

Tendencias actuales del uso de las estatinas en dislipidemias y otros efectos extralipídicos

Current trends of the use of statins for dyslipidemias and other extra lipid effects

Andrés Samuel Fleitas Estévez

Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con afecciones ateroscleróticas suelen presentar concentraciones intermedias de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, lo que refleja la importancia de la interacción con otros factores de riesgo. El tratamiento con estatinas mejora el pronóstico, especialmente el tratamiento intensivo, e independientemente de los valores de colesterol, lo cual hace que se deba considerar esta estrategia terapéutica como una opción y por extensión, todos los pacientes con enfermedad vascular establecida.

Objetivo: Examinar las tendencias actuales en el uso terapéutico de las estatinas.

Fuente de datos: se realizó una revisión bibliográfica entre 2010-2015 en las bases de datos MedLine, Hinari, Cochrane, PubMed; de revistas líderes en la publicación de temas y artículos de interés.

Síntesis de los datos: Las estatinas son fármacos eficaces para disminuir la concentración de colesterol y los triglicéridos en la circulación sanguínea. Además, aumentan moderadamente el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y disminuyen la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, por lo que se las considera medicamentos de primera elección en el tratamiento de la dislipemia aterogénica. Se ha demostrado que el tratamiento hipolipemiante con estatinas, evita la progresión de la enfermedad hacia el episodio agudo.

Conclusiones: Se actualizó que el efecto de las estatinas juega un papel fundamental en los pacientes con arteriopatía. Es conveniente iniciar el tratamiento lo más precoz posible y extenderlo a sectores arteriales como el cerebrovascular y el periférico.

Palabras clave: Dislipemia; hipercolesterolemia; colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol); cardiopatía; diabetes mellitus; potencia de las estatinas; efectos extralipídicos; efectos pleiotrópicos.

ABSTRACT

Introduction: Patients with acute atherosclerotic conditions usually present with moderate cholesterol concentrations together with low-density lipoprotein levels, which indicates the importance of the interactions with other risk factors. Statin therapy improves prognosis after the occurrence of an acute coronary syndrome, especially in intensive care and regardless of cholesterol values, which leads to consider this therapeutic strategy as an option to be extended to all the patients with a set vascular disease.

Objective: To examine the present tendencies in the statin therapy.

Data source: A literature review was made from 2010 to 2015 in MedLine Hinari, Cochrane and PubMed databases and in leading journals in the publication of topics and articles of interest.

Data synthesis: Statins are effective drugs to decrease the blood cholesterol and triglyceride levels. Besides, they increase the high density lipoprotein cholesterol and reduce the incidence of atherosclerotic cardiovascular disease, therefore, they are considered first-choice drugs for the treatment of atherogenic dyslipidemia. It has been proved that hypolipidemic treatment with statin avoids the progression of the disease into the acute stage.

Conclusions: The review provides an update on the fundamental role of statins in the treatment of patients with arteriopathy. It is desirable to initiate the treatment as early as possible and to extend it to other arterial areas such as cerebrovascular and peripheral ones.

Keywords: Dyslipidemia, hypercholesterolemia; low-density lipoprotein cholesterol; heart disease; diabetes mellitus; statin potency; extralipid effects; pleiotropic effects.

INTRODUCCIÓN

En la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, las dislipidemias genéticas u otras secundarias y las enfermedades autoinmunes, se produce una aterosclerosis prematura con progresión acelerada. Por ello, se consideran situaciones de alto riesgo cardiaco y cerebrovascular, así como en la arteriopatía de los miembros inferiores. En estas afecciones se necesita adoptar estrategias de prevención que incluyan objetivos estrictos. En todas ellas existen alteraciones cualitativas y cuantitativas de las lipoproteínas plasmáticas que pueden corregirse parcialmente modificando el estilo de vida y adoptando hábitos saludables, si bien en general va a ser necesario recurrir a medidas farmacológicas.¹⁻³

Las estatinas son fármacos eficaces para disminuir las concentraciones de colesterol y los triglicéridos en la circulación de la sangre. Además, aumentan moderadamente el

colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (Col-HDL) y disminuyen la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, por lo que se las considera medicamentos de primera elección en el tratamiento de la dislipemia aterogénica. El control de los demás factores de riesgo cardiovascular ha de ser sistemático.¹⁻³

Las estatinas son inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, con lo que reduce la síntesis hepática de colesterol y la concentración en plasma del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (Col-LDL). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol; al disminuir la producción de colesterol intracelular, los hepatocitos aumentan la expresión de receptores de las LDL, lo que causa un mayor aclaramiento del Col-LDL del plasma. Las estatinas también disminuyen el ensamblaje y la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con lo que se reducen los triglicéridos plasmáticos y, por un mecanismo poco conocido, producen un ligero aumento de Col-HDL.⁴

El síndrome coronario agudo es el paradigma de la enfermedad aterosclerótica cardíaca y conlleva un amplio conjunto de fenómenos que circundan la eclosión de la placa complicada. Inflamación, espasmo, agregación plaquetaria, trombosis y ulterior fibrosis vienen a coincidir. Los fármacos en principio diseñados solo para reducir el colesterol circulante resultan fundamentales a la hora de aplacar todo el mecanismo de activaciones inadecuadas. Las estatinas, sobreponen su inicial objetivo para erigirse en pieza clave en la estabilización del proceso.²⁻⁵

Las estatinas también ejercen acciones que se cree están relacionadas con otras propiedades (antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas o antiproliferativas) asociadas a su acción sobre las proteínas G. Se estudiaron estos posibles efectos extralipídicos en diferentes enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades, como sepsis, cáncer, demencias y otras. Estas acciones se traducirían en una reducción de la morbilidad y mortalidad en diferentes escenarios clínicos cardiovasculares y no cardiovasculares, no justificables únicamente por la reducción del Col-LDL.^{6,7}

Los datos obtenidos, tanto de registros poblacionales y ensayos clínicos como de investigación básica, muestran múltiples posibles mecanismos de acción de las estatinas, que en muchos casos se evalúan en ensayos aleatorizados a gran escala, cuyos resultados se espera poder trasladar a la práctica clínica.³⁻⁵

Cada vez se tiene más certeza de que el paciente debe recibir las estatinas precozmente. La presente revisión tiene como objetivo examinar las tendencias actuales en el uso terapéutico de las estatinas, que conduzcan hacia una política terapéutica racional de estos medicamentos, en especial en los servicios de angiología con el propósito de elevar su eficacia.

FUENTE DE DATOS

Se realizó una revisión bibliográfica entre 2010-2015 en las bases de datos MedLine, Hinari, Cochrane, PubMed; de revistas líderes en la publicación de temas y artículos de interés. La búsqueda se realizó con las palabras claves siguientes: dislipemia, hipercolesterolemia, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL), cardiopatía, diabetes mellitus, potencia de las estatinas, efectos extralipídicos, efectos pleiotrópicos. Se consultaron estudios de cohorte

prospectivos, retrospectivos, clínicos, epidemiológicos, revisiones bibliográficas y ensayos clínicos.

SÍNTESIS DE LOS DATOS

COLESTEROL, ESTATINAS Y LAS DISLIPIDEMIAS

No cabe dudas de la importancia, significación y participación de las concentraciones de colesterol en sangre en la etiología del proceso aterogénico.⁸⁻¹² Según *Rokitansky*⁹ "No hay lesión ateroesclerótica sin colesterol".

Los estudios de Framingham muestran que por cada 1 % de disminución de colesterol se reduce en 2 % la tasa de enfermedad coronaria. En la evaluación del riesgo global de enfermedad coronaria, el colesterol es uno de los elementos más importantes. La duda radica en la utilidad del colesterol como predictor individual de esta afección, que es la fuente de confusión:⁸⁻¹²

- ¿Cómo explicar que la terapia hipolipemiante pueda prevenir los eventos clínicos, en un tiempo menor que el necesario para modificar el tamaño de la lesión?
- ¿Por qué, según algunos autores, no son necesarias dosis altas de hipolipemiante para lograr prevención de la enfermedad aterosclerótica, aun cuando el efecto hipocolesteremiante sea menor?
- ¿Cómo explicar la ocurrencia de enfermedad aterosclerótica con concentraciones de colesterol menor de 5,2 mmol/L?

El problema radica en que existen otros factores que participan en el inicio, desarrollo y manifestación de la enfermedad aterosclerótica, el conjunto de ellos forma parte del riesgo global.⁸⁻¹²

Sin duda el colesterol y más propiamente, el Col-LDL, con posibles alteraciones estructurales, es el factor de riesgo más importante de aterosclerosis. Por esta razón, a pesar de que la aterosclerosis tiene un origen multifactorial, la reducción de la concentración de colesterol se ha convertido en la diana principal en la prevención de la aterosclerosis y sus complicaciones.¹¹

No solo se ha estudiado el efecto de las estatinas en la aparición de eventos clínicos, sino también su influencia en la evolución de la aterosclerosis y por lo tanto, la posibilidad de detener o al menos retrasar el proceso fisiopatológico que subyace en la mayoría de las manifestaciones clínicas cardiovasculares.

*Nissen*¹³ y otros publicaron el estudio REVERSAL, en el que una dosis de 80 mg de Atorvastatina, comparada con 40 mg de Pravastatina, redujo la progresión de las placas de ateroma. Los pacientes tratados con la segunda presentaron progresión de aterosclerosis coronaria, mientras que no hubo modificaciones en la "carga de ateroma" en los que recibieron la estatina de alta intensidad.

En cambio, en el estudio ASTEROID,¹⁴ la dosis de 40 mg de Rosuvastatina sí produjo regresión de la aterosclerosis, y se comprobó por coronariografía cuantitativa la reducción porcentual del diámetro de las estenosis y el aumento luminal de las arterias coronarias.

El estudio SATURN,¹⁵ mediante ultrasonografía intravascular, mostró una regresión significativa de la aterosclerosis coronaria tras dos años de tratamiento con Atorvastatina 80 mg o Rosuvastatina 40 mg. En la mayoría de los pacientes, ambos fármacos indujeron regresión similar en el porcentaje del volumen de ateroma ($p= 0,07$): el 63,2 % con Atorvastatina y el 68,5 % con Rosuvastatina, significativamente mayor con el último fármaco.

Todo medicamento tiene una acción sobre el organismo, conocida como acción principal, además puede tener otros efectos adicionales que coexisten y pueden o no estar relacionados a esta. Son llamados efectos pleiotrópicos, que pueden ser indeseables o adversos y beneficiosos. Algunos medicamentos reductores de la concentración de colesterol presentan efectos pleiotrópicos beneficiosos, los cuales pueden influir sobre otros factores de riesgo relevantes en el proceso, además de disminuir el colesterol, pueden inducir mejorías clínicas en más corto tiempo, con dosis bajas, o incluso sin necesidad de grandes reducciones de colesterol. De ahí que la utilización de las concentraciones de colesterol para evaluar el riesgo de un paciente (como predictor independiente) tiene sus limitaciones.^{10,16,17}

Entre los principios terapéuticos más importantes en el tratamiento hipolipemiante y antiaterogénico está el estilo de vida saludable y después la terapia farmacológica.¹⁰

Se estimó que las estatinas dentro de sus efectos beneficiosos mejoran la disfunción endotelial,¹⁸⁻²⁰ inhiben la proliferación de las células musculares lisas,¹⁸ previenen la oxidación de las LDL¹⁹ además de inhibir la proliferación de las células cancerosas,²⁰ la agregación plaquetaria,^{18,19} la producción de Tromboxano,^{18,19} también disminuye la concentración de homocisteína y la proteína C reactiva.¹⁸⁻²⁰

La investigación sobre los efectos pleiotrópicos de las estatinas parece no tener fin, estos fármacos pueden ejercer, en mayor o menor medida, acciones beneficiosas para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades.²¹⁻²³

Estos efectos pleiotrópicos se explican por el mecanismo de acción de las estatinas, ya que, al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa, también interfieren en la formación de isoprenoides a partir del mevalonato. Como consecuencia, la prenilación de las proteínas G (Rho, Rac, Rab y Ras) se reduce. La prenilación de estas moléculas es necesaria para su anclaje a la membrana celular y que puedan ejercer el mecanismo de acción relacionado con la migración, la diferenciación y la proliferación celular. A través de estos potenciales efectos en las proteínas celulares, las estatinas pueden tener una serie de propiedades antiateroscleróticas y antitrombóticas, como la inhibición del crecimiento de la célula muscular lisa y de la adhesión celular,²⁴⁻²⁸ de la activación plaquetaria y de la secreción de la proteína C reactiva (PCR),²⁹⁻³⁶ entre otras.

Las estatinas desatan pasiones extremas: para sus defensores más fervientes son el remedio de todos los males, mientras que, para sus detractores, son medicamentos que se prescriben en exceso y cuyas bondades se han exagerado. En el término medio se sitúan quienes resaltan sus efectos probados en prevención cardiovascular y sus beneficios por demostrar en enfermedades tan diversas como la demencia, el cáncer, la sepsis o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.²⁴⁻²⁷

Según datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps), el consumo de estatinas ha crecido el 442 % en España durante la última década. La conclusión más fácil es que existe una sobreprescripción, pero la realidad es más compleja. Muchos cardiólogos llevan años denunciando que el verdadero problema con las estatinas es la inframedicación de individuos de alto

riesgo. Para complicar aún más el panorama, el aumento de los estudios que avalan el carácter pleiotrópico de las estatinas podría fomentar una mayor extensión de su consumo.²⁸

EFECTOS EXTRALIPÍDICOS CARDIOVASCULARES DE LAS ESTATINAS

Se ha estudiado la acción de las estatinas y la posible influencia de sus efectos pleiotrópicos en diferentes enfermedades cardiovasculares. Aunque es indiscutible la influencia de la reducción de la concentración del Col-LDL plasmático, parece que también podrían intervenir estos otros mecanismos en las siguientes situaciones:²⁹⁻³⁵

Prevención primaria cardiovascular

Datos del estudio JUPITER^{37,38} corroboran que las estatinas pueden atenuar la respuesta inflamatoria, ya que 20 mg de Rosuvastatina provocan un descenso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de 37 %. Se estudió una población sin indicación de tratamiento con estatinas por sus concentraciones de Col-LDL, pero con elevación de un biomarcador de inflamación como es la PCR. Al cabo de 1,9 años, cuando se interrumpió el ensayo clínico, el objetivo final primario (infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, hospitalización por angina inestable, revascularización y muerte por causa cardiovascular) había disminuido casi a la mitad.

Enfermedad coronaria

Se trata de la enfermedad de la cual se ha acumulado más evidencia sobre la eficacia de las estatinas, con cientos de miles de pacientes incluidos en ensayos clínicos y millones de pacientes en todo el mundo que toman estos fármacos. En todas las fases de la enfermedad, aguda y crónica, así como en los procedimientos de revascularización percutánea y quirúrgica, el tratamiento con estatinas ha demostrado ser beneficioso no solo por la reducción del Col-LDL, sino también por hallazgos que indican mejoría de la función endotelial, como la mayor regulación de la sintasa del óxido nítrico, disminución de la inflamación sistémica y vascular vía activación de las células T y estabilización de las placas ateroscleróticas; se aprecia un incremento en la perfusión microvascular y una disminución de las moléculas de adhesión.³⁵⁻³⁹

Hay trabajos experimentales que muestran que la administración de Rosuvastatina con anterioridad al daño isquémico reduce el tamaño del infarto a través de un mecanismo independiente de la disminución del colesterol, pero que involucra al óxido nítrico.³⁹⁻⁴⁴

Un hallazgo interesante en estos pacientes, a los que frecuentemente se les realizan coronariografías, es que la administración de estatinas parece prevenir la nefropatía por contraste, por el aumento de la producción de óxido nítrico y la disminución de radicales libres.⁴¹ En el síndrome coronario agudo, tanto en el estudio MIRACL (*Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering*; reducción de la isquemia miocárdica con tratamiento agresivo para disminuir el colesterol),⁴² como en el PROVE-ITTIMI,⁴³ se detecta una notable mejoría en los marcadores de inflamación y oxidación. También en los estudios de regresión de placa REVERSAL¹³ y SATURN¹⁵ se encuentra relación directa entre el tratamiento con estatina de alta intensidad y un descenso significativo de la PCR.

Insuficiencia cardíaca

Aunque los ensayos clínicos que evalúan el tratamiento con estatinas en los pacientes diagnosticados con insuficiencia cardíaca no demuestran beneficios, sí parece que las estatinas podrían ser eficaces en su prevención en fases previas. En los estudios experimentales, varios mecanismos podrían actuar sobre los factores causales del desarrollo de insuficiencia cardíaca; las estatinas limitan la hipertrofia cardíaca vía Rho y Ras, inhiben la activación de las metaloproteasas, ejercen efectos antifibróticos y antiapoptóticos, inhiben la inducción de hipertrofia derivada de la angiotensina II (A-II) y promueven la movilización de células progenitoras, con lo que se induce angiogénesis, a lo que se sumaría la mayor disponibilidad de óxido nítrico.⁴⁴

Enfermedad cerebrovascular

Algunos ensayos clínicos con estatinas de alta intensidad,^{37,38,43} con 80 mg de Atorvastatina y 20 mg de Rosuvastatina, muestran una reducción del riesgo de ictus isquémicos. También los pacientes en tratamiento previo con estatinas parecen presentar ictus de menor gravedad y con mejor pronóstico. Aunque no se conocen con exactitud las causas, se cree que puede deberse a un aumento de la circulación colateral o a un efecto neuroprotector directo.^{41,42,44}

Arteriopatía periférica

Hay datos de ensayos clínicos que demuestran, al evaluar la respuesta dilatadora mediada por flujo y la plethysmografía de oclusión venosa, que las estatinas mejoran la función endotelial en la circulación periférica; también parece que su acción reguladora de la producción de moléculas de adhesión celular reduciría la carga aterosclerótica en los diferentes territorios arteriales, e incluso que confieren protección a los pacientes con aneurisma de aorta abdominal cuando detienen su expansión gracias a su efecto en las metaloproteasas de la matriz celular que evitan el remodelado negativo de la pared arterial.⁴⁰

Hipertensión arterial

Las estatinas pueden inducir reducción de la presión arterial, entre otros mecanismos, porque disminuyen la expresión de los receptores tipo I de la Angiotensina-II, potentes vasopresores a través de la producción de aldosterona y porque *in vitro* han mostrado aumento de la actividad del sistema parasimpático.⁴⁰

Fibrilación auricular

El mecanismo exacto por el que las estatinas podrían evitar la aparición de fibrilación auricular no está bien establecido, aunque se invocan sus efectos antiateroscleróticos, antiinflamatorios y antioxidantes, además de la prevención de la disfunción endotelial y la activación neurohormonal, así como por acción en la permeabilidad de las membranas y los canales iónicos.^{45,46}

Trombosis venosa

Las estatinas reducen la reactividad plaquetaria mediante mecanismos independientes del colesterol. Experimentalmente se sabe que regulan la sintasa del óxido nítrico endotelial (eNOS) plaquetaria (antiagregante plaquetario) y que son capaces de inhibir la expresión del receptor de la trombina PAR-1 (receptor activado por proteasas tipo 1) en la superficie de las plaquetas.⁴⁰ En clínica, el

estudio JUPITER^{37,38} demuestra que el tratamiento con Rosuvastatina se asocia a una reducción de las tromboembolias venosas.

EFECTOS DE LAS ESTATINAS SOBRE OTROS SISTEMAS

Es lógico pensar que las propiedades extralipídicas de las estatinas, puedan tener también efectos beneficiosos en otros órganos y sistemas del organismo, aparte del cardiovascular. Hay un interés creciente en evaluar su potencial terapéutico en múltiples enfermedades, entre las que podemos destacar las sepsis, los tumores y el deterioro cognitivo.

Sepsis

Teóricamente, las estatinas tienen varios efectos que protegen el endotelio vascular, reducen el daño inflamatorio y pueden modular la respuesta inmunitaria. Su amplio espectro de acción antiinflamatoria, anticoagulante y profibrinolítica las hace muy atractivas en la prevención y el tratamiento de las sepsis, situación de extrema gravedad en la que han fracasado otros enfoques terapéuticos más individuales.²⁴

Deterioro cognitivo

La sospecha inicial sobre una posible relación de las estatinas con el desarrollo de deterioro cognitivo y la pérdida de la memoria no se ha confirmado y los datos más recientes apuntan incluso a un efecto beneficioso de este grupo farmacológico en la prevención de la demencia.²⁶ Las propiedades antiinflamatorias y la inhibición de la migración leucocitaria a través de la barrera hematoencefálica podrían enlentecer la atrofia cerebral.⁴⁷ En experimentación animal, se demuestra que la Rosuvastatina protege del daño por isquemia-reperfusión tanto en la limitación del tamaño del infarto como en parámetros funcionales a través de la atenuación del estrés oxidativo y la inflamación.⁴⁴ Como en las demás afecciones, se necesitarían estudios clínicos a gran escala que pudieran demostrar estos beneficios.⁴⁸

Se ha planteado el potencial de las estatinas para causar síntomas como la amnesia y demencia en algunos pacientes. De acuerdo con la revista *Scientific American*, cientos de estos casos se registraron en la base de datos sobre reacciones adversas a los medicamentos de *MedWatch* y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).²¹⁻²⁶

Poder antitumoral

Una de las líneas de investigación más interesantes es la relacionada con el cáncer. Se ha visto que la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa que producen las estatinas reduce la prenilación de las proteínas G, ya mencionada, importantes mediadores del crecimiento y la diferenciación celular. También ejercen acciones proapoptóticas, antiangiogénicas e inmunomoduladoras que pueden prevenir la progresión tumoral.²⁵

Datos procedentes de estudios observacionales muestran, que estos fármacos parecen reducir el riesgo de presentar ciertos tipos de cáncer (prostático y digestivos) y también pueden mejorar su pronóstico en algunos casos. Además, podrían mitigar los efectos adversos de la quimioterapia, concretamente los cardiotóxicos.²⁵ Se están llevando a cabo ensayos clínicos aleatorizados que investigan la acción de las estatinas en prevención primaria del cáncer, en

prevención de recurrencias y en reducción de la mortalidad cuando se combinan con quimioterapia convencional.

Las estatinas pueden reducir el riesgo de muerte por cáncer de pulmón. *Cardwell* y sus colegas emplearon datos de casi 14 000 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de pulmón entre 1998 y 2009 a partir de los datos del Registro de Cáncer Inglés.⁴⁹⁻⁵⁰ Estos expertos reunieron datos de mortalidad hasta 2012 de los registros de prescripción de los pacientes del *UK Clinical Practice Research Datalink* de la Oficina Nacional de Estadísticas. Entre los pacientes que sobrevivieron al menos seis meses después del diagnóstico, los que tomaron estatinas, tras el diagnóstico de cáncer de pulmón, tuvieron una reducción estadísticamente significativa de 11 % en las muertes específicas por este tipo de cáncer.⁴⁹⁻⁵⁰

Estudios retrospectivos del aparato digestivo confirman que una de las mayores expectativas gira en torno a la prevención del carcinoma hepatocelular. Los primeros estudios se realizaron en Asia, donde hay muchos registros con más de 100 000 individuos. En ellos se vio, primero en infectados por el virus de la hepatitis B y posteriormente también en sujetos con hepatitis C, que las estatinas estaban relacionadas con una menor incidencia de hepatocarcinoma y las complicaciones de la cirrosis. El equipo de *Jaume Bosch*, publica en *Gastroenterology* un estudio que demuestra que añadir Simvastatina a la terapia estándar para la prevención de la hemorragia por varices esofágicas incrementa la supervivencia en pacientes con cirrosis, pero no evita nuevas hemorragias. Todo apunta hacia un efecto protector del hígado frente a agentes externos. Las estatinas disminuyen la hipertensión portal, mejoran la función hepática y podrían reducir la fibrosis.⁴⁹⁻⁵¹

Incertidumbre

En el caso del Alzheimer, el potencial de las estatinas está todavía muy lejos de demostrarse. Lo único que parece claro es que, al menos, su uso no incrementa el riesgo de demencia, como indican algunas investigaciones. En muchos estudios no queda claro si los beneficios apreciados se deben a las estatinas o a otros medicamentos que consumen los pacientes polimedicados.^{28,48}

LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LAS ESTATINAS

Las estatinas son una opción popular y fácil de tomar para las personas que tienen que reducir su colesterol, pero para un cuarto de los pacientes, las estatinas producen dolor muscular, rigidez, calambres o debilidad sin claros signos de daño muscular, unos síntomas que pueden afectar a las actividades diarias tanto que las personas pueden dejar esta medicación.⁵² Investigadores holandeses han demostrado en ratones y en seres humanos que las estatinas producen una reacción fuera del objetivo farmacológico que altera la función de las mitocondrias del músculo, lo que puede causar los efectos secundarios.¹⁸⁻²⁰

Los efectos adversos de los medicamentos, como los de las estatinas y muchos otros fármacos, se han relacionado con las mitocondrias, centrales eléctricas de la célula, aunque los mecanismos exactos a menudo se desconocen.¹⁸⁻²⁰

Entre los efectos indeseables es conocido que las estatinas pueden provocar trastornos gastrointestinales, incremento de la actividad de la creatin-fosfoquinasa en el suero sanguíneo, que se traduce clínicamente en calambres y dolor muscular producido por rabdomiolisis, en parte por interacción con otros medicamentos.

También pueden producir incremento de la actividad de las transaminasas hepáticas en el suero sanguíneo y se registran casos de muerte de pacientes bajo tratamiento con estatinas a causa del daño renal producido por la mioglobina.¹⁸⁻²⁰

Existen estatinas en el cuerpo en dos formas químicas, ácidos y lactonas. La mayoría de las estatinas se administran (como un comprimido) en su forma ácida, lo que ralentiza la producción de colesterol en el hígado. La forma de ácido puede convertirse en la forma lactona en el cuerpo, pero la forma de lactona no tiene ningún efecto terapéutico.³⁶

En las células musculares de ratón, las lactonas fueron cerca de tres veces más potentes en la alteración de la función mitocondrial que sus formas de ácido.

Basado en los resultados señalados en los estudios anteriores donde las estatinas fueron capaces de reducir la capacidad de producir lactona y de interferir en la función mitocondrial, los investigadores estudiarán las estatinas actuales para lograr mejorarlas sin afectar a los músculos.

En este artículo se realiza una revisión de la tendencia actual del uso de las estatinas en pacientes con enfermedad vascular en diferentes sectores arteriales. El tratamiento con estos medicamentos juega un papel en la prevención primaria que debe estar acompañado de estilos de vida saludables, que retrasen la génesis y las complicaciones de la arteriosclerosis. Además, se recomienda iniciar el tratamiento lo más precoz, siempre que sea posible con estatinas de alta potencia. También trata de los posibles efectos extralipídicos de las estatinas que pueden corresponder con beneficios observados en diferentes afecciones más allá de su capacidad hipolipemiante, así como de efectos indeseables de estos medicamentos y de los estudios que se están llevando a cabo para su posible solución.

Conflictos de intereses

El autor del trabajo expresa que no hay conflictos de intereses relacionados con el artículo (económico, laboral, étnico o personal).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. ESC/EAS. Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2011;32:1769-818.
2. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey-Merz C, Blum C, Eckel R, 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. Circulation. 2014;129(Suppl2):S1-S45. Accesss: 2015 Aug 22. Available at: <http://circ.ahajournals.org/content/suppl/2013/11/07/01.cir.0000437738.63853.7a.DC1.html>
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014;129:e28-e292.

4. Degano IR, Elosua R, Kaski JC, Fernandez-Berges DJ, Grau M, Marrugat J. Estabilidad de la placa aterosclerótica y la paradoja del sur de Europa. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:56-62.
5. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769-818.
6. Alonso-Karlezi R, Mata N, Mata P. Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6(G):24-35.
7. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, et al. Benefit of early statintherapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low lowdensitylipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1664-71.
8. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:253-61.
9. Rokitansky C Von. A manual of pathologic anatomy. London: New Sydenham Society; 1852.
10. Stamler J. Epidemiología de la cardiopatía coronaria. *Clin Med NA.* 1973;1:5-46.
11. Martin SS, Metkus TS, Horne A, Blaha MJ, Hasan R, Campbell CY, et al. Waiting for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV guidelines, and in the meantime, some challenges and recommendations. *Am J Cardiol.* 2012;110:307-13.
12. Moon GJ, Kim SJ, Cho YH, Ryoo S, Bang OY. Antioxidant eff ects of statins in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *J Clin Neurol.* 2014;10:140-7.
13. Nissen S, Tuzcu M, Schoenhagen P, Brown G, Ganz P, Vogel R, et al; for the REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071-80.
14. Ballantyne C, Raichlen J, Nicholls S, Erbel R, Tardif JC, Brener S, et al. Effect of Rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of Rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation.* 2008;117:2458-66.
15. Pintó X, Valdivielso P, Pérez de Juan JM, Plana N, Garcia-Arias C, Fuentes FJ, et al. Spanish registry of hypertriglyceridemia (Spanish Society of Arteriosclerosis, SAS). Predictive factors of achieving therapeutic goals of hypertriglyceridemia. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:19-26.
16. Gonzalez-Juanatey JR, Millan J, Alegria E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:286-94.

17. Expert Panel on Dyslipidemia. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis*. 2014;232:410-3.
 18. Pitt B, Loscalzo J, Monyak 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.
 19. Puri R, Nissen SE, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel R, et al. Factors underlying regression of coronary atheroma with potent statin therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:1818-25.
 20. Kim JW, Yun KH, Kim EK, Joe DY, Ko JS, Lee EM, et al. Effect of high dose Rosuvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention on infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Korean Circ J*. 2014;44:76-81.
 21. Halcox J, Deanfield J. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation*. 2004;109:1142-8.
 22. Zhou Q, Liao J. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des*. 2009;15:467-78.
 23. Mihos C, Pineda A, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid lowering properties. *Pharmacol Res*. 2014;88:12-9.
 24. Dobesh P, Olsen K. Statins role in the prevention and treatment of sepsis. *Pharmacol Res*. 2014;88:31-40.
 25. Singh S, Singh P. Statin a day keeps cancer at bay. *World J Clin Oncol*. 2013;4:43-6.
 26. Opie L. Can dementia be lessened by statins? *Lancet*. 2014;384:953.
 27. Ray KK, Kastelein JJ, Matthijs Boekholdt S, Nicholls SJ, Khaw KT, Ballantyne CM, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*. 2014;35:960-8.
 28. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000-2012. *Rev Española Cardiol*. 2015;(2). Acceso: 13 Dic 2015. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org> el 13/02/2015
 29. Cordero A, Moreno-Arribas J, Bertomeu-Gonzalez V, Agudo P, Miralles B, Masia MD, et al. Los niveles bajos de colesterol HDL se asocian de forma independiente a la enfermedad coronaria aguda en pacientes que ingresan por dolor torácico. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:319-25.
 30. Stokins B. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev Chil Cardiol*. 2009;28:198-201.
 31. Badimon L, Vilahur G. Beneficio clínico de las estatinas: ¿hemos cubierto todo el espectro? *Rev Esp Cardiol Supl*. 2011;11(B):3-13.
-

32. Villalobos ME, Sánchez-Muniz FJ, Acin MT, Vaquero MP, Higueras FJ, Bastida S. Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3. *Nutr Hosp.* 2010;25:889-909.
33. Palaniswamy C, Selvaraj D, Selvaraj T, Sukhija R. Mechanisms underlying pleiotropic effects of statins. *Am J Ther.* 2010;17:75-8.
34. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2736-42.
35. Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazon P, Facila L, Cosin J, Bertomeu-Gonzalez V, et al. Patients with cardiac disease: Changes observed through last decade in outpatient clinics. *World J Cardiol.* 2013;5:288-94.
36. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2001;103(3):357-62.
37. Ridker PM, Cook NR. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012;380:565-71.
38. Ridker P, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto A, Kastelein J, et al; for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
39. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnighake DB, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.
40. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1041-51.
41. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High dose Atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59.
42. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, Ganz P, Oliver M, Waters D, et al, for the Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:1711-8.
43. Nicholls S, Ballantyne C, Barter P, Chapman J, Erbel R, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-87.
44. Moon G, Kim S, Cho Y, Ryoo S, Bang O. Antioxidant effects of statins in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *J Clin Neurol.* 2014;10:140-7.

45. Fang W, Li H, Zhang H, Jiang S. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 74: 744-56.
46. Loffredo L, Angelico F, Perri L, Violi F. Upstream therapy with statin and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. Review of the literature and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disorders.* 2012; 12: 107-13.
47. Ma M, Uekawa K, Hasegawa Y, Nakagawa T, Katayama T, Sueta D, et al. Pretreatment with rosuvastatin protects against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats through attenuation of oxidative stress and inflammation. *Brain Res.* 2013; 1519: 87-9.
48. Darryl P. Treatments for alzheimer disease. *South Med J.* 2005; 98(6): 628-35. Access: 1 Dic 2013. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/507361>
49. Abby B, Siegel MD. Use of statins in hepato cellular carcinoma. *J. Gastroenterol Hepatol (NY).* 2003 Aug; 9(8): 512-4.
50. Leonarno A, Loria P. Potential for statins in the chemoprotection and management of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; (11): 1654-64.
51. Pejman G, Mansourian MD. Effects of statins on the risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol.* 2014; 10(7): 417-26.

Recibido: 13 de noviembre de 2016.

Aceptado: 13 de febrero de 2017.

Andrés Samuel Fleitas Estévez. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. Calzada del Cerro 1551, esquina Domínguez. La Habana, Cuba. Correo electrónico: bionuel@infomed.sld.cu