



Artículo de revisión

Aspectos terapéuticos de las estatinas y su participación multiorgánica

Octavio Fernández-Aguilar,* Ana Cristina García-Ulloa,* Alfredo Torres-Viloria,* Rogelio Zacarías-Castillo*

* División de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

Correspondencia:
Dr. Octavio Fernández Aguilar
División de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González
Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, 14000. México DF.
Tel. 40003000 Ext. 3232; Fax: 40003056
E-mail: tavoferag@hotmail.com

Resumen

Las estatinas son el tratamiento de la hipercolesterolemia. Múltiples estudios con estatinas a diferentes dosis han mostrado reducción del c-LDL, en eventos cardiovasculares y mortalidad. La enfermedad vascular cerebral se ha relacionado con la aterosclerosis. Múltiples estudios han mostrado que el uso de estatinas disminuye 19-32% en el riesgo relativo para EVC, y hasta un 60% cuando se inicia el tratamiento durante el síndrome coronario agudo. Las estatinas también inhiben la síntesis de isoprenoides, los cuales afectan la actividad osteoclástica. Esto aumenta la expresión de múltiples proteínas necesarias en la diferenciación osteoblástica, promueven la mineralización ósea y estimulan la lubricación de dichos tejidos. En riñón han mostrado un efecto antiaterosclerótico. También se ha visto su utilidad en el tratamiento de cáncer de próstata, colon, recto, pulmón y mama, donde los niveles de hormonas derivadas del colesterol juegan un papel importante. Otro efecto de las estatinas es como antirretroviral, impidiendo la replicación del virus del VIH en la célula y bloquear el internamiento celular por zonas de gran contenido de colesterol. Es por esta razón que las acciones pleiotrópicas de las estatinas deben también considerarse para un posible uso terapéutico y prevención de múltiples patologías.

Palabras clave: Estatinas, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, hipercolesterolemia, efecto pleiotrópico.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(3): 120-127

Abstract

Statins are the treatment of hypercholesterolaemia. Multiple studies with statins at different doses have shown reduction in c-LDL, cardiovascular events and mortality. The cerebrovascular disease has been related with atherosclerosis. Multiple studies have shown that the use of statins diminishes 19-32% of the relative risk for CVD and even 60% when the treatment is initiated during an acute coronary syndrome. Statins also inhibit the synthesis of isoprenoids, which affect the osteoclastic activity. This increases the expression of multiple proteins necessary in the osteoblastic differentiation, bone mineralization and fostering lubrication of such tissues. In kidney, statins have an antisclerotic effect. Their utility has been proven in prostatic, colon, rectum lung and breast cancer, where the levels of hormones derived from cholesterol have an important role. Another effect of statins is in antiretroviral therapy, avoiding the HIV virus replication in the cells and blocking its cellular internalization on high cholesterol zones. For this reason, the pleiotropic effects of statins should also be considered for their prevention and therapeutic use in multiple pathologies.

Key words: Statins, 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductase, hypercholesterolemia, pleiotropic effect.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2008; 16(3): 120-127

INTRODUCCIÓN

En 1971, el Dr. Akira Endo (Sankyo Co, Tokio) supuso que los medios donde crecían los hongos también podrían contener algún inhibidor natural de la síntesis del colesterol, ya que algunos microorganismos podrían producir tales compuestos como una "arma" en la lucha contra otros microorganismos que requirieran esteroides u otros isoprenoides para su crecimiento.

El Dr. Endo junto con el Dr. Masao Kuroda iniciaron pruebas con cultivos de hongos en busca de su capacidad de inhibir la síntesis del colesterol a partir de un acetato marcado, y 2 años después el cultivo de *Penicillium citrinum* contenía un inhibidor de la síntesis de colesterol muy importante, el cual aislaron y se designó como ML-236B. Posteriormente demostraron que dicha sustancia inhibía la incorporación de acetato, pero no de mevalonato. Así señalaron que el ML-236B contenía un dominio homólogo a la hidroximetilglutarato. Posteriormente cambió el nombre de ML-236B a compactita.

Les tomó 2 años para poder realizar estudios en perros, conejos, gallinas y monos, donde se demostró la disminución de los niveles de LDL y de colesterol total. El Dr. Endo fue invitado por Michael S. Brown y Joseph L. Goldstein a la University of Texas Southwestern Medical School para realizar más estudios y comparar con los resultados de investigaciones realizadas en Estados Unidos. En dichos estudios realizados en fibroblastos humanos y en hepatocitos se encontró importante disminución de los niveles de colesterol total, sin embargo también se observó aumento en el tamaño y cantidad de retículo endoplásmico, lo que llevó a pensar erróneamente que esta sustancia era carcinogénica.

Posteriormente, en la Universidad de Washington, el Dr. Alfred W. Alberts inició su búsqueda en 1978 en relación a esta nueva sustancia con el fin de obtener su propia estatina. Alberts descubrió así a la "lovastatina", la cual difería de la compactita sólo en un grupo metilo pero teniendo propiedades biológicas muy similares. Después, en 1979 el Dr. Endo cambió de cultivo de hongos, trabajando ahora con *Monascus ruber*, y la estatina obtenida fue nombrada como monacolin K. Esta estatina tenía propiedades muy similares a la compactita y

sólo se diferenciaban en la adición de un carbono. Al mismo tiempo, en la Universidad de Washington trabajaron con *Aspergillus terreus*, aislando mevianolin (posteriormente nombrado lovastatina), encontrando posteriormente que la estructura de monacolin y lovastatina eran exactamente idénticas. De esta manera, lovastatina y mevastatina fueron las primeras estatinas aisladas. Se obtuvieron de los hongos *Aspergillus terreus* y *Penicillium citrinum* respectivamente, a finales de los 70.¹

MECANISMO DE ACCIÓN

La enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG CoA) es encargada de catalizar el paso limitante en la biosíntesis del colesterol; es aquí donde precisamente actúan las estatinas para la inhibición de esta enzima (Figura 1). La mayoría de estos fármacos reducen los niveles de colesterol, sin embargo no han demostrado disminución en la mortalidad relacionada a cardiopatías en pacientes con y sin enfermedad coronaria.²

Actualmente se recomienda el tratamiento con estatinas a pacientes con alto riesgo cardiovascular, incluyendo a aquellos pacientes con niveles lipídicos subóptimos. Esto ha llevado a un amplio uso de las estatinas y el uso de regímenes más intensos. Actualmente existen 6 tipos

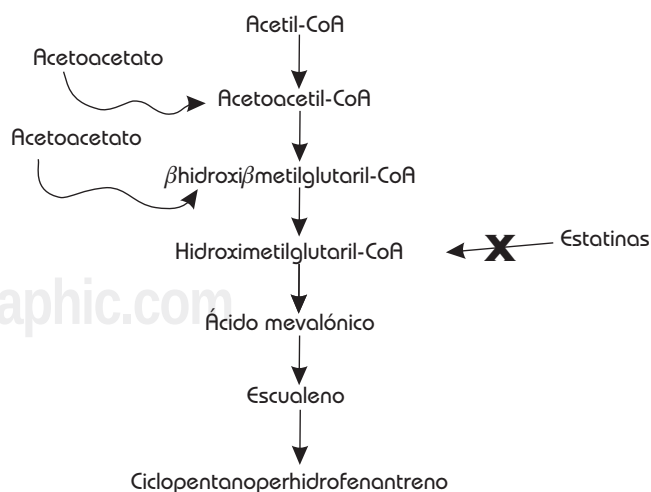


Figura 1. Biosíntesis del colesterol y mecanismo de acción de las estatinas.

Cuadro I. Eficacia de las estatinas.

	Dosis	% disminución de LDL
Rosuvastatina	05-40 mg	45%
Pitavastatina	2-4 mg	42%
Simvastatina	10-80 mg	41%
Atorvastatina	10-80 mg	38%
Pravastatina	20-80 mg	34%
Lovastatina	20-80 mg	30%
Fluvastatina	40-80 mg	23%

de estatinas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina (*Cuadro I*). Se han desarrollado muchas otras estatinas, las cuales han sido retiradas del mercado por el alto riesgo de rabdomiólisis.³

PARTICIPACIÓN MULTIORGÁNICA

A pesar de tener bajos niveles de colesterol total, el grupo de población mayor a 50 años de edad se encuentra en alto riesgo de muerte relacionada a cáncer, problemas respiratorios, evento vascular cerebral hemorrágico y otras causas no médicas. Los resultados de varios estudios aleatorizados con tratamiento con estatinas confirman que la reducción y mantenimiento de niveles adecuados de colesterol LDL al menos por 5 años es seguro y beneficioso para la salud. En dichos estudios se muestra que las muertes relacionadas a causas no vasculares (cáncer, hepáticas, respiratorias) eran similares en pacientes que recibían o no tratamiento con estatinas.³

SISTEMA CARDIOVASCULAR

El promedio de LDL en la población general, según algunos estudios norteamericanos, es de 140 mg/dL. La definición del ATP III (*Adult Treatment Panel III*) considera LDL óptimo < 100 mg/dL; subóptimo hasta 129 mg/dL; alto bajo 160 mg/dL; alto > 160 mg/dL; y muy alto > 190 mg/dL.

El *cuadro I* es un resumen de estudios realizados en gran número de pacientes en prevención primaria. En el AFCaps, por ejemplo, los criterios de inclusión fueron: más de 45 años o mujeres postmenopáusicas mayores de 55, ausencia de eventos miocárdicos, colesterol total y LDL promedio normales y HDL bajo, es decir, con cierto nivel de riesgo.

En el estudio CARE, los pacientes presentaban un riesgo mayor (prevención secundaria). En el HPS, los pacientes tenían colesterol total de 135 o más; no era alto, pero tenían evidencia de ateromatosis, diabetes e hipertensión. En el ASCOT eran pacientes con hipertensión y otros tres factores de riesgo, con colesterol total hasta 250; por lo tanto, algunos pacientes tenían colesterol bajo y otros, elevado. En todos los estudios el seguimiento fue prolongado y el tamaño de la muestra fue bastante grande, por lo que se considera que son estudios confiables. Utilizaron estatinas en diferentes dosis, y se obtuvieron reducciones importantes en el colesterol LDL y reducción del número de eventos cardiovasculares y mortalidad. Al enfocar el uso de hipolipemiantes, se debe considerar la reducción del riesgo de eventos, no sólo los niveles de colesterol. Estos estudios demuestran la importante participación en prevención primaria y secundaria del uso de estatinas.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La asociación positiva entre colesterol sérico y riesgo de enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémico puede estar relacionada desde el punto de vista fisiopatológico con el proceso aterosclerótico, el cual con frecuencia coexiste en los vasos cerebrales y coronarios. Se ha considerado que la asociación entre dislipidemia y EVC puede estar subestimada debido al riesgo compartido y competitivo con la enfermedad coronaria, que muestra una mayor frecuencia que la de EVC. Sin embargo, estudios recientes han ayudado a entender la relación entre lípidos y EVC. A continuación se hará una revisión basada en la evidencia, que ha ayudado a consolidar los conocimientos actuales acerca de la relación lípidos – ataque isquémico transitorio – enfermedad cerebrovascular–tratamiento con estatinas.

El riesgo de presentar enfermedad vascular cerebral después de un ataque isquémico transitorio (AIT) es mayor dentro de las primeras 48 horas del evento. Cerca de la mitad de los eventos ocurre dentro de la primera semana. En una población del Reino Unido, el 43% de los pacientes que sufrieron EVC habían tenido pródomos o datos clínicos de ataque isquémico transitorio, lo anterior sugiere que el ataque isquémico transitorio debe ser considerado y manejado como una emergencia.⁴

Entre los primeros estudios sobre el tema se incluye el estudio CARE el cual mostró que mediante el uso de pravastatina a dosis de 40 mg al día por cinco

años en pacientes con antecedentes de infarto al miocardio y niveles basales relativamente normales de colesterol total y LDL, se lograba una reducción de 32% en el riesgo relativo para EVC.⁵ El estudio LIPID encontró una reducción del 19% en el riesgo relativo para EVC en pacientes que tenían el antecedente de infarto al miocardio o de angina inestable.⁶ Lo anterior fue confirmado con el estudio de White y colaboradores.⁷ Finalmente, el estudio MIRACL exploró el efecto de la terapia con estatinas cuando ésta se inicia durante el síndrome coronario agudo. Este estudio incluyó a 3,086 adultos y los asignó aleatoriamente a recibir atorvastatina a una dosis de 80 mg al día o al grupo placebo, la disminución del riesgo relativo para EVC en el grupo tratado con atorvastatina fue del 60% y empezó a ser evidente desde la segunda semana de tratamiento.⁸

El papel que la hipercolesterolemia y el tratamiento con estatinas desempeñan en la enfermedad cerebrovascular ha sido durante mucho tiempo tema de controversia. El estudio S4 fue el primer estudio en demostrar que el tratamiento con estatinas disminuía la aparición de AIT, así como el primer estudio de morbimortalidad realizado con una estatina. El estudio manifestó que el tratamiento con 40 mg de simvastatina en pacientes con infarto de miocardio o angina previos y concentraciones sanguíneas de colesterol elevadas disminuía un 30% la incidencia de AIT a los 5 años. Posteriormente numerosos estudios prospectivos aleatorizados (CARE, LIPID, ASCOT, MIRACLE, CARDS y TNT, entre otros) han corroborado que las estatinas disminuyen la incidencia de AIT. Este efecto es debido fundamentalmente al grado de reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), con una disminución de un 15.6% en el riesgo de AIT por cada 10% de reducción del cLDL. La FDA aprobó el uso de la

simvastatina en los pacientes con AIT, independientemente de las concentraciones de cLDL.⁹

El estudio ASCOT evaluó los efectos de las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad coronaria en 19,343 pacientes hipertensos con niveles promedio de colesterol y por debajo del nivel promedio, que además tuvieran otros tres factores de riesgo cardiovascular. Se observó una reducción global del riesgo del 36% en el grupo con estatinas y una reducción de riesgo significativo del 27% para EVC fatal y no fatal. Aproximadamente un 10% de los pacientes había tenido un ACV o AIT previos¹⁰ (*Cuadro II*).

Lo que resulta más apasionante del tema es que la reducción no se ha visto correlacionada con los niveles plasmáticos de colesterol y LDL. Por otra parte, algunos autores publican datos muy concretos sobre el papel de las estatinas como protectores de la EVC independiente de las cifras de colesterol.^{7,11}

Es por esta razón que las acciones no lipídicas (pleiotrópicas) de las estatinas deben también considerarse como una posible explicación de las bondades de este tipo de medicamentos en la prevención y tratamiento de las enfermedades vasculares. Los estudios experimentales han demostrado que las estatinas disminuyen la inflamación, alteran los parámetros de coagulación, disminuyen la agregación plaquetaria y mejoran la función endotelial.

Se ha demostrado que las estatinas protegen contra el daño cerebral (efecto neuroprotector) regulando de manera selectiva y positiva la síntesis endotelial de óxido nítrico, lo que resulta en un aumento del flujo sanguíneo cerebral, en una disminución del tamaño del infarto cerebral y en una mejoría de la función neurológica, todo esto independiente del efecto lipídico.¹²

Es así como la evidencia más reciente recomienda el uso de estatinas para disminuir la presentación de

Cuadro II. Prevención primaria con estatinas.

Estudio	AFCAPS/TexCAPS	WOSCOPS	HPS	ASCOT
Número de pacientes	6,605	6,595	11,132	10,305
Criterios de inclusión	Ambos sexos 45-73 años CT y LDL promedio HDL bajo	Hombres 45-64 años Sin antec. IAM LDL > 155 mg/dL	Ambos sexos 40-80 años CT > 135 mg/dL DM o HTA	Ambos sexos 40-79 años HTA + 3 FR CT < 250 mg/dL
Seguimiento	5.2 años	4.9 años	5 años	3.3 años
Intervención	Lovastatina 20-40 mg/día	Pravastatina 40 mg/día	Simvastatina 40 mg/día	Atorvastatina 10 mg/día
Reducción de lípidos	LDL menor a 35 mg/dL	LDL menor a 50 mg/dL	LDL menor a 38 mg/dL	LDL menor a 38 mg/dL
Reducción de eventos	37%	31%	25%	36%

ECV en pacientes considerados de alto riesgo cardiovascular como aquéllos con historia clínica previa de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o por presentar condiciones de alto riesgo como son la hipertensión arterial en especial a los pacientes mayores de 55 años y a la diabetes mellitus.

El inicio de la terapia con atorvastatina 80 mg ha mostrado reducir el riesgo de ECV recurrente, se recomienda disminuir las lipoproteínas de baja densidad a menos de 100 mg/dL, incluso lo recomendado son niveles menores de 70 mg/dL. La terapia médica con estatinas debe ser prontamente instalada, cerciorándose que las pruebas basales de función hepática sean normales.^{13,14}

Hueso

Las estatinas previenen la síntesis de mevalonato, sin embargo también inhiben la síntesis de isoprenoides, los cuales afectan la actividad osteoclástica. En múltiples estudios *in vitro* e *in vivo*, las estatinas han mostrado efectos anabólicos y antirresortivos en hueso. Sin embargo, en un metaanálisis clínico no mostraron prevenir fracturas de cadera. También se observó un incremento significativo de la masa mineral ósea en cadera y cuello femoral.¹⁵ Las estatinas aumentan la expresión de la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2) la cual es un importante estimulador de la diferenciación osteoblástica y su actividad, promoviendo la mineralización ósea. Algunos estudios en ratones ovariectomizados tratados con estatinas mostraron incremento en la densidad mineral ósea en hueso trabecular mas no en hueso compacto.¹⁶

Existe poca información disponible sobre la cantidad de lípidos y el tejido musculoesquelético. Existen algunos trabajos donde se estudiaron pacientes con reemplazo quirúrgico articular y se observaron las características de lípidos y el efecto de aceite de pescado y estatinas y la composición de la médula ósea y líquido articular. En dichos estudios se encontró que el uso de estatinas redujo la cantidad de lípidos en un 22% en pacientes con osteoporosis, 26% en pacientes con osteoartritis y en 41% en aquellos pacientes con osteonecrosis, comparado con los niveles lipídicos pretratamiento en los mismos pacientes. Así, la capacidad de cambiar la cantidad y características de lípidos en hueso y articulaciones puede tener gran importancia en el fortalecimiento óseo, reduciendo la severidad o previniendo osteonecrosis, estimulando

así la lubricación de dichos tejidos.¹⁷ Existen estudios contradictorios como el Scandinavian Simvastatin Survival Study (S4), Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) y el Heart Protection Study (HPS), donde las estatinas no previenen o disminuyen el riesgo de fracturas.¹⁸

Riñón

El papel de los inhibidores de la HMG CoA y los fibratos como agentes renoprotectores aún no es del todo clara. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que una dieta hiperlipídica promueve el daño renal mientras que las estatinas confieren un efecto renoprotector en la expresión de citocinas y quimiorreceptores. Básicamente por su efecto antiateroesclerótico, deben ser administrados en pacientes diabéticos con riesgo de nefropatía.

En el Heart Protection Study, 20,000 adultos con enfermedad coronaria, cardíaca, arterial y oclusiva y con diabetes fueron aleatorizados para recibir 40 mg/día de simvastatina o placebo. Se midieron los niveles de creatinemia al inicio y luego a los 4.6 años promedio. Si bien los niveles de creatinina en plasma se elevaron con la edad, en el grupo que recibió simvastatina el incremento fue significativamente inferior en comparación con el grupo placebo. El deterioro en la tasa de filtración glomerular (IFG) también fue significativamente menor en el grupo tratado con simvastatina en comparación con el grupo control.

Otro ensayo examinó los efectos de la administración de 40 mg/día de pravastatina en un grupo de 690 pacientes con enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal crónica moderada (IFG < 60 mL/min/1.73 m²) durante 58.9 meses promedio. La disminución del IFG con pravastatina fue indistinguible del placebo en los pacientes con la función renal comprometida (0.1 mL/min/1.73 m²), fue notablemente menor en los pacientes con un IFG < 50 mL/min y significativamente inferior en aquéllos con un IFG < 40 mL/min. El grado de proteinuria inicial de los pacientes no alteró los resultados. Es interesante notar que los pacientes con peor función renal responden mejor al tratamiento con estatinas.

Fried y colaboradores realizaron un metaanálisis de 13 ensayos clínicos prospectivos que evaluaron los efectos de 6 hipolipemiantes sobre la función renal, la proteinuria o la albuminuria en pacientes con enfermedad renal. Los autores comprobaron una disminución promedio del IFG de 1.9 mL/min/año, simi-

lar a la observada con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (1.6 mL/min/año). La mejoría del IFG fue independiente del porcentaje de colesterol o del hipolipemiente utilizado, pero se relacionó con el tiempo de seguimiento. En general, los hipolipemiantes tendieron a reducir la proteinuria.¹⁹

ENFERMEDADES ESPECÍFICAS Y PARTICIPACIÓN DE ESTATINAS

Cáncer

Existe evidencia que relaciona los elevados niveles de colesterol con un mayor riesgo de cáncer de próstata. Los hombres con cáncer tienen hasta un 50% más de probabilidades de tener el colesterol alto que los otros individuos. Esta relación se acentuaba especialmente en aquellos casos en los que el problema se había diagnosticado antes de los 50 años o después de los 65. En ambos casos, las probabilidades de tener el colesterol alto crecían hasta un 80% con respecto a las de los varones libres de cáncer. Esta relación tiene que ver con el papel que desempeña el colesterol en la producción de andrógenos, cuyo papel en el desarrollo de cáncer de próstata sí está ampliamente demostrado. De hecho, las estatinas han demostrado su papel preventivo frente al cáncer. Así, se ha estudiado que cuanto más años llevasen tomando estatinas menor era el riesgo de ser diagnosticado de este tipo de cáncer avanzado. Los otros fármacos hipolipemiantes no demostraron este tipo de efecto beneficioso inesperado, aunque señalan que son necesarios nuevos estudios para certificar este extremo. Las estatinas al bloquear a la HMG CoA, podrían influir en aspectos como la producción de testosterona, las señales entre células o la inflamación. También es posible que las estatinas puedan ejercer un efecto directo sobre la membrana de las células prostáticas que se caracterizan por ser ricas en colesterol. Aunque las estatinas parecen no tener efecto sobre el desarrollo de tumores prostáticos, sí tienen una clara influencia sobre la evolución a formas más avanzadas y graves de cáncer.²⁰

Otros estudios relacionan el consumo de estatinas con una disminución de casi el 50% del riesgo de padecer cáncer de colon. También se ha concluido que el consumo de estatinas se relaciona con una disminución de un 46% en el riesgo de padecer tumores malignos de colon y de recto. Puesto que este tipo de cáncer es, junto con el de pulmón, próstata y mama, uno de los

más frecuentes, las estatinas se convertirían en el fármaco fundamental contra las dos enfermedades que más muertes producen en todo el mundo.²¹

Virus de inmunodeficiencia humana

La terapia con inhibidores de proteasa en pacientes con VIH se ha asociado con elevación en colesterol y triglicéridos. Las estatinas son la terapia establecida para este tipo de pacientes con hipercolesterolemia primaria. Por interacciones medicamentosas, la pravastatina se ha considerado como el tratamiento de elección en este tipo de pacientes.²²

Otros estudios han demostrado que las estatinas son capaces de actuar como antirretrovirales, impidiendo la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la célula. Se han descrito zonas en la membrana por donde se permite el internamiento intracelular del virus, las cuales tienen gran contenido de colesterol. Si se elimina este colesterol de los sitios específicos, el VIH no puede infectar la célula.²² En las personas seropositivas tratadas con estatinas durante un mes con la misma dosis que usan los enfermos con problemas cardiovasculares (atorvastatina 40 mg una vez al día), se encontró una reducción de los virus circulantes por la sangre, lo que se puede interpretar como que las estatinas detuvieron la expansión del VIH. Las estatinas también impiden el proceso de expulsión de las partículas virales una vez que el VIH ya está dentro de la célula, de tal manera que no puedan infectar otros tipos celulares.²³

En un estudio realizado por Moyle, no se encontraron diferencias significativas en eventos clínicos o laboratoriales. En este estudio se realizaron comparaciones en el perfil de lípidos entre 2 grupos, uno en tratamiento con pravastatina y otro en régimen dietético. El grupo con pravastatina tuvo mayor disminución en la concentración de LDL. Tampoco hubo cambios significativos en cuanto al peso, tasa metabólica, glucosa en ayuno y triglicéridos. Así, la dieta más el tratamiento con pravastatina reduce de manera significativa el colesterol total en pacientes con VIH quienes consumen inhibidores de proteasa, sin presentarse efectos adversos importantes.²²

Esteatohepatitis

Posiblemente los pacientes con esteatohepatitis puedan verse beneficiados con el uso de medicamentos hipolipemiantes. Estos medicamentos también pue-

den utilizarse con tranquilidad en aquellos pacientes con infección por virus de hepatitis B y C. En caso de encontrarse elevación de bilirrubinas o patrón obstructivo, debe suspenderse el tratamiento hasta tener la causa de dicha alteración.^{3,24}

EFFECTOS INDESEABLES

En ocasiones, la terapia con estatinas no es bien tolerada. Afortunadamente, existen otros tratamientos alternativos para pacientes con hiperlipidemia.² Los efectos adversos en músculo y elevación de enzimas hepáticas se aplican a todas las estatinas, sin embargo varían los aspectos de seguridad entre una estatina y otra. Estos medicamentos son metabolizados en el hígado, principalmente por el citocromo P450. Por esta razón, las estatinas interactúan con el metabolismo de muchos otros medicamentos, por lo que se recomienda mayor vigilancia cuando se requiere el consumo de otros medicamentos junto con estatinas.³

Los efectos adversos bien documentados, relacionados al uso de estatinas son la toxicidad muscular (miopatía y rabdomiólisis) y su efecto en enzimas hepáticas. La miopatía se define como sintomatología muscular y elevación de la creatinincinasa (CPK) mayor a 10 veces su valor normal. La rabdomiólisis es una miopatía severa que involucra el rompimiento de fibras musculares y liberación de mioglobina hacia la circulación. Esto causa una coloración café en la orina y riesgo de insuficiencia renal. La rabdomiólisis se diagnostica cuando existe elevación de la CPK mayor a 40 veces su valor normal o cuando hay evidencia de daño a órgano blanco. Todas las estatinas causan miopatía, pero el riesgo varía entre cada tipo de medicamento, siendo mayor el riesgo a mayor dosis utilizada. Otros hipolipemiantes (fibratos) rara vez causan miopatía, pero el riesgo se incrementa cuando se combinan con estatinas. El gemfibrozil es el fibrato más estudiado en cuanto a miopatía, ya que además incrementa los niveles plasmáticos de la estatina al inhibir su metabolismo interfiriendo con la glucuronidación. También se deben considerar las características particulares de cada paciente, pues hay mayor susceptibilidad en aquellos pacientes con insuficiencia renal, hipotiroidismo no tratado y mayores de 80 años. Asimismo, puede ocurrir elevación asintomática de CPK con el uso de estatinas, pero no hay evidencia clara de la importancia clínica de dicho evento.³

La medición rutinaria de CPK no es útil para la detección de los raros casos de miopatía por el uso de

estatinas, cuando se encuentran en dosis estándar. Se prefiere que los pacientes reporten nuevos o inexplicables episodios de dolor muscular o debilidad y en caso de presentarse, se realice medición de CPK. El dolor muscular en pacientes sin tratamiento con estatinas también es común y rara vez será debido a miopatía. Se deben considerar otras causas como actividad física intensa, trauma, distiroidismo e infecciones, convulsiones, temblor, intoxicación por monóxido de carbono, polimiositis, dermatomiositis, intoxicación por alcohol y otros fármacos, los cuales también elevan los niveles de CPK. Típicamente, la ALT y AST (enzimas derivadas de músculo) también se encontrarán elevadas en caso de presentar miopatía.^{3,24} Si se detecta miopatía o rabdomiólisis, el tratamiento con estatinas debe suspenderse inmediatamente. Con una elevación de CPK importante, el tratamiento es hiperhidratación para minimizar el riesgo de insuficiencia renal.³

Un pequeño porcentaje de los pacientes en tratamiento con estatinas presentan elevación de enzimas hepáticas, principalmente AST y ALT. A dosis estándar no se encuentra elevación de GGT, FA o bilirrubinas. En caso de encontrarse elevadas, debe sospecharse de insuficiencia hepática e iniciar protocolo de estudio. El incremento en transaminasas se observa generalmente en los primeros 6 meses de tratamiento. Aparentemente estos cambios pueden ser una respuesta hepática a la reducción lipídica, más que a la hepatotoxicidad, ya que este efecto también se observa en otros medicamentos hipolipemiantes como fibratos, resinas, niacina y ezetimiba.³

Las estatinas se contraindican en pacientes embarazadas o en período de lactancia. Existen algunos reportes de anomalías congénitas en mujeres que consumieron estatinas durante el embarazo, sin embargo no hay estudios prospectivos que apoyen claramente la relación de estatinas y la teratogenicidad.³

La mayoría de las estatinas pueden ser recetadas de manera segura en pacientes con insuficiencia renal e incluso pueden utilizarse para preservar la filtración glomerular. La rosuvastatina se ha asociado con un incremento en el riesgo de proteinuria (generalmente de origen tubular) cuando se administra en dosis elevadas. Casi siempre es un efecto transitorio y no se ha asociado con disminución de la función renal.³

El tratamiento con estatinas en niños rara vez está indicado, siendo básicamente en casos excepcionales de hiperlipidemia familiar. No existen muchos estudios con niños, sin embargo los pocos estudios no han

arrojado datos de seguridad y parece afectarse el crecimiento y maduración sexual.³

Junto con la elevación de enzimas musculares, se puede también encontrar hiperkalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia y acidosis metabólica.²⁴

CONCLUSIÓN

Las estatinas han emergido en el horizonte de la terapéutica farmacológica con un papel fundamental en el tratamiento de la enfermedad aterosclerosa humana. Su acción hipolipemiente se basa en la reducción de los niveles de colesterol y colesterol de baja densidad. Asimismo, tienen otras acciones a las que genéricamente se han denominado como pleiotrópicas. Todo esto ha permitido disminuir los desenlaces clínicos cardiovasculares. Así, al final del día constituye la gran ganancia de la indicación primaria de esta clase de fármacos.

Más allá de estas acciones, con el uso tradicional de las estatinas se han encontrado efectos biológicos sobre otras áreas como lo son acciones sobre el sistema nervioso central, en hueso, en riñón, en enfermedades malignas, en pacientes con enfermedad por VIH y en tratamiento antirretroviral encontrándose efectos favorables, por lo que la expansión de indicaciones y usos luce con un futuro prometedor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinberg D. The discovery of the statins and the end of the controversy. *J Lipid Res* 2006; 47: 1339-1351.
2. Bouknight P, Mackler L, Heffington M. Best alternatives to statins for treating hyperlipidemia. *Am Fam Physician* 2007; 76: 1027-9.
3. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781.
4. Lamonte MP. Evaluation and management of transient ischemic attacks. *Clin Geriatr Med* 2007; 23: 401-12.
5. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, Cuddy TE, Moyé LA, Piller LB, Rutherford J, Simpson LM, Braunwald E. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216-23.
6. The long term intervention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) Study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
7. White HD, Simes J, Anderson NE, Graeme JH et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 317-326.
8. Water DD, Schwartz GG, Olson AG et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or no-Q wave myocardial infarction: a myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL). *Circulation* 2002; 106: 1690-1695.
9. Castilla-Guerra L, Balbuena-García M, Fernández-Moreno MC. Estatinas en la prevención secundaria del AIT en la comunidad. *Aten Primaria* 2007; 39: 373-6.
10. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wederls J et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the angle svandinavian cardia outcomes trial- lipid lowering arm (ASCOTT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
11. Fey RE. Statins for prevention of stroke. *Lancet* 1998; 325: 144-145.
12. Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999; 30: 1969-1973.
13. Amarenco P, Bougasslavsky J, Callahan A 3rd et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.
14. Hennekens C, Hollar D, Eidelman RS et al. Update for primary care providers: recent statin trials and revised National Cholesterol Education Program III guidelines. *Med Gen Med* 2006; 8: 54.
15. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone* 2007; 40: 1581-7.
16. Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral Dis* 2006; 12: 85-101.
17. Pritchett JW. Statins and dietary fish oils improve lipid composition in bone marrow and joints. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 456: 233-7.
18. Rizzo M, Rini GB. Statins, fracture risk, and bone remodeling. *Am J Med Sci* 2006; 332: 55-60.
19. Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA. Lipids and diabetic renal disease. *Curr Diab Rep* 2005; 56: 445-8.
20. Demierre MF, Higgins PD, Gruber SB, Hawk E, Lippman SM. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 930-42.
21. Boursi B, Arber N. Current and future clinical strategies in colon cancer prevention and the emerging role of chemoprevention. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 2274-82.
22. del Real G, Jiménez-Baranda S, Mira E, Lacalle RA, Lucas P, Gómez-Moutón C, Alegret M, Peña JM, Rodríguez-Zapata M, Alvarez-Mon M, Martínez-AC, Mañes S. Statins inhibit HIV-1 infection by down-regulating Rho activity. *J Exp Med* 2004; 200: 541-7.
23. Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, Baldwin C, Mandallia S, Gazzard BG. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolaemia associated with protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001; 15: 1503-8.
24. Zarowitz BJ. Are statins safe? *Geriatr Nurs* 2007; 28: 212-7.