

Colección
Acontecimientos Terapéuticos

Serie
**Tratamiento
Hipolipemiante
Rosuvastatina**



Floren Pérez Martínez, «Castécora», óleo sobre tela, 70 x 50 cm, 2012.

Eficacia y Seguridad de Distintas Dosis de Rosuvastatina en Relación con otras Estatinas

Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU. *Pág. 3*

La Rosuvastatina Reduce la Progresión de la Aterosclerosis Carotídea

Forest University School of Medicine, Winston-Salem, EE.UU.
y otros centros participantes. *Pág. 5*

La Terapia con Altas Dosis de Rosuvastatina se Asocia con la Regresión de la Aterosclerosis Coronaria

Cleveland Clinic, Cleveland, EE.UU. *Pág. 8*

Efectos Antioxidantes y Antiinflamatorios de la Rosuvastatina

Rajendra Institute of Technology and Sciences, Sirsa, India. *Pág. 10*

La Rosuvastatina Reduce el Riesgo Cardiovascular Incluso en Personas Aparentemente Sanas

American College of Cardiology. *Pág. 13*



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Eficacia y Seguridad de Distintas Dosis de Rosuvastatina en Relación con otras Estatinas

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo
**Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin versus Atorvastatin,
Simvastatin and Pravastatin across Doses (STELLAR* Trial)**

de los autores
Jones P, Davidson M, Blasetto J y colaboradores

integrantes de
Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por
American Journal of Cardiology
92(2):152-160, Jul 2003

El tratamiento con 10 a 80 mg de rosuvastatina se asoció con mayor eficacia que la terapia con diversas dosis de otras estatinas en términos de la reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, sin diferencias en el perfil de seguridad.

Introducción y métodos

Cuando se administra en las dosis iniciales habituales, se ha demostrado que la rosuvastatina es un fármaco más eficaz para lograr la reducción de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en relación con atorvastatina, simvastatina o pravastatina. En el presente ensayo, se propuso efectuar una comparación de la eficacia de las distintas dosis aprobadas de terapia con rosuvastatina en relación con otras estatinas.

Con este objetivo, se llevó a cabo un protocolo aleatorizado, multicéntrico, de diseño abierto, comparativo y con grupos paralelos. En un período de preinclusión de seis semanas, los participantes fueron tratados con una dieta acorde con las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program*. Aquellos individuos que cumplían con estas normativas y presentaban los niveles de lípidos propuestos como criterio de inclusión se dividieron de modo aleatorizado para recibir uno de los quince posibles tratamientos del ensayo durante seis semanas. Las estrategias incluían la administración de una dosis diaria de rosuvastatina (10, 20, 40 u 80 mg), atorvastatina (10, 20, 40 u 80 mg), simvastatina (10, 20, 40 u 80 mg) o pravastatina (10, 20 ó 40 mg). Si bien algunos pacientes habían recibido cerivastatina, el protocolo se modificó ante el retiro de la comercialización de este fármaco. No se indicó pravastatina en dosis de 80 mg, dado que, al momento de la realización del estudio, esta dosis no estaba aprobada como tratamiento.

Participaron del estudio sujetos adultos con hipercolesterolemia, definida por una concentración estable de LDLc de entre 160 y 250 mg/dl en los controles previos a la distribución aleatoria. Se requirió un valor de triglicéridemia inferior a 400 mg/dl en esas evaluaciones. Se excluyeron los individuos con enfermedades somáticas o mentales graves, antecedentes de hipercolesterolemia familiar o disbetalipoproteinemia, uso de fármacos asociados con modificaciones del nivel de lípidos, alteraciones

del hepatograma o de los niveles de creatinina quinasa. Se definió como criterio principal de valoración el porcentaje de variación del LDLc después de 6 semanas de tratamiento, en un modelo por intención de tratar; se incorporaron análisis por protocolo para confirmar la solidez de los resultados. Se consideró como clínicamente relevante una reducción del 6% en los niveles de LDLc. Para estimar la repercusión total del efecto de todas las dosis de rosuvastatina, en relación con los restantes fármacos, se aplicaron modelos de análisis de covarianza. Asimismo, se completaron comparaciones apareadas específicas entre cada dosis de rosuvastatina y las dosis equivalentes o superiores de los hipolipemiantes restantes.

Para determinar las metas de LDLc sugeridas por el NCEP para los diversos participantes, los pacientes se dividieron en las categorías de riesgo descritas en el *Adult Treatment Panel III*. En este contexto, se recomendó una meta de LDLc inferior a 100 mg/dl en individuos con enfermedad coronaria o sus equivalentes, o con múltiples factores de riesgo asociados con un riesgo coronario superior al 20% en los siguientes 10 años. Las metas se establecieron por debajo de 130 o 160 mg/dl en sujetos de menor riesgo. Los objetivos sugeridos por las recomendaciones europeas señalan un valor inferior a 116 mg/dl. Las combinaciones apareadas de la proporción de individuos que lograban las metas de LDLc para el NCEP o las normativas europeas se incluyeron en un modelo de regresión logística en el que se integraron el tratamiento, el valor de LDLc y el grupo de riesgo. Asimismo, se completaron análisis de seguridad, en términos de los efectos adversos relacionados con el tratamiento, el examen físico y las pruebas de laboratorio.

Resultados

El 94% de los 2 431 participantes completaron las seis semanas de tratamiento. Las características iniciales de los pacientes eran similares en todos los subgrupos. El

cumplimiento terapéutico observado para las distintas alternativas de tratamiento se estimó entre 90.5% y 95.3%.

De acuerdo con los análisis de respuesta en función de la dosis administrada, la media de la diferencia entre la reducción del LDLc atribuida a la terapia con 10 a 80 mg diarios de rosuvastatina fue significativamente superior a la descrita para el tratamiento con 10 a 80 mg de atorvastatina o 10 a 40 mg de pravastatina. Si bien las curvas de reducción del LDLc con rosuvastatina o simvastatina no fueron paralelas, las dosis equivalentes de ambos fármacos se asociaron con resultados significativamente diferentes. La totalidad de estas diferencias se consideraron de relevancia clínica al superar el valor predefinido de 6%.

En el análisis de comparación pareada, la administración de 10 mg de rosuvastatina redujo el LDLc en forma significativamente superior a la misma dosis de atorvastatina; la terapia con 20 mg de rosuvastatina disminuyó el LDLc de un modo significativamente más acentuado que la terapia con 20 o 40 mg de atorvastatina y el uso de 40 mg de rosuvastatina se correlacionó con un descenso significativamente mayor del LDLc, en relación con el tratamiento con más de 40 mg de atorvastatina. Asimismo, la indicación de 40 mg de rosuvastatina se asoció con efectos máximos sobre el nivel de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Para todas las dosis evaluadas, el efecto de la rosuvastatina sobre el HDLc fue significativamente superior al correspondiente a la simvastatina y la pravastatina. Asimismo, la terapia con 10 a 80 mg de rosuvastatina se vinculó con una reducción significativamente más acentuada que la observada para el uso de simvastatina y pravastatina, pero no fue diferente de la descrita para la atorvastatina. Los resultados obtenidos en un modelo por protocolo fueron congruentes con los verificados en el modelo por intención de tratar.

En este análisis, la mayor proporción de individuos que alcanzaron las metas recomendadas por el NCEP habían recibido 20 o 40 mg diarios de rosuvastatina. De igual forma, se advirtió que este esquema terapéutico se asoció con un mayor porcentaje de casos que alcanzaban los objetivos recomendados por las normativas europeas. Se destaca que la proporción de individuos que lograron las metas de tratamiento con el uso de 10 mg de rosuvastatina fue similar al porcentaje de pacientes que alcanzaron esa meta con la administración de dosis máximas de atorvastatina o simvastatina (79%, 81% y 77%, en orden respectivo).

Todos los tratamientos se consideraron bien tolerados, con una proporción similar de casos de interrupción de la terapia como consecuencia de los efectos adversos. La mayor parte de las reacciones adversas fueron leves y de distribución similar en todos los grupos. Los efectos de mayor incidencia incluyeron dolor, faringitis, mialgias y cefaleas; en este contexto, se observó una tasa de eventos de mialgias por encima del 5% para los pacientes que recibieron 80 mg de rosuvastatina, 20 mg u 80 mg de atorvastatina o 20 mg de pravastatina. Como contrapartida, la incidencia de este efecto adverso alcanzó los

niveles más reducidos para la indicación de 40 mg de rosuvastatina o de simvastatina.

Discusión

En este estudio multicéntrico, se demostró la mayor eficacia de la rosuvastatina en términos de la reducción del LDLc, en comparación con distintas dosis de atorvastatina, simvastatina y pravastatina. La disminución significativamente mayor del LDLc que se describió para la terapia con 10 a 80 mg de rosuvastatina, en comparación con el uso de las mismas dosis de atorvastatina, superó el umbral de 6% propuesto para definir la relevancia clínica de este efecto. En coincidencia, la mayor reducción del LDLc lograda con todas las dosis de rosuvastatina, en relación con la terapia con simvastatina o pravastatina, permitió confirmar las diferencias relativas en el efecto hipolipemiente de las estatinas que había sido informada en estudios previos. Esta acción más acentuada de la rosuvastatina en términos de la reducción del LDLc se asoció con una mayor proporción de pacientes que alcanzaron las metas recomendadas por el NCEP o las normativas europeas. Se hace énfasis en que la mayor parte de los beneficios de la rosuvastatina se lograron con una dosis de 10 mg diarios.

Además, se agrega que el incremento de la dosis de rosuvastatina a 40 mg/día se vinculó con un incremento de los niveles de HDLc, en contraposición con lo observado para la terapia con atorvastatina. De igual forma, la rosuvastatina se correlacionó con un efecto significativamente superior sobre la trigliceridemia cuando se la comparó con las restantes estatinas.

Se admite que el diseño abierto del protocolo pudo alterar la comunicación de los efectos adversos asociados con el tratamiento; sin embargo, la proporción y características de estas reacciones adversas fueron similares a las descritas en ensayos previos y no difirieron entre los distintos tratamientos. Aunque el tratamiento durante seis semanas fue menor al de otros estudios de evaluación de la eficacia de las estatinas, se agrega que los efectos de estos fármacos son reconocibles a las dos semanas y alcanzan eficacia plena hacia las 4 a 6 semanas de su administración.

Se hace énfasis en que la principal fortaleza de este análisis radica en su diseño, que permitió la participación de numerosos pacientes en cada grupo de tratamiento con la posibilidad de realizar comparaciones múltiples con una modalidad prospectiva.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/137700

La Rosuvastatina Reduce la Progresión de la Aterosclerosis Carotídea

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
**Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media
Thickness in Low-Risk Individuals with Subclinical Atherosclerosis**

de los autores

Crouse III J, Raichlen J, Bots M y colaboradores

integrantes de

Forest University School of Medicine, Winston-Salem, EE.UU. y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

JAMA

297(12):1344-1353, Mar 2007

El tratamiento con 40 mg/día de rosuvastatina en adultos con aterosclerosis subclínica se correlaciona con una disminución significativa de la velocidad de progresión del espesor miointimal de las carótidas.

Introducción

Se ha demostrado que los hipolipemiantes disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares (CV). Se ha informado una reducción de la mortalidad de causa coronaria del 19% ante el descenso de 38.7 mg/dl del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). La administración de estatinas, colestiramina/niacina, probucol, hipoglucemiantes y antihipertensivos se ha asociado con menor progresión (o incluso regresión) de la aterosclerosis. El enlentecimiento de la progresión o la regresión de la aterosclerosis coronaria con estatinas fue demostrado por angiografía coronaria y ecografía intravascular. En relación con la aterosclerosis carotídea, este efecto se comprobó mediante la medición por ecografía del espesor miointimal (EMI).

En la mayor parte de los estudios clínicos en los que se evaluó la eficacia de los hipolipemiantes, la reducción de los niveles plasmáticos de lípidos fue beneficiosa, en forma independiente del nivel inicial de LDLc. No obstante, estos estudios se realizaron en individuos de alto riesgo, con niveles lipídicos muy elevados o con enfermedad CV.

La rosuvastatina es eficaz para la reducción de la concentración de LDLc; además, tiene efectos favorables sobre otros componentes del metabolismo lipídico, como elevación del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y reducción del colesterol total y los triglicéridos (TG). El estudio METEOR (*Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin*) fue diseñado para determinar el efecto de 40 mg de rosuvastatina sobre el EMI en individuos de mediana edad con puntajes de riesgo (Framingham) bajos, pero con presencia de aterosclerosis subclínica.

Métodos

En este estudio aleatorizado y controlado con placebo, participaron individuos asintomáticos de mediana edad con niveles moderadamente elevados de colesterol y bajo

riesgo de enfermedad CV según los criterios del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*. Se asesoró a los pacientes sobre la implementación de modificaciones terapéuticas del estilo de vida. Los participantes presentaban engrosamiento de la pared de las arterias carótidas extracraneales en la ecografía en modo B.

Los criterios de inclusión fueron edad entre 45 y 70 años en hombres y entre 55 y 70 años en mujeres; nivel inicial de LDLc de 120 mg/dl a 190 mg/dl (para aquellos con la edad como único factor de riesgo coronario) o 120 mg/dl a 160 mg/dl para individuos con al menos 2 factores de riesgo coronario y riesgo a 10 años de eventos coronarios inferior a 10%; HDLc \leq 60 mg/dl; TG < 500 mg/dl y medición máxima del EMI entre 1.2 mm y < 3.5 mm en 2 exámenes ecográficos separados. Este límite para la medición del EMI identifica un grosor parietal relativamente elevado en la población general. En consecuencia, estos individuos presentaban bajo riesgo desde el punto de vista clínico, mientras que el EMI señalaba la presencia de aterosclerosis subclínica.

Se excluyeron, entre otros, los individuos que habían recibido hipolipemiantes en los 12 meses previos, así como aquellos con signos clínicos de enfermedad coronaria o aterosclerosis periférica, diabetes, hipertensión no controlada, hipercolesterolemia familiar o con creatinemia > 2 mg/dl. Se realizaron estudios ecográficos en 2 oportunidades antes de la aleatorización, luego de ésta a los 6, 12 y 18 meses y al final de los 24 meses del estudio. Los participantes fueron asignados al azar al grupo de rosuvastatina o placebo.

El criterio principal de valoración fue la tasa anual de modificación del máximo valor del EMI máximo durante los 2 años del seguimiento en 12 áreas de evaluación de la carótida. Los criterios de valoración secundarios fueron la tasa de modificación anual del EMI de las paredes cercanas y alejadas de la arteria carótida común derecha e izquierda, bulbo carotídeo derecho e izquierdo, arteria

carótida interna derecha e izquierda, así como la tasa de modificación anual del EMI de las paredes próximas y alejadas de la arteria carótida común derecha e izquierda.

Se cuantificaron en períodos predeterminados los niveles de lípidos, lipoproteínas, apolipoproteínas, los parámetros de función hepática, la creatina quinasa (CK), la creatinina, los electrolitos, la glucemia y otros parámetros. Los estudios de seguridad comprendieron los signos vitales, los eventos adversos, los datos de laboratorio y el control mediante electrocardiogramas.

Resultados

Participantes y características

Sobre un total de 5 751 individuos, fueron finalmente distribuidos aleatoriamente 984 participantes. Los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión lipídicos fueron posteriormente evaluados para excluir a aquellos que no presentaban bajo riesgo según los criterios de Framingham, lo que excluyó a la mayoría de los individuos del estudio. Los participantes incluidos fueron evaluados por ecografía carotídea para determinar los criterios de inclusión del EMI. La población por intención de tratar fue de 624 individuos en el grupo de rosuvastatina (89%) y de 252 en el grupo placebo (89%). Abandonaron el estudio 172 participantes (25%) del grupo tratado con rosuvastatina y 74 (26%) del grupo que recibió placebo. Los eventos adversos produjeron el abandono de 79 participantes (11%) en el grupo de rosuvastatina y de 22 del grupo que recibió placebo (8%). Las características de base estaban bien equilibradas entre ambos grupos.

En total, 967 participantes presentaban bajo riesgo según los criterios de Framingham (98%); 16 tenían riesgo moderado (1.6%) y 2, riesgo elevado. El nivel de LDLc fue de 155 mg/dl en el grupo tratado con rosuvastatina y de 154 mg/dl en el grupo que recibió placebo. Las concentraciones iniciales de colesterol total, TG y HDLc fueron similares entre ambos grupos.

Efectos de la rosuvastatina sobre los niveles de lípidos y lipoproteínas

El tratamiento con rosuvastatina se asoció con reducción del nivel de LDLc del 49%, de colesterol total del 34% y de TG del 16% y con un incremento del nivel de HDLc del 8% ($p < 0.001$ en comparación con placebo).

Efectos de la rosuvastatina sobre el EMI

En comparación con el placebo, la rosuvastatina enlenteció significativamente la progresión del máximo valor de EMI en los 12 sitios carotídeos; en el grupo de rosuvastatina la modificación del EMI fue de -0.0014 mm/año (intervalo de confianza del 95% [IC]: -0.0041 a 0.0014 mm/año); en el grupo placebo, la modificación del EMI fue de 0.0131 mm/año (IC: 0.0087 a 0.0174 mm/año; $p < 0.001$). Para todos los criterios de valoración secundarios del EMI (tasas de modificación de segmentos específicos) se observaron resultados similares ($p < 0.001$, excepto para la variación de la arteria carótida interna [$p = 0.02$]).

No se observó regresión estadísticamente significativa en el grupo tratado con rosuvastatina. La tasa de variación en el criterio principal de valoración para el grupo

de rosuvastatina de -0.0014 mm/año (IC: -0.0041 a 0.0014 mm/año) no resultó significativamente diferente de 0 ($p = 0.32$). Respecto de los criterios de valoración secundarios, se observó regresión significativa en el EMI máximo de la arteria carótida común (-0.0038 mm/año [IC: -0.0064 a -0.013 mm/año]; $p = 0.004$), pero no en los demás segmentos.

En el grupo que recibió placebo, se observó una progresión significativa de los criterios de valoración del EMI principales y secundarios (demostrado por el IC). Por el contrario, no se registró progresión significativa en el grupo tratado con rosuvastatina respecto de estos criterios del EMI.

Análisis de subgrupos

Se evaluaron los efectos de la rosuvastatina en subgrupos de individuos según la edad, el sexo, la ubicación geográfica, la raza, el índice de masa corporal, los factores de riesgo, la hipertensión y los valores iniciales medios de los parámetros de lípidos y de lipoproteínas. Los resultados fueron sólidos para el grupo tratado con rosuvastatina y las diferencias entre ambos grupos fueron homogéneas entre los subgrupos. Si bien hubo algunas diferencias en las características de base entre los participantes de los EE.UU. y Europa, no se observaron en el valor medio de base del EMI (1.15 mm en los EE.UU. y Europa) y en los efectos del tratamiento (las diferencias en las tasas de variación entre el grupo de rosuvastatina y placebo fueron -0.00145 mm/año en Europa y -0.0135 mm/año en los EE.UU.).

Seguridad

La frecuencia de eventos adversos fue similar entre los grupos de tratamiento. El evento más frecuente fue la aparición de mialgia: 12.7% en el grupo tratado con rosuvastatina y 12.1% en el que recibió placebo. Los eventos adversos CV graves fueron infrecuentes. Se produjo 1 fallecimiento durante el estudio, atribuido a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Seis participantes del grupo de rosuvastatina (0.86%) experimentaron eventos CV isquémicos durante los 2 años del estudio. Ninguno de estos eventos fue considerado relacionado con el tratamiento. No se observaron casos de hepatitis, rabdomiólisis o insuficiencia renal.

Cuatro individuos (0.6%) presentaron elevación de la alanina-aminotransferasa 3 veces por encima del límite superior normal (LSN) en 2 determinaciones consecutivas en el grupo con rosuvastatina; esto sucedió en 1 individuo (0.4%) del grupo placebo. Tres participantes (1 del grupo de rosuvastatina y 2 del placebo) presentaron elevación de la CK 10 veces por encima del LSN. Un participante tratado con rosuvastatina que había experimentado dolor muscular asociado con ejercicio y aumento de CK 10 veces por encima del LSN y que continuó con la medicación, presentó disminución de los niveles de CK posteriores hasta llegar a los valores normales.

La frecuencia de proteinuria fue baja (0.3% con rosuvastatina y 0.4% con placebo). En general, la frecuencia de efectos adversos renales fue baja y similar en ambos grupos.

Discusión

Los resultados del estudio METEOR mostraron que la rosuvastatina en dosis de 40 mg/d disminuyó la progresión de la aterosclerosis en general y en segmentos carotídeos individuales. Además, la rosuvastatina disminuyó la concentración del LDLc en un 48.8% y aumentó el HDLc en un 8%, en proporción similar a la informada en estudios previos. Si bien la dosis de 40 mg/d no es la recomendada al inicio, fue elegida para conferir la máxima eficacia con el objetivo de retrasar la progresión de la aterosclerosis o facilitar su regresión.

En casi todos los estudios previos con hipolipemiantes se señaló menor progresión del EMI con estatinas respecto del placebo. Sin embargo, estos estudios se realizaron en poblaciones de prevención secundaria o en pacientes de alto riesgo con niveles elevados de LDLc. El estudio METEOR amplió estos resultados a pacientes asintomáticos sin requerimiento del empleo de estatinas, puntajes de riesgo bajos según los criterios de Framingham, aterosclerosis carotídea subclínica y niveles lipídicos levemente elevados.

La rosuvastatina no se asoció con regresión estadísticamente significativa del EMI. A diferencia de la progresión significativa de la aterosclerosis en el grupo que recibió placebo, no se observó progresión significativa en el grupo tratado con rosuvastatina. Estos resultados indican que, incluso en individuos de bajo riesgo de mediana edad con aterosclerosis leve, la terapia con rosuvastatina enlentece la progresión del EMI en comparación con el placebo en un intervalo de 2 años. Por consiguiente, se postula que la rosuvastatina puede actuar sobre pe-

queños incrementos del EMI asociados con alteración temprana de la estructura arterial. El aumento del EMI ha sido vinculado con aumento del riesgo CV en adultos asintomáticos; en estudios con estatinas, la menor progresión del EMI se corresponde con la disminución de los eventos CV.

La dosis de 40 mg de rosuvastatina fue bien tolerada y tuvo un perfil de seguridad similar al del placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados; el más frecuente fue mialgia.

Conclusión

De acuerdo con los datos reunidos en el estudio METEOR, aunque la administración de rosuvastatina en adultos con aterosclerosis subclínica y bajo riesgo cardiovascular no indujo regresión de las lesiones, este tratamiento se correlacionó con una disminución significativa de la velocidad de progresión del EMI en comparación con placebo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138209

La Terapia con Altas Dosis de Rosuvastatina se Asocia con la Regresión de la Aterosclerosis Coronaria

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
**ASTEROID: A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular
Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden**

del autor

Brookes L

integrante de

Cleveland Clinic, Cleveland, EE.UU.

El artículo original fue editado por

Medscape Cardiology

Jul 2006

A pesar de no investigar criterios clínicos de valoración, como los eventos coronarios, en el estudio ASTEROID se demostró que la reducción acentuada del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad mediante la terapia intensificada con rosuvastatina se vincula con la regresión de la aterosclerosis coronaria en las imágenes de ecografía intravascular.

Introducción

En investigaciones previas, se ha señalado que la terapia intensificada con estatinas podría evitar la progresión de la aterosclerosis coronaria o la formación de placas en la pared arterial, si bien no se ha informado la regresión de la magnitud de la enfermedad. Sin embargo, la administración de esta modalidad de tratamiento en el ensayo *A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden* (ASTEROID) se asoció con regresión significativa de la aterosclerosis, la cual fue cuantificada mediante imágenes de ecografía intravascular.

En el estudio se demostró un retroceso de los tres parámetros predefinidos de evaluación por medio de esta técnica de diagnóstico por imágenes. Asimismo, el tratamiento intensificado con estatinas se correlacionó con el mayor descenso del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y el máximo incremento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) que haya sido informado en un ensayo clínico de evaluación de estos fármacos.

Contexto y métodos

En diversos ensayos, la ecografía intravascular ha permitido definir la progresión o la regresión de la aterosclerosis coronaria, en virtud de la visualización de las placas de ateroma en la pared vascular. En el estudio *Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering* (REVERSAL), se comprobó que la terapia intensificada con 80 mg diarios de atorvastatina se asoció con una reducción más acentuada del LDLc y de la progresión del compromiso vascular, en comparación con la administración de 40 mg/día de pravastatina. No obstante, la regresión de estas lesiones arteriales no ha sido demostrada previamente en estos ensayos.

La meta del estudio de fase IIIb ASTEROID consistió en definir la utilidad de la terapia con 40 mg diarios de rosuvastatina durante 24 meses, en términos de la regresión de la aterosclerosis coronaria cuantificada por ecografía intravascular. Participaron individuos de al menos 18 años, sin antecedentes de tratamiento con estatinas por al menos tres meses durante el año previo. Se consideró como criterio de inclusión la necesidad de realización de una angiografía coronaria por indicación clínica (dolor torácico de origen isquémico, resultados anormales de una prueba de esfuerzo), con detección de al menos una obstrucción no menor al 20% de la luz vascular. El vaso elegido para la ecografía intravascular no debía presentar más del 50% de estenosis en un trayecto de al menos 40 mm, sin infarto o angioplastia previa. No se permitió la participación de sujetos con hipertrigliceridemia o diabetes no controlada.

Se dispuso de datos iniciales de la ecografía intravascular en un total de 507 enfermos. En todos estos participantes se indicó la administración de 40 mg diarios de rosuvastatina durante 24 meses. El estudio no contó con un grupo de control, debido a las consideraciones éticas de administrar un placebo o dosis reducidas de estatinas a pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad coronaria.

Los participantes se controlaron en períodos predefinidos. En 349 casos fue posible efectuar una nueva ecografía intravascular del vaso elegido después de 24 meses, con la estimación de los parámetros evaluados en la primera angiografía. Se definieron como parámetros principales de eficacia los cambios en el porcentaje del volumen del ateroma (PVA) y en el volumen del ateroma en el segmento de 10 mm de máxima gravedad de la lesión. Se consideró como criterio secundario de valoración el volumen total normalizado del ateroma (VTNA).

Resultados

El tratamiento con 40 mg diarios de rosuvastatina durante 24 meses se asoció con una reducción del LDLc de un 53.2% (media: 60.8 mg/dl) y un aumento del HDLc de 14.7%. Estas variaciones se consideraron como las más acentuadas observadas en un ensayo clínico. Asimismo, se describió una disminución del 58.5% en el cociente LDLc/HDLc.

Ambos criterios principales de valoración se redujeron en forma significativa en comparación con los datos iniciales. El 63.6% de los pacientes experimentó regresión del PVA, mientras que se demostró progresión en el 36.4% de los casos. En el segmento arterial más afectado, las respectivas proporciones se estimaron en 78.1% y 21.9%. Se agrega que el VTNA se redujo en forma estadísticamente significativa después del tratamiento.

Estos beneficios de la terapia con rosuvastatina sobre los criterios principales de valoración fueron similares en los análisis de subgrupos definidos en función de la edad, el sexo, el índice de masa corporal y la presencia o ausencia de diabetes concomitante. Del mismo modo, los resultados no se modificaron en relación con el valor del HDLc. La magnitud de la regresión de la ateromatosis fue dos veces más acentuada en los sujetos con un LDLc inicial inferior a la media. Se destaca que los resultados principales del análisis no se modificaron en un modelo *post hoc*, en el cual se incluyeron los 158 pacientes no evaluados en la segunda angiografía como casos sin modificaciones de las lesiones vasculares.

En relación con la seguridad, los autores señalan que la administración de 40 mg diarios de rosuvastatina fue bien tolerada, sin eventos de rabiomólisis o eventos adversos infrecuentes. La proporción de individuos con incremento de las transaminasas hepáticas resultó similar a la informada en otros protocolos de tratamiento con estatinas.

Los autores del estudio ASTEROID consideraron que la reducción del LDLc por debajo de las recomendaciones de las normativas vigentes, en asociación con el incremento del HDLc, parecen asociarse con la regresión o la reversión parcial de las placas ateromatosas coronarias. Advierten, de todos modos, la necesidad de confirmar estos resultados en protocolos con criterios clínicos de valoración. Además, se admite que el valor de las conclusiones podría verse reducido ante la ausencia de un grupo de control, que podría haberse constituido con pacientes tratados con altas dosis de simvastatina. Se acota que la exclusión de individuos con estenosis coronaria mayor del 50% y la escasa participación de sujetos de muy alto riesgo podrían constituir limitaciones adicionales para la interpretación de los resultados.

Discusión

Se reconoce que el estudio ASTEROID no ofrece información definitiva en términos de la correlación entre la intensidad del descenso del LDLc y la magnitud de la regresión de las lesiones de ateroesclerosis coronaria. Dado que se verificó una proporción similar de retroceso de es-

tas lesiones en individuos con valores de LDLc y HDLc por encima o por debajo de la mediana de estos marcadores, se especula que los cambios en el HDLc podrían contribuir a los efectos sobre las placas ateromatosas coronarias. Por consiguiente, la alternativa de provocar variaciones similares en el LDLc y el HDLc mediante terapia combinada podría inducir efectos semejantes sobre la ateroesclerosis. Se agrega que la posibilidad de visualización directa de estas lesiones vasculares parece superar las limitaciones metodológicas y, en la opinión de los investigadores, podría extrapolarse en beneficios sobre la morbimortalidad.

Entre otros estudios de evaluación de la utilidad de la rosuvastatina se señala el ensayo *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER), acerca de la prevención primaria con 20 mg diarios de este fármaco en personas con niveles elevados de proteína C-reactiva en ausencia de dislipidemia. Asimismo, en el ensayo *Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin* (METEOR) se comparó la administración de 40 mg diarios de rosuvastatina o placebo en términos de la ateroesclerosis de las carótidas definida por ecografía vascular. En el estudio *Outcome of Rosuvastatin Treatment on Carotid Artery Atheroma: A Magnetic Imaging Observation* (ORION), la terapia con 5 mg/día o 40 mg/día de rosuvastatina se correlacionó con la reducción de los niveles de LDLc y la regresión de los núcleos lipídicos de las placas de ateroma de las carótidas.

Conclusiones

Después de la presentación de los resultados del estudio ASTEROID, las autoridades de la *American Heart Association* señalaron que, a pesar de no investigar criterios clínicos de valoración como los eventos coronarios, este protocolo demostró que la reducción acentuada del LDLc parece asociarse con la regresión de las lesiones de ateroesclerosis. Esta sociedad científica recomienda que los individuos con diabetes, cardiopatía isquémica u otras afecciones vasculares asociadas con ateroesclerosis deberían alcanzar niveles de LDLc inferiores a 100 mg/dl, mientras que una meta menor de 70 mg/dl parece razonable. En ausencia de enfermedad coronaria, se propone un umbral máximo de 130 mg/dl para la mayor parte de los sujetos con no menos de dos factores de riesgo, así como un nivel inferior a 160 mg/dl en los individuos con no más de uno de estos factores.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/137702

Efectos Antioxidantes y Antiinflamatorios de la Rosuvastatina

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Pleiotropic Antioxidant Potential of Rosuvastatin in Preventing Cardiovascular Disorders

de los autores

Mahalwar R, Khanna D

integrantes de

Rajendra Institute of Technology and Sciences, Sirsa, India

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

European Journal of Pharmacology

711(1):57-62, Jul 2013

La rosuvastatina es una estatina que reduce el riesgo de eventos cardiovasculares, por mecanismos que no dependen exclusivamente de la corrección de la dislipidemia. De hecho, la rosuvastatina tendría un papel decisivo en la prevención de diversos trastornos cardiovasculares al restaurar el equilibrio entre el estrés oxidativo y los mecanismos fisiológicos antioxidantes.

Introducción

Diversos estudios confirmaron los beneficios de las estatinas en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares; estos efectos favorables no sólo son atribuibles a su acción hipolipemiante. De hecho, las estatinas mejoran la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) en el endotelio, estabilizan las placas de ateroma y disminuyen el estrés oxidativo y la inflamación vascular. Los efectos antioxidantes de las estatinas no sólo son beneficiosos para la prevención de eventos cardiovasculares, sino también en otras condiciones crónicas asociadas con mayor estrés oxidativo.

La rosuvastatina, recuerdan los autores, es una estatina sintética hidrofílica que induce descensos importantes de los niveles de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos y un incremento de la concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

El resultado final del desequilibrio entre el estrés oxidativo y los mecanismos corporales antioxidantes de defensa es la producción excesiva de especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS). Los efectos antioxidantes de la rosuvastatina se vinculan con la reducción de la NADPH oxidasa, la recuperación de la función de la sintasa endotelial de óxido nítrico (SeNO), la estimulación de mecanismos enzimáticos antioxidantes y la inhibición de daño del ADN asociado con el peróxido de hidrógeno.

Papel del estrés oxidativo en la disfunción cardiovascular

En los pacientes con hipertensión arterial, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva y miocardiopatías, el estrés oxidativo se asocia con anomalías vasculares y miocárdicas. En condiciones fisiológicas, el índice de eliminación compensa la producción de agentes oxidantes. Cuando la generación de oxidantes es excesiva, las vías normales de defensa

son superadas; el estrés oxidativo induce cambios subcelulares y miocardiopatía.

La formación de radicales libres, como los radicales hidroxilo, óxido nítrico (NO•), superóxido (O₂•-) y peróxido, está directamente involucrada en el daño vascular y del miocardio. Algunos oxidantes, por ejemplo: peróxido de hidrógeno, peroxinitrito, ácido nitroso, trióxido de dinitrógeno y ozono, no son radicales libres pero pueden generarlos rápidamente.

El estrés oxidativo compromete la función de las células del miocardio mediante la peroxidación de los lípidos, el daño del ADN y la inactivación de las proteínas. Las ROS inducen hipertrofia del ventrículo izquierdo por sobrecarga de presión y participan en la fisiopatología de numerosas enfermedades tales como la aterosclerosis, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la insuficiencia cardíaca y la diabetes.

Los enfermos diabéticos tienen mayor riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares como consecuencia del estrés oxidativo vinculado con la peroxidación de los lípidos mediada por los radicales libres de oxígeno.

Estrés oxidativo mediado por la NADPH oxidasa

La expresión miocárdica de NADPH oxidasa, xantinoxidasa, peroxidasas, lipooxigenasas, ciclooxigenasas y proteínas con grupo hemo es decisiva para la homeostasis antioxidante. La NADPH oxidasa cataliza la reducción del oxígeno molecular a O₂•-, involucrado en el daño de las células del miocardio. La enzima habitualmente se expresa en las células del endotelio, en las células de músculo liso vascular, en los monocitos y macrófagos que infiltran los tejidos y en los fibroblastos. La activación anormal de la NADPH oxidasa, en respuesta a neurohormonas (angiotensina II, factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α] y noradrenalina), contribuye en la aparición de diversos trastornos cardíacos.

Efectos de la rosuvastatina sobre el estrés oxidativo relacionado con la NADPH oxidasa

Numerosos estudios demostraron que la rosuvastatina suprime la actividad de la NADPH oxidasa y de esta forma atenúa el estrés oxidativo. En un estudio, el tratamiento con rosuvastatina redujo los niveles séricos de colesterol y de los biomarcadores de estrés oxidativo. La rosuvastatina atenúa la agregación plaquetaria al inhibir la liberación de NOX2, un marcador específico de la activación de la NADPH oxidasa en los enfermos con hipercolesterolemia. La rosuvastatina disminuye en el miocardio la expresión de las subunidades de la NADPH gp91(phox), p40(phox), p67(phox) y p22(phox), con lo cual la síntesis de radicales libres se reduce.

En modelos murinos, la rosuvastatina disminuyó el riesgo de hipertensión arterial y de enfermedades oculares al disminuir la actividad de la NADPH oxidasa, vinculada con la mayor expresión de receptores tipo 1 para la angiotensina II. Asimismo, en ratones, la rosuvastatina atenuó la expresión exagerada de las subunidades p40(phox) y gp91(phox) de la enzima y el factor NF-kappa, mediada por la angiotensina II. Los resultados en conjunto indican que la rosuvastatina evita los trastornos vasculares inducidos por la angiotensina II al suprimir la expresión excesiva de la vía NADPH oxidasa, al restaurar la biodisponibilidad de NO, al revertir la estimulación de la ciclooxigenasa 1 y la producción de prostanoïdes y al activar los efectos vasculares antioxidantes.

Estrés oxidativo mediado por el desacople de la SeNO

La SeNO es fundamental para el mantenimiento del estado de potencial redox entre las RNS y las ROS. La SeNO puede "desacoplarse" y generar ROS en lugar de NO. A su vez, el estrés oxidativo se asocia con menor síntesis de NO por inactivación de la SeNO. El desacople de la SeNO y la menor disponibilidad de NO intervienen en la fisiopatogenia de la hipertensión arterial, del daño por isquemia y reperfusión, de la disfunción del endotelio, de la miocardiopatía y de la diabetes.

Los efectos antioxidantes del NO se anulan cuando el NO• reacciona con otros radicales libres, especialmente $O_2\bullet^-$. Los niveles de superóxido modulan la acción del NO y de la superóxido dismutasa (SOD). El $O_2\bullet^-$ generado por la NADPH oxidasa reacciona fuertemente con el NO generado por la SeNO para formar peroxinitrito, entre cuyas funciones se destaca la oxidación del cofactor tetrahidrobiopterina. La deficiencia de este último se asocia con desacople de la SeNO. Además, en las paredes de los vasos, el peroxinitrito y el ácido peroxinitroso contribuyen con la peroxidación de los lípidos y el daño de las membranas celulares.

La aterosclerosis se caracteriza por la menor distensibilidad de las arterias de gran calibre, en asociación con la mayor formación de peroxinitrito y la nitración de los residuos de tirosina (3-NT) en las proteínas. Las LDL oxidadas (LDLox) representan el principal estímulo para el crecimiento de las células cardíacas. Los receptores de las LDLox (LOX-1) tienen un papel decisivo en la aterosclerosis y en la disfunción del endotelio, trastornos caracterizados por la menor expresión constitutiva de la SeNO.

La rosuvastatina evita el desacople de la SeNO

La droga restaura la actividad de la SeNO, aumenta la síntesis de NO y disminuye la producción de $O_2\bullet^-$ y de 3-NT; también reduce la expresión de las subunidades de la NADPH (p47-phox, p67-phox y p22-phox), de la caspasa 3 y de Bcl-2, asociadas con el estrés oxidativo y la apoptosis celular. En un estudio con pacientes con hipercolesterolemia, el tratamiento breve con rosuvastatina redujo significativamente la velocidad de la onda de pulso en la aorta, un marcador de la rigidez aórtica y la 3-NT, un marcador del estrés oxidativo mediado por peroxinitritos.

En los modelos murinos de isquemia y reperfusión, la rosuvastatina aumentó la producción vascular de NO y atenuó la necrosis del miocardio; además, en ratas con insuficiencia cardíaca congestiva, el tratamiento con rosuvastatina mejoró la función del endotelio al inhibir la HMG-CoA reductasa e incrementar la biodisponibilidad sistémica del NO. La rosuvastatina aumentó la expresión de la SeNO y evitó la isquemia cerebral en ratones. Los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de la rosuvastatina también se atribuyen a la menor producción de interleuquina (IL) 6, TNF- α , triglicéridos, colesterol total y LDL y a la mayor formación de HDL. La droga atenúa el remodelado cardíaco luego del infarto agudo de miocardio, al reducir la expresión de TNF- α y de la quinasa p38 MAP.

La droga disminuye el crecimiento de las células cardíacas estimulado por la angiotensina II, al inhibir la expresión de los receptores LOX.

Estrés oxidativo mediado por la reducción de las defensas enzimáticas antioxidantes

La SOD, la glutatión peroxidasa (GPX), la catalasa y la tioredoxina reductasa controlan la síntesis endógena de radicales libres. La mayor expresión intracelular de la SOD1 protege el miocardio del daño por isquemia y reperfusión; en este modelo, la mayor expresión de la SOD1 reduce la apoptosis y la respuesta inflamatoria al disminuir los niveles de $O_2\bullet^-$ y TNF- α . Un grupo de investigadores demostró que la enfermedad coronaria se asocia con menor concentración de la isoforma extracelular SOD3. Las ROS y las RNS modifican las funciones de las enzimas antioxidantes y reducen la expresión de la SOD y de la GPX.

La rosuvastatina mejora las defensas antioxidantes

La rosuvastatina restaura la actividad de la SOD1 y aumenta la expresión de GPX, glutatión sintetasa, glutatión reductasa y glutamilsteína sintetasa. En modelos *in vitro*, la rosuvastatina se asoció con aumento del contenido celular total de glutatión e incrementó la síntesis de bilirrubina, el metabolito antioxidante generado por la hemoxygenasa 1. Los efectos globales de la rosuvastatina evitan el daño del ADN.

Conclusiones

El desequilibrio entre la producción y la depuración de radicales libres tiene un papel decisivo en la fisiopatología de los trastornos cardiovasculares. La rosuvastatina disminuye la producción de ROS mediada por la NADPH, evita

el desacople de la SeNO y estimula los mecanismos antioxidantes de defensa, todos ellos involucrados, sin duda, en los beneficios cardiovasculares de la rosuvastatina, independientes de los efectos hipolipemiantes, concluyen los autores.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/137703

La Rosuvastatina Reduce el Riesgo Cardiovascular Incluso en Personas Aparentemente Sanas

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
**Justification for the Use of Statins in Primary Prevention:
An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER - Presented at AHA 2008)**

de los autores
Kumbhani D, Bhatt D

integrantes de
American College of Cardiology

El artículo original fue editado por
ACC CardioSource Review Journal,
2008

En función de los resultados del estudio JUPITER, la terapia con rosuvastatina se relaciona con una disminución significativa en los eventos cardiovasculares graves y la mortalidad en personas aparentemente sanas, con niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad inferiores a 130 mg/dl y concentraciones elevadas de proteína C-reactiva de alta sensibilidad.

Introducción

Las estatinas se recomiendan como estrategia de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en individuos de alto riesgo. El estudio *Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) fue planificado con la finalidad de evaluar los eventuales beneficios de la terapia con rosuvastatina en personas aparentemente sanas con niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y sin indicación de tratamiento, pero con concentraciones elevadas de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRas). Se postuló que, en comparación con el placebo, la administración de rosuvastatina podría vincularse con una reducción del riesgo de un primer evento cardiovascular grave en esa población.

Pacientes y métodos

En este protocolo aleatorizado y controlado participaron 17 802 individuos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, de al menos 50 años (hombres) o 60 años (mujeres), con un nivel inicial de LDLc < 130 mg/dl, una concentración de PCRas \geq 2 mg/l y trigliceridemia inferior a 500 mg/dl.

Se consideraron criterios de exclusión el uso de hipolipemiantes, inmunosupresores o terapia hormonal de reemplazo, así como los antecedentes de disfunción hepática, diabetes, hipotiroidismo o hipertensión arterial no controlados, neoplasias o afecciones autoinmunitarias, entre otros. Los pacientes se dividieron de forma aleatorizada para recibir 20 mg diarios de rosuvastatina (n = 8 901) o bien placebo (n = 8 901). Se definió como criterio principal combinado de valoración el infarto de miocardio (IAM) no mortal, el accidente cerebrovascular (ACV) no letal, la angina inestable, la mortalidad por causa cardiovascular y la necesidad de revascularización

arterial. Se consideraron criterios secundarios de valoración los casos de IAM, ACV y revascularización arterial u hospitalización por angina inestable, así como la mortalidad de origen cardiovascular y por todas las causas.

Resultados

Las características iniciales de los integrantes de ambos grupos fueron similares. La media de edad fue de 66 años y la proporción de mujeres fue de 38%. La prevalencia de síndrome metabólico en la cohorte completa alcanzó el 41%. La mediana inicial de los niveles de PCRas se estimó en 4.3 mg/l, con niveles comparables en ambos grupos. Asimismo, la mediana del LDLc, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, los triglicéridos plasmáticos y la glucemia se calculó en 108 mg/dl, 49 mg/dl, 118 mg/dl y 94 mg/dl, en ese orden.

El estudio se interrumpió en forma anticipada después de una mediana de 1.9 años, aunque la planificación original había previsto un seguimiento de hasta cinco años. La terapia con rosuvastatina se relacionó con una reducción significativa del criterio principal combinado de valoración, en comparación con el placebo (0.77 contra 1.36 eventos cada 100 pacientes/año; *hazard ratio* [HR]: 0.56; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.46 a 0.69; $p < 0.00001$).

Del mismo modo, se comprobó una disminución significativa de cada componente del criterio combinado de valoración, incluidos el IAM no mortal (HR: 0.35; IC 95%: 0.22 a 0.58; $p < 0.00001$), el ACV no letal (HR: 0.52; IC 95%: 0.33 a 0.80; $p < 0.003$), la necesidad de revascularización arterial (HR: 0.54; IC 95%: 0.41 a 0.72; $p < 0.0001$) y la mortalidad por todas las causas (HR: 0.80; IC 95%: 0.67 a 0.97; $p = 0.02$). Los resultados logrados fueron similares cuando se analizaron los datos de subgrupos de pacientes definidos en función

del sexo, la raza, el índice de masa corporal y el puntaje de riesgo de Framingham.

En el seguimiento a los cuatro años, la terapia con rosuvastatina se relacionó con una reducción significativa de los niveles de PCRas, LDLc y triglicéridos, sin cambios significativos en el HDLc.

En relación con los efectos adversos, se advirtió una incidencia similar en ambos grupos, con la inclusión de los síntomas musculares (debilidad, dolor, rigidez), nuevos casos de cáncer e incremento de los niveles de alanina aminotransferasa. Se reconoció un incremento significativo de la incidencia de nuevos casos de diabetes y de la mediana de hemoglobina glucosilada en el grupo de tratamiento con rosuvastatina; sin embargo, la mediana de la glucemia en ayunas resultó similar para los individuos que recibieron tratamiento activo o placebo.

Discusión y conclusiones

En función de los resultados del estudio JUPITER, la terapia con rosuvastatina se relaciona con disminución significativa de los eventos cardiovasculares graves y la mortalidad en sujetos aparentemente sanos, con valores de LDLc < 130 mg/dl y niveles elevados de PCRas. Por consiguiente, se postula que podría requerirse una revisión de las recomendaciones actuales, en las cuales no se propone la indicación de hipolipemaintes en individuos sanos con niveles de LDLc inferiores a 130 mg/dl. En este contexto, la determinación de la PCRas podría considerarse un potencial parámetro para la estratificación del riesgo.

Se admite la necesidad de definir la seguridad, eficacia y rentabilidad del tratamiento con estatinas a largo plazo en pacientes asintomáticos. De igual forma, se considera necesario definir si los resultados logrados son específicos para la rosuvastatina o si pueden ser extrapolados a las estatinas en general. En este sentido, no se ha confirmado por completo si los beneficios descritos en este ensayo son atribuibles a la reducción del LDLc, a la disminución de la PCRas, o a ambos efectos.

Se señala que, además, se dispone de datos contradictorios en relación con la presunta correlación entre el nivel de PCRas y el riesgo cardiovascular; en ensayos previos, asimismo, se reconoce que el mayor riesgo de diabetes *de novo* asociado con el uso de rosuvastatina debe evaluarse en futuros estudios.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resic.php/137705



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de **Acontecimientos Terapéuticos (AT)** fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorio Phoenix. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, agosto de 2013. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.