

Artículos originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

1 - Anticoagulación en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca



Ferruccio De Lorenzo

Columnista Experto de SIIC

Función que desempeña: Consultant Physician, Thrombosis Research Institute, Chelsea and Westminster Hospital NHS, Chelsea, Reino Unido

Otro trabajo de su autoría: De Lorenzo F, Xiao H, Kadziola Z, Scully M, Kakkar VV. Risk of recurrent thrombotic events in patients with coronary heart disease and left ventricular dysfunction, *Int J Cardiol* 89(1):93-93, 2003.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat047/06208006a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com/des/des047/06208006.htm

Abstract

Heart failure represents one of the most prevalent and morbid cardiovascular condition thorough the world. It is thought, that chronic heart failure is associated with the increased incidence of thromboembolic complications, including stroke, pulmonary, coronary and peripheral embolism. However, epidemiological data on this subject is very limited. Important pathophysiological features of heart failure syndrome encompass chronic procoagulant blood state, low-grade inflammation, vessel wall structure and function abnormalities – all changes, predisposing to thromboembolism. The place of anticoagulant therapy in heart failure management, despite long-standing active discussions and debates, remains to be established. In fact, there is a lack of firm evidence to date, suggesting, that oral anticoagulation could be beneficent to heart failure patients, unless they have atrial fibrillation or multiple risk factors of thromboembolism, including previous thrombotic episode. However, emerging data on alternative to oral anticoagulants approaches, including direct thrombin and factor Xa inhibitors, low molecular weight heparins and antiplatelet agents opens new avenues for pharmacological antithrombotic interventions in heart failure and dictates the need to test these promising hypotheses in prospective randomised clinical trials. This paper summarises data on pathobiological background, rationale and existing evidence on thromboembolism treatment and prevention in the setting of heart failure.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des047/06208006i.htm

La insuficiencia cardíaca representa uno de los trastornos cardiovasculares mórbidos más prevalentes en el mundo.¹⁻¹³ Se estima que la mortalidad en los casos graves alcanza del 30% al 50% por año.¹⁴⁻²⁴ En el mundo occidental, la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca es la enfermedad coronaria, la que representa hasta el 60% de los casos.⁷⁻¹⁰ La mayoría de los pacientes que sobreviven al infarto de miocardio presentan insuficiencia cardíaca o disfunción importante del ventrículo izquierdo en algún momento durante su evolución posterior.¹³⁻¹⁷ Además, diversas fuentes de información sugieren con firmeza que la prevalencia de la

Resumen

La insuficiencia cardíaca representa uno de los trastornos cardiovasculares mórbidos más prevalentes en el mundo. Se piensa que la insuficiencia cardíaca crónica está asociada con el aumento en la incidencia de complicaciones tromboembólicas como el accidente cerebrovascular y los embolismos pulmonares, coronarios y periféricos. Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre este tema son muy limitados. El síndrome de insuficiencia cardíaca comprende importantes características fisiopatológicas como el estado procoagulante crónico, la inflamación de bajo grado, la estructura de la pared vascular y anomalías en el funcionamiento. Todos estos cambios predisponen al tromboembolismo. Aún no se estableció el lugar que ocupa la anticoagulación en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, a pesar de los debates y las discusiones prolongadas. De hecho, hasta la fecha se carece de pruebas que sugieran que la anticoagulación oral sea beneficiosa para los pacientes con insuficiencia cardíaca, a menos que presenten fibrilación auricular o múltiples factores de riesgo de tromboembolismo, como el antecedente de un episodio trombotico. Sin embargo, se dispone de nuevos datos acerca de enfoques alternativos a la anticoagulación oral, como los que incluyen los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa, heparinas de bajo peso molecular y agentes antiplaquetarios, que abren nuevos caminos para la intervención farmacológica antiplaquetaria en la insuficiencia cardíaca e imponen la necesidad de probar estas hipótesis promisorias en ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados. Este trabajo resume los datos publicados acerca de las bases teóricas, resultados actuales y la base biopatológica sobre la prevención y el tratamiento del tromboembolismo en el contexto de la insuficiencia cardíaca.

enfermedad aterosclerótica carotídea, renal y periférica es mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con los de la población general.²¹⁻²²

Se piensa que la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) está asociada con el aumento en la incidencia de complicaciones tromboembólicas como accidente cerebrovascular (ACV) y los embolismos pulmonar, coronario y periférico.^{25,26} Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre este tema son muy limitados. En pacientes con ICC no anticoagulados, se informó que la incidencia clínica de tromboembolismo puede variar desde 0.9 a 42.4 fenómenos por cada 100 pacientes por año.³⁶⁻³⁸ Los ensayos clínicos grandes (SOLVD, CONSENSUS-1, AIRE, SAVE) aportan cifras más exactas acerca de las complicaciones tromboembólicas asociadas con ICC. Estas cifras indican que la incidencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes con

Recepción: 22/6/2005 - Aprobación: 27/2/2006

Participó en la investigación: Olena Dotsenko, MD, Thrombosis Research Institute.

insuficiencia cardíaca varía anualmente de 1.6 a 2.5 casos por cada 100 pacientes.³⁹⁻⁴² La muerte súbita cardíaca –una de las causas más frecuentes de muerte en la ICC– está bien establecida y es resultado de la trombosis aguda de las arterias coronarias o del tromboembolismo sistémico mortal.^{43,47}

Dentro de la compleja fisiopatología de la insuficiencia cardíaca se considera que los siguientes factores son los predisponentes más importantes para la trombosis: hipercoagulabilidad de la sangre, incremento de la activación neuroendocrina, daño oxidativo crónico, inflamación de bajo grado, disfunción del endotelio y deterioro del flujo sanguíneo.⁴⁸⁻⁶³

Anticoagulación oral con warfarina

Aún no se estableció el lugar que ocupa la anticoagulación en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, a pesar de los debates y las discusiones prolongadas. De hecho, hasta la fecha se carece de pruebas firmes que sugieran que la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, sea beneficiosa para los pacientes con insuficiencia cardíaca, a menos que presenten fibrilación auricular o múltiples factores de riesgo de tromboembolismo, como un episodio trombótico previo.⁶⁴ La mayoría de los estudios iniciales con warfarina, realizados en pacientes con miocardiopatía dilatada,^{37,38,53,55} sugirieron un papel positivo de la terapéutica anticoagulante en la ICC y mostraron que la warfarina disminuyó significativamente la incidencia de fenómenos embólicos en los pacientes tratados. Además, los estudios clínicos más grandes fueron más firmes en el establecimiento del papel de la anticoagulación en la prevención primaria del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) asociada con insuficiencia cardíaca o con disfunción del ventrículo izquierdo.^{63,66} Sin embargo, en estudios recientes realizados en pacientes con miocardiopatía isquémica y dilatada, no se observaron beneficios con el tratamiento con warfarina.^{57,58,67,68} En particular, el reciente estudio piloto WASH, en el cual el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca fue sometido a anticoagulación con warfarina por tiempos prolongados, no aportó indicios de que este agente fuese seguro o efectivo⁶⁹ en comparación con la aspirina o el placebo. Uno de los trabajos destinados a definir el enfoque óptimo para la terapéutica antitrombótica en el contexto de la insuficiencia cardíaca, WATCH, demostró que cuando los pacientes presentan ritmo sinusal no se observan diferencias entre los regímenes de warfarina contra aspirina y de aspirina contra clopidogrel en sus efectos sobre la mortalidad o el infarto de miocardio.⁷⁰

Ximelagatran

Aunque se comprobó que la warfarina evita los ACV isquémicos en pacientes con FANV, las hemorragias asociadas con su empleo, la necesidad del ajuste de las dosis y el control de los parámetros de laboratorio limitan notablemente su uso. Recientemente estuvieron disponibles los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados (SPORTIF-III y SPORTIF-IV), que compararon la seguridad y la eficacia de la warfarina y el representante de una nueva clase de anticoagulantes –los inhibidores directos de la trombina–, ximelagatran, en el contexto de FANV.^{71,72} El ximelagatran se administró por vía oral a dosis fijas sin control de la coagulación. Los resultados de estos trabajos demostraron que la eficacia de este nuevo agente en la prevención del ACV y de los fenómenos de embolismo sistémico fue comparable a la del tratamiento con warfarina bien controlado en pacientes con FANV y con al menos un factor de riesgo para ACV. Las tasas combinadas de sangrados mayores y menores fueron significativamente más bajas con ximelagatran que con warfarina. Además, en los últimos años surgieron datos sobre su eficacia para la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso en pacientes traumatológicos (estudios METHRO y EXPRESS).⁷³ Otro estudio reciente, el ESTEEM, informó una reducción alentadora en los fallecimientos, los fenómenos coronarios recurrentes y ACV con el uso de inhibidor oral en el tiempo

posterior a la aparición del infarto de miocardio.⁷⁴ Aunque hasta el momento el ximelagatran no fue evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca, su eficacia, seguridad y las características de su administración podrían ser consideradas como beneficios potenciales en este ámbito, el cual requiere probablemente anticoagulación continua y prolongada.

Agentes antiplaquetarios

La eficacia de la aspirina en la prevención primaria⁷⁵ y secundaria de los ataques cardíacos y la muerte de origen cardiovascular en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio está bien establecida.⁷⁶⁻⁸⁰ En casos con ataques isquémicos transitorios y con fibrilación auricular, la aspirina demostró reducir el riesgo de ACV mortales y no mortales.^{73,79} Sin embargo, el tratamiento con aspirina está asociado con un incremento en el riesgo (aunque dicho incremento es menor) de complicaciones hemorrágicas (cerca del 0.4%), en comparación con el placebo.^{77,81,82}

Ensayos clínicos aleatorizados recientes confirmaron la eficacia de una «alternativa de la aspirina» (un agente antiplaquetario del grupo tienopiridina –clopidogrel–) en la prevención secundaria de ACV, fenómenos coronarios recurrentes y muerte de origen cardiovascular en diversos grupos de pacientes con presentaciones clínicas diferentes de enfermedad aterosclerótica (enfermedad carotídea, coronaria, renal y periférica).⁷⁹

Por el contrario, hasta el momento no se establecieron los beneficios de otro agente antiplaquetario, el dipiridamol, para la prevención primaria o secundaria. Sin embargo, en un único estudio importante en pacientes con isquemia cerebral se halló que el tratamiento con dipiridamol evitó fenómenos vasculares futuros o adicionales⁸³ y, según indica el reciente análisis *post hoc* del *European Stroke Prevention Study 2* (ESPS-2), este agente, administrado solo o en combinación con aspirina, reduce la recurrencia de ACV en pacientes con patología cerebrovascular previa.⁸⁴

Se debe destacar que son limitados los datos que indican con firmeza los beneficios de la aspirina y de otros agentes antiplaquetarios en pacientes con ICC, debido principalmente a la falta de estudios apropiados en este ámbito. Sin embargo, datos surgidos de los ensayos V-eHFT I y II sugieren que la aspirina, el dipiridamol o ambos podrían reducir los fenómenos tromboembólicos en la insuficiencia cardíaca.⁸⁵ Además, el análisis retrospectivo del ensayo SAVE indica que la aspirina disminuye el riesgo de ACV en 56%.⁴² Más aun, el análisis de este estudio sugiere que la ausencia de la terapéutica con aspirina es un factor de riesgo independiente para la aparición de ACV nuevos. El efecto protector de la aspirina fue todavía más pronunciado en pacientes con disfunción ventricular izquierda (con fracción de eyección menor del 28%), en donde la reducción del riesgo de ACV alcanzó el 66%.⁵¹ Por otro lado, los ensayos SOLVD hallaron que el tratamiento antiplaquetario no evitó el tromboembolismo en los pacientes con insuficiencia cardíaca.³⁹

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) e inhibidores del factor Xa

Recomendadas en la actualidad como alternativas a la heparina no fraccionada en los síndromes coronarios agudos,^{86,87} las HBPM podrían considerarse hoy como una de las potenciales opciones de tratamiento antitrombótico para pacientes con insuficiencia cardíaca. Diversos ensayos realizados a gran escala y aleatorizados (FRISC, FRISC II, ESSENCE, TIMI IIB) evaluaron diferentes representantes de este grupo farmacológico para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos.⁸⁸⁻⁹⁴ Además, se demostró recientemente que las HBPM son alternativas razonables a la heparina no fraccionada en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST que recibieron terapia trombolítica específica.⁹² Se vio que el tratamiento con HBPM o con heparinoides luego de un ACV agudo disminuye la presencia de trombosis venosa profunda en comparación con el uso de heparina estándar no fraccionada.

El ensayo MEDENOX, de diseño aleatorizado realizado en pacientes inmobilizados y críticos, demostró que la anticoagulación con enoxaparina fue superior a la heparina no fraccionada en cuanto a la mejoría de la supervivencia y a la reducción de la morbilidad en pacientes con trastornos «médicos» diversos y de larga evolución.⁹⁶ Al tomarse en conjunto estos resultados con los del informe del *Third American College of Chest Physician* en su Tercera Conferencia sobre el Consenso en Terapéutica Antitrombótica,⁹⁷ podrían sugerir que todos los pacientes con ICC podrían beneficiarse con la anticoagulación.

De Lorenzo y col. investigaron los efectos de la HBPM bempiparina sódica en una gama amplia de marcadores específicos de trombosis y coagulación.⁹⁸ La dosis profiláctica de este agente se comparó con placebo en 100 pacientes internados por deterioro de su insuficiencia cardíaca. Se halló que el tratamiento con esta HBPM provocó un descenso significativo de los niveles de dímero-D, de los complejos trombina-antitrombina, de los fragmentos 1+2 de protrombina y de la actividad del factor VII, y que se asoció con un aumento en las concentraciones plasmáticas de la proteína C, un anticoagulante natural. Este fue el primer estudio prospectivo y aleatorizado que mostró la supresión de los marcadores de hipercoagulabilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con dosis profilácticas de HBPM. En otro trabajo, De Lorenzo y col. demostraron un estado hipercoagulable en pacientes con enfermedad cardíaca con disfunción leve del ventrículo izquierdo, al detectar deterioro de la fibrinólisis e incremento de la actividad del fibrinógeno y del factor VII.⁹⁹⁻¹⁰⁰ Esta población de pacientes representa un subgrupo de alto riesgo que tendrá la probabilidad de «progresar» hacia la insuficiencia cardíaca manifiesta con un aumento en el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Este subgrupo de casos podría beneficiarse ampliamente con una terapéutica antitrombótica debidamente ajustada. Las cuestiones sobre su inicio, duración e intensidad óptimas deberán ser establecidas en el futuro cercano.

Los primeros resultados promisorios con el empleo de inhibidores del factor Xa (fondaparinux sódico) surgieron hace poco tiempo, en el contexto del estudio de los síndromes coronarios agudos (estudios PENTUA y PENTALYSE).¹⁰¹⁻¹⁰³ En diversos ensayos grandes, se informó sobre la eficacia y seguridad de este agente para el tratamiento y la prevención de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar agudo (estudios PENTATHLON, PENTAMAKS, EPHEBUS, PENTHIFRA y PENTHIFRA-Plus; proyecto Matisse).¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Si bien se comprobó que es un agente antitrombótico más potente que la heparina estándar y las HBPM, incrementó el número de complicaciones hemorrágicas.¹⁰¹

Conclusiones

Hoy existe una fuerte tendencia que sugiere que la incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardíaca continuarán creciendo a escala mundial. Esta estadística surge en paralelo con la elevada prevalencia de enfermedad

aterosclerótica en países occidentales –el principal factor causante o de trastorno comórbido del síndrome de insuficiencia cardíaca. Existe un riesgo aumentado de fenómenos tromboembólicos (principalmente accidentes cerebrovasculares) en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque, según lo indican los resultados de los ensayos, la principal causa de muerte de este trastorno, aparte del deterioro progresivo de la función cardíaca, es la muerte súbita (fenómenos isquémicos del corazón o arritmias mortales provocadas por trombosis aguda de las arterias coronarias). En consecuencia, debería apuntarse tanto a las «porciones» arterial y venosa de la trombosis en el contexto de la insuficiencia cardíaca como a fuentes potenciales de trombosis local y de complicaciones tromboembólicas.

Los datos reunidos hasta la fecha a través de estudios de observación y de ensayos controlados y aleatorizados referentes a la eficacia de la anticoagulación en pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan fibrilación auricular señalan de manera decisiva la reducción en la mortalidad y en la morbilidad cardiovascular con el empleo de anticoagulantes en comparación con los controles. Sin embargo, en pacientes con ritmo sinusal los datos disponibles no avalan el empleo rutinario de la anticoagulación. Además, no existen argumentos firmes hasta el momento para recomendar el empleo de agentes antiplaquetarios (aspirina o clopidogrel) en la población de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Cada vez existe mayor consenso en cuanto a que las medidas destinadas a la identificación de pacientes con el riesgo más alto de trombosis puedan ayudar a guiar el tratamiento. En consecuencia, es necesario estudiar cuidadosamente las asociaciones entre los diferentes marcadores de trombosis/hipercoagulabilidad de la sangre y la gravedad de la insuficiencia cardíaca, la presencia y las características de la enfermedad coronaria, los antecedentes de fenómenos tromboembólicos y del establecimiento de estos marcadores en la predicción del curso futuro de la insuficiencia cardíaca.

Es necesario realizar ensayos clínicos prospectivos con diferentes regímenes antitrombóticos, como warfarina, HBPM y otros anticoagulantes disponibles para tratamientos por períodos cortos y prolongados (inhibidores de la trombina, pentasacáridos como los inhibidores del factor Xa) y de agentes antiplaquetarios (aspirina, clopidogrel) para lograr consensos sobre el lugar que debe ocupar la terapéutica antitrombótica en el manejo clínico de la insuficiencia cardíaca.

Los autores no manifiestan “conflictos de interés”.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, otros datos del autor, bibliografía completa y full text.

Bibliografía

1. Cleland JG. From left ventricular dysfunction to heart failure. Arch Mal Coeur Vaiss. 1996; 89(11):1397-402.
2. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. JAMA 1997; 277(7):535-42.
3. Jackson R, Yee RL, Priest P, et al. Trends in coronary heart disease risk factors in Auckland, 1982-94. N Z Med J 1995; 108(1011):451-4.
4. Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the United States, 1973-1986. Evidence for increasing population prevalence. Arch Intern Med 1990; 150(4):769-73.
5. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. Eur Heart J 1993; 14(9):1158-62.
6. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, et al. World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. Circulation 1994; 90:1118-23.
7. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. J Intern Med 1995; 237(2):135-41.
8. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? Eur Heart J. 2001; 22(3):209-17.
9. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997; 18(2):208-25.
10. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. Eur Heart J. 1996; 17(9):1390-403.

2- Interacciones Bilaterales entre Ciclosporina A y Tratamientos Hipolipemiantes



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com/des/des046/06123000a.htm

Anders Åsberg

Columnista Experto de SIIC

Función que desempeña: Professor, School of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Noruega

Otro trabajo de su autoría: Hjelmesaet J, Åsberg A, Hartmann A, Jenssen T. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation: diagnosis and treatment. *Int Diabetes Monitor* 5(17):15-21, 2005.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat046/06123000a.htm

Abstract

Dyslipidemia is more frequent in solid organ transplant recipients as compared to the general population, primarily due to the treatment with immunosuppressive drugs (i.e. cyclosporine A (CsA) and steroids). Lipid-lowering drugs have become widely used in this population, especially HMG-CoA reductase inhibitors (statins). CsA as well as most statins are substrates for CYP3A4 and a bilateral pharmacokinetic interaction between these drugs may occur. However, results from several studies show that statins do not induce clinically relevant increase in systemic exposure of CsA. On the other hand CsA treatment leads to several-fold higher systemic exposure of all statins. The mechanism for this interaction is not likely to be due to inhibition of CYP3A4 metabolism, but CsA is rather believed to interfere with statin-transport in the body. Other lipid-lowering drugs, such as fibric acid derivatives, bile acid sequestrants and fish oils do not interact with CsA pharmacokinetics, but there are reports indicating that both probucol and orlistat reduce CsA bioavailability to a clinically relevant extent.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat046/06123000i.htm

Introducción

La supervivencia de los pacientes y de los injertos de órganos sólidos que se trasplantan mostró un gran progreso durante las últimas décadas debido al potente arsenal de drogas inmunosupresoras disponibles. El rechazo crónico y la enfermedad cardiovascular son dos complicaciones importantes de estas drogas que requieren una atención especial para mejorar la supervivencia a largo plazo en este grupo de pacientes.¹ La dislipidemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular en la población general, y en los pacientes trasplantados su incidencia es aun más elevada. En especial, el empleo de ciclosporina A (CsA) y de esteroides provocó un aumento en la incidencia de dislipidemia posterior al trasplante.²

Para limitar el impacto negativo de la dislipidemia en los pacientes trasplantados, en los últimos años se incrementó el uso de agentes hipolipemiantes (en especial los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa [estatinas]). Recientemente, el ensayo ALERT aportó signos de que las estatinas disminuyen efectivamente el riesgo cardiovascular en pacientes receptores de trasplante de riñón.³

El objetivo de la presente revisión no es el efecto hipolipemiente de estas drogas en sí, sino sus interacciones farmacocinéticas con CsA, una piedra angular de muchos protocolos de inmunosupresión empleados en el mundo. Se vio que este agente incrementa la incidencia de efectos colaterales graves relacionados con las estatinas, como

Resumen

En comparación con la población general, la dislipidemia es más frecuente en receptores de trasplantes de órganos sólidos, debido principalmente al tratamiento con drogas inmunosupresoras (como ciclosporina A [CsA] y esteroides). En estos pacientes, los fármacos hipolipemiantes se comenzaron a utilizar ampliamente, en especial los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (estatinas). Tanto la CsA como la mayoría de las estatinas son sustratos para la enzima CYP3A4, por lo que pueden producirse interacciones bilaterales entre ambos agentes farmacológicos. Sin embargo, los resultados de diversos estudios muestran que las estatinas no inducen un incremento clínicamente relevante en la exposición sistémica a la CsA. Por otro lado, el tratamiento con CsA provoca un aumento de varias veces en la exposición sistémica de todas las estatinas. No es probable que el mecanismo de esta interacción se deba a la inhibición del metabolismo de la CYP3A4, pero se sospecha que la CsA interfiere con el transporte de las estatinas en el organismo. Otros agentes hipolipemiantes, como los derivados del ácido fibrótico, los aceites de pescado y los que provocan el secuestro de sales biliares no interactúan con la farmacocinética de la CsA, pero existen informes que indican que tanto el probucol como el orlistat reducen la biodisponibilidad de la CsA a un nivel importante desde el punto de vista clínico.

toxicidad muscular, rabdomiólisis e insuficiencia renal en los pacientes a quienes se les administran simultáneamente.^{4,5} Por otro lado, los cambios en la farmacocinética de la CsA podrían provocar una disminución del nivel de inmunosupresión deseado (por inducción del metabolismo de la CsA) o efectos adversos como nefrotoxicidad, hipertensión, intolerancia a la glucosa y dislipidemia (por inhibición del metabolismo de la CsA).⁶

La mayoría de los trabajos que presentan información acerca del tratamiento simultáneo con CsA y diferentes estatinas no fueron diseñados para investigar las interacciones farmacocinéticas, pero sí para elucidar el efecto hipolipemiente, la seguridad o ambos. Hasta ahora, se informaron principalmente las concentraciones de CsA en el valle y no los valores del área bajo la curva de concentración *versus* tiempo (ABC), los cuales son más relevantes para la evaluación de las interacciones farmacocinéticas. En consecuencia, el valor de estos trabajos con respecto a los perfiles farmacocinéticos es limitado. También es importante estar al tanto de que los pacientes trasplantados reciben, por lo general, diversas drogas, por lo cual existe el potencial de interacciones farmacocinéticas múltiples. Por lo tanto, resulta difícil aportar una interpretación clínicamente importante de estos estudios. Sin embargo, en la presente revisión, la cual es una actualización de un trabajo previo,⁷ se aplicaron todos los estudios que evaluaron las interacciones entre la CsA y los agentes hipolipemiantes, a pesar de que el objetivo primario no siempre fue la interacción farmacológica entre ellos.

Estatinas

El metabolismo de atorvastatina, lovastatina y simvastatina se realiza principalmente a través del citocromo P4503A (CYP3A),⁸⁻¹⁰ mientras que la cerivastatina se metaboliza mediante CYP3A4 y CYP2C8.¹¹ La pravastatina se metaboliza en parte por CYP3A4 pero está sujeta a diferentes reacciones de conjugación,^{12,13} y cerca del 10% de una dosis oral se excreta por la orina sin sufrir cambios metabólicos.¹⁴ La fluvastatina es sustrato de CYP3A4 pero su metabolismo primario es a través de CYP2C9.^{15,16} Las estatinas más nuevas, como rosuvastatina y pitavastatina, presentan un perfil farmacocinético más semejante al de pravastatina y fluvastatina, es decir que son sustratos de CYP2C en vez de CYP3A y la eliminación de los compuestos no metabolizados se realiza por vía urinaria.

Debido a que la CsA se metaboliza principalmente a través del CYP3A es probable que, en teoría, se produzcan interacciones farmacocinéticas bilaterales con la mayoría de las estatinas. Sin embargo, los datos actuales sugieren que el metabolismo de todas las estatinas está afectado por el empleo simultáneo de CsA. No obstante, uno de los problemas con la mayoría de estos estudios es que carecen de un grupo control apropiado que no reciba CsA. Por ello, la exposición sistémica de las estatinas en pacientes tratados con CsA se compara, históricamente, con controles sanos.

Diversas drogas metabolizadas a través de CYP3A4 son además sustratos de transporte facilitado, por ejemplo a través de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP).¹⁷ En consecuencia, el incremento en la exposición sistémica a las estatinas cuando se administran simultáneamente con CsA puede deberse tanto a las interacciones mediadas por diferentes proteínas de transporte o a través de la inhibición del metabolismo de CYP3A, como a una combinación de ellas. Sin embargo, no existen datos disponibles que avalen con firmeza que la CsA inhiba el metabolismo de CYP3A en forma clínicamente relevante. De hecho, informaciones actuales indican que la CsA induce la actividad intestinal de CYP3A4, sin interferir con la actividad hepática de este citocromo.¹⁸ Es interesante el hecho de que la actividad de la glicoproteína P (P-gp) se redujo tanto en el intestino como en el hígado en este estudio, lo que indica que el efecto de la CsA sobre la farmacocinética de las estatinas probablemente esté menos vinculado con la inhibición del metabolismo de CYP3A y más probablemente relacionado con las interacciones a nivel de los transportadores.

Al considerar las interacciones de las estatinas sobre la farmacocinética de la CsA debería destacarse que ésta presenta una elevada unión a las lipoproteínas en el plasma y que el efecto hipolipemiante general del tratamiento con estatinas puede alterar la fracción libre del agente inmunosupresor. Akhlaghi y col.¹⁹ investigaron el efecto de la simvastatina y hallaron un incremento en la fracción libre de CsA cercano a un tercio.

Efectos de las estatinas sobre la farmacocinética de la CsA

La interpretación general de los datos disponibles en la actualidad es que ninguna de las estatinas que se comercializan en la actualidad afecta la farmacocinética de la CsA en grado clínicamente relevante que no pueda ser monitorizado por los controles de rutina de los niveles de CsA. Esta afirmación resulta válida independientemente de si la estatina es metabolizada primariamente por CYP3A4 o no. La bibliografía no señala diferencias entre los distintos trasplantes de órganos sólidos. Pero con la excepción del riñón –y quizá también del corazón– son escasos los datos disponibles. Además, la mayoría de los trabajos publicados solamente informaron las concentraciones de CsA en su valle y el objetivo primario de la mayoría de las publicaciones fue el análisis de la eficacia hipolipemiante, de la seguridad general o de ambas. Al considerar estos estudios sin cambios significativos en las

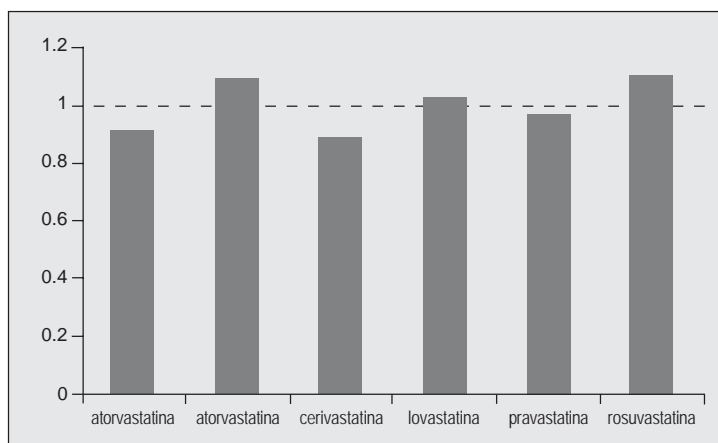


Figura 1. Relación del ABC de los niveles de ciclosporina A con tratamiento simultáneo con estatinas o sin estatinas en receptores de trasplantes de órganos sólidos.^{20-23,25}

dosis de CsA empleadas durante el período de investigación y en aquellos que informan valores de ABC del agente inmunosupresor,²⁰⁻²⁵ se presenta un cambio en la exposición sistémica de la CsA de aproximadamente $\pm 10\%$ (figura 1). Sólo dos de estos trabajos detectaron cambios estadísticos significativos del ABC para la CsA. Taylor y col.²⁵ observaron un incremento del 9% ($p = 0.04$), mientras que Åsberg y col. detectaron un descenso del 9.5% ($p = 0.013$).²¹

Efectos de la CsA en la farmacocinética de las estatinas

Una revisión de la bibliografía revela que la exposición sistémica de todas las estatinas es varias veces más alta en pacientes tratados con CsA.^{20-23,26-34} La vía metabólica primaria (CYP3A, CYP2C) de las diferentes estatinas no parece ser importante para esta interacción, ya que esta última fue informada para todos los agentes hipolipemiantes estudiados. El principal inconveniente con la mayoría de los estudios de interacción es la falta de controles apropiados. Solamente un trabajo²⁹ comparó realmente la exposición sistémica de una estatina (lovastatina) en pacientes trasplantados que recibieron un régimen con CsA en comparación con receptores de órganos tratados con otro protocolo de inmunosupresión (azatioprina y prednisolona). En el estudio realizado por Gullestad y col.²⁹ se detectó también una tendencia hacia una mayor exposición de la estatina en pacientes con trasplante de corazón en comparación con los que recibieron trasplante renal, aunque en ningún otro trabajo se indicó que dicha exposición difiera entre receptores de trasplantes de diferentes órganos sólidos.

Resulta improbable que esta interacción se deba principalmente a la inhibición del metabolismo de CYP ya que esta vía metabólica no es capaz de discriminar las estatinas más propensas a interactuar. Además, no existen datos firmes en la bibliografía que avalen que la CsA inhiba la actividad de CYP3A4 en un grado relevante desde el punto de vista clínico, aunque lo opuesto sí fue informado.¹⁸ La pravastatina parece ser la estatina menos afectada cuando se la administra simultáneamente con CsA. Olbritch y col.²⁰ informaron la falta de acumulación de este agente luego de 28 días de administración, mientras el ABC de lovastatina fue casi del doble luego del mismo período de uso en comparación con el primer día. Es posible que la eliminación más flexible de la pravastatina, con inclusión del metabolismo a través de CYP y de la excreción renal de droga no metabolizada o conjugada, limite la interacción potencial entre estos dos compuestos, al ser comparados con lovastatina.²⁰ En un estudio realizado *in vitro* se observó que las formas lactosas de atorvastatina, simvastatina y lovastatina inhibieron el transporte mediado por la glicoproteína P de forma dependiente de la dosis.³⁵ Sin embargo, no se evidenciaron inhibiciones importantes de esta glicoproteína con pravastatina, fluvastatina o con las formas ácidas de atorvastatina, simvastatina o lovastatina. Además,

en otro sistema *in vitro*, se halló que la atorvastatina inhibe el transporte mediado por la glicoproteína P.³⁶ La interacción con el transporte de esta glicoproteína puede, en consecuencia, ser una candidata parcial para el mecanismo de interacción entre CsA y al menos estas tres estatinas. Este hallazgo es además congruente con los descubrimientos de que la pravastatina (y quizá también la fluvastatina) puedan tener menor potencial para interferir con CsA. Además, en el resto del organismo pueden estar involucrados otros sistemas de transporte para las estatinas. Es interesante la observación de que la mayoría de las estatinas son transportadas por una molécula transportadora específica del hígado (OATP1B1 [organic anion transporter polypeptide], OAT2, OATP-C)^{23,37-40} y que la atorvastatina es transportada *in vitro* por el cotransportador del ácido H⁺-monocarboxílico (MCT) en células CaCo-2. Además, se observó que la CsA inhibe, *in vitro*, el transporte de rosuvastatina y de cerivastatina mediante la OATP1B1.^{23,38,39}

La inhibición del transporte de las estatinas hacia el hígado podría afectar su volumen de distribución y depuración y, en conjunto, estos cambios pueden explicar el incremento en la exposición sistémica que se observa *in vivo*. En primer lugar, debido a que las estatinas son principalmente distribuidas hacia el hígado, la restricción del transporte hacia ese órgano podría dar como resultado una disminución significativa del volumen de distribución, lo que provocaría un aumento en su concentración plasmática. Además, la disminución del transporte de las estatinas hacia el hígado podría disminuir su depuración mediante la reducción de la biodisponibilidad de las enzimas encargadas de la metabolización y/o por la inhibición de su excreción en la bilis. En segundo lugar, y de acuerdo con lo descrito previamente por Olbritch y col.,²⁰ otro hallazgo interesante es que, aunque la exposición sistémica de las estatinas está varias veces aumentada en pacientes trasplantados tratados con CsA, el efecto hipolipemiente no se incrementa de manera proporcional. En concordancia con este dato, no se detectó que la atorvastatina induzca un efecto hipolipemiente significativamente diferente en pacientes trasplantados de riñón en comparación con los controles históricos, aun cuando el ABC₀₋₂₄ del ácido de atorvastatina activo fue ocho veces mayor.^{21,26} Esto es coherente con una supuesta inhibición de la captación hepática de la atorvastatina por la CsA, lo que reduce las concentraciones de la estatina activa en el sitio de acción farmacodinámica, es decir, la enzima HMG-CoA reductasa en el hígado.

Derivados del ácido fibrico

Las propiedades farmacocinéticas del ácido fibrico (fibratos) fueron revisadas por Millar y Spence.⁴² Algunos informan sobre una interacción entre la CsA y los fibratos, pero solamente se determinaron las concentraciones en el valle. Pisati y col.⁴³ trataron 40 pacientes con trasplante de riñón con gemfibrozil durante varios meses y ni la dosis ni las concentraciones mínimas de CsA cambiaron en grado significativo. Tampoco se hallaron cambios en las concentraciones mínimas de CsA en un estudio que incluyó 48 pacientes con trasplante de corazón tratados con este mismo fibrato.⁴⁴ Sin embargo, Fehrman-Ekholm y col.⁴⁵ observaron que los niveles de CsA fueron menores en personas receptoras de un trasplante renal cuando se las trató con gemfibrozil. También se detectaron concentraciones de CsA en el valle significativamente menores en pacientes con trasplante de corazón que recibieron fenofibrato,⁴⁶ aunque otro informe no detectó cambios en los niveles de este agente inmunosupresor cuando se administró simultáneamente con fenofibrato en este grupo de pacientes.⁴⁷

Drogas secuestrantes de ácidos biliares

Según las propiedades químicas de la CsA, las interacciones directas y significativas no son esperables, y algunos trabajos avalan esta afirmación. Jensen y col.⁴⁸ investigaron el efecto de 4 g de colestiramina administrados al mediodía en una única dosis sobre los niveles de CsA en seis pacientes trasplantados renales. Ni las concentraciones mínimas ni el ABC

de la CsA resultaron afectados de manera significativa, aunque el ABC se incrementó numéricamente en cerca del 10%. En los estudios de Pflugfelder y col.⁴⁴ y de Keogh y col.⁴⁹ no se detectaron cambios significativos en los niveles de CsA.

Probuco

En la bibliografía existen datos que señalan que el probuol inhibe la absorción de CsA, aunque el mecanismo no es claro. Gallego y col.⁵⁰ realizaron un estudio de suspensión en diez pacientes con trasplante renal. Luego de un período de cinco semanas en tratamiento estable, el probuol se suspendió durante las siguientes cinco semanas. Las concentraciones de CsA en el valle fueron significativamente menores durante la administración simultánea de probuol. Además, Wakasugi y col.⁵¹ informaron varios casos con niveles sanguíneos más bajos de CsA (aproximadamente la mitad) cuando la CsA y el probuol se administraron conjuntamente. Un estudio efectuado en ratas apoya estos hallazgos, y la interferencia con la absorción de CsA podría ser la causa de la interacción.⁵² En este estudio *in vitro*, el probuol indujo una reducción del 30% en el ABC para la CsA cuando esta última se administró por vía oral, pero no hallaron efectos cuando fue administrada por vía intravenosa o en un intervalo de tiempo diferente. En ese trabajo no se encontraron cambios en la vida media de eliminación ni en el volumen de distribución. Recientemente, un trabajo en células CaCo-2 realizado por los mismos investigadores indicó que la P-gp no está involucrada en esta interacción.⁵³

Aceites de pescado

El aceite proveniente de pescados de agua fría posee un contenido elevado de ácidos grasos poliinsaturados. Debido a que la CsA es altamente lipofílica, la interacción con el aceite de pescado es teóricamente posible. Diversos estudios en los que se administró este aceite en pacientes con trasplante de riñón muestran que no afecta los niveles de CsA de manera diferente de lo que provoca el aceite de coco.^{54,55} Sin embargo, en un trabajo se detectaron niveles de CsA en el valle significativamente más elevados en personas receptoras de injertos renales que recibieron aceite de pescado.⁵⁶ No obstante, todos estos trabajos se realizaron con la preparación antigua de CsA, pero debido a que la nueva preparación preconcentrada microemulsionable es menos dependiente de las grasas presentes en la dieta y de los ácidos biliares para su absorción,⁷⁶ el efecto del aceite de pescado es probablemente menor –si en realidad existe– con la nueva formulación de CsA.

Orlistat

El orlistat disminuye la absorción de las grasas mediante la inhibición de las lipasas gastrointestinales y tiene una biodisponibilidad baja (3%). Es posible que exista una interacción en la absorción con la CsA ya que ésta es dependiente de la absorción de los lípidos, en especial con la formulación antigua. Hasta el momento son seis los informes de casos publicados, tanto en receptores de trasplante de corazón como de riñón. Nägele y col.⁵⁸ observaron una marcada reducción del ABC para la CsA (cuando se empleó la formulación antigua), de 2 832 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ a 700 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ cuando se coadministró con orlistat. Además, Le Beller y col.⁵⁹ demostraron efectos similares cuando se evaluó la preparación anterior de CsA, y la concentración mínima de este agente fue de la mitad durante el tratamiento con orlistat. En este paciente produjo el cambio a la formulación más nueva de CsA y, aparentemente, el efecto del orlistat disminuyó. Sin embargo, Schnetzler y col.⁶⁰ informaron un caso de interacción clínicamente importante con la formulación de CsA microemulsionable. En este paciente, la concentración de CsA en el valle disminuyó en más de la mitad. Erraste y col.⁶¹ describen dos casos en los cuales las concentraciones de CsA en forma de preparación microemulsionada disminuyen casi a la mitad en receptores de trasplante renal durante el tratamiento simultáneo con orlistat. En uno de estos casos se observó una reducción posterior de su función renal, y los

autores especulan que podría existir una vinculación con el descenso transitorio en la inmunosupresión. También se observó que el orlistat pudo disminuir las concentraciones de CsA en el valle en otro paciente con trasplante de riñón a pesar de que la administración de las dos drogas estuvo separada por un tiempo de dos horas.⁶² Estos seis informes de casos indican que el orlistat puede interactuar con la absorción de CsA en forma relevante desde el punto de vista clínico. Un estudio aleatorizado y de diseño transversal realizado en 30 voluntarios sanos avala la hipótesis de la interacción en la absorción entre estos dos agentes.⁶³ La separación de la administración de estos compuestos por tres horas no alteró los resultados.

Conclusión

Debido a que la CsA tiene un índice terapéutico estrecho en receptores de trasplantes de órganos sólidos es importante tener en cuenta todas las potenciales interacciones farmacocinéticas que pueden alterar su disponibilidad sistémica. Las estatinas son las drogas hipolipemiantes más utilizadas y los estudios de interacción con los diferentes miembros de esta familia no mostraron cambios de relevancia clínica en las concentraciones plasmáticas de CsA. Según los estudios que determinaron los valores mínimos de agente inmunosupresor, parece que el probucol puede llegar a reducir a la mitad la exposición a la CsA cuando se administran simultáneamente, lo cual fue avalado por estudios experimentales realizados *in vitro*. También se vio, en tres informes de casos, que el orlistat reduce la exposición sistémica a la CsA en más del 50%. La bibliografía es contradictoria en cuanto a los efectos de los fibratos sobre la farmacocinética de la CsA, y que se informaron niveles plasmáticos de esta última francamente alterados o sin cambios. Sin embargo, en esos trabajos sólo se evaluó la concentración mínima, por lo cual no pueden obtenerse conclusiones a partir de estas investigaciones. Debido a las propiedades químicas de las resinas, se anticipa que no existen interacciones con CsA y la bibliografía avala

esta afirmación. Los aceites de pescado tampoco parecen presentar interacciones significativas, al menos con la formulación antigua de CsA.

Las estatinas fueron las únicas drogas estudiadas en cuanto a la interacción inversa, es decir, la interacción de la CsA con la farmacocinética de los agentes hipolipemiantes. Ya que muchas de las estatinas y la CsA son metabolizadas por el CYP3A4 se especula que existe una posible interacción entre estos agentes. Se investigaron todas las estatinas disponibles para la detección de estas interacciones y con todas ellas se encontraron exposiciones sistémicas significativas en pacientes tratados con CsA. La fluvastatina, que no se metaboliza a través del CYP3A4, y pravastatina, cerivastatina y rosuvastatina presentan vías de eliminación diferentes. En consecuencia, es improbable que la interacción de la CsA sobre la farmacocinética de las estatinas sea provocada por la inhibición del metabolismo mediado por el CYP3A4. Con respecto a este punto, debe destacarse que con el tacrolímús no se observan interacciones de importancia clínica con el empleo de atorvastatina en dosis terapéuticas.⁸⁴ Los estudios experimentales e *in vitro* podrían indicar que esta interacción se debe, al menos en parte, a la interacción con el transporte en el hígado. Tanto el mecanismo de la interacción a través del transporte como del metabolismo son posibles, pero su contribución a la interacción general puede ser diferente entre las distintas estatinas.

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en www.sicisalud.com: dirección de correspondencia, otros datos del autor, bibliografía completa y *full text*.

Bibliografía

- Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57:307-313.
- Wierzbicki AS. The role of lipid lowering in transplantation. *Int J Clin Pract* 1999; 53:54-59.
- Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Grönhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2024-2031.
- Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1096-1107.
- Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36:288-295.
- Jardine A. Assessing cardiovascular risk profile of immunosuppressive agents. *Transplantation* 2001; 72:S581-S588.
- Åsberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003; 63:367-378.
- Christians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther* 1998; 80:1-34.
- Prueksaritanont T, Gorham LM, Ma B, Liu L, Yu X, Zhao JJ, Slaughter DE, Arison BH, Vyas KP. In vitro metabolism of simvastatin in humans [SBT]identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s. *Drug Metab Dispos* 1997; 25:1191-1199.
- Malinowski JM. Atorvastatin: a hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55:2253-2267; quiz 2302-2253.
- Mück W. Rational assessment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interactions. *Drugs* 1998; 56:15-23.
- Jacobsen W, Kirchner G, Hallensleben K, Mancinelli L, Deters M, Hackbarth I, Benet LZ, Sewing KF, Christians U. Comparison of cytochrome P-450-dependent metabolism and drug interactions of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors lovastatin and pravastatin in the liver. *Drug Metab Dispos* 1999; 27:173-179.
- Jacobsen W, Kirchner G, Hallensleben K, Mancinelli L, Deters M, Hackbarth I, Baner K, Benet LZ, Sewing KF, Christians U. Small intestinal metabolism of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor lovastatin and comparison with pravastatin. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291:131-139.
- Singhvi SM, Pan HY, Morrison RA, Willard DA. Disposition of pravastatin sodium, a tissue-selective HMG-CoA reductase inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29:239-243.
- Fischer V, Johanson L, Heitz F, Tullman R, Graham E, Baldeck JP, Robinson WT. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor fluvastatin: effect on human cytochrome P-450 and implications for metabolic drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1999; 27:410-416.
- Scripture CD, Pieper JA. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:263-281.
- Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:159-168.
- Bramow S, Ott P, Thomsen Nielsen F, Bangert K, Tygstrup N, Dalhoff K. Cholestasis and regulation of genes related to drug metabolism and biliary transport in rat liver following treatment with cyclosporine A and sirolimus (Rapamycin). *Pharmacol Toxicol* 2001; 89:133-139.
- Lemahieu WP, Maes BD, Verbeke K, Vanrenterghem Y. CYP3A4 and P-glycoprotein activity in healthy controls and transplant patients on cyclosporin vs. tacrolimus vs. sirolimus. *Am J Transplant* 2004; 4:1514-1522.
- Akhlaghi F, McLachlan AJ, Keogh AM, Brown KF. Effect of simvastatin on cyclosporine unbound fraction and apparent blood clearance in heart transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:537-542.

Papelnet SIIC

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de agosto de 2006 en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.



a - La función de los dadores de óxido nítrico en la prevención de la reestenosis luego de la intervención coronaria percutánea



Jochen Wöhrle, Columnista Experto de SIIC

Institución: University of Ulm, Department of Internal Medicine II, Ulm, Alemania

La aparición de reestenosis es la principal limitación de las intervenciones coronarias percutáneas que reducen el éxito a largo plazo. El proceso de reestenosis es un mecanismo multifactorial que incluye el tono vascular, la hemostasis, el metabolismo lipídico, las células, el crecimiento celular, la migración celular, las reacciones inflamatorias y las interacciones con las plaquetas. Los dadores de óxido nítrico (ON) influyen sobre esos mecanismos y claramente demostraron propiedades antirreestenóticas en varios experimentos con animales. En estudios clínicos, la administración oral de compuestos liberadores de ON que no inducen el fenómeno de tolerancia, como la molsidamina, no redujo la frecuencia de reestenosis luego de la angioplastia coronaria. La falta de eficacia se debe a las concentraciones plasmáticas sistémicas alcanzables de ON, las cuales claramente estuvieron por debajo de los niveles efectivos en pruebas con animales. Algunas preparaciones recientes, como nuevas drogas liberadoras de ON en mayores concentraciones, la liberación local de ON por *stents* coronarios recubiertos o la combinación con sustancias de efectividad probada como el paclitaxel parecen ser muy prometedores.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/factoresderiesgo/51/145.htm
Extensión aproximada: 9 páginas



b - Rosuvastatina, un nuevo inhibidor de la HMG-CoA reductasa para el tratamiento de la hipercolesterolemia

James J. Nawarskas, Columnista Experto de SIIC

Institución: College of Pharmacy, University of New Mexico, Albuquerque, EE.UU.

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) se transformaron en los fármacos de primera elección para muchos pacientes con dislipidemias en virtud de su excelente tolerabilidad y eficacia sobre los parámetros lipídicos. La rosuvastatina es la estatina más reciente y posee varias características favorables, como baja liposolubilidad, poca tendencia a las interacciones farmacológicas con el citocromo P450 y una potencia hipolipemiente superior, comparada con otras estatinas. La rosuvastatina fue estudiada en dosis de 1 a 80 mg. En los ensayos clínicos comparados, la rosuvastatina en dosis de 10 a 40 mg/día mostró disminuir el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en un grado significativamente superior al obtenido por atorvastatina, pravastatina y simvastatina, cuando son administradas en dosis equivalentes. Además, la rosuvastatina ejerce acciones benéficas sobre otros parámetros lipídicos como el

colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y los triglicéridos. Este fármaco puede causar toxicidad muscular, renal y hepática, aunque no se vio que estas y otras reacciones adversas se presenten con mayor frecuencia con la rosuvastatina en comparación con las otras estatinas, cuando se la utiliza a las dosis aprobadas. Se desconocen los efectos de la rosuvastatina sobre la morbilidad y la mortalidad, los que en la actualidad están siendo analizados. En este artículo se repasan las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de esta nueva estatina.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/factoresderiesgo/51/146.htm
Extensión aproximada: 23 páginas

c - Mecanismos celulares y moleculares subyacentes de las arritmias cardíacas inducidas por drogas y asociadas con la prolongación del intervalo QT

Charles Antzelevitch, Columnista Experto de SIIC

Institución: Masonic Medical Research Laboratory, Utica, EE.UU.

La prolongación del intervalo QT en ocasiones se asocia con *torsade de pointes* (TdP), arritmias que ponen en riesgo la vida, que se desarrollan como consecuencia de la amplificación de heterogeneidades eléctricas propias del miocardio ventricular. Estas existen debido a las diferencias en el tiempo de repolarización de los tres tipos celulares predominantes que conforman el miocardio ventricular, las que dan origen a gradientes de voltaje transmural y a una dispersión de la repolarización responsable del registro de la onda T en el electrocardiograma (ECG). Las drogas y los trastornos que reducen la corriente de repolarización neta producen una prolongación preferencial del potencial de acción de la célula M y de esta forma amplifican la dispersión espacial intrínseca de la repolarización, lo que crea el sustrato para la reentrada. El resultado es la prolongación del intervalo QT, ondas T anormales y la aparición de taquicardia ventricular polimórfica por reentrada que muestra características de TdP. Estos trastornos también predisponen a extrasístoles inducidas por posdespolarizaciones tempranas de las células M y las fibras de Purkinje, las cuales se cree desencadenan los episodios de TdP. Una reducción de la corriente de repolarización neta, de esta manera, aporta el sustrato y el mecanismo desencadenante para el inicio de la arritmia por reentrada que se cree yace en la TdP. Los agentes que prolongan el intervalo QT pero que no incrementan la dispersión transmural de la repolarización, como pentobarbital sódico, amiodarona y ranolazina, por lo general no inducen TdP. Los datos disponibles sugieren que el problema principal tanto en los síndromes congénitos y adquiridos de QT prolongado no es el alargamiento del intervalo QT, sino la dispersión de la repolarización que habitualmente acompaña su prolongación.



Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/factoresderiesgo/51/147.htm
Extensión aproximada: 11 páginas