinas es el pilar fundamental terapéutico de la prevención cardiovascular a través del descenso del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), agente causal de la arterioesclerosis. Disponemos de evidencia amplia y sólida respecto al beneficio cardiovascular relacionado con el descenso del cLDL. Por cada 1 mmol/L (40 mg/dL) de descenso del cLDL obtenemos una reducción proporcional de mortalidad cardiovascular del 22%<sup>1</sup>. La evidencia de su beneficio cardiovascular se ha comprobado incluso en pacientes en prevención primaria<sup>2</sup>, en pacientes en tratamiento con estatinas a largo plazo<sup>3</sup> y en ancianos<sup>4</sup>.

Este efecto está claramente asociado con el descenso del cLDL > 50% que son capaces de inducir estos fármacos a altas dosis.

### ■ MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS

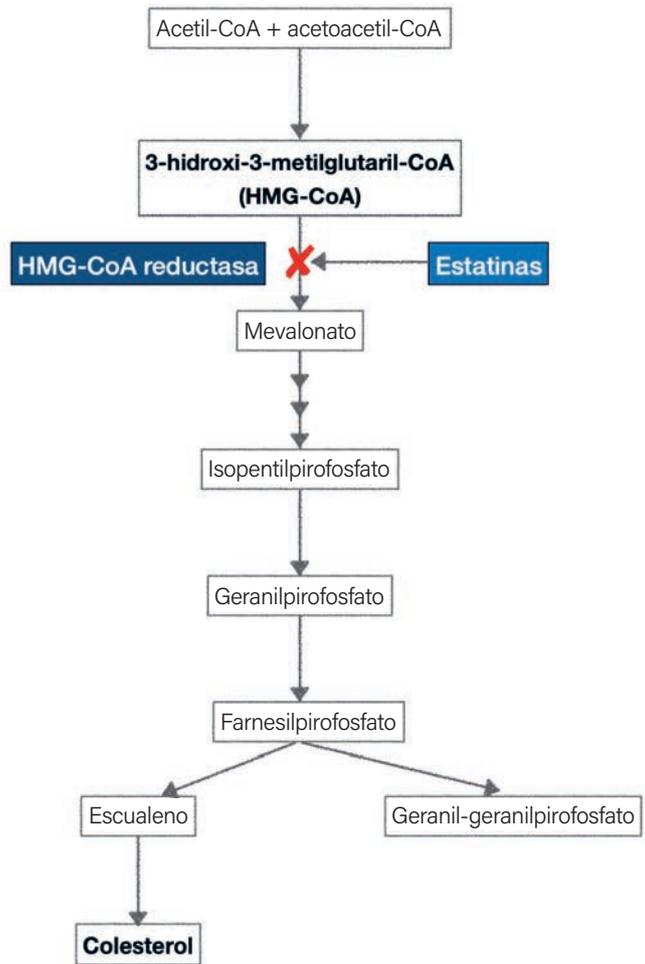
Las estatinas actúan en un paso crucial de la biosíntesis del colesterol: la llamada “vía del mevalonato” (**Figura 1**). Actúan bloqueando de forma competitiva el sitio activo de la primera enzima de la vía, la HMG-CoA reductasa. Esta inhibición impide el acceso al sustrato, bloqueando así la conversión de HMG-CoA en ácido mevalónico. Dentro del hígado, esto reduce la síntesis de colesterol hepático, lo que lleva a una mayor producción de HMG-CoA reductasa microsomal y a una mayor expresión del receptor de LDL en la superficie celular. La disminución de la concentración de colesterol intracelular induce a un aumento de la expresión de los receptores de LDL en la superficie de los

hepatocitos, lo que produce un aumento de la captación de cLDL desde la sangre y una disminución en la concentración de cLDL circulante y otras lipoproteínas que contienen apoB, entre ellas las partículas ricas en triglicéridos<sup>5</sup>. La manipulación de la vía del mevalonato puede conducir tanto a la reducción del colesterol como a otros cambios en intermediarios celulares vitales, que pueden estar en juego en la protección vascular ejercida por estos fármacos<sup>6</sup>.

### ■ METABOLISMO DE LAS ESTATINAS

Las estatinas son fármacos anfífilos. Necesitan entrar en las células, ya sea directamente a través de interacciones de membrana, en el caso de agentes lipófilos (simvastatina, fluvastatina, atorvastatina), o a través de proteínas portadoras, en el caso de agentes hidrófilos, como la pravastatina. La rosuvastatina tiene un comportamiento intermedio. La absorción intestinal es bastante variable (del 30 al 85%). La mayoría de las estatinas (con la excepción de pravastatina y parcialmente rosuvastatina) experimentan un metabolismo hepático de primer paso, siendo la biodisponibilidad sistémica del 5 al 30% de la dosis administrada. Las estatinas se metabolizan predominantemente por el sistema del citocromo P-450, con las excepciones de pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina. Las estatinas metabolizadas por CYP son, en la mayoría de los casos, sustratos del ampliamente activo CYP3A4. Esto puede conducir con frecuencia a una variabilidad del nivel sanguíneo de la propia estatina o, por el contrario, la estatina puede influir en el metabolismo de compuestos no relacionados afectados por CYP3A4, pudiendo ser en parte responsables de los principales efectos secundarios de las estatinas. En España disponemos de 7 estatinas comercializadas (**Tabla 1**).

**FIGURA 1.** Esquema del metabolismo del mevalonato, indicando el sitio de acción de las estatinas y los numerosos productos finales de la reacción de la HMG-CoA reductasa.



**Tabla 1.** Clasificación y principales características de las estatinas comercializadas

	Absorción oral (%)	Unión a proteínas (%)	Grado de lipofilia	Metabolismo CYP450	Transportador	Dosis diaria (mg)	Potencia hipolipemiente dosis máxima (%)
<b>Pravastatina</b>	35	50	Bajo	(3A4)	OATPB1 (MRP2)	10-40	30-50
<b>Lovastatina</b>	30	> 98	Medio	3A4 (2C8?)	OATP1B1	10-40	30-50
<b>Simvastatina</b>	60-80	> 95	Alto	3A4 (2C8, 2D6)	(MRP2)	10-40	30-50
<b>Fluvastatina</b>	98	> 98	Alto	2C9	OATP1B1	20-80	30-50
<b>Atorvastatina</b>	30	> 98	Alto	3A4 (2C8)	OATP1B1	10-80	50-60
<b>Rosuvastatina</b>	50	90	Bajo	2C9 (2C19)	OATP1B1	5-40	50-60
<b>Pitavastatina</b>	80	96	Bajo	(2C9)	OATP1B1 (MRP2)	1-4	30-50

## ■ EFECTOS ADICIONALES DE LAS ESTATINAS

Los efectos pleiotrópicos de las estatinas son dependientes directamente de la actividad del fármaco, o consecuencia de la inhibición de la biosíntesis y reducción plasmática del colesterol. Les confieren acciones antiinflamatorias, antioxidantes y antitrombóticas, algunas con efectos protectores sobre la arterioesclerosis<sup>7</sup>.

Se ha descrito una mejora de la función endotelial con el tratamiento con estatinas, como el observado con rosuvastatina, con una mejora en la relación de progenitores endoteliales y variaciones en la vasodilatación<sup>8</sup>. Esto puede llevar a una mayor estabilidad, reducción de la vulnerabilidad y del volumen de la placa<sup>9,10</sup>.

Los cristales de colesterol en sí son un factor importante en la inflamación arterial, al activar los inflamasomas (NLRP3)<sup>11</sup>. Todos estos efectos se suman a una reducción general de los procesos inflamatorios. En el estudio JUPITER<sup>12</sup> en pacientes previamente sanos con cLDL < 130 mg/dL y PCR ultrasensible > 2 mg/L, rosuvastatina 20mg/día redujo un 50% los niveles de cLDL, y los de PCR en un 37%, con reducciones de hasta el 54% del riesgo de infarto de miocardio y del 20% de muerte por cualquier causa.

## ■ TOXICIDAD DE LAS ESTATINAS

Millones de pacientes siguen en la actualidad tratamiento con estatinas, y en muchos casos durante décadas, evidenciando su seguridad y efectividad a largo plazo, con acción preventiva mantenida en el tiempo. A pesar de ello, existe un número no despreciable de pacientes que no tolera la terapia con estatinas.

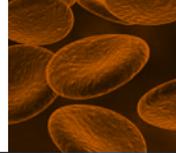
La miopatía es el efecto adverso descrito con mayor frecuencia en pacientes tratados con estatinas. Consiste en dolor y aumento de la sensibilidad muscular (mialgia) sin elevación de creatinina ni pérdida funcional importante. La frecuencia de este efecto adverso no está clara, en estudios observacionales se describe entre el 10 y el 15%<sup>13</sup>, aunque probablemente aumentado por el efecto nocebo (provocado por expectativas negativas) en distintos estudios observacionales comparado con ensayos clínicos<sup>14</sup>. La rabdomiólisis es la forma más grave de miopatía inducida por estatinas y se caracteriza por dolor muscular intenso, necrosis muscular y mioglobulinuria, que puede conducir a insuficiencia renal y muerte y se presenta con una frecuencia de 1-3 casos/100.000 pacientes/año<sup>15</sup>. Ante un paciente con intolerancia a alguna estatina en forma de miopatía, se propone un cambio de estatina por una de

menor riesgo (fluvastatina, pitavastatina, pravastatina o rosuvastatina), con preferencia a pravastatina o rosuvastatina por ser hidrófilas, lo que les confiere menores efectos adversos. También se puede recomendar un tratamiento intermitente con dosis bajas de rosuvastatina a días alternos<sup>16</sup>. La rosuvastatina, al ser una estatina de vida media larga, hidrófila y de alta potencia sería más recomendable en pacientes con miopatía por estatinas.

La hepatotoxicidad por estatinas es muy infrecuente, entre el 0,5-2% de los pacientes en tratamiento con estatinas pueden presentar elevación leve de la ALT, sobre todo con estatinas de alta potencia o a altas dosis, sin asociarse a un daño hepático real<sup>17</sup>. Aunque una elevación asintomática de las enzimas hepáticas puede ser frecuente, habitualmente se resuelve con una reducción de dosis. Incluso en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas como la enfermedad metabólica asociada al hígado graso, hepatitis crónica o cirrosis biliar primaria, no presentan mayor riesgo de hepatotoxicidad por estatinas, han demostrado ser seguras y conferir mayor eficiencia del tratamiento de la hepatitis vírica y reducir el riesgo de cirrosis y de carcinoma hepatocelular<sup>18</sup>.

Se ha observado un modesto aumento de riesgo de diabetes en pacientes en tratamiento con estatinas. El primer análisis prospectivo de los efectos de las estatinas sobre la incidencia de diabetes lo proporcionó el ensayo JUPITER, con 17.802 pacientes sin diabetes al inicio del estudio, se produjo diabetes en un 0,6% más de los participantes asignados al azar a recibir rosuvastatina (270/8.901 [3,0%]) frente a placebo (216/8.901 [2,4%]) durante una mediana de 1,9 años (un aumento relativo del 24%;  $p = 0,01$ ). Sin embargo, los niveles de glucosa en ayunas a los 24 meses no difirieron entre los grupos de rosuvastatina y placebo<sup>19</sup>.

En un análisis conjunto de datos de 5 ensayos con estatinas, el tratamiento con estatinas en dosis intensivas se asoció con un mayor riesgo de diabetes de nueva aparición, en comparación con el tratamiento con estatinas en dosis moderadas<sup>20</sup>. Se estimó un cálculo de 2 casos adicionales de diabetes por cada 1.000 pacientes/año de tratamiento con estatinas (un riesgo del 0,2% por año de tratamiento), tiempo durante el cual se evitaron 6,5 eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o revascularización coronaria) por cada 1.000 pacientes/año. No se ha aclarado si un tipo u otro de estatina confiere mayor riesgo. De todos modos, la diabetes de nueva aparición es de magnitud muy inferior al efecto beneficioso de las estatinas en prevención cardiovascular y en la disminución de la mortalidad global, y no ha de cambiar los criterios actuales para el tratamiento de la hipercolesterolemia.



Algunos estudios epidemiológicos encontraron una relación inversa entre los niveles de colesterol y el riesgo de sufrir un ictus hemorrágico, particularmente con bajas concentraciones de colesterol en personas con hipertensión. El estudio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) demostró una reducción en el accidente cerebrovascular isquémico con 80 mg diarios de atorvastatina, pero un probable aumento de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos<sup>21</sup>.

El análisis de los datos de pacientes individuales de 26 ensayos con estatinas encontró una reducción del 16% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 11-21%;  $p < 0,0001$ ) en todos los accidentes cerebrovasculares por cada reducción de 1 mmol/L de cLDL, con una reducción en los accidentes cerebrovasculares isquémicos (riesgo relativo [RR]: 0,79; IC95%: 0,74-0,85;  $p < 0,0001$ ) y un aumento no significativo en los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (RR: 1,12; IC95%: 0,93-1,35;  $p = 0,2$ )<sup>22</sup>.

Los datos disponibles en conjunto no muestran un mayor riesgo de hemorragia cerebral con el uso de estatinas en poblaciones de prevención primaria de accidentes cerebrovasculares. Es posible un mayor riesgo en poblaciones con prevención secundaria, pero el riesgo absoluto es muy pequeño y el beneficio en la reducción general de accidentes cerebrovasculares y otros eventos vasculares generalmente supera ese riesgo.

La *Food and Drug Administration* de Estados Unidos hizo pública en 2012 una advertencia respecto a casos de deterioro cognitivo observado a corto plazo con el empleo de estatinas, que se habían comunicado a su sistema de notificación de reacciones adversas a medicamentos, al tiempo que reconocía que los beneficios cardiovasculares eran superiores a estos riesgos<sup>23</sup>. Tanto el estudio PROSPER<sup>24</sup> (estudio prospectivo de pravastatina en personas mayores en riesgo) como el HPS<sup>25</sup>, no demostraron ningún efecto de pravastatina o simvastatina sobre el deterioro cognitivo o el desarrollo de demencia.

La incertidumbre tiene su origen en los resultados diversos obtenidos en estudios previos, puesto que algunos de ellos muestran un efecto neurocognitivo favorable de las estatinas mientras que otros señalan un efecto nulo. Al mismo tiempo, hay evidencias que indican que las estatinas lipófilas e hidrófilas pueden tener efectos diversos sobre la capacidad cognitiva y la demencia. Es posible que las estatinas lipófilas, que muestran una mayor capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica que las estatinas hidrófilas, tengan una mayor probabilidad de inducir estos efectos<sup>26-28</sup>. En un estudio reciente, amplio, con seguimiento de casi 5 años en adultos mayores de 65 años, el tratamiento con estatinas no se asoció a demencia de nueva aparición, ni a deterioro cognitivo leve ni a

deterioros en dominios de la capacidad cognitiva específicos<sup>29</sup>. No se dispone de suficiente evidencia para relacionar las estatinas con alteraciones del sistema nervioso central, a excepción del posible aumento de ictus hemorrágico en poblaciones muy concretas.

Todavía existe controversia sobre los efectos de las estatinas sobre la función renal. Con la excepción de las estatinas hidrófilas (pravastatina y rosuvastatina, esta última contraindicada a cualquier dosis en insuficiencia renal grave), el resto de las estatinas se metabolizan vía hepática y se eliminan mínimamente por vía renal. Se ha descrito proteinuria leve y transitoria durante el tratamiento con estatinas a dosis altas, pero no estaba asociada con insuficiencia renal<sup>30</sup>.

## CONCLUSIONES

El beneficio de las estatinas a nivel cardiovascular es indiscutible, y excede ampliamente a los posibles efectos adversos poco frecuentes, que casi siempre pueden revertirse con la interrupción o reducción de dosis, con la excepción del accidente cerebrovascular hemorrágico y la posible excepción de la diabetes recién diagnosticada. Por el contrario, el daño de una enfermedad vascular establecida en forma de infarto agudo de miocardio, ictus y enfermedad arterial periférica es irreversible y permanente. Una estatina de vida media larga, hidrófila y de alta potencia presenta un perfil de seguridad y eficacia superior. Por lo tanto, en la población de pacientes a los que las guías actuales recomiendan las estatinas, el beneficio de reducir el riesgo cardiovascular con el tratamiento con estatinas supera con creces cualquier preocupación de seguridad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al*. 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.
2. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, *et al*; Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-90.
3. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016;133:1073-80.
4. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407-15.

5. Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL. Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80:4124-8.
6. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*. 2014;88:3-11.
7. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*. 2001;5:378-87.
8. Pirro M, Schillaci G, Romagnolo PF, *et al*. Influence of short-term rosuvastatin therapy on endothelial progenitor cells and endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2009;14:14-21.
9. Thondapu V, Kurihara O, Yonetsu T, *et al*. Comparison of Rosuvastatin Versus Atorvastatin for Coronary Plaque Stabilization. *Am J Cardiol*. 2019;123:1565-71.
10. 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.
11. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, *et al*. Nlrp3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464:1357-61.
12. 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.
13. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403-14.
14. Howard JP, Wood FA, Finegold JA, *et al*. Side Effect Patterns in a Crossover Trial of Statin, Placebo, and No Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1210-22.
15. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97:52C-60C.
16. Keating AJ, Campbell KB, Guyton JR. Intermittent nondaily dosing strategies in patients with previous statin-induced myopathy. *Ann Pharmacother*. 2013;47:398-404.
17. Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int*. 2017;37:173-8.
18. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, *et al*. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol*. 2016;32:S35-65.
19. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012;380:565-71.
20. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, *et al*. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.
21. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, *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.
22. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al*; 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.
23. U.S. Food and Drug Administration. FDA consumer health information: FDA expands advice on statin risks. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs>
24. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, *et al*; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
25. Heart Protection Study Collaborative Group. 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.
26. Schultz BG, Patten DK, Berlau DJ. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener*. 2018;7:5.
27. Sinyavskaya L, Gauthier S, Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S, Brassard P. Comparative effect of statins on the risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2018;90:e179-87.
28. Kelley BJ, Glasser S. Cognitive effects of statin medications. *CNS Drugs*. 2014;28:411-9.
29. Zhou Z, Ryan J, Ernst ME, *et al*; ASPREE Investigator Group. Effect of Statin Therapy on Cognitive Decline and Incident Dementia in Older Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:3145-56.
30. Su X, Zhang L, Lv J, *et al*. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:881-92.

## EVALUACIÓN DE RIESGOS Y BENEFICIOS DE ROSUVASTATINA DE 10 A 40 mg

Brewer HB Jr. **Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams.** *Am J Cardiol.* 2003;92(4B):23K-9K.

Rosuvastatina es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatina) que reduce notablemente los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), aumenta los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y mejora otros parámetros del perfil lipídico aterogénico. El programa de desarrollo clínico mundial de rosuvastatina, que incluye a 20.000 pacientes con una amplia gama de dislipidemias, es el programa más grande jamás realizado para evaluar la eficacia y seguridad de una nueva estatina. El objetivo de este artículo es examinar el perfil beneficio-riesgo de rosuvastatina en dosis de 10 a 40 mg, mediante los datos de eficacia, farmacología y seguridad de ese extenso programa clínico.

En ensayos comparativos con pacientes dislipidémicos, los efectos positivos de rosuvastatina sobre el cLDL han ido acompañados de cambios beneficiosos en los niveles de cHDL, triglicéridos, colesterol total, colesterol no HDL, apolipoproteína B y proporciones de lipoproteínas aterogénicas y no aterogénicas. Además, rosuvastatina es más eficaz que atorvastatina, simvastatina o pravastatina para facilitar que los pacientes alcancen los objetivos de cLDL del *National Cholesterol Education Program* (NCEP), del *Adult Treatment Panel* (ATP) III y de las *Joint European Societies*. Los análisis de subgrupos de datos agrupados de eficacia de rosuvastatina 10 a 40 mg han mostrado una eficacia consistente en subpoblaciones de pacientes definidas por edad (mayores de 65 años), sexo (mujer), estado posmenopáusico, hipertensión (presión arterial mayor de 140/90 mmHg o toma de medicación antihipertensiva al inicio del estudio), enfermedad aterosclerótica, diabetes y obesidad (índice de masa corporal > 30). Además, rosuvastatina exhibe un perfil farmacológico deseable.

En cuanto a la seguridad, el perfil de seguridad de rosuvastatina se ha revisado en 12.569 pacientes, lo que representa 14.231 pacientes-año de tratamiento con dosis de hasta 80 mg. En ensayos controlados, rosuvastatina de 10 a 40 mg demostró un perfil de acontecimientos adversos similar al de atorvastatina de 10 a 80 mg, simvastatina de 10 a 80 mg y pravastatina de 10 a 40 mg.

La miopatía (definida como síntomas musculares junto con niveles séricos de creatincinasa > 10 veces el límite superior normal) atribuida a la rosuvastatina ocurrió en menos del 0,03% de los pacientes que recibieron de 10 a 40 mg de rosuvastatina. No se produjeron casos de rabdomiólisis en pacientes que recibieron rosuvastatina de 10 a 40 mg. Se produjeron elevaciones clínicamente significativas de la alanina aminotransferasa en el 0,2% de los pacientes que recibieron rosuvastatina y en los que recibieron atorvastatina, simvastatina y pravastatina.

Esta evaluación sugiere, en la mayoría de las estatinas examinadas, la aparición de niveles clínicamente relevantes de creatincinasa o alanina aminotransferasa, que aumentan con la reducción creciente del cLDL a medida que se aumenta la dosis de estatina. Sin embargo, estas elevaciones de creatincinasa o alanina aminotransferasa, junto con las reducciones crecientes del cLDL, se mantuvieron bajas en los pacientes que recibieron rosuvastatina de 10 a 40 mg, con cambios mínimos a medida que aumentaron la dosis.

En resumen, en comparación con otras estatinas ampliamente utilizadas, el perfil beneficio-riesgo de rosuvastatina en dosis de 10 a 40 mg parece ser muy favorable, y es comparable al observado con las estatinas estudiadas en este programa de desarrollo clínico.

### MENSAJES CLAVE

- En pacientes dislipidémicos, rosuvastatina produjo reducciones marcadamente mayores en el cLDL y mejoras equivalentes o mayores en otros parámetros del perfil lipídico aterogénico, en comparación con otras estatinas ampliamente utilizadas.
- El perfil beneficio-riesgo de rosuvastatina en dosis de 10 a 40 mg parece ser muy favorable y es comparable al observado con las estatinas estudiadas en este programa de desarrollo clínico.
- Los numerosos datos sobre los efectos modificadores de las lipoproteínas, el logro de objetivos, las características farmacológicas y la seguridad y tolerabilidad de las dosis de 10 a 40 mg de rosuvastatina indican que esta nueva estatina será un agente terapéutico útil para el tratamiento de pacientes en riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

## SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS DE ALTA INTENSIDAD EN LA POBLACIÓN DE VETERANOS: ATORVASTATINA DE 40 A 80 mg EN COMPARACIÓN CON ROSUVASTATINA DE 20 A 40 mg

Stein B, Ward T, Hale G, Lyver E. **Safety of High-Intensity Statins in the Veteran Population: Atorvastatin 40 to 80 mg Compared With Rosuvastatin 20 to 40 mg.** *Ann Pharmacother.* 2020;54:405-13.

El tratamiento con estatinas de alta intensidad está recomendado en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica (ASCVD) o con alto riesgo de ASCVD. Una gran cantidad de ensayos comparativos aleatorios respaldan la eficacia del tratamiento con estatinas de alta intensidad para reducir los acontecimientos cardiovasculares adversos mayores en el contexto de la ASCVD.

A pesar de los hallazgos significativos sobre su eficacia, persiste la preocupación sobre el perfil de seguridad comparativo de las estatinas de alta intensidad en la población general y en veteranos. Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) más comunes ligados con estos agentes son los síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS). Otras reacciones adversas que hay que considerar incluyen niveles elevados de transaminasas hepáticas (pruebas de función hepática [LFT]) y niveles elevados de creatinina.

Con el objetivo de determinar si la atorvastatina de alta intensidad en comparación con rosuvastatina se asocia con una mayor incidencia de RAM en la población de veteranos, se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en el *James A. Haley Veterans' Hospital*. Se compararon pacientes que recibieron rosuvastatina (de 20 a 40 mg) desde enero de 2009 a noviembre de 2011 y atorvastatina (de 40 a 80 mg) de mayo de 2012 a junio de 2016. Se identificó a un total de 10.017 pacientes que estaban en tratamiento con estatinas de alta intensidad en el período preespecificado: 5.852 tratados con atorvastatina y 4.165 con rosuvastatina. Se excluyó a los pacientes que no cumplían el tratamiento con estatinas o que habían tenido una reacción adversa a atorvastatina documentada previamente.

Se encontró una diferencia en las tasas generales de reacciones adversas entre los grupos de atorvastatina y rosuvastatina (el 4,59 frente al 2,91%; OR: 1,61; IC95%: 1,29-2,00;  $p < 0,05$ ). Se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las LFT anormales (el 3,99 frente al 1,39%; OR: 2,95; IC95%: 2,21-3,94;  $p < 0,05$ ) y en los SAMS (el 1,14 frente al 0,5%; OR: 2,29; IC95%: 1,39-3,74;  $p < 0,05$ ). Los pacientes que recibieron rosuvastatina estuvieron en tratamiento 2,5 veces más tiempo antes de desarrollar una RAM.

### MENSAJES CLAVE

- Este estudio observacional sugiere que, en la población de veteranos, la atorvastatina de alta intensidad está relacionada con una mayor incidencia de reacciones adversas generales en comparación con rosuvastatina de alta intensidad (el 4,59 frente al 2,91%, respectivamente).
- Esto se demostró de forma específica por las elevaciones de las transaminasas hepáticas (test de función hepática) y de síntomas musculares asociados con la toma de estatinas.

## ROSUVASTATINA MÁS TICAGRELOR DISMINUYE EL RIESGO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS IMPORTANTES Y ELEVA LA FUNCIÓN CARDÍACA EN COMPARACIÓN CON TICAGRELOR SOLO EN PACIENTES SOMETIDOS A INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA: UN METANÁLISIS

Sun J, Jin X, Zhang L, Shen H, Yu H. **Rosuvastatin plus ticagrelor decreases the risk of major adverse cardiovascular events and elevates cardiac function compared with ticagrelor alone in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis.** *Exp Ther Med.* 2023;26:525.

A pesar de que se ha demostrado que la intervención coronaria percutánea (ICP) disminuye notablemente la tasa de mortalidad de los pacientes con síndrome coronario agudo, la incidencia de acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y la función cardíaca desregulada después del procedimiento de ICP son un desafío grave que afecta al pronóstico del paciente. Por tanto, es crucial explorar las posibles estrategias para reducir la incidencia de estos acontecimientos después de la ICP.

Aunque estudios previos han informado que, en pacientes sometidos a ICP, rosuvastatina más ticagrelor es superior a la monoterapia con ticagrelor, no existe consenso sobre el beneficio de combinar rosuvastatina y ticagrelor. El presente metanálisis ha comparado exhaustivamente la eficacia entre rosuvastatina más ticagrelor y ticagrelor en monoterapia en pacientes sometidos a ICP, lo que puede proporcionar una evidencia más sólida para facilitar la aplicación de rosuvastatina más ticagrelor en estos pacientes en el futuro.

Se buscaron estudios publicados que compararan la eficacia entre rosuvastatina más ticagrelor y ticagrelor solo en pacientes sometidos a ICP en las bases de datos CNKI (*China National Knowledge Infrastructure*), Wanfang, CQVIP, EMBASE, Cochrane y PubMed hasta enero de 2023.

El presente metanálisis incluyó 3 estudios de cohortes y 4 ensayos comparativos aleatorios con 426 pacientes que recibieron rosuvastatina más ticagrelor y 424 pacientes que recibieron ticagrelor en monoterapia. Se realizaron análisis de subgrupos según la duración del seguimiento y la dosis de rosuvastatina.

Entre los estudios con una duración de seguimiento inferior a 6 meses, el análisis combinado demostró que rosuvastatina más ticagrelor disminuyó significativamente la aparición de MACE en comparación con la monoterapia con ticagrelor (RR: 0,29; IC95%: 0,18-0,47;  $p < 0,001$ ). En estudios con una duración de seguimiento de 6 meses o más, el análisis conjunto reveló que rosuvastatina más ticagrelor disminuyó significativamente la aparición de MACE en comparación con ticagrelor en monoterapia (RR: 0,36; IC95%: 0,18-0,70;  $p = 0,003$ ).

En el estudio con una dosis de rosuvastatina de 10 mg, rosuvastatina más ticagrelor disminuyó significativamente la aparición de MACE en comparación con ticagrelor en monoterapia (RR: 0,27; IC95%: 0,15-0,50;  $p = 0,003$ ). En cuanto a los estudios con dosis de rosuvastatina de 20 mg, rosuvastatina más ticagrelor disminuyó significativamente la aparición de MACE en comparación con la monoterapia con ticagrelor (RR: 0,33; IC95%: 0,16-0,69;  $p = 0,003$ ).

En cuanto a la función cardíaca, un total de 3 estudios compararon el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI) después de rosuvastatina más ticagrelor frente a ticagrelor solo. El análisis combinado demostró

que rosuvastatina más ticagrelor disminuyó el DTSVI en comparación con la monoterapia con ticagrelor (diferencia media [DM]: -0,71; IC95%: -1,36 a 0,07;  $p = 0,030$ ). Cuatro estudios informaron el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) y el análisis combinado demostró que, en comparación con la monoterapia con ticagrelor, rosuvastatina más ticagrelor disminuyó el DTDVI (DM: -1,17; IC95%: -1,91 a 0,43;  $p = 0,002$ ). Por otra parte, el análisis conjunto demostró que rosuvastatina más ticagrelor aumentó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en comparación con la monoterapia con ticagrelor (DM: 0,99; IC95%: 0,74-1,25;  $p < 0,001$ ). Además, el análisis conjunto demostró que rosuvastatina más ticagrelor disminuyó la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral en comparación con la monoterapia con ticagrelor (DM: -2,97; IC95%: -4,55 a 1,38;  $p < 0,001$ ).

En conclusión, este metanálisis demostró que rosuvastatina más ticagrelor disminuye el riesgo de MACE y aumenta la función cardíaca en comparación con la monoterapia con ticagrelor en pacientes sometidos a ICP.

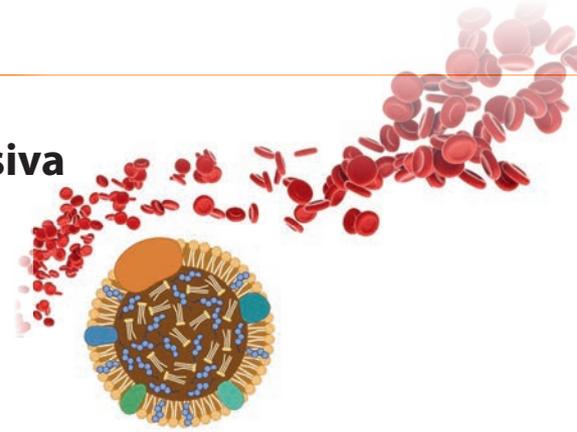
### MENSAJES CLAVE

- En pacientes que habían sido sometidos a ICP, el tratamiento con rosuvastatina más ticagrelor disminuyó la aparición de MACE y elevó la función cardíaca en comparación con ticagrelor en monoterapia.
- Rosuvastatina más ticagrelor puede ser una opción de tratamiento superior para estos pacientes, mientras que su aplicación en otras poblaciones de pacientes requiere una mayor exploración.

## Seguridad y eficacia de la reducción intensiva del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL): un metanálisis y metarregresión de ensayos aleatorizados

Patti G, Spinoni EG, Grisafi L, Mehran R, Mennuni M.

*Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023;9:138-47.



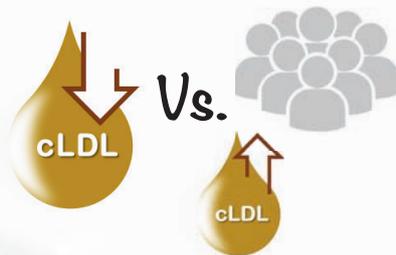
Metanálisis y metarregresión actualizada de ensayos aleatorizados sobre tratamientos hipolipemiantes destinados a alcanzar niveles muy bajos de **colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad** (cLDL) con el fin de evaluar una posible asociación con los acontecimientos adversos y el posible beneficio clínico

### MÉTODOS

Revisión bibliográfica realizada en MEDLINE/Pubmed, EMBASE, *clinicaltrials.gov* y Cochrane hasta el 1/12/2021



### CRITERIOS DE SELECCIÓN



- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que mostraban resultados clínicos acerca de los tratamientos hipolipemiantes intensivos que producían niveles muy bajos de cLDL (< 40 mg/dl)<sup>1</sup> frente a grupos control (niveles más altos de cLDL)
- Seguimiento: ≥ 3 meses

### CRITERIO DE VALORACIÓN PRIMARIO



**SEGURIDAD:** Se revisaron los datos de seguridad obtenidos en el grupo de niveles **muy bajos de cLDL**.



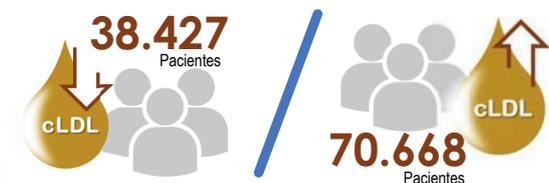
**EFICACIA:** Incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores establecidos por cada estudio en el grupo de niveles **muy bajos de cLDL**.



1. Valor más bajo recomendado por las Guías ESC para pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

## RESULTADOS

En el metanálisis se incluyeron un total de 10 ECA:

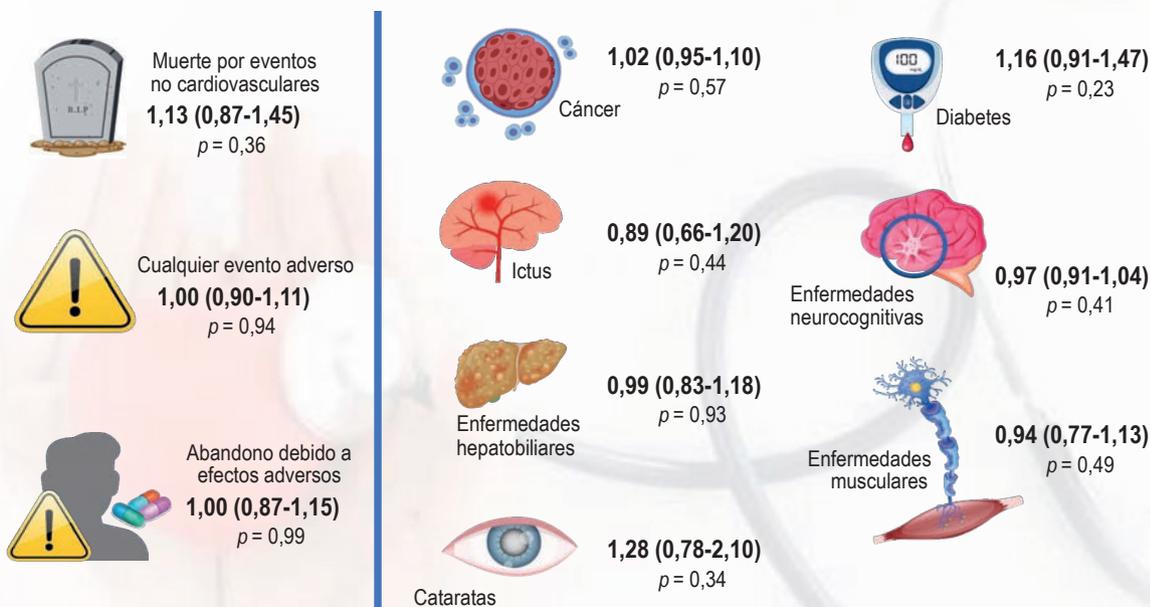


Media de seguimiento de 28,8 meses

Tratamiento hipolipemiante intensivo	Nº estudios
• Altas dosis de estatinas	2
• Simvastatina + ezetimiba	1
• Inhibidor de PCSK-9 <sup>2</sup>	6
• Inhibidor de CETP <sup>3</sup>	1

### SEGURIDAD

La incidencia de todos los resultados de seguridad fue **similar** en ambos grupos [OR (IC 95%)]:



### EFICACIA

La tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores fue **significativamente menor** en el grupo de niveles muy bajos de cLDL [OR (IC 95%)]:

Eventos adversos cardiovasculares mayores  
**0,82 (0,72-0,94)**  
 $p = 0,005$

<sup>2</sup> Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.  
<sup>3</sup> Proteína transportadora de ésteres de colesterol.

## CONCLUSIONES

El metanálisis muestra que los niveles muy bajos de cLDL obtenidos por tratamientos hipolipemiantes intensivos **no se asocian** con eventos adversos y **mantienen** una reducción persistente de los eventos cardiovasculares.



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](http://www.springerhealthcare.com)

[www.springernature.com](http://www.springernature.com)

Part of the Springer Nature group