



**UNIVERSIDADE DA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**MIOTOXICIDAD POR ESTATINAS EN PACIENTES
TRASPLANTADOS CARDIACOS Y UTILIDAD DE
ESTUDIOS GENÉTICOS PARA MEJORAR LA
SEGURIDAD DE DICHOS FÁRMACOS**



**UNIVERSIDADE DA CORUÑA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**“MIOTOXICIDAD POR ESTATINAS EN PACIENTES
TRASPLANTADOS CARDIACOS Y UTILIDAD DE ESTUDIOS
GENÉTICOS PARA MEJORAR LA SEGURIDAD DE DICHS
FÁRMACOS”**

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR:
Raquel Marzoa Rivas

BAJO LA DIRECCIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS:
Dra. María G. Crespo-Leiro
Dr. Manuel Hermida-Prieto
Dr. Javier Muñiz-García

La Coruña, 2012

**MIOTOXICIDAD POR ESTATINAS EN
PACIENTES TRASPLANTADOS CARDIACOS
Y UTILIDAD DE ESTUDIOS GENÉTICOS
PARA MEJORAR LA SEGURIDAD DE
DICHOS FÁRMACOS**

TESIS DOCTORAL

RAQUEL MARZOA RIVAS

La Coruña, 2012

**MEMORIA QUE PRESENTA LA LICENCIADA EN MEDICINA Y CIRUGIA
RAQUEL MARZOA RIVAS PARA ASPIRAR AL TÍTULO DE DOCTOR**

Firmado: Raquel Marzoa Rivas

Vº Bº LA DIRECTORA DE TESIS

Firmado: Dra. M.G. Crespo Leiro

Vº Bº EL DIRECTOR DE TESIS

Vº Bº EL DIRECTOR DE TESIS

Firmado: Dr. M. Hermida Prieto

Firmado: Dr. Javier Muñiz García

UNIVERSIDADE DA CORUÑA 2012

DEDICATORIA

A mis padres,

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo.

A mis directores de tesis:

- Especial mención merece la *Dra. Marisa Crespo Leiro*, con la que me encuentro en deuda por ser una fuente inagotable de ánimo, por el seguimiento y la supervisión continúa de este trabajo, la confianza en mí depositada y todo el apoyo recibido a lo largo de estos años.
- También me gustaría agradecer la ayuda recibida del *Dr. Javier Muñiz García* por sus comentarios en todo el proceso de elaboración de la Tesis, la inestimable ayuda con los análisis estadísticos, sus sabios consejos y sus atinadas correcciones.
- Y por último, pero no por ello menos importante, un agradecimiento muy especial merece el *Dr. Manuel Hermida Prieto*, por darme la oportunidad de tener una visión más amplia del mundo de la investigación y la genética, por su disponibilidad y su estrecha colaboración en este trabajo.

A todos aquellos que colaboraron en la realización de la tesis:

- Debo destacar y agradecer la ayuda prestada por mis compañeros de trabajo, la *Dra. María Jesús Paniagua* y el *Dr. Eduardo Barge*, por su capacidad inagotable de trabajo, su profesionalidad y su gran inquietud.
- Debo agradecer de manera especial y sincera a *Paula Blanca Canosa* y *Zulaica Grillé* por su colaboración y ayuda en todo el proceso de recogida de datos. Sin su esfuerzo, constancia y dedicación el desarrollo de este proyecto no hubiese sido posible.
- También quiero agradecer sinceramente la ayuda prestada por *Carmen Naya* y *Pilar Fariñas*, enfermeras de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, a quienes admiro por su capacidad de trabajo, su paciencia y delicadeza con la que realizan sus tareas.
- A todo el personal de Cirugía Cardíaca y Cardiología, porque sin su colaboración, la aventura del Trasplante Cardíaco no hubiese sido posible.
- A todos aquellos que se han cruzado en mi camino y, que sin imaginárselo, han aportado un granito de arena para que este proyecto pasase de ser un sueño a realidad.

- Debo mostrar mi agradecimiento a todos aquellos pacientes trasplantados cardiacos que han hecho posible la realización de este proyecto.

A mi familia y amigos:

- A mis padres, *Segundo y María*, a quienes quiero y admiro por su capacidad de superación, su humildad, generosidad, cariño y su eterna paciencia. Por ser el pilar fundamental en mi vida, por todo su esfuerzo y sacrificio y por apoyarme siempre en mis decisiones, a ellos dedico esta Tesis.
- A mis hermanos, *Beatriz y Esteban*, por su apoyo incondicional en los momentos más difíciles, por sus ánimos y por confiar ciegamente en mí.
- A mis mejores amigos, *Diego y Loly*, quienes siempre me han animado y ayudado de forma desinteresada e incondicional.
- A *Carlos*, por su comprensión, cariño y paciencia.

A todos, de corazón, muchas gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS	1
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	11
A. COLESTEROL Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO.....	13
A.1. Reseña histórica	13
A.2. Estructura química y metabolismo del colesterol	17
A.2.1. Estructura química del colesterol	17
A.2.2. Metabolismo del colesterol.....	18
• Absorción del colesterol	19
• Biosíntesis del colesterol	20
• Regulación de la síntesis del colesterol	22
• Transporte y degradación del colesterol.....	24
A.3. Funciones del colesterol	27
A.4. Patologías relacionadas con el metabolismo lipídico	29
A.4.1. Clasificación fenotípica	30
A.4.2. Clasificación etiopatogénica: Dislipemias primarias y secundarias	31
B. FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA HMG-CoAR O ESTATINAS	38
B.1. Descubrimiento y desarrollo de las estatinas	38
B.2. Tipos de estatinas	42
B.3. Farmacocinética y Farmacodinámica	43
B.3.1. Farmacocinética de las estatinas	43
B.3.2. Farmacodinámica de las estatinas	45
B.4. Efecto hipolipemiante y pleiotrópicos de las estatinas....	46
B.5. Aplicabilidad clínica de las estatinas en la población General.....	55

B.5.1. Prevención cardiovascular	56
B.5.2. Otras condiciones no –cardiovasculares.....	63
B.6. Efectos adversos de las estatinas	69
B.6.1. Toxicidad muscular	70
B.6.1.1. Definición e incidencia.....	70
B.6.1.2. Mecanismos	76
B.6.1.3. Factores predisponentes.....	79
No genéticos	79
Genéticos	87
B.6.1.4. Monitorización y manejo de toxicidad muscular	93
B.6.2. Toxicidad hepática	98
B.6.3. Neurotoxicidad	101
B.6.4. Toxicidad renal	102
B.6.5. Diabetes Mellitus.....	103
B.6.6. Neoplasias	105
B.6.7. Alopecia	106
B.6.8. Disfunción eréctil	106
B.6.9. Reumatológicas.....	107
B.6.10. Otros	107
C. ESTATINAS EN EL TRASPLANTE CARDIACO.....	109
C.1. Trasplante cardiaco: situación actual	109
C2. Tratamiento con estatinas en el paciente TC	112
C.2.1. Evidencias de beneficio	112
C.2.2. Toxicidad por estatinas en el paciente TC	128
C.2.3. Protocolo de seguimiento. Guías clínicas y Recomendaciones	131
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	135
OBJETIVOS	139
Objetivo primario	140

Objetivos secundarios	140
POBLACION DE ESTUDIO Y MÉTODOS	141
Población del estudio y periodo de seguimiento.....	142
Protocolo de tratamiento con estatinas	143
Definiciones del estudio	147
Evaluación de miotoxicidad y recogida de datos	148
Estudio genético (polimorfismos gen SLCO1B1).....	149
Análisis estadístico	153
Aspectos éticos	154
Plan de trabajo	154
RESULTADOS	156
Características de la población del estudio	157
Perfil lipídico y tratamiento con estatinas	160
Miotoxicidad por estatinas	168
Factores no genéticos asociados a miotoxicidad	175
Variantes del gen SLCO1B1 y riesgo de miotoxicidad	181
DISCUSIÓN	184
CONCLUSIONES	196
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	200
ÍNDICE DE TABLAS	203
ÍNDICE DE FIGURAS	208
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	212
ANEXOS	239

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABCG5-G8 (*Adenosin Triphosphate Protein Binding Cassete G5-G8*): proteínas cassette de unión a ATP G5-G8

ACAT (*Acyl-CoA Cholesteryl Acyl Transferase*): acilcolesterol aciltransferasa

ACC: American College of Cardiology

ACV: accidente cerebrovascular

AHA: American Heart Association

AIT: accidente isquémico transitorio

AD: autosómica dominante

Apo A: Apolipoproteína A

AR: autosómico recesivo.

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.

CMH-II: Complejo mayor de histocompatibilidad clase II

CML: células musculares lisas

CMV: citomegalovirus

CoA: coenzima A

CPT II: carnitina palmitoil transferasa II

CPK: creatina-fosfoquinasa

CsA: ciclosporina A

CYP3A4: citocromo P450 3A4

DMPP: dimetil pirofosfato

EAP: enfermedad arterial periférica

EAS (*European Atherosclerosis Society*): Sociedad Europea de Aterosclerosis

ECA: ensayos clínicos aleatorizados

EMEA (*European Medicines Agency*): Agencia Europea de Medicamentos

eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial

ESC (*European Society of Cardiology*): Sociedad Europea de Cardiología.

EVI: enfermedad vascular del injerto

FDA: Food and Drug Administration

FPP: farnesil pirofosfato

FK: tacrolimus

HDL (*High Density Lipoprotein*): lipoproteínas de alta densidad

HMG-CoAR: β -hidroxi- β -metil-glutaril-CoA reductasa

HTA: hipertensión arterial.

HSP90: proteína de choque térmico de 90 KDa.

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: insuficiencia cardiaca

ICAM – 1: molécula de adhesión intracelular 1

IPP: isopentenil pirofosfato.

ISR-1: sustrato receptor de la insulina 1

IVUS: ecografía coronaria intravascular

kD: kilodalton.

LCAT (*Lecithin-Cholesterol Acyltransferase*): lecitina-colesterol aciltransferasa

LDL (*low density lipoprotein*): lipoproteína de baja densidad.

LDLR: receptor de lipoproteínas de baja densidad.

LES: lupus eritematoso sistémico

LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*): antígeno 1 asociado con la función de los linfocitos

LPL: Lipoprotein lipasa

LMN: límite máximo de la normalidad

MLC-fosfatasa: fosfatasa de miosina de cadena ligera

MMSE: Mini Mental State Examination

NLA: National Lipid Association

NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute

NO: óxido nítrico

NPC1-L1: Niemann Pick C1-Like1

OATP (*organic anion transporting polypeptide*): polipéptido transportador de aniones orgánicos

OATP 1B1: polipéptido transportador del anión orgánico 1B1

PAR-1: Receptor activado por proteasas tipo 1

PCR: proteína C reactiva

PCRs: reacción en cadena de la polimerasa

PTEC: proteína transportadora de ésteres de colesterol

QM: quilomicrones.

ROS: especies reactivas de oxígeno

RR: riesgo relativo.

SCA: síndrome coronario agudo

SLCO1B1 (*solute carrier organic anion transporter*): transportador del soluto aniónico orgánico 1B1.

SER (*Sterol Regulatory Element*): elemento regulador de esteroides

SNP: polimorfismo de un solo nucleótido

SREBP (*sterol regulatory element binding protein Sterol*): proteínas que fijan elementos reguladores de los esteroides

TC: trasplante cardiaco

TCI: tronco común izquierdo

TSH: tirotropina u hormona estimulante de la tiroides

TxA2: tromboxano A2.

VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*): lipoproteínas de muy baja densidad.

VSG: velocidad de sedimentación globular

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Ensayos clínicos randomizados sugieren que la toxicidad muscular por estatinas en pacientes trasplantados cardiacos (TC) es baja y comparable a la observada en la población general. El tratamiento hipolipemiante intensivo, la polimedicación y la comorbilidad asociada convierte a los pacientes TC en un subgrupo con un riesgo potencial de miotoxicidad secundaria al uso de estatinas superior a la población general. Datos obtenidos de estudios observacionales sugieren que dicha toxicidad en la práctica clínica es mayor a la descrita.

OBJETIVOS: El objetivo primario del estudio fue determinar la incidencia de miotoxicidad asociada al uso de estatinas en una cohorte de 515 pacientes trasplantados cardiacos en la práctica clínica habitual. Se consideraron objetivos secundarios del estudio la evaluación de aquellos los factores genéticos y no genéticos asociados a un incremento de riesgo de toxicidad.

MÉTODOS: Estudio anidado en una cohorte histórica de 515 TC entre Abril-1991 y Enero-2011. El grado de toxicidad muscular se definió como: a) Mialgias: dolor muscular sin elevación de CPK; b) Elevación de CPK leve: $CPK \leq 10$ veces límite máximo de la normalidad (LMN) con o sin miositis; c) Rabdomiolisis: síntomas musculares, $CPK > 10$ veces LMN ó >10.000 U/L, disfunción renal, mioglobinuria ó necesidad de hidratación. Se consideró toxicidad probada cuando motivó un cambio terapéutico y, con ello, se confirmó su resolución.

RESULTADOS: Con un seguimiento medio de $7,9 \pm 5,2$ años se observaron 49 casos de miotoxicidad en 41 pacientes (1,4% rbdomiolisis, 7,45% elevación de CPK ≤ 10 LMN y 0,8% mialgias). No se observó ningún evento fatal relacionado y ningún paciente precisó terapia de sustitución renal. El uso de simvastatina se asoció a un riesgo de miotoxicidad significativamente superior al observado para las restantes estatinas, fundamentalmente a expensas de un riesgo incrementado de rbdomiolisis no fatales. En el análisis multivariado el uso de simvastatina (OR 3,4; IC 95% 1,03 – 11,3; $p= 0,04$) y la edad (OR 0,96; IC 95% 0,91 – 0,99; $p= 0,04$) resultaron predictores independientes de miotoxicidad. El inicio de precoz de tratamiento con estatinas post-TC y otras características basales no se asociaron con un incremento de toxicidad. Tampoco se observó asociación entre la presencia de diversas variantes del gen SLCO1B1 y el riesgo de miotoxicidad.

CONCLUSIONES: La incidencia de miotoxicidad asociada al uso de estatinas en pacientes TC en la práctica clínica real es superior a la reportada en ensayos clínicos aleatorizados. Los eventos musculares observados fueron en general de carácter leve, sin necesidad de terapia de sustitución renal en los casos de rbdomiolisis ni mortalidad asociada. El uso de simvastatina y la edad resultaron predictores independientes de miotoxicidad en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, no se observó asociación entre la presencia de determinados polimorfismos del gen SLCO1B1 y el desarrollo de toxicidad muscular por lo que la determinación sistemática de dichas variantes no está en la actualidad justificada.

INTRODUCCIÓN

"Cholesterol is a Janus-faced molecule. The very property that makes it useful in cell membranes, namely its absolute insolubility in water, also makes it lethal..."

Brown MS y Goldstein JL

"El colesterol es una molécula con las dos caras de Jano. Aquella propiedad beneficiosa que la hace imprescindible en la membrana celular, esto es su absoluta insolubilidad en agua, la convierte en una molécula letal"

Brown MS y Goldstein JL



Dios Jano. Museo El Vaticano

A. COLESTEROL Y ALTERACIONES DE SU METABOLISMO

A.1. RESEÑA HISTÓRICA:

La primera evidencia sobre la existencia del colesterol se la debemos al fisiólogo y anatomista francés *Poullletier de la Salle*, quien en 1769 aisló una sustancia de carácter aceitoso en los cálculos biliares. Sin embargo, sería el químico orgánico francés *Michel Eugene Chevreul* (1786-1889), quien en 1824 separó de la bilis humana una sustancia que identificó como "similar a una grasa" y que llamó "colesterina" aludiendo al origen biliar del mismo (*del griego χολή, kole "bilis" y στερεος, stereos "sólido"*). Así, Chevreul fue el primero en demostrar que las grasas de los productos naturales son ésteres de glicerina y ácidos grasos y caracterizó e identificó una gran cantidad de ácidos grasos dándoles el nombre de la especie animal o vegetal de la que habían sido obtenidos.⁽¹⁻³⁾ (Figura 1)



Figura 1. Retrato de Michel-Eugene
Chevreul
(Leon Auguste Tourny)

La fórmula empírica ($C_{27}H_{46}O$) no llegó hasta el año 1888, cuando *Friedrich Reinitzer* (1858-1927) observó que el colesterol extraído de zanahorias era un cristal líquido. Describió la existencia de dos puntos de fusión y la generación de colores. Sus conclusiones fueron mostradas al público en una reunión de la Sociedad Química de Viena en mayo de 1888.⁽⁴⁾ De

este modo, al confirmar la presencia de un grupo hidroxilo en su estructura pasó a llamarse colesterol.

Los trabajos sobre el colesterol continuaron desarrollándose de forma muy activa a lo largo del siglo XX, constituyendo una de las historias más interesantes en el campo de la investigación científica.⁽¹⁻²⁾ Reflejo de ello es el hecho de que, hasta la fecha, se hayan concedido un total de 13 premios Nobel a investigadores que han dedicado su esfuerzo a estudiar diversos aspectos de la estructura y metabolismo de colesterol. (Tabla 1)

El químico alemán *Heinrich Wieland* (1877 – 1957) comprobó a través de sus investigaciones que los ácidos biliares y el colesterol compartían el mismo esqueleto de carbono y propuso una estructura para este esteroide común. Por su trabajo acerca de la composición del ácido biliar y las sustancias emparentadas con él, fue galardonado en 1927 el premio Nobel de Química, premio otorgado en 1928.

Premios Nobel a investigadores concedidos por estudios sobre el Colesterol y su metabolismo		
Año	Investigador	Premio Nobel
1927	Wieland H.O.	Química
1928	Windaus O.R	Química
1939	Ruzicka L.	Química
1947	Robinson R	Química
1950	Diels O.P.	Fisiología y Medicina
1964	Bloch KE y Lynen F	Fisiología y Medicina
1965	Woodward R.B., Hassel O. y Barton D.H	Química
1975	Conforth J.W	Química
1985	Goldstein J.L. y Brown	Fisiología y Medicina

Tabla 1. Premios Nobel concedidos a investigadores por estudios sobre el colesterol y su metabolismo (Modificado de Navarro SV et al. Rev Esp Obes 2009;7:360-384)²

Sin embargo, la estructura presentada en 1928 no era del todo correcta y fue en 1932 cuando *Wieland* y *Dane* dilucidaron su verdadera estructura como esterol de 27 carbonos.

Tras este importante paso, se iniciaron los trabajos sobre la biosíntesis del colesterol.⁽¹⁾ La posibilidad de estudiar rutas biosintéticas fue posible gracias al uso de isótopos pesados como el deuterio e isótopos radiactivos como el carbono-14 y el tritio. De este modo, sería en 1937 cuando *Rittenberg* y *Schoenheimer* postularon que el colesterol provenía de pequeñas moléculas precursoras más que de la modificación de moléculas complejas. Posteriormente *Shoenheimer*, *Bloch* y *Rittenberg* concluyeron que el acetato marcado con deuterio se incorporaba tanto a la estructura anular como a la cadena lateral del colesterol. Por consiguiente, *Little* y *Bloch* fueron capaces de deducir que los 27 carbonos del colesterol son originarios del acetato; 15 del grupo

metilo y 12 del grupo carboxilo. Diversos grupos de investigación establecieron el origen biosintético de los 27 carbonos del colesterol.

Otros estudios apuntaban a los derivados del isopreno. *Langdon* y *Bloch* dedujeron que el escualeno era el precursor del colesterol. El esquema de ciclación de escualeno a lanosterol fue sugerido por *Woodward* y *Bloch* en 1953, pero no fue hasta 1956 cuando *Folkers* y su equipo de investigación propusieron al isopentenilpirofosfato como precursor inicial.

En cuanto a la regulación del metabolismo del colesterol, los trabajos de *Brown* y *Goldstein* fueron decisivos para su comprensión. Estos investigadores trabajaron en la hipercolesterolemia familiar, descubrieron el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*) y dedujeron que la regulación por feedback de la biosíntesis del colesterol estaba unida al aclaramiento del colesterol plasmático. Una vez descubierto el receptor para las LDL, *Brown* y *Goldstein* propusieron el mecanismo mediante el cual el colesterol suprime su propia expresión y la de genes que codifican la β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoAR). Así, su trabajo fue el responsable del descubrimiento de las proteínas que fijan elementos reguladores de los esteroides (SREBP, *sterol regulatory element binding protein*), que promueven la expresión de estos elementos y otros genes relativos al metabolismo del colesterol y de los ácidos grasos.

Hoy en día, los trabajos de investigación sobre el metabolismo del colesterol siguen siendo un tema de investigación actual y, debido a su complejidad, todavía quedan aspectos por descubrir.

A2. ESTRUCTURA QUÍMICA Y METABOLISMO DEL COLESTEROL:

A.2.1. Estructura química del colesterol:

El colesterol es un lípido esteroide cuya fórmula química se representa de dos formas: $C_{27}H_{46}O$ / $C_{27}H_{45}OH$. Es un compuesto alicíclico cuya estructura comprende el núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno (esterano) con sus cuatro anillos fusionados, denominados A, B, C y D, que presentan varias sustituciones: (Figura 2)

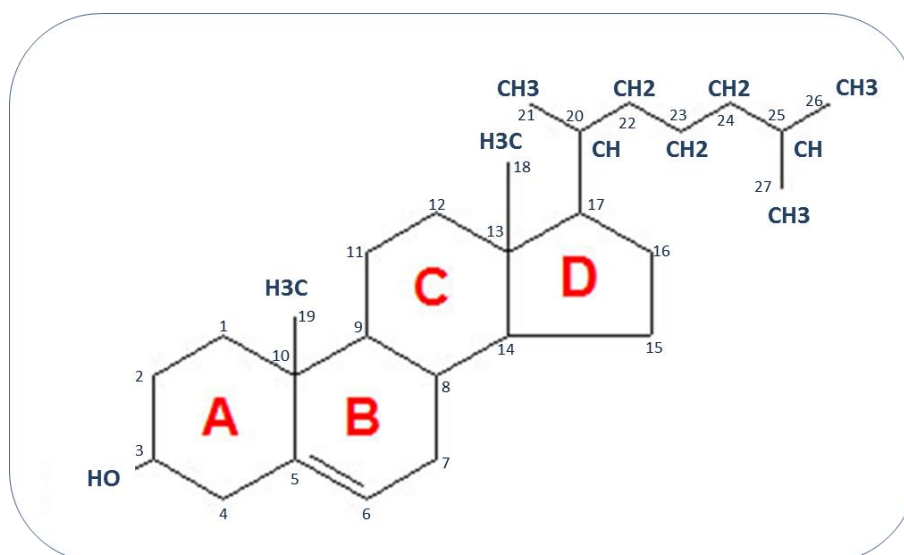


Figura 2. Estructura química del colesterol

- Dos radicales metilo en las posiciones C-10 y C-13.
- Una cadena alifática ramificada de 8 carbonos en la posición C-17.
- Un grupo hidroxilo en la posición C-3.
- Una centro insaturado entre los carbonos C-5 y C-6.

En la molécula de colesterol se puede distinguir una cabeza polar constituida por el grupo hidroxilo y una cola o porción apolar formada por el carbociclo de núcleos condensados y los sustituyentes alifáticos.⁽⁵⁾ Así, el colesterol es una molécula tan hidrófoba que la solubilidad de colesterol libre en agua es de 10^{-8} M y, al igual que los otros lípidos, es bastante soluble en disolventes apolares.

A.2.2. Metabolismo del colesterol:

El colesterol es un lípido presente en forma amplia dentro del organismo, tanto en los tejidos como en las lipoproteínas plasmáticas, ya sea de forma libre o esterificado con ácidos grasos formando ésteres de colesterol. Es un componente básico de todas las membranas celulares de las células eucariotas, motivo por el que todas las células del organismo tienen capacidad de sintetizarlo en mayor o menor medida. Así, aunque la biosíntesis de novo tiene lugar virtualmente en todas las células, esta capacidad es mayor en el hígado, intestino, corteza suprarrenal y tejidos reproductores.

En el organismo humano el colesterol proviene de dos fuentes básicas: endógeno (*procedente de la síntesis de novo a partir del precursor acetil-CoA*) y exógeno (*procedente de la dieta*). El aporte de cada una de esas fuentes se representa en la Figura 3.

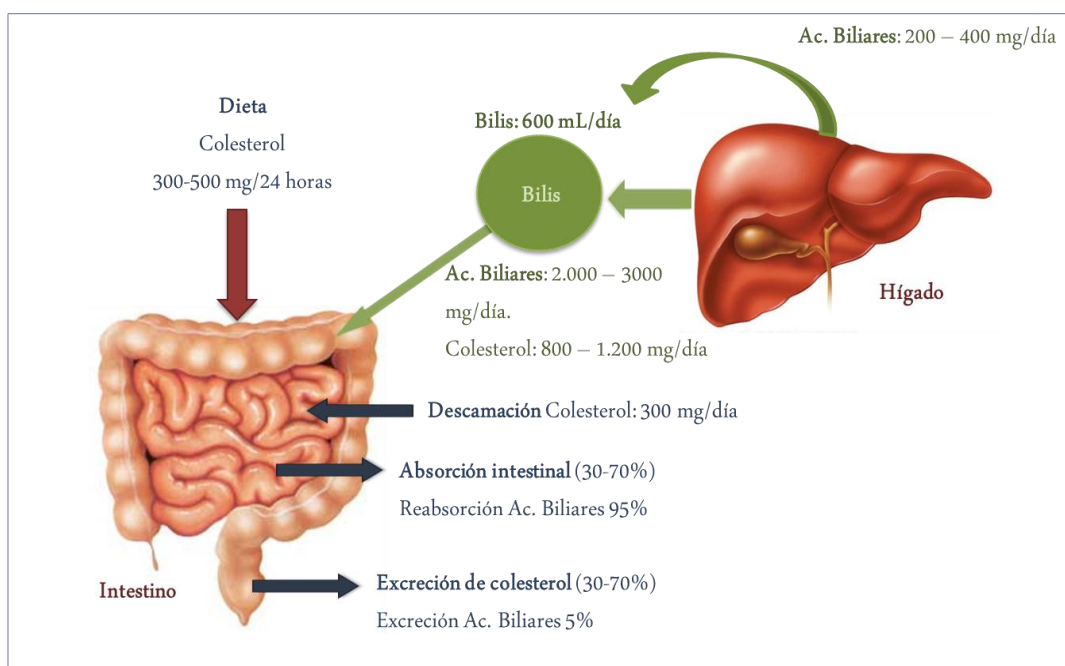


Figura 3. Fuentes y aportes del colesterol y ácidos biliares.

(Modificado de Navarro SV et al. Rev Esp Obes 2009;7:360-384)²

- **Absorción del colesterol:**

A diario se realiza una ingesta media de 300 - 500 mg de colesterol que se encuentran en la luz intestinal con unos 500 - 1.000 mg de colesterol procedente de las sales biliares y de la descamación celular intestinal. De la cantidad de colesterol ingerido se absorbe habitualmente en torno al 40% (aunque esta proporción puede variar entre el 30 y el 70%). El colesterol no absorbido, será eliminado con las heces.⁽²⁾

El colesterol y otros esteroides (fitosteroides) procedentes de la dieta son hidrolizados y solubilizados en micelas mixtas (fosfolípidos, ácidos grasos, ácidos biliares) para posteriormente ser absorbidos en los enterocitos del intestino delgado a través del receptor Niemann Pick C1-Like1 (NPC1-L1). A partir de ahí, gran parte de los fitoesteroides absorbidos y una menor proporción de colesterol son reenviados a la luz intestinal a través del complejo

de proteínas transportadoras de unión a ATP G5-G8 (ABCG5-G8, *Adenosin Triphosphate Protein Binding Cassete G5-G8*). El colesterol restante alcanza el retículo endoplasmático donde es esterificado gracias a la enzima acilcolesterol aciltransferasa (ACAT; *Acyl-CoA Cholesteryl Acyl Transferase*), sobre todo la ACAT-2, para su posterior depósito citoplasmático o incorporación a los quilomicrones (QM).⁽⁷⁾

- **Biosíntesis del colesterol:**

La biosíntesis del colesterol es un proceso metabólico ampliamente estudiado que se resume en la Figura 4. La enzima limitante de este proceso es la enzima HMG-CoAR y, por tanto, es la enzima clave en la regulación de la síntesis de colesterol.⁽⁶⁾

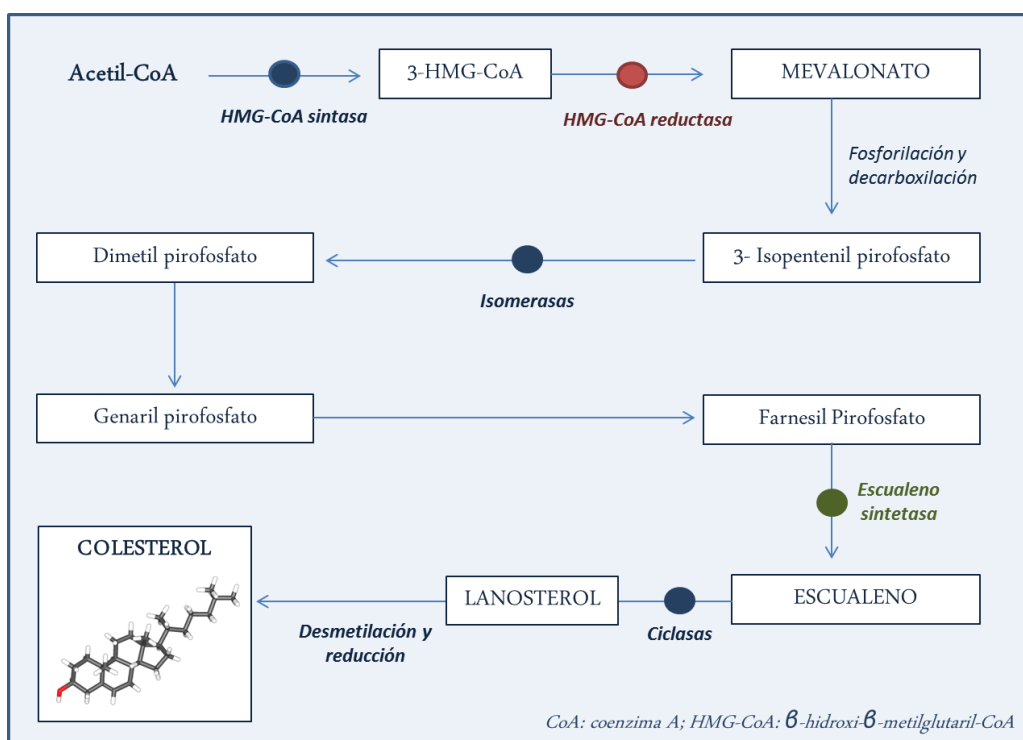


Figura 4. Vía biosintética del colesterol.

La biosíntesis diaria de colesterol (en torno a 800 mg) supone algo menos de la mitad de su contenido orgánico. El intestino aporta aproximadamente un 15% y el hígado un 10%, el resto es sintetizado en tejidos periféricos. Este proceso tiene lugar en el retículo endoplasmático liso de prácticamente todas las células animales.⁽⁷⁾ Las reacciones que tienen lugar para llevar a cabo la biosíntesis del colesterol pueden agruparse y resumirse en 5 fases:

1. Fase 1: Las unidades de acetil-CoA son convertidas a mevalonato por una serie de reacciones que comienzan con la formación de HMG-CoA por acción de la sintasa de HMG-CoA. La HMG-CoA es convertida a mevalonato por la HMG-CoAR, la cual es una enzima limitada al retículo endoplásmico. La HMG-CoAR requiere NADPH como cofactor, consumiéndose dos moles de NADPH durante la conversión de HMG-CoA a mevalonato.
2. Fase 2: El mevalonato es entonces activado por tres sucesivas fosforilaciones, generando el 5 pirofosfomevalonato. Además de activar al mevalonato, las fosforilaciones mantienen su solubilidad, puesto que de otra manera éste es insoluble en agua. Después de la fosforilación, una descarboxilación dependiente de ATP produce el isopentenil pirofosfato (IPP), una molécula isoprenoide activada. El IPP está en el equilibrio con su isómero, dimetil pirofosfato (DMPP)
3. Fase 3: Se lleva a cabo un ensamblaje sucesivo de seis moléculas de IPP para originar escualeno, vía geranil pirofosfato y farnesil pirofosfato.

Una molécula de IPP se condensa con una molécula de DMPP para formar el geranil pirofosfato, GPP. El GPP se condensa con otra molécula de IPP para formar farnesil pirofosfato, FPP. Finalmente, la enzima que requiere NADPH, sintasa del escualeno asociada al retículo endoplasmático, cataliza la condensación (cabeza- cola) de dos moléculas de FPP, generando el escualeno.

4. Fase 4: En ella se lleva a cabo la ciclación del escualeno a lanosterol. El escualeno experimenta una ciclización de dos etapas para generar el lanosterol. La primera reacción es catalizada por monooxigenasa de escualeno. Esta enzima utiliza NADPH como cofactor para introducir el oxígeno molecular como epóxido en la posición 2,3 del escualeno.
5. Fase 5: El lanosterol se convierte en colesterol después de 19 reacciones sucesivas, enzimáticamente catalizadas, que implican la eliminación de tres grupos metilo ($-CH_3$), el desplazamiento de un doble enlace y reducción del doble enlace de la cadena lateral.

- **Regulación de la síntesis de colesterol:**

La síntesis de colesterol se regula básicamente a través de tres vías:

1. Regulación de la actividad de la HMG-CoAR, que cataliza el paso limitante en la síntesis de novo. La regulación de la HMG-CoAR, enzima anclada en la membrana del retículo endoplasmático, es muy compleja y ocurre a varios niveles. Esta inhibición puede ser a corto plazo (inhibición competitiva, por

efectos alostéricos o por modificaciones covalentes) o puede estar regulada a largo plazo (mediante la regulación de la síntesis y degradación de la enzima).

Habitualmente la HMG-CoAR presenta una regulación a largo plazo, controlando la cantidad de enzima en la célula. Cuando los niveles de LDL-colesterol o de mevalonato disminuyen, la cantidad de HMG-CoAR puede aumentar hasta 220 veces (aumenta su síntesis y disminuye su degradación). Por el contrario, cuando los niveles de LDL o de mevalonato están incrementados el efecto es el inverso. De este modo, el nivel de colesterol intracelular regula la actividad y la degradación de la HMG-CoAR por un mecanismo de retroalimentación negativo mediante la regulación de la transcripción génica del enzima vía SREBPs 1 y 2. La disminución en los niveles de colesterol provoca la liberación de SREBP y posterior migración al núcleo para unirse a los elementos reguladores de esteroides (SER; *Sterol Regulatory Element*) e inducir la expresión génica de la HMG-CoAR, aumentando la biosíntesis del colesterol.

Sin embargo, además de esta vía, se han descrito otras vías de regulación de la enzima. La HMG-CoAR tiene una forma activa desfosforilada, que se inactiva por la fosforilación causada por una familia de proteínas quinasas dependientes de AMPc.^(8,9) La regulación por fosforilación / desfosforilación parece ejercer un papel protector cuando el estado energético está comprometido, inhibiéndose las rutas biosintéticas, como la colesterogénesis y la síntesis de ácidos grasos.⁽¹⁰⁾ La actividad de la HMG-CoAR presenta un ritmo circadiano. Se ha postulado que la insulina, segregada tras la

ingesta de comida, podría ser en parte responsable de este ciclo, ejerciendo esta acción a nivel transcripcional.⁽¹¹⁾ El glucagón tendría el efecto contrario, como es de esperar. Además, es conocido que otras hormonas ejercen también un control sobre la actividad de esta enzima, como son la triyodotironina, los glucocorticoides y los estrógenos.⁽¹¹⁾ La T3 actúa no sólo a nivel post-transcripcional aumentando la actividad y la cantidad de proteína de la enzima, sino también a nivel de estabilización de su ARNm, mientras que tanto glucocorticoides como estrógenos parecen desestabilizarlo.⁽¹¹⁾

2. Regulación de la expresión de los receptores de LDL (LDLR): regulado también vía SREBP de tal modo que la disminución de colesterol intracelular favorece la expresión de LDLR y con ello la captación intracelular de colesterol hasta el nivel requerido. El aumento de colesterol intracelular producirá un efecto inverso sobre la expresión de receptores LDL.⁽⁷⁾

3. Regulación de la actividad de la ACAT: el aumento de colesterol libre en el retículo endoplasmático favorece la activación de la ACAT y con ello la esterificación del mismo para depósito y/o incorporación a lipoproteínas.⁽⁷⁾

- **Transporte y degradación del colesterol:**

Dado que el colesterol es insoluble en el medio acuoso, para ser transportado en sangre necesita estar cubierto por moléculas anfipáticas (hidrofílicas e hidrofóbicas). Estas moléculas que recubren el colesterol se

denominan lipoproteínas y se caracterizan por ser macromoléculas esféricas solubles en agua que contienen proteínas específicas (*apoproteínas*), colesterol libre y fosfolípidos alrededor del núcleo, donde se alojan las sustancias hidrofóbicas (*ésteres de colesterol, triglicéridos, etc.*).

Las apoproteínas tienen diversas funciones: aportan estabilidad a la molécula, actúan como ligandos al interactuar con receptores específicos y son cofactores en el metabolismo lipoproteico. Denominadas con las letras del abecedario, las apoproteínas más relevantes son las A, B, C y E.⁽⁷⁾

- Apolipoproteínas A: Apo AI (la más abundante en el plasma) y AII se sintetizan en el hígado y son componentes estructurales de las lipoproteínas de alta densidad (HDL; *High Density Lipoprotein*) aunque también se encuentran en los quilomicrones. Apo AI es además activador del enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT; *Lecithin-Cholesterol Acyltransferase*) al igual que la ApoAIV.
- Apolipoproteínas B: Apo B48 y Apo B100. La Apo B48 se sintetiza en el intestino y es exclusiva de los quilomicrones; la Apo B100 es un ligando del LDLR, se sintetiza a nivel hepático y se encuentra en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL; *Very Low Density Lipoprotein*), en las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL; *Intermediate Density Lipoprotein*) y en las LDL.

- Apolipoproteínas C: Apo CI (poco abundante), Apo CII y CIII (la más abundante) están presentes en todas las partículas y son fundamentales en la hidrólisis de sus triglicéridos. Apo CII es activador de la lipoprotein lipasa (LPL) mientras que Apo CIII es inhibidor.
- Apolipoproteínas E: su síntesis es ubicua y, aunque es poco abundante, está presente en todas las lipoproteínas. La Apo E es un factor clave en la depuración plasmática de lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones, VLDL e IDL).

Basándose en la separación por gradiente de densidad, se reconocen 5 tipos principales de lipoproteínas:

Lipoproteínas ricas en triglicéridos:

- Quilomicrones (QM): Son partículas sintetizadas en el en el epitelio del intestino y se caracterizan por poseer baja densidad (inferior a 0,94 g/ml), gran diámetro (entre 30 y 100 nm) y vida media corta. Están formados en un 80% por triglicéridos, la mayor parte de origen dietario y, en mejor porcentaje fosfolípidos, colesterol y apoproteinas. Su función es la de transportar los lípidos procedentes de la dieta.
- VLDL: son macromoléculas sintetizadas en el hígado que transportan triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos hacia los tejidos extrahepáticos. Se caracterizan por tener baja densidad (0,94 – 1,006 g/ml) y pequeño diámetro entre 30 – 70 nm.

Lipoproteínas ricas en colesterol:

- IDL: complejo lipoproteico con una densidad intermedia entre las VLDL y las LDL 0,95 – 1,064 g/ml y con un diámetro cercano a los 35 nm.
- LDL: Son lipoproteínas que presentan un diámetro de 20 – 25 nm, una densidad entre 1.019 y 1.063 g/ml y están constituidas fundamentalmente por colesterol. Son el producto final del metabolismo de las VLDL y son altamente aterogénicas.
- HDL: Se caracterizan por presentar un diámetro de 20 – 25 nm y una densidad entre 1.063 – 1.210 g/ml. Sus precursores proceden del hígado, intestino y del catabolismo de otras lipoproteínas. Este tipo de lipoproteínas transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado para su eliminación biliar. El colesterol ligado a HDL no se adhiere fácilmente a las paredes arteriales y una alta concentración de HDL plasmática es considerada un factor antiaterogénico.

A3. FUNCIONES DEL COLESTEROL:

El colesterol es imprescindible para la vida animal por sus numerosas funciones.

(Figura 5):

- **Función estructural:** el colesterol es un componente muy importante de las membranas plasmáticas de las células eucariotas. En los individuos adultos más del 90% del colesterol del organismo se localiza en las membranas, mientras que sólo un 7% circula por el plasma. La función del mismo en estas localizaciones es la de regular su fluidez y su permeabilidad y, en consecuencia, su función. Esta regulación implica

que el contenido en colesterol de las membranas modifica la actividad de enzimas ancladas en ellas, así como la de algunas proteínas transportadoras y de receptores de membrana. A diferencia de lo que sucede en el plasma, la mayor parte del colesterol de las membranas celulares se encuentra en forma libre no esterificada.

- Precursor inmediato de los ácidos biliares que se sintetizan en el hígado y que actúan facilitando la absorción de algunos nutrientes lipídicos y vía principal para la excreción de colesterol corporal.
- Precursor de diversas hormonas esteroides:
 1. Precursor de las hormonas sexuales: progesterona, estrógenos y testosterona.
 2. Precursor de las hormonas corticoesteroidales: cortisol y aldosterona.
- El esqueleto hidrocarbonado del colesterol también se encuentra en esteroides de origen vegetal como el ergosterol, precursor de la vitamina D. El ergosterol se convierte en la piel mediante irradiación ultravioleta en vitamina D₃ (colecalfiferol). La vitamina D₃ está involucrada en el metabolismo del calcio y del fósforo.
- Protector cutáneo: el colesterol es un importante protector cutáneo debido a que junto con otras sustancias lipoides que se depositan en la piel, impide la absorción de sustancias hidrosolubles a través de la piel, ya que es inerte frente a los ácidos y solventes, los cuales, de lo

contrario podrían penetrar fácilmente en el organismo. Además estos lípidos evitan la evaporación masiva de agua por la piel.

- Implicación del colesterol en la embriogénesis y la diferenciación celular.

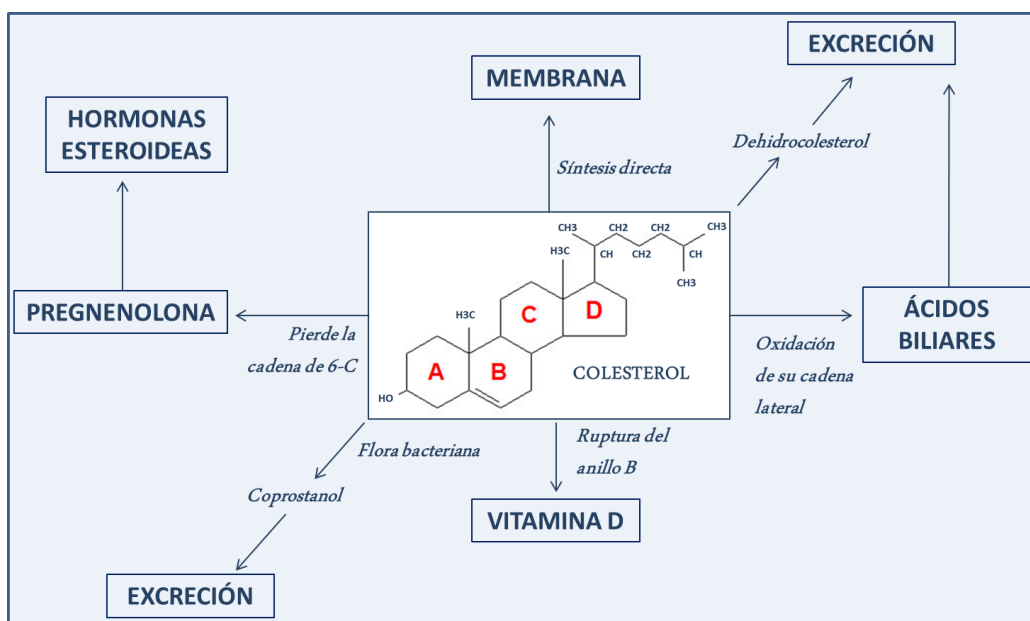


Figura 5. Destinos y funciones del colesterol endógeno
(Modificado de Osorio JH, et al. Biosalud 2008;7:115-129)⁶

A4. PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON ALTERACIONES EN EL METABOLISMO LIPÍDICO:

La dislipemia es una alteración genética o adquirida que puede afectar tanto a los niveles absolutos como a la proporción relativa de cada una de las lipoproteínas en el plasma.

Las clasificaciones que se han llevado a cabo han variado mucho y aunque no existe ninguna completamente satisfactoria, exponemos las dos más utilizadas: una clasificación fenotípica y una clasificación etiopatogénica, más detallada, que facilita el diagnóstico.

A.4.1. Clasificación fenotípica:

En la clasificación fenotípica destacamos 6 tipos de dislipemias (Tabla 2):

- Fenotipo I: Alteración en los QM. Se caracteriza por una elevación del nivel de triglicéridos por encima de 1.000 mg/dl.
- Fenotipo IIa: Alteración de la fracción LDL del colesterol. Se caracteriza por la elevación del colesterol total por encima de los 300 mg/dl.
- Fenotipo IIb: Caracterizada por la alteración de VLDL y LDL, observando elevación del colesterol total y de los niveles de triglicéridos.
- Fenotipo III: Afectación de IDL (β VLDL). Elevación de colesterol total y nivel de triglicéridos en rango de 300-500 mg/dl.
- Fenotipo IV: La fracción lipoproteica alterada son las VLDL, caracterizándose por presentar niveles de triglicéridos entre 200 y 1.000 mg/dl.
- Fenotipo V: Se observan alteraciones en VLDL y QM. Se caracteriza por una elevación del colesterol total (> 300 mg/dl) y de los niveles de triglicéridos (> 1.000 mg/dl).

CLASIFICACIÓN FENOTÍPICA DE LAS DISLIPEMIAS		
Fenotipo	Fracción lipoproteica alterada	Fracción lipídica alterada
I	QM	Triglicéridos > 1.000 mg/dl
IIa	LDL	Colesterol total > 300 mg/dl
IIb	VLDL, LDL	Elevación de colesterol total y triglicéridos
III	IDL (β VLDL)	Elevación de colesterol total y triglicéridos entre 300 – 500 mg/dl
IV	VLDL	Triglicéridos (200 – 1.000 mg/dl)
V	VLDL, QM	Colesterol total > 300 mg/dl y Triglicéridos > 1.000 mg/dl

Tabla 2. Clasificación fenotípica de las dislipemias

A.4.2. Clasificación etiopatogénica:

Basados en criterios etiopatogénicos se clasifican las dislipemias en 2 grupos:

A.4.2.1. PRIMARIAS: Cuando existe una base genética como causa principal de los trastornos lipoproteicos.

A.4.2.2. SECUNDARIAS: La base de la alteración lipoproteica está en una enfermedad subyacente.

A.4.2.1. Dislipemias Primarias:

1. Hiperlipidemia familiar combinada: Se caracteriza por ser una dislipemia con herencia AD y una prevalencia del 0,5-1%. Puede detectarse en edad infantil, pero se expresa de forma más habitual sobre la tercera década de la vida. Pueden observarse diversos fenotipos (fenotipo IIa, IIb, o IV) en varios miembros de la familia o incluso en un mismo paciente pueden variar a lo largo del tiempo. Este tipo de trastorno lipídico se caracteriza por presentar una producción excesiva de Apo B 100, pero el mecanismo que conduce a esta “sobreproducción” es desconocido. Además se ha observado una asociación frecuente con la obesidad, la hipertensión arterial (HTA), la hiperuricemia y la insulín-resistencia.
2. Hipercolesterolemia monogénica: Se caracteriza por ser una dislipemia con fenotipo IIa y presentar herencia autosómica dominante (AD). Existen dos genotipos diferentes: homocigotos (1/500 casos) y heterocitotos (1/100.000 casos). La hipercolesterolemia monogénica se debe a la mutaciones del gen receptor LDL (disminución en la eliminación de apo B de

LDL), del gen de Apo B 100 y otras muchas mutaciones que afectan a la unión de LDL con el receptor.

3. Hipercolesterolemia poligénica: Se caracteriza por presentar una herencia poligénica multifactorial. El defecto que causa esta alteración a nivel de la síntesis y catabolismo del colesterol todavía se desconoce. Presenta un fenotipo IIa y su prevalencia está en torno al 5%.
4. Disbetalipoproteinemia Familiar: Dislipemia familiar con fenotipo III y transmisión mediante herencia AR. Su prevalencia se estima en torno al 0,02 % y generalmente son homocigotos para Apo E-2. Los pacientes afectados presentan mal aclaramiento de los quilomicrones residuales y de las VLDL. Se caracterizan por presentar concentraciones elevadas de triglicéridos y colesterol en iguales proporciones
5. Hipertrigliceridemia familiar: Patología AD con fenotipo IV y prevalencia del 1% en la que se observa un mayor tamaño de VLDL. Presenta una frecuente asociación con HTA, DM e hiperuricemia.
6. Hiperalfalipoproteinemia familiar: Caracterizada por la presencia de niveles de HDL elevados (con colesterolemia total normal o elevada). Este trastorno se debe a un incremento en la síntesis de Apo A-1 (aumenta HDL) ó a una mutación del gen que codifica la proteína transportadora de ésteres de colesterol (PTEC).
7. ApoB-100 defectuosa en el ligando con carácter familiar: Anomalía en el ligando de Apo B para el receptor de LDL.

8. Deficiencia de la LPL: Se han descrito más de 40 mutaciones que causan este trastorno de carácter autosómico recesivo (AR). Su frecuencia se estima de 1 paciente por millón de habitantes y se caracteriza por ser un síndrome quilomicronémico (trigliceridemia puede ser superior a 4.000 mg/dl).
9. Hiperlipidemia tipo V: Interacción de una forma familiar de hiperlipidemia e hiperlipidemia adquirida. Se asocia con ingesta etílica, diuréticos, diabetes y terapia estrogénica.
10. Deficiencia de apoproteína C-II: Dislipemia con herencia AR caracterizada por una quilomicronemia en ayunas y su asociación con episodios de pancreatitis aguda. Se observan niveles elevados de Apo C-III y Apo E; así como un incremento de VLDL, bajo LDL y HDL .
11. Abetalipoproteinemia: Dislipemia de carácter hereditario autosómico recesivo causada por la ausencia de la proteína microsomal transportadora de triglicéridos. Se caracteriza por la falta absoluta de quilomicrones, IDL, VLDL y LDL. Habitualmente cursa con acantocitosis, anemia, malabsorción de ácido fólico, manifestaciones oculares (retinitis pigmentaria) o neurológicas (disminución de los reflejos, sensibilidad, Romberg positivo, disimetría, disartria, etc.).
12. Hipobetalipoproteinemia: Trastorno lipídico con carácter AD caracterizado por la disminución de los niveles de Apo B y LDL.

13. Hipobetalipoproteinemia con delección selectiva de Apo B-48: Trastorno con carácter recesivo, caracterizado por la ausencia de quilomicrones después de comida rica en grasa.

14. Hipoalfalipoproteinemias: Bajos niveles de HDL, Incluye mutaciones en LPL o su cofactor Apo C-II, lipasa hepática.

En la Tabla 3 se esquematizan las dislipemia primarias más comunes.

DISLIPEMIAS PRIMARIAS MÁS COMUNES		
Tipo	Anomalia	Consecuencias
Hipercolesterolemia familiar	Defecto en la codificación de LDLR	Colesterol > 300 mg/dl Enfermedad vascular precoz
Hipercolesterolemia familiar combinada	Probable defecto en la secreción hepática de las VLDL	Perfil cambiante (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y mixto)
Disbetalipoproteinemia familiar	Alteración de la ApoE que impide la metabolización de VLDL y QM	Colesterol y triglicéridos plasmáticos elevados
Hipercolesterolemia poligénica	Interacción de numerosos genes y ambiente	Colesterol moderadamente elevado
Hipertrigliceridemia familiar	Aumento en la secreción de triglicéridos (más VLDL y de mayor tamaño). Defectos en la LPL	Aumento de las VLDL Disminución de las HDL y LDL
Sitosterolemia o Fitosterolemia	Defecto en ABCG5/G8	Aumento de la absorción de sitosteroles y colesterol dietético. Altos niveles de esteroides (de origen animal y vegetal) en sangre

Tabla 3. Clasificación y características de las dislipemias primarias más frecuentes

A.4.2.2. Dislipemias Secundarias:

Nos referimos a dislipemias secundarias cuando la base de la alteración lipoproteica está en una enfermedad subyacente. Tienen un gran interés por su

elevada frecuencia, ya que las enfermedades a las que se asocian son muy prevalentes en la población general.

Según el patrón lipoproteico alterado definido en la clasificación fenotípica, se pueden asociar a las siguientes patologías (Tabla 4):

- Tipo I: Diabetes Mellitus, pancreatitis aguda y disgammaglobulinemias
- Tipo IIa: Hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis, porfiria aguda intermitente, disgammaglobulinemias y anorexia nerviosa
- Tipo IIb: Síndrome nefrótico, anticonceptivos orales, disgammaglobulinemias
- Tipo III: Hipotiroidismo, diabetes mellitus, disgammaglobulinemias.
- Tipo IV: Diabetes Mellitus, obesidad, insuficiencia renal, disgammaglobulinemias, alcoholismo, hipercalcemia idiopática, sepsis, corticoides.
- Tipo V: Diabetes Mellitus, alcoholismo, anticonceptivos orales, glucogenosis.

CLASIFICACIÓN FENOTÍPICA DE LAS DISLIPEMIAS SECUNDARIAS		
Fenotipo	Fracción alterada	Enfermedades subyacentes y terapias asociadas
I	QM	Diabetes mellitus, pancreatitis aguda y disgammaglobulinemia
IIa	LDL	Hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestasis, porfiria aguda intermitente, disgammaglobulinemia y anorexia nerviosa
IIb	VLDL, LDL	Síndrome nefrótico, anticonceptivos orales y disgammaglobulinemia
III	IDL (β VLDL)	Hipotiroidismo, diabetes mellitus y disgammaglobulinemia
IV	VLDL	Diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia renal, disgammaglobulinemia, alcoholismo, hipercalcemia idiopática, sepsis y corticoides
V	VLDL, QM	Diabetes mellitus, alcoholismo, anticonceptivos orales y glucogenosis

Tabla 4. Clasificación fenotípica de las dislipemias secundarias

RESUMEN

- ✓ El conocimiento actual acerca de la estructura química y metabolismo del colesterol es el resultado de una intensa investigación llevada a cabo a lo largo de los siglos XIX y XX. Debido a su complejidad continúa siendo un tema de investigación actual.
- ✓ En el organismo humano el colesterol proviene de dos fuentes básicas: exógeno (*procedentes de la dieta*) y endógeno (*síntesis de novo a partir del precursor acetil-CoA*).
- ✓ La síntesis del colesterol se regula básicamente a través de tres vías. La HMG-CoAR, *principal enzima limitante en el proceso de biosíntesis de colesterol*, es la enzima clave en la regulación de este proceso. Otros mecanismos de regulación se basan en la expresión de los receptores de LDL y la actividad de la ACAT.
- ✓ El colesterol es el principal representante de los esteroides y resulta esencial tanto para la formación de membranas celulares, como para la síntesis de hormonas, vitaminas y ácidos biliares.
- ✓ La dislipemia es una alteración genética o adquirida que puede afectar tanto a los niveles absolutos como a la proporción relativa de cada una de las lipoproteínas en el plasma. Se han establecido diversas clasificaciones basadas en las características fenotípicas (en base al tipo de lipoproteína alterada) y etiopatogénicas (*primaria* o de base genética y *secundaria* a una enfermedad subyacente) presentes en cada individuo.

B. FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA HMG-CoAR O ESTATINAS

B.1. DESCUBRIMIENTO Y DESARROLLO DE LAS ESTATINAS:

El interés por el descenso del colesterol surgió cuando pudo establecerse una relación concluyente entre su concentración plasmática y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.⁽¹²⁾ La primera observación procedió de pacientes con xantomatosis familiar en los que se observó que desarrollaban enfermedad coronaria a edades muy tempranas. Esta primera descripción, presentada por el Dr. Carl Müller en el Congreso Nórdico de Medicina Interna celebrado en Oslo y posteriormente publicada en Archives of Internal Medicine en 1939,⁽¹³⁾ abría la posibilidad de que una reducción del colesterol sanguíneo pudiera disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. Sin embargo, no existían por aquel entonces fármacos con capacidad hipolipemiante.

En 1965 un joven estudiante japonés llamado Akira Endo solicitó una plaza de investigador en la Universidad Albert Einstein de Nueva York para trabajar con Bernard Horecker. Durante 2 años Endo investigó sobre la síntesis de lipopolisacáridos de la membrana bacteriana y su relación con el metabolismo lipídico, fundamentalmente el papel de los fosfolípidos.⁽¹²⁾ Allí nació su interés por la posibilidad de actuar en la vía biosintética del colesterol para reducir su concentración plasmática.⁽¹⁴⁾

A su regreso a Japón en 1968 se incorporó a los Laboratorios Sankyo. Akira Endo conjeturaba que determinados hongos, como mecanismo defensivo, producirían sustancias capaces de inhibir la síntesis bacteriana de colesterol, lo que reduciría su capacidad de multiplicación y alteraría su funcionamiento al inhibir también la síntesis

de isoprenoides. Para estudiar esta posibilidad crearon un sistema experimental a partir de acetato marcado que les permitió evaluar en un plazo de 2 años un total de 6.000 hongos, hasta que finalmente encontraron el *Penicillium citrinum*. Este hongo poseía una sustancia con capacidad inhibitoria de la síntesis de colesterol, que se denominó ML-236B y, posteriormente, mevastatina⁽¹⁵⁾ (Figura 6). Los investigadores pudieron comprobar que guardaba una gran similitud con la HMG-CoA y que era un potente inhibidor competitivo de la HMG-CoAR, la enzima que catalizaba el paso de esta sustancia a mevalonato.⁽¹⁶⁾ Akira Endo y sus colaboradores comenzaron estudios en animales para evaluar su eficacia hipolipemiante y observaron que, si bien aparentemente no tenía efecto en ratas ni en ratones⁽¹⁷⁾, sí producía reducciones muy significativas del colesterol en otras especies.^(18,19)

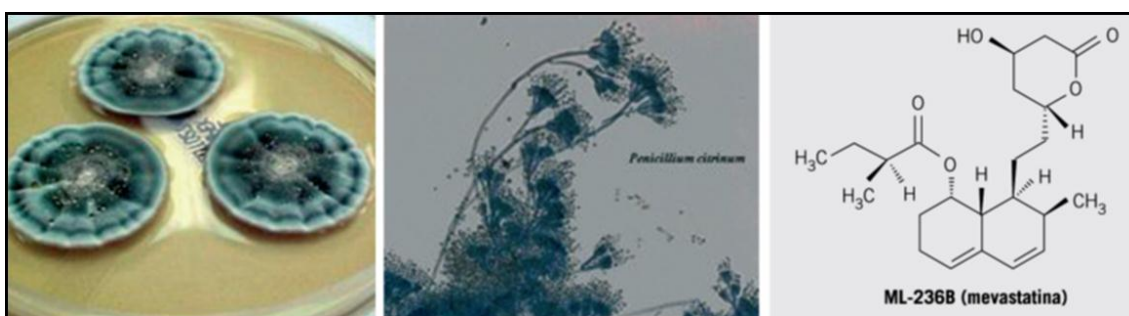


Figura 6. *Penicillium citrinum* y estructura química de la mevastatina
(*Med Clin* 2008;130:698-703)¹²

En 1977, durante la presentación de sus resultados en el «Simposio de fármacos que afectan el metabolismo lipídico», los Dres. Goldstein y Brown, de la Southwestern Medical School de Dallas, escucharon la ponencia. Goldstein y Brown habían descubierto un receptor de partículas de lipoproteínas de baja densidad en la membrana celular y tenían gran interés en evaluar los mecanismos que controlaban su expresión, por lo que invitaron a Endo a colaborar con ellos. Estos autores

demonstraron que la adición de mevastatina a fibroblastos en cultivo aumentaba la expresión de receptores de partículas de lipoproteínas de baja densidad en la superficie celular, siendo presumiblemente éste el mecanismo a través del cual esta sustancia reducía la concentración plasmática de colesterol.⁽²⁰⁾ Esta colaboración, junto a la conclusión de los primeros ensayos clínicos en humanos que confirmaron el importante descenso del colesterol obtenido con este fármaco sin que en apariencia se produjeran efectos adversos,⁽²¹⁾ tuvo un eco suficiente para que se despertara un interés creciente por sus investigaciones, fundamentalmente por parte de la compañía MSD.

En abril de 1976 MSD solicitó formalmente a los Laboratorios Sankyo muestras de mevastatina para iniciar investigaciones independientes, tras comprometerse a mantener la confidencialidad sobre sus hallazgos. Pronto descubrieron el gran potencial de esta nueva línea de investigación, lo que llevó a que ellos mismos iniciaran una búsqueda activa de nuevas sustancias con la misma capacidad.

En 1978 Akira Endo y su equipo fueron contratados por la Facultad de Agricultura de la Universidad de Tokio, donde continuaron su búsqueda de compuestos para inhibir la síntesis del colesterol. Tan sólo 2 meses después de su incorporación descubrieron un nuevo grupo de sustancias análogas a la mevastatina procedentes de un hongo denominado *Monascus ruber*, a las que llamaron monacolina J, monacolina K y monacolina L. La monacolina K parecía ser el compuesto con una mayor actividad inhibitoria sobre la HMGCoAR, por lo que el interés se centró en esta sustancia,⁽²²⁾ que fue patentada en febrero de 1979.

Los laboratorios MSD, que también trabajaban activamente en la búsqueda de compuestos fúngicos capaces de inhibir la HMG-CoAR, descubrieron en noviembre de 1978 una sustancia producida por *Aspergillus terreus* a la que denominaron mevinolina (Figura 7), que fue patentada en junio de 1979.

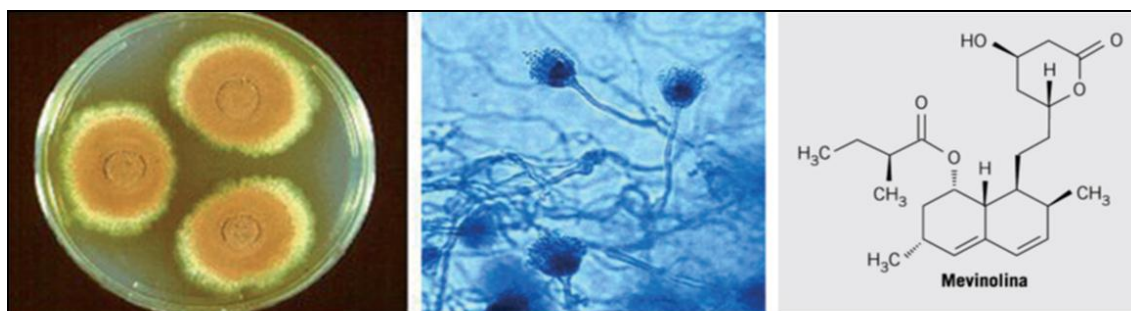


Figura 7. *Aspergillus Terreus*, hongo a partir del cual se obtuvo la mevinolina (lovastatina)
(*Med Clin* 2008;130:698-703)¹²

Los laboratorios de MSD que tenían constancia de la existencia de la monacolina K desconocían si la mevinolina se trataba o no de la misma sustancia. En 1979 se comprobó que la mevinolina, también denominada lovastatina, y la monacolina K eran idénticas. La sustancia había sido inicialmente patentada por Sankyo, si bien había varios países, entre ellos EE.UU., donde tenía prioridad la fecha de descubrimiento sobre la fecha de patente, y esta fecha era favorable en 3 meses a MSD. A pesar de tratarse de un mercado más restringido, MSD continuó con el plan de desarrollo clínico de su mevinolina (lovastatina) y en abril de 1980 inició estudios en humanos. Ese mismo año, Sankyo paralizó de forma inesperada toda la investigación clínica con mevastatina; rumoreándose que habían encontrado un aumento de la toxicidad en animales. Evidentemente, el tema preocupó a los laboratorios de MSD ya que la mevastatina y la mevinolina (lovastatina) diferían entre sí en un único átomo de

carbono. Por este motivo se paralizaron los estudios de investigación humana y se ampliaron los estudios de toxicidad animal. Ante esta decisión, varios clínicos (Scott Grundy, Roger Illingworth y David Bilheimer) solicitaron su uso de forma compasiva y descubrieron su enorme eficacia, además de la ausencia de efectos secundarios significativos. Ante la presión de estos y otros clínicos, en 1983 se iniciaron estudios de eficacia y seguridad en humanos que llevaron a la aprobación de la lovastatina por la FDA el 1 de septiembre de 1987. A partir de este momento se realizaron diversos ensayos clínicos que demostraron la eficacia de estos fármacos no sólo para reducir el colesterol, sino también para reducir la tasa de complicaciones cardiovasculares y de muerte.

Posteriormente se obtuvieron la simvastatina (1988) a partir de un producto de fermentación del *Aspergillus terreus*, la pravastatina (1991) metabolito fúngico aislado de *Nocardia autotrophica* y la fluvastatina (1994). Posteriormente se desarrollaron las restantes moléculas con capacidad de inhibición de la HMG-CoAR: atorvastatina (1997), cerivastatina (1998), rosuvastatina (2003) y pitavastatina (2003).

De este modo, nace un grupo farmacológico que indudablemente es uno de los que más han contribuido a la reducción de la mortalidad observada durante los últimos años.⁽⁸⁾

B.2. TIPOS DE ESTATINAS:

Se han estudiado numerosas moléculas con propiedades inhibitoras de la HMG-CoAR. Hasta el 2012, ocho moléculas han sido reconocidas por la FDA y la EMEA.

Por orden alfabético se las conoce como: Atorvastatina, Cerivastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Simvastatina y Rosuvastatina.

Actualmente todas ellas están en el mercado salvo la Cerivastatina, retirada del mercado en 2001 por el laboratorio fabricante (Bayer) debido a su asociación con mayor frecuencia de efectos adversos graves (rabdomiolisis).⁽²³⁾

B.3. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DE LAS ESTATINAS:

Derivado de la variabilidad de su origen, las características farmacocinéticas de las estatinas presentan grandes diferencias. Sin embargo, sus características farmacodinámicas permiten agruparlas para su estudio conjunto de forma natural y útil. De hecho, en cuanto al mecanismo de acción, y acciones de las estatinas existe una importante similitud entre todas las integrantes del grupo.

B.3.1. Farmacocinética de las estatinas:

Se recoge en la Tabla 5 las principales características farmacocinéticas de las siete estatinas que están en el mercado en el momento actual.

Comparten todas ellas la característica de ser sólo administrables por vía oral. La absorción de las estatinas se sitúa en torno a un 30 – 35% y, la administración conjunta con la dieta puede incrementar su absorción (lovastatina), reducirla (pitavastatina y pravastatina) o no causar efecto significativo en su asimilación (simvastatina, rosuvastatina, atorvastatina y fluvastatina). En general, la biodisponibilidad de los inhibidores de la HMG-CoAR es baja, sin embargo, es muy variable, oscilando entre un 5% la lovastatina y un 51% la pitavastatina.

La unión a proteínas plasmáticas es, en líneas generales, elevada en todas las estatinas; aunque se puede observar cierta variabilidad entre ellas (desde el 50% de la pravastatina hasta el 99% de unión a las proteínas plasmáticas de la pitavastatina).

Por otro lado, la especificidad hepática está determinada por el grado de lipofilidad y por la presencia de unas proteínas transportadores de aniones orgánicos que permiten a las estatinas más hidrofílicas, como la pravastatina y la rosuvastatina, entren en el hepatocito. El metabolismo de las estatinas es fundamentalmente hepático. La lovastatina, simvastatina y atorvastatina se metabolizan exclusivamente a través del CYP450 3A4 y la fluvastatina lo hace a través del 2C9. La pitavastatina tiene una baja afinidad por el CYP450 2C9, por lo que no representa una vía importante de metabolización; mientras que sólo un 10% de la rosuvastatina utiliza el 2C9 y 2C19. La pravastatina no se metaboliza por la vía del citocromo, sino que lo hace a través de unas enzimas presentes en el hepatocito.⁽²⁵⁾

Compuestos como la lovastatina o la simvastatina realizan su actividad farmacológica a través de sus metabolitos. Otros compuestos, sin embargo, como la fluvastatina presentan metabolitos inactivos.

La excreción de las estatinas se realiza fundamentalmente a través de las heces y sólo entre un 2 y un 20% se eliminan por vía renal.

FARMACOCINÉTICA DE LAS ESTATINAS							
	LOVASTATINA	PRAVASTATINA	FLUVASTATINA	SIMVASTATINA	ATORVASTATINA	ROSUVASTATINA	PITAVASTATINA
BIODISPONIBILIDAD	< 5%	17%	6%	< 5%	12%	20%	51%
METABOLITOS ACTIVOS	Si	No	No	Si	Si	No	Si
UNIÓN A PROTEINAS	> 95%	50%	98%	95%	≥ 90%	89%	99%
VIDA MEDIA (horas)	2	1-2	4,7	1-2	14	19	12
EXCRECIÓN (VÍA PRINCIPAL)	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal	Fecal
EXCRECIÓN RENAL	10%	20%	< 6%	13%	2%	10%	15%
METABILIZACIÓN HEPÁTICA	CYP450 3A4	Sulfatación	CYP450 2C9	CYP450 3A4	CYP450 3A4	CYP450 2C9 y 2C19	CYP450 2C9, 2CB
SOLUBILIDAD	Lipofílica	Hidrofílica	Lipofílica	Lipofílica	Lipofílica	Hidrofílica	Lipofílica
EFFECTO DE LA DIETA EN LA ABSORCIÓN	Incrementa	Disminuye	Insignificante	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Disminuye
ÓPTIMO MOMENTO DE ADMINISTRACIÓN	Mañana / Tarde	Noche	Noche	Tarde	Tarde	Cualquiera	Cualquiera

Tabla 5. Principales características de las estatinas
(Modificado de Rev Esp Cardiol 2011;11:14-20)²⁹

B.3.2. Farmacodinámica de las estatinas:

Las estatinas son una familia de moléculas que se agrupan en un mismo grupo terapéutico ya que todas ellas actúan inhibiendo de forma selectiva la HMG-CoAR, reducen la producción endógena de colesterol y con ello disminuyen su contenido intracelular. La HMG-CoAR, como ya se ha explicado previamente, cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, constituyendo un paso clave en la biosíntesis del colesterol. La similitud estructural entre las estatinas y el HMG-CoA, así como la mayor afinidad de estos fármacos por la enzima que el sustrato natural (mil a diez mil veces) explican cómo las estatinas logran bloquear esta vía metabólica. Esta inhibición se caracteriza por realizarse de forma competitiva, parcial y reversible.

Como consecuencia del bloqueo de la síntesis endógena de colesterol, se produce la activación de las proteínas reguladoras SREBP que activan la transcripción de proteínas y, por tanto una mayor expresión del gen del receptor LDL y un aumento

en la cantidad de receptores funcionales en el hepatocito ⁽²⁶⁾ (*retroalimentación positiva*) produciendo un incremento en la captación hepática de moléculas LDL circulantes e incluso con afinidad por sus moléculas precursoras, las VLDL y sus remanentes.

Por otra parte, se ha demostrado que las estatinas también producen inhibición del antígeno 1 asociado con la función de los linfocitos (*LFA-1; lymphocyte function-associated antigen-1*).⁽²⁷⁾ La LFA-1 es una glicoproteína de la familia de las integrinas expresada en la superficie de los leucocitos. Cuando la LFA-1 es activada por determinados receptores, se une a la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM – 1 o CD 54) y estimula la extravasación de los leucocitos y la activación de los linfocitos T.⁽²⁸⁾

A través de la inhibición de la HMG-CoAR las estatinas reducen la formación de isoprenoides a partir del mevalonato y, con ello, se reduce la prenilación de las proteínas G, necesarias mediante su anclaje a la membrana celular para la migración, diferenciación y la proliferación celular.

Es conocido que las estatinas actúan a través de varias vías aumentando la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO).

B.4. EFECTO HIPOLIPEMIANTE Y EFECTOS PLEIOTRÓPICOS DE LAS ESTATINAS

La inhibición de la HMG-CoA causada por las estatinas da lugar a dos tipos de efectos: (Tabla 6 y Figura 8)

EFECTOS DE LAS ESTATINAS	
EFECTOS HIPOLIPEMIANTES	<ol style="list-style-type: none">1. Reducción de los niveles de colesterol total y LDL-c2. Disminución de la densidad de las partículas de LDL-c3. Reducción de apolipoproteína B (apo-B)4. Aumento de HDL-c y/o reducción de los niveles de triglicéridos plasmáticos
EFECTOS NO HIPOLIPEMIANTES O PLEIOTRÓPICOS	<ol style="list-style-type: none">1. Mejora la función endotelial2. Acción antioxidante3. Acción antiinflamatoria4. Acción antiproliferativa5. Acción antitrombogénica

Tabla 6. Efectos hipolipemiantes y pleiotrópicos de las estatinas

- a) Efecto hipolipemiante: es aquel derivado de la interacción de la estatina con el metabolismo del colesterol. Como ya se ha descrito, los inhibidores de la HMG-CoAR reducen los niveles de colesterol total y LDL-C, la densidad de las partículas LDL (incrementa su tamaño y reduce su poder aterogénico), y el nivel de apolipoproteína B. Además algunas estatinas reducen los niveles plasmáticos de triglicéridos y/o incrementan los niveles de HDL. A través de este efecto, las estatinas se consideran en el momento actual, fármacos de primera línea en el tratamiento de las dislipemias, así como en la prevención primaria y secundaria cardiovascular.
- b) Efectos pleiotrópicos o lípido-independientes: son aquellos efectos derivados de las estatinas que explicarían el “beneficio adicional” de este grupo terapéutico observado en estudios de intervención no atribuible a la reducción del LDL. El efecto beneficioso que las estatinas ejercen sobre la función endotelial, su capacidad para reducir la respuesta inflamatoria, su efecto antiproliferativo y antioxidante, su acción antitrombogénica e

inmunomoduladora, son las principales vías por las que las estatinas ejercen este efecto beneficioso independiente a la reducción de los niveles de LDL.⁽²⁹⁻³⁰⁾

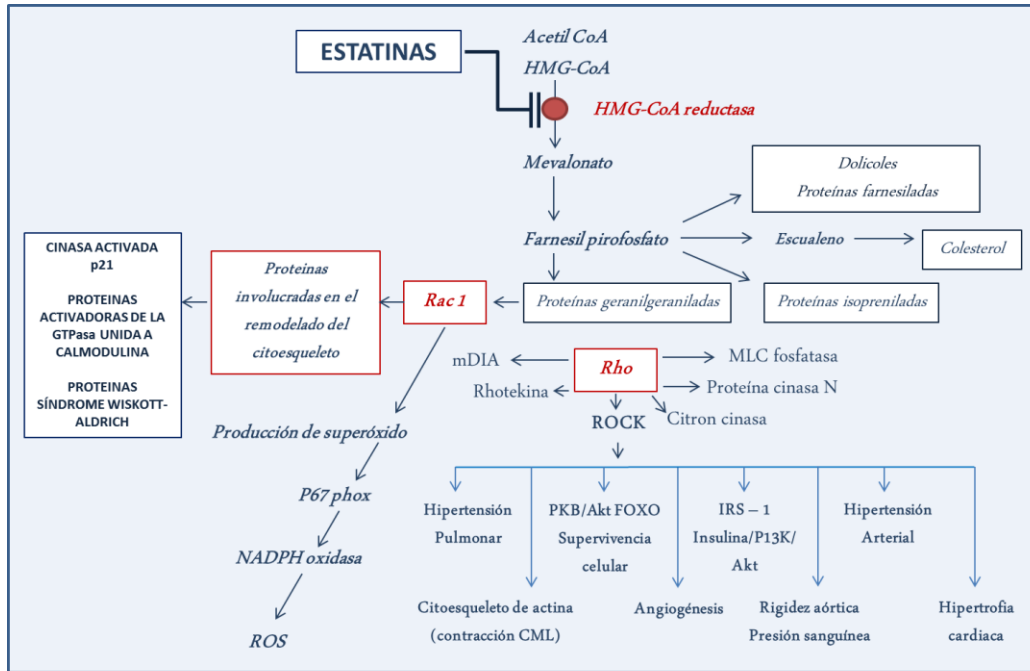


Figura 8. Efecto de las estatinas en la vía de la síntesis del colesterol e isoprenoides (Modificado de Bedimon L, Vilahur G. Rev Esp Cardiol Supl 2011;11:3-13)³²

Evidencia clínica y experimental acumulada pone de manifiesto que los efectos de las estatinas independientes de reducción de colesterol sérico están, en gran medida, mediados por su capacidad de bloquear la síntesis de importantes isoprenoides intermediarios clave para la prenilación de importantes proteínas de señalización intracelular.⁽³⁰⁾ Concretamente, la prenilación (geranil-geranilación) de la guanosina trifostata pequeña Rho y su blanco, Rho-cinasa, desempeña un papel importante en la regulación de diversos procesos vasculares y cardiacos, mientras que la geranil-geranilación de Rac-1 está involucrada en la creación de especies reactivas de oxígeno y remodelado del citoesqueleto.

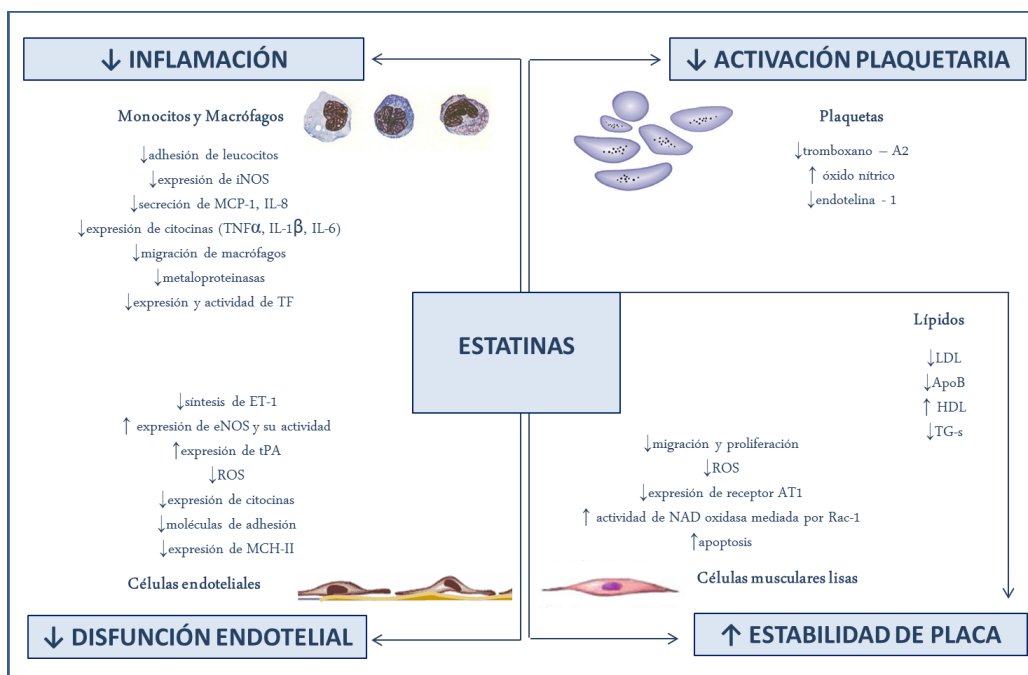


Figura 9. Propiedades ateroprotectoras y aterotrombóticas asociadas al tratamiento con estatinas.

(Modificado de Bedimon L, Vilahur G. Rev Esp Cardiol Supl 2011;11:3-13)¹²

En este sentido, múltiples estudios experimentales han demostrado que las estatinas tienen propiedades beneficiosas para la estabilidad de la placa aterosclerótica y tal vez produzcan una posible regresión al disminuir la respuesta inflamatoria y la activación plaquetaria, promover la fibrinólisis, mejorar la función endotelial y modular la proliferación de las células musculares lisas (Figura 9).

La tabla 7 resume los principales ensayos clínicos ⁽³¹⁻⁴²⁾ que han corroborado la capacidad de las estatinas de ejercer efectos cardioprotectores y vasculoprotectores más allá de la reducción del colesterol. Este beneficio clínico cardiovascular secundario al tratamiento con estatinas no relacionada con su efecto hipolipemiante vendría explicado por su acción en diversos niveles: ^(30,43,44)

- Mejora en la función endotelial: La dislipemia es una causa principal de disfunción del endotelio, caracterizada por una reducción en la disponibilidad de óxido nítrico (NO). El NO, además de ser un potente vasodilatador es un potente antiagregante plaquetario, un inhibidor de la proliferación de las células musculares lisas (CML), un inhibidor de la adhesión de células inflamatorias y un modulador de estrés oxidativo. Las estatinas han demostrado ser capaces de restaurar la función endotelial mediante mecanismos dependientes e independientes del colesterol: reducción de colesterol que favorece el transporte de L-arginina a través de la membrana del citoplasmática, mayor estabilización del ARNm de eNOS, disminución de la producción de radicales libres, inhibición de isoprenoides y la consiguiente translocación de Rho-GTPasa, un inhibidor de eNOS, la reducción de la caveolina-1, la activación de la serina/treonincinasa Akt que aumenta la fosforilación de eNOS y el incremento de HSP90 que facilita la activación a largo plazo de la eNOS.
- Reducción de la respuesta inflamatoria: Estudios experimentales han demostrado la capacidad antiinflamatoria de las estatinas mediante la inhibición de la síntesis de citocinas proinflamatorias, impidiendo la adhesión de leucocitos en la superficie endotelial y la formación de células espumosas y disminuyendo las concentraciones circulantes de proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad. La PCR es un biomarcador de inflamación reconocido como un factor determinante de riesgo

cardiovascular independiente del colesterol. En el estudio JUPITER,⁽³⁸⁾ 18.000 sujetos sin historia previa de enfermedad cardiovascular con LDL normal o bajo (<130 mg/dl) y con PCR > 2 mg/l que fueron designados al azar a tomar rosuvastatina 20 mg o placebo, se observó que en la rama tratada con rosuvastatina los valores de LDL-c se redujeron en un 50% a los 12 meses y los de PCR en un 37% en el mismo periodo. El estudio se finalizó anticipadamente a los 1,9 años de seguimiento, debido al beneficio inequívoco del tratamiento con rosuvastatina (reducción del objetivo final primario a la mitad: IAM no fatal, ictus no fatal, hospitalización por angina inestable, revascularización y muerte cardiovascular), ofreciendo así datos cruciales sobre la utilidad de las estatinas en prevención primaria en quienes a juzgar por su concentración de LDL no presentan indicación de tratamiento con estatinas pero que presentan valores aumentados de un biomarcador de inflamación como es la PCR.

- Disminución del riesgo trombótico: La hipercolesterolemia se asocia per se con un aumento en la reactividad de las plaquetas. Esta mayor sensibilidad está vinculada a modificaciones en el contenido de colesterol de las membranas de las plaquetas (aumento de relación colesterol/fosfolípido), aumento de la síntesis de tromboxano-A2 (TxA2) un potente agonista plaquetario, una mayor densidad plaquetaria de los receptores α_2 -adrenérgicos y un aumento del calcio citosólico. Existe también evidencia de que las estatinas reducen la reactividad

plaquetaria a través de mecanismos lípido-independientes; entre ellos la capacidad de las estatinas de inhibir la expresión de factor tisular en macrófagos, la regulación al alza de la eNOS plaquetaria (antiagregante plaquetario), inhibición de la trombina PAR-1 (receptor activado por proteasas tipo 1) en la superficie de las plaquetas o la reducción de interacciones entre las células endoteliales y las plaquetas vía CD40-CD40 ligando. En este sentido, el estudio JUPITER⁽³⁸⁾ demostró que el tratamiento con rosuvastatina se asociaba a una reducción de tromboembolia venosa, un efecto que, probablemente no esté vinculado a la reducción de colesterol.

- Efecto inmunomodulador: Diversas evidencias científicas apuntan a que las estatinas por diversas vías pueden modular la respuesta inmunitaria. Por un lado las estatinas inhiben la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH-II) en los macrófagos, células endoteliales y CML estimuladas con interferón gamma, y también inhiben el promotor del transactivador de clase II que regula la transcripción del CMH-II y la síntesis de las proteínas del CMH-II. La expresión del CMH-II en la superficie de las células presentadoras de antígenos desempeña un papel clave en la activación de las células T. Otro potencial efecto inmunomodulador derivado del tratamiento con estatinas incluye el bloqueo selectivo del LFA-1, facilitador de la adhesión y extravasación leucocitaria y coestimulador de la célula T.

ESTUDIO	ESTATINA / POBLACIÓN	OBSERVACIONES
WOSCOPS (31) CARE (32)	Pravastatina / Enfermedad coronaria estable	A pesar de cifras de colesterol comparables, las estatinas redujeron un 47% el riesgo de sufrir eventos recurrentes frente a placebo
PROVE IT (33)	Atorvastatina 80 vs Pravastatina 40 / SCA	Pacientes tratados con estatinas y PCR < 2mg/l presentan mejora en "supervivencia libre de eventos".
REVERSAL (34)	Atorvastatina vs Pravastatina / Enfermedad coronaria estable	El tratamiento intensivo con atorvastatina reduce las cifras de PCR en un 36,4% en comparación con el 5,2% del grupo de pravastatina y enlentece la progresión de la placa de aterosoma.
JUPTITER (35)	Rosuvastatina / Prevención primaria	Reducción de los valores de PCR en prevención primaria y reducción de la mortalidad cardiovascular
Landmesser et al (36)	Simvastatina / Insuficiencia Cardíaca	En pacientes con insuficiencia cardíaca simvastatina mejoró la función endotelial y redujo el estrés oxidativo
Fichtlscherer et al (37)	Atorvastatina / Enfermedad coronaria estable	Atorvastatina 40 mejora la función endotelial en mayor medida que ezetimiba 10/simvastatina 20 mg a pesar de reducciones similares de LDL.
ENHANCE (38)	Simvastatina/ Hipercolesterolemia familiar	Ezetimibe 10/simvastatina 80 no alcanzan una mayor reducción del grosor de la intima-media carotídeo de los pacientes con hipercolesterolemia familiar a pesar de reducciones crecientes de LDL y PCR en comparación con el grupo de monoterapia con simvastatina 80 mg.
CORONA (39)	Rosuvastatina / Insuficiencia Cardíaca	Reducción de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con rosuvastatina 10 mg
Fauchier et al (40)	Estatina (no definida) / Ritmo sinusal	Las estatinas reducen la incidencia de fibrilación auricular en pacientes con historia previa de FA o cirugía cardíaca tras SCA
ASCOT-LLA (41)	Atorvastatina / HTA y 3 ó más factores de riesgo	Disminución del 27% de infarto cerebral fatal y no fatal en el grupo de atorvastatina frente a placebo
CARDS (42)	Atorvastatina / Pacientes diabéticos	Reducción del 48% del riesgo de sufrir infarto cerebral en pacientes con diabetes y al menos un factor de riesgo cardiovascular.

Tabla 7. Estudios que sustentan beneficios clínicos derivados del tratamiento con estatinas en el sistema cardiovascular independientes de la reducción del colesterol.

(Modificado de Bedimon L, Vilahur G. *Rev Esp Cardiol Supl* 2011;11:3-13)¹²

RESUMEN

- ✓ El descubrimiento de las estatinas en el año 1973 abrió un nuevo camino en la terapia hipolipemiente y un punto de partida para una nueva línea de trabajo que vio la luz con la comercialización de lovastatina en el año 1987.
- ✓ En la actualidad han sido reconocidas por la FDA y la EMEA ocho moléculas pertenecientes a este grupo farmacéutico: Atorvastatina, Cerivastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Simvastatina y Rosuvastatina.
- ✓ Comparten todas ellas la característica de ser sólo administrables por vía oral, presentar una absorción en torno al 30% y una biodisponibilidad en general baja. El metabolismo de las estatinas es fundamentalmente hepático. Lovastatina, simvastatina y atorvastatina se metabolizan a través del CYP450 3^A4 y la fluvastatina lo hace a través del 2C9. La pitavastatina tiene una baja afinidad por el CYP450 2C9, mientras que sólo un 10% de la rosuvastatina utiliza el 2C9 y 2C19. La pravastatina, caracterizada por ser junto a la rosuvastatina las estatinas más hidrofílicas, se metaboliza a través de unas enzimas presentes en el hepatocito.
- ✓ Las estatinas inhiben de forma selectiva, competitiva y reversible la HMG-CoAR. Reducen la producción endógena de colesterol, incrementan la expresión del gen del receptor LDL e inhiben la LFA-1.
- ✓ Se atribuye a las estatinas un efecto hipolipemiente (derivado de su acción sobre el metabolismo del colesterol) y efectos pleiotrópicos o no atribuibles a la reducción del LDL (acción antioxidante, antiinflamatoria, antiproliferativa, antitrombogénica y mejora de la función endotelial)

B.5. APLICABILIDAD CLÍNICA DE LAS ESTATINAS EN LA POBLACIÓN GENERAL

B.5.1. Prevención cardiovascular:

Estudios realizados en las últimas dos décadas han demostrado una relación lineal entre el descenso absoluto de los niveles de LDL y la reducción de episodios cardiovasculares (muerte cardiovascular o IAM no fatal). Por cada reducción de 1 mmol/L de LDL el riesgo relativo de presentar un evento cardiovascular o muerte cardiovascular se reduce un 21% y 12% respectivamente. A continuación se reflejan las principales evidencias procedentes de grandes ensayos clínicos sobre los beneficios de las estatinas en la prevención cardiovascular primaria y secundaria:

- Prevención Primaria (Tabla 8 y 9)

Diversos ensayos clínicos ^(31,38,41,42,45-48) han demostrado que la utilización de estatinas en prevención primaria retrasa la progresión de la arteriosclerosis carotídea, reduce la necesidad de realizar procedimientos de revascularización, disminuye la morbilidad y mortalidad cardiovascular y disminuye la mortalidad total, independientemente del sexo, la edad, la concentración basal de colesterol y de la presencia de otros factores de riesgo asociados.

Estos resultados han sido agrupados en distintos metanálisis, ⁽⁴⁹⁻⁵⁴⁾ los cuales reflejan que el tratamiento con estatinas en prevención primaria reduce la tasa de complicaciones coronarias en aproximadamente un 30%, la tasa de complicaciones cerebrovasculares en un 20%, la mortalidad coronaria en un 20% y la mortalidad por cualquier causa en un 10%. Los resultados también

sugieren que reducciones más marcadas del colesterol se asocian con mayores descensos en la tasa de complicaciones cardiovasculares.⁽⁵⁵⁾

ESTUDIO	POBLACIÓN	ESTATINA	VARIABLE PRINCIPAL	RESULTADOS (RRR)
WOSCOP (31)	N = 6.595 LDL > 155 mg/dl Seguimiento: 4,9 años	PRAVASTATINA 40 mg	IAM no fatal o muerte de origen coronario	RRR = 31% (17-43)
AFCAPS (45)	N = 6.605 LDL [180 – 264]mg/dl Seguimiento: 5,2 años	LOVASTATINA 20 – 40 mg	IAM fatal, IAM no fatal, Angina inestable o muerte súbita cardíaca	RRR = 37% (21 – 50)
PROSPER (46)	N = 3.229 44% prev. Secundaria CT [154 – 346] mg/dl Seguimiento: 3,2 años	PRAVASTATINA 40 mg	Muerte de origen coronario, IAM no fatal, ACV	RRR = 15% (3 – 26)
ASCOT-LLA (41)	N = 10.305 9,7% prev. Secundaria Seguimiento: 3,3 años CT < 250 mg/dl	ATORVASTATINA 10 mg	IAM no fatal y enfermedad coronaria fatal	RRR = 36% (17 – 50)
ALLHAT-LLT (47)	N = 10.355 LDL [120 - 189] 14% prev secundaria Seguimiento: 4,8 años	PRAVASTATINA 40 mg	Mortalidad por cualquier causa	NS
CARDS (42)	N = 2.838 DM 2 LDL = 118 mg/dl Seguimiento = 3,9 años	ATORVASTATINA 10	Síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o ACV	RRR = 37% (17 – 52)
MEGA (48)	N = 7.832 CT [220 - 270] Seguimiento: 5,3 años	PRAVASTATINA 10 – 20 mg	Evento coronario	RRR = 33% (8 – 51)
JUPITER (38)	N = 17.802 LDL medio = 108 mg/dl Seguimiento = 1,9 años	ROSUVASTATINA 20	IAM no fatal, ACV no fatal, hospitalización por Angina Inestable, revascularización coronaria o muerte cardiovascular	RRR = 55% (34 – 60)

Tabla 8. Ensayos clínicos randomizados que evalúan el uso de estatinas en prevención primaria cardiovascular.

	CCT LANCET 2005 14 ensayos 90.056 pacientes (49)	Thavendiranathan et al ARCH INTERN MED 2006 7 ensayos 42.848 pacientes (50)	Mills et al. JACC 2008 20 ensayos 63.899 pacientes (51)	Brugts JJ et al BMJ 2009 10 ensayos 70.388 pacientes (52)	Raye et al. ARCH INTERN MED 2010 11 ensayos 65.229 pacientes (53)	COCHRANE 2011 14 ensayos 34.272 pacientes (54)
REDUCCIÓN RIESGO						
MORTALIDAD TOTAL	12%	8% (NS)	7%	12%	9% (NS)	17%
RRR (MORTALIDAD CORONARIA)	19% NNT 250 *	23% (NS)		12% (NS)	NE	22% (NS)
EVENTOS CORONARIOS FATALES Y NO FATALES	28% NNT 56 *	29% NNT 60 **		30% NNT 77 ***	NE	28%
ICTUS FATALES Y NO FATALES	17% NNT 200*	14% NNT 268 **	12%	19% NNT 250 ***	NE	22%
REVASCULARIZACIÓN CORONARIA	24% NNT 83*	34% NNT 93 **	16% (NS)	33%	NE	34%

NS: no significación estadística; NE: no especificado; * durante 5 años y por cada reducción en 40 mg/dl; ** durante 4,3 años; *** durante 4,1 años

Tabla 9. Metaanálisis : Uso de estatinas en prevención primaria

- Prevención Secundaria:

A continuación se expone la evidencia científica sobre los efectos beneficiosos de las estatinas como prevención secundaria en diversos ámbitos y contextos clínicos.

- a) Síndrome coronario agudo: Los ensayos clínicos con estatinas han puesto de manifiesto su utilidad en la prevención a largo plazo de recurrencias mortales y no mortales en los pacientes con cardiopatía isquémica previamente establecida.^(56,57) Se observó, además, que su inicio precoz tras sufrir un evento coronario agudo se asocia a una mayor supervivencia en el primer año.⁽⁵⁸⁾ Estos hechos propiciaron la realización de ensayos clínicos aleatorizados con objeto de evaluar el efecto derivado del uso de estatinas en pacientes con SCA. El ensayo MIRACLE⁽⁵⁹⁾ trató de evaluar el efecto de un tratamiento temprano y agresivo en pacientes con SCA (inicio de atorvastatina 80 mg/día vs placebo a las 24-96 horas de la presentación de un SCA del tipo angina inestable o infarto agudo de miocardio). El estudio concluyó que el tratamiento temprano reducía la recurrencia de eventos isquémicos y revascularización coronaria. Sin embargo, no se había determinado la dosis necesaria para conseguir un beneficio óptimo. El estudio PROVE-IT-TIMI 22⁽⁶⁰⁾ trató de responder esta cuestión. Para ello incluyó a pacientes hospitalizados los primeros 10 días post-SCA siendo aleatorizados a recibir pravastatina 40 mg/día o un tratamiento intensivo con atorvastatina 80 mg/día. Tras 2 años de seguimiento, en los pacientes tratados con atorvastatina se observó una reducción del 16% del riesgo de

muerte por cualquier causa, IAM, angina inestable, ACV o revascularización. En ambos estudios se observó una notable mejora en los marcadores de inflamación y oxidación (reducción en los niveles de PCR, CD40-ligando y en el contenido de fosfolípidos oxidados en las apolipoproteínas B-100).

En este contexto, el estudio A to Z ⁽⁶¹⁾ comparó la eficacia obtenida tras un abordaje con estatinas intensivo y temprano (inicio de simvastatina 40 mg/día tras el SCA y paso a 80 mg/día transcurrido un mes desde el evento coronario) con un abordaje más tardío y menos agresivo (inicio al cuarto mes con dosis de 20 mg/día). Tras un seguimiento de dos años no se observó ningún beneficio clínico durante los primeros cuatro meses, a pesar de observar una reducción significativa en los niveles de colesterol en el primer grupo. Finalmente, el estudio FACS ⁽⁶²⁾ demostró que la administración de fluvastatina 80 mg en pacientes que habían sufrido un SCA reduce de forma significativa la recurrencia de eventos isquémicos; si bien, no se observaron modificaciones en ningún marcador serológico de inflamación o inestabilidad de placa.

- b) Intervenciones de revascularización: En un 10 – 40% de los pacientes sometidos a un proceso de revascularización coronaria se detecta un daño miocárdico significativo induciéndose adhesión/activación plaquetaria y activación de una respuesta inflamatoria. Este hecho ha permitido formular la hipótesis de que podría existir un beneficio clínico en la administración

de estatinas en pacientes candidatos a una revascularización percutánea coronaria. Varios estudios ⁽⁶³⁻⁶⁹⁾ han abordado el uso de estatinas en el contexto de la revascularización percutánea (urgente y/o electiva) y, de forma uniforme en todos ellos se puede concluir que el uso de estatinas con anterioridad a una angioplastia electiva reduce el daño miocárdico periprocedimiento (Tabla 10).

ESTUDIO CLÍNICO	ESTATINA	INICIO ESTATINA	Nº PACIENTES	PROCEDIMIENTO	OBSERVACIONES
ARMYDA-3 ⁽⁶³⁾	Atorvastatina 80 mg	12 horas pre ICP	153	ICP electiva	↓ incidencia de IAM periprocedimiento
Briguori et al ⁽⁶⁴⁾	No especificado tipo de estatina	3 días pre ICP	451	ICP electiva	↓ incidencia de IAM
NAPLES II ⁽⁶⁵⁾	Atorvastatina 80 mg (dosis de carga)	1 día pre ICP	668	ICP electiva	↓ incidencia de IAM periprocedimiento
Veselka et al ⁽⁶⁶⁾	Atorvastatina 80 mg	2 días pre ICP	200	ICP electiva	↓ incidencia de IAM
ARMYDA-ACS ⁽⁶⁷⁾	Atorvastatina 80 mg	12 horas pre ICP	171	ICP urgencia (<48 horas)	↓ incidencia de eventos cardiacos mayores combinados (MACE) a 30 días
ARMYDA RECAPTURE ⁽⁶⁸⁾	Atorvastatina 80 mg	12 horas pre ICP	383	ICP urgencia	↓ incidencia de MACE a 30 días
Yun et al. ⁽⁶⁹⁾	Rosuvastatina 40 mg (dosis de carga)	Justo antes del procedimiento	445	ICP urgencia	↓ incidencia de IAM periprocedimiento

Tabla 10. Estudios clínicos que han abordado el uso de estatinas en el marco de la intervención coronaria percutánea (ICP)
 (Modificado de Bedimon L, Vilahur G. Rev Esp Cardiol Supl 2011;11:3-13)¹²

Siendo la dislipemia el factor de riesgo cardiovascular modificable más importante en la actualidad, varios estudios han tratado de determinar en la última década si este subgrupo de pacientes de alto riesgo (enfermedad coronaria establecida) se beneficia de terapias más agresivas y niveles más bajos de LDL se traducen en una reducción significativa del número de eventos cardiovasculares. En este sentido, recientemente se ha publicado un exhaustivo metaanálisis ⁽⁷⁰⁾ que trata de responder esta cuestión. Para ello se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en los que se compararon dos dosis de estatina, una estándar frente a una dosis

intensiva. Se incluyeron 41.778 participantes pertenecientes a 10 ECA con un seguimiento medio de 2,5 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad por cualquier causa [RR: 0,92; IC 95% 0,83-1,03; p= 0,14] ni respecto a las muertes por enfermedades cardiovasculares (RR: 0,89; IC 95% 0,78-1,01; p = 0,07). Sin embargo para el objetivo combinado de muerte por enfermedad coronaria e IAM no mortal se observó un efecto protector significativo de la dosis intensiva de estatinas (RR: 0,90; IC 95% 0,84-0,96; p ≤ 0,0001). También se encontraron diferencias significativas respecto al IAM no mortal y en el objetivo compuesto de ACV fatales / no fatales. Un análisis de subgrupos de los tres ensayos que estudiaron pacientes con síndrome coronario agudo encontró diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa (RR: 0,75; IC 95% 0,61-0,91; p = 0,005) y la mortalidad cardiovascular (RR: 0,74; IC 95%; 0,59-0,94; p = 0,013) con las dosis intensivas.

- c) Insuficiencia Cardíaca (IC): Teniendo en cuenta a la capacidad de las estatinas para bloquear el desarrollo de hipertrofia cardíaca vía Rho y Ras, inhibir las metaloproteasas, ejercer efectos antifibróticos y antiapoptóticos, aumentar la biodisponibilidad de NO y promover la movilización de células progenitoras, cabría esperar que las estatinas ejercieran efectos beneficiosos en el marco de la IC.

En cuanto a prevención primaria, estudios epidemiológicos recientes sugieren que las estatinas pueden prevenir el desarrollo de IC en pacientes con dislipemia.⁽⁷¹⁾

Respecto a la prevención secundaria, varios estudios^(57,60,72,73) demostraron que el uso de estatinas en el contexto de un SCA previene el desarrollo de IC y mejora el pronóstico. Dos grandes estudios trataron de determinar si el tratamiento con estatinas reduce la morbimortalidad en pacientes con IC.

El primero de ellos fue el estudio CORONA,⁽³⁹⁾ el cual añadió rosuvastatina al tratamiento de pacientes con IC moderada – severa con edad media de 72 años que previamente no recibían tratamiento con estatinas. A los tres años de seguimiento se detectó una reducción significativa en el número de hospitalizaciones por IC, aunque no se evidenció una reducción en la mortalidad total por cualquier causa respecto al grupo tratado con placebo.

El segundo ECA a gran escala diseñado para evaluar el papel de las estatinas en este contexto fue el GISSI-HF⁽⁷⁴⁾ en el que se administró rosuvastatina a pacientes con IC de diversas causas. Tras 5 años de seguimiento no se observaron diferencias en cuanto a mortalidad respecto al grupo tratado con placebo.

Recientemente los investigadores del estudio BADAPIC reportaron los resultados de 3.162 pacientes con IC incluidos en dicho registro.⁽⁷⁵⁾ Con un seguimiento medio de 35 ± 22 meses observaron el tratamiento con estatinas tuvo un valor predictivo independiente favorable sobre la mortalidad (riesgo relativo = 0,73; intervalo de confianza del 95%, 0,45-

0,88; $p < 0,001$) tras ajustar por edad, factores de riesgo, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, fracción de eyección, anemia, frecuencia cardiaca y tratamiento farmacológico. La supervivencia fue mejor en los pacientes tratados con estatinas (el 75 frente al 68%; $p < 0,001$) a los 3 años de seguimiento.

Si bien el papel de las estatinas en este campo continúa siendo tema de debate, por el momento no existe la suficiente evidencia que aconseje el uso sistemático de estatinas en pacientes no-dislipémicos con IC.

- d) Accidente cerebrovascular (ACV) y accidente isquémico transitorio (AIT): El papel neuroprotector de las estatinas también ha sido evaluado. Varios estudios ^(72,73) han demostrado que el tratamiento con estatinas en pacientes con enfermedad coronaria y cifras de colesterol normales/moderadamente elevadas disminuye la incidencia de ACV isquémico. Sin embargo, otros ECA (WOSCOPS³¹ y ALLHAT⁴⁷) no detectaron reducciones significativas de ACV tras una intervención con estatinas como prevención primaria.

En cuanto a la prevención secundaria de ACV, el estudio SPARCL ⁽⁷⁶⁾ trató de evaluar si una dosis diaria de atorvastatina 80 mg reducía el riesgo de ACV en pacientes que habían presentado un ACV o AIT en los 6 meses previos. Con un seguimiento de 5 años se detectó una reducción del 16% del riesgo relativo de presentar un ACV (fatal/no fatal) en los pacientes tratados con estatina, una reducción del 23% del riesgo de ictus isquémico y del 43% del

ictus fatal. No se observaron, sin embargo, variaciones en la mortalidad total a pesar de un incremento leve de la incidencia de ACV hemorrágicos.

- e) Arteriopatía periférica: Existe fuerte evidencia de que el tratamiento con estatinas reduce significativamente los eventos vasculares y mejora los síntomas asociados a enfermedad arterial periférica (EAP). En este sentido ya el estudio 4S⁽⁵⁷⁾ confirmó la capacidad de la simvastatina para reducir en un 38% la aparición de nuevos eventos de claudicación intermitente en pacientes dislipémicos afectos de enfermedad coronaria. El estudio HPS⁽⁷²⁾ demostró que una reducción del 25% en los niveles de LDL-c se asociaba a una reducción en la morbi-mortalidad en pacientes con EAP. Así, pacientes con EAP y cifras basales elevadas de PCR ultrasensible parecen obtener un beneficio mayor del uso de estatinas. Posiblemente la capacidad para mejorar la función endotelial, estabilizar las placas de ateroma y su efecto antiinflamatorio explique en gran medida el beneficio observado de las estatinas en este contexto.

B.5.2. Otras condiciones no – cardiovasculares:

- a) Demencia: Es conocido que en la enfermedad de Alzheimer la proteína beta-amiloide (A β), cuya génesis es dependiente del colesterol, se deposita en forma de placas extracelulares. La hipercolesterolemia también ha sido implicada en la patogenia de la demencia vascular. Por ello, además del papel beneficioso de

las estatinas sobre el ictus, también se ha postulado un posible efecto neuroprotector de las estatinas frente a estas dos afecciones.

En una revisión reciente ⁽⁷⁷⁾ se recogen los resultados de los principales estudios publicados hasta el momento que evalúan el beneficio del tratamiento con estatinas en este ámbito. El estudio LEADe ⁽⁷⁸⁾ fue el primer ECA a gran escala que evaluó el uso de estatinas como tratamiento para la enfermedad de Alzheimer leve-moderada. El régimen de atorvastatina y donepezil no se asoció con un beneficio significativo en cuanto a las medidas de resultado clínicas más allá de las 72 semanas. Agrupados estos datos con los obtenidos de dos estudios a pequeña escala, Simons et al ⁽⁷⁹⁾ y ADCLT ⁽⁸⁰⁾, no se observó ningún beneficio significativo de la terapia con estatinas en los resultados en los test de evaluación ADAS-Cog ni en el MMSE (Mini Mental State Examination).

A la espera de la publicación de otro ensayo a gran escala (CLASP) diseñado con el mismo propósito no existe, por el momento, evidencia clínica que soporte el uso de las estatinas en la prevención primaria y/o secundaria en pacientes afectados por enfermedad de Alzheimer.

- b) Osteoporosis: Varios estudios establecido una relación entre la aterosclerosis y la calcificación vascular con la osteoporosis.⁽⁸¹⁾ Varios mecanismos se han descrito para explicar esta asociación. Por un lado, los lípidos oxidados promueven la resorción ósea y, por otro, la activación osteoclástica se ve favorecida por citoquinas con función antiinflamatoria como el factor

estimulante de colonias 1, el factor de necrosis tisular- α y el ligando de unión al receptor activador de NF- κ B presentes en la placa de ateroma.^(43, 82,83)

Las estatinas por sus propiedades antiinflamatorias y por ser agentes moduladores sobre la formación y resorción ósea podrían constituir una terapia atractiva en el campo de la osteoporosis. Pequeños estudios, con importantes limitaciones en su diseño, sugieren un efecto beneficioso de este grupo de fármacos en dicha patología.⁽⁸⁴⁾ Sin embargo, hasta el momento no existen estudios a gran escala que hayan corroborado su beneficio clínico en este ámbito y, por tanto, que permitan generalizar una recomendación clínica.

- c) Neoplasias: En la literatura existen datos controvertidos sobre el tratamiento con estatinas y el riesgo de cáncer. Mientras diversos estudios sugieren un efecto “protector” de las estatinas frente a diversos tipos de neoplasias (cáncer colo-rectal,^(85,86) próstata,⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾ mama,⁽⁹⁰⁻⁹¹⁾ melanoma,⁽⁹²⁾ linfoma no – Hodgkin,⁽⁹²⁾ endometrio⁽⁹²⁾) ó se ha señalado un efecto sinérgico cuando se emplean de forma concomitante con agentes quimioterápicos en algunos tipos de neoplasias.⁽⁹³⁻⁹⁴⁾ De forma opuesta, el ECA CARE⁽⁷³⁾ había reportado un incremento de riesgo de cáncer de mama asociado al tratamiento con pravastatina y el PROSPER⁽⁴⁶⁾ la incidencia de cáncer había sido superior en la rama tratada con pravastatina respecto al placebo. De forma similar en el estudio SEAS⁽⁹⁴⁾ la incidencia de neoplasias fue significativamente mayor en el grupo tratado con simvastatina/ezetimibe respecto a la observada en el grupo placebo. Cuando los datos se combinaron con los estudios SHARP e IMPROVE-

IT no se observó un incremento de riesgo de cáncer en los pacientes tratados con ezetimibe.⁽⁹⁵⁾ Con un seguimiento de 10 años en la cohorte de pacientes del ensayo 4S no se observaron diferencias entre el grupo tratado con simvastatina y la rama placebo.⁽⁹⁶⁾ Metaanálisis recientes⁽⁹⁷⁻⁹⁸⁾ no observaron un incremento de riesgo de mortalidad asociado a cáncer en los pacientes tratados con estatinas.

La acción de las estatinas sobre el ciclo celular, la apoptosis y la angiogénesis podría explicar los efectos beneficiosos reportados. Sin embargo, con los datos disponibles hasta el momento, no es posible generalizar el uso de las estatinas en la prevención y/ o tratamiento de las neoplasias.⁽⁹⁹⁾

d) Artritis reumatoide: Se ha postulado que el efecto inmunomodulador y antiinflamatorio de las estatinas podrían jugar un papel importante en enfermedades reumatológicas. En el año 2004 se publicaban los resultados del estudio TARA⁽¹⁰⁰⁾ donde se observaba un efecto beneficioso del tratamiento con atorvastatina 40 mg/día en las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide (reducción de edema articular) y en la modificación de factores de riesgo cardiovascular no clásico. Estudios posteriores corroboraron que el tratamiento con estatinas reduce el desarrollo de sinovitis⁽¹⁰¹⁾, consigue estabilizar el endotelio vascular⁽¹⁰²⁾ y reduce la rigidez arterial.⁽¹⁰³⁾

Sin embargo, es difícil establecer si la reducción en morbimortalidad asociado a las estatinas en este subgrupo de pacientes⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁾ se explica por su efecto hipolipemiante (pacientes de mayor riesgo cardiovascular por avanzada

aterosclerosis) o por sus efectos pleiotrópicos (antiinflamatorio e inmunomodulador).

- e) Procesos infecciosos y sepsis: Estudios observacionales y datos epidemiológicos sugieren que el tratamiento con estatinas puede, por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, reducir el riesgo de infecciones y las complicaciones relacionadas con dichos procesos.⁽¹⁰⁶⁾

Este efecto beneficioso debe, sin embargo, ser evaluado en estudios randomizados y a gran escala. La evidencia clínica basada en estudios observacionales de tamaño muestral pequeño, los efectos adversos e interacciones de las estatinas en pacientes críticos polimedificados y, la no disponibilidad de formulación endovenosa de las estatinas son limitaciones que han de tenerse en cuenta para su uso en este contexto.

RESUMEN

- ✓ Existe una relación lineal entre el descenso absoluto de LDL y la reducción de episodios cardiovasculares. Por cada reducción de 1 mmol/L de LDL el riesgo relativo de presentar un evento o muerte cardiovascular se reduce un 21 y 12% respectivamente.
- ✓ Diversos ensayos clínicos han demostrado que el uso de estatinas en *prevención primaria* reduce las tasas de complicaciones coronarias en aproximadamente un 30%, la tasa de complicaciones cerebrovasculares en un 20%, la mortalidad coronaria en un 20% y mortalidad por cualquier causa en un 10%.
- ✓ Los efectos beneficiosos de las estatinas en *prevención secundaria* han sido evaluados en diversos ámbitos y contextos clínicos.
 - El tratamiento temprano e intensivo con estatinas en pacientes que han sufrido un SCA reduce la recurrencia de eventos isquémicos, revascularización coronaria y se asocia a una mayor supervivencia en el primer año. Varios estudios han observado que el uso de estatinas en el contexto de la revascularización percutánea electiva reduce el daño miocárdico periprocedimiento.
 - El papel de las estatinas en pacientes con IC continúa siendo tema de debate. No existe en la actualidad la suficiente evidencia que aconseje su uso sistemático en pacientes no-dislipémicos con IC.
 - Aunque varios ECA han demostrado que el uso de estatinas en pacientes con ACV/AIT previos reduce significativamente el riesgo de ACV, no se han observado variaciones en términos de mortalidad.
 - Existe una fuerte evidencia de que el tratamiento con estatinas reduce significativamente los eventos vasculares y mejora los síntomas asociados a enfermedad arterial periférica.
- ✓ En base a la acción hipolipemiante y efectos pleiotrópicos de las estatinas se ha evaluado el beneficio del tratamiento con estatinas en múltiples *condiciones no-cardiovasculares*.
 - Varios estudios han evaluado el posible efecto neuroprotector de las estatinas en la enfermedad de Alzheimer y demencia vascular. A la espera de nuevos datos, no existe por el momento evidencia clínica suficiente que soporte su uso sistemático en pacientes con dichas afecciones.
 - Datos obtenidos de pequeños estudios sugieren que las estatinas por sus propiedades antiinflamatorias y por ser agentes moduladores sobre la formación/resorción ósea podrían constituir una terapia atractiva en el campo de la osteoporosis. Son necesarios ensayos a gran escala para corroborar este beneficio clínico.
 - Existen datos controvertidos en la literatura sobre el uso de estatinas y el riesgo de cáncer. Múltiples estudios sugieren un efecto protector frente al desarrollo de neoplasias o sinérgico cuando se emplean de forma concomitante con agentes quimioterápicos. De forma opuesta, varios ECA (CARE, PROSPER y SEAS) observaron un incremento de riesgo de neoplasias en pacientes tratados con estatinas. Metanálisis recientes y seguimientos a largo plazo del ECA 4S no han reportado un incremento de mortalidad asociado a cáncer en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoAR
 - Por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador se ha postulado que las estatinas podrían jugar un papel importante en enfermedades reumatológicas o procesos infecciosos/sepsis. El posible beneficio en este contexto debe ser evaluado en estudios randomizados.

B.6. EFECTOS ADVERSOS DE LAS ESTATINAS

Múltiples estudios randomizados han documentado la capacidad de las estatinas para reducir el riesgo de muerte o desarrollo de eventos cardiovasculares en poblaciones con o sin historia previa de enfermedad coronaria. (Tabla 11). Por este motivo, las estatinas constituyen uno de los grupos farmacéuticos que con mayor frecuencia se prescribe en la práctica clínica.

Los más de veinte años de bagaje de este grupo farmacéutico, el número de pacientes que ha recibe tratamiento con estatinas, los múltiples ensayos diseñados para evaluar su eficacia y la necesidad de administrar terapias más agresivas en subgrupos de alto riesgo cardiovascular nos han permitido conocer su perfil de seguridad.

TIPO DE RIESGO	ESTUDIO CLÍNICO	TIPO DE PREVENCIÓN	TIEMPO DE SEGUIMIENTO (AÑOS)	NNT
ALTO (> 20%)	4S	Secundaria	5,4 (mediana)	15
	Heart Protection Study	Primaria y Secundaria	5 (media)	19
	PROVE-IT	Primaria y secundaria	2 (media)	26
MODERADO (10 – 20%)	LIPID	Secundaria	6,1 (media)	28
	CARE	Secundaria	5 (mediana)	33
	PROSPER	Primaria	3,2 (media)	48
BAJO (< 10%)	WOSCOP	Primaria	4,9 (media)	42
	AFCAPS/TexCAPS	Primaria	5,2 (media)	50
	JUPITER	Primaria	1,9 (mediana)	83
	ASCOT-LLA	Primaria	3,3 (mediana)	91
	MEGA	Primaria	5,3 8media)	19

(NNT: número de pacientes que necesitan ser tratados para evitar un evento cardiovascular mayor)

Tabla 11. Beneficio del tratamiento de estatinas según el riesgo cardiovascular del paciente

(Modificado de Cleve Clin J Med 2011;78:393-403)¹³⁶

B.6.1. Toxicidad muscular:

La retirada voluntaria de cerivastatina (Baycol®) del mercado en Agosto de 2001 por Bayer tras la detección de un incremento significativo en el número de rabdomiolisis fatales respecto a las restantes estatinas,⁽¹⁰⁷⁾ alertó sobre la necesidad de evaluar la seguridad de estos fármacos. En el año 2002 la ACC/AHA/NHLBI publicaba un documento en el que se recogía, por vez primera, una revisión de la literatura acerca de las reacciones adversas específicas de las estatinas (la toxicidad hepática y, especialmente, la toxicidad muscular) y se establecían una serie de recomendaciones para su prevención, detección y manejo.⁽¹⁰⁸⁾

B.6.1.1. Definición e incidencia:

La toxicidad muscular constituye el efecto secundario más limitante en el uso de las estatinas; aunque es difícil estimar cual es la verdadera incidencia de este evento adverso por dos motivos. En primer lugar, porque no existe un consenso sobre la definición de afectación muscular por estatinas, lo cual dificulta la interpretación de los resultados de los estudios publicados hasta el momento y, por otro, la incidencia reportada por los ensayos clínicos difiere de la comunicada en estudios observacionales o registros voluntarios.

En la Tabla 12 se muestran los diversos criterios empleados por la American College of Cardiology/American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (ACC/AHA/NHLBI)⁽¹⁰⁸⁾, la National Lipid Association (NLA)⁽¹⁰⁹⁾, la US Food and Drug Administration (FDA)⁽¹¹⁰⁾ y las publicadas recientemente por el Canadian Working Group⁽¹¹¹⁾ para realizar el diagnóstico de toxicidad muscular asociado al tratamiento

con estatinas. Esta diversidad de criterios hace que la interpretación de los datos de la literatura sea difícil.

ENTIDAD CLÍNICA	ACC/AHA/NHLBI (108)	NLA (109)	FDA (100)	CANADIAN WORKING GROUP (111)
MIOPATÍA	Término general para referirse al daño muscular	Síntomas de mialgia (dolor, debilidad, calambres) y CPK > 10 LMN	CPK ≥ 10 LMN	Término general para referirse al daño muscular
MIALGIAS	Dolor muscular sin elevación de CPK	-----	-----	Dolor muscular con CPK normal
MIOSITIS	Síntomas musculares con elevación de CPK	-----	-----	Dolor muscular con CPK > LMN
RABDOMIOLISIS	Síntomas musculares con elevación significativa de CPK (típicamente > 10 veces LMN) y elevación de creatinina (generalmente con mioglobinuria)	CPK > 10.000 U/L ó > 10 veces el LMN y elevación de creatinina sérica o intervención médica con hidratación intravenosa	CPK > 50 veces LMN y evidencia de daño orgánico como compromiso renal	Síntomas musculares, CPK > 10 veces LMN ó > 10.000 U/L, disfunción renal / mioglobinuria ó necesidad de hidratación
HiperCPKemia (CPK > LMN)				Leve – grado 1: CPK ≤ 5 veces LMN con ó sin miositis Leve – grado 2: CPK > 5 veces LMN, ≤ 10 veces LMN con ó sin miositis Moderada: CPK > 10 veces LMN, ≤ 50 veces LMN con ó sin rbdomiolisis Severa: CPK > 50 LMN con ó sin rbdomiolisis

ACC/AHA/NHLBI: American College of Cardiology/American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute; NLA: National Lipid Association; FDA: US Food and Drug Administration; CPK: creatin fosfoquinasa; LMN: limite máximo de la normalidad.

Tabla 12. Definiciones de toxicidad muscular por estatinas

El término *miopatía* se emplea habitualmente para referirse de un modo general a la afectación muscular causada por tóxicos o enfermedades hereditarias o adquiridas. El término no conlleva necesariamente la presencia de síntomas o elevación de CPK plasmática. Esta situación clínica (afectación muscular sin elevación de CPK sérica) ha sido documentada por diversos investigadores; entre ellos cabe destacar el trabajo de Phillips y

colaboradores, quienes realizaron exhaustivos estudios en biopsias musculares de pacientes que habían desarrollado mialgias sin elevación sérica de CPK en relación con el uso de estatinas y observaron cambios anatomopatológicos

significativos respecto a los controles realizados tras la retirada del tratamiento (nivel

aumentado de lípidos a nivel mitocondrial, fibras con ausencia de tinción para la actividad de la citocromo-oxidasa y fibras rojas irregulares) (Figura 10).⁽¹¹²⁾

Mialgia se refiere a una serie de síntomas (dolor, calambres, debilidad, etc.) que traducen un disconfort secundario a una afectación muscular. Las mialgias asociadas al uso de estatinas habitualmente afectan a la musculatura proximal (cintura

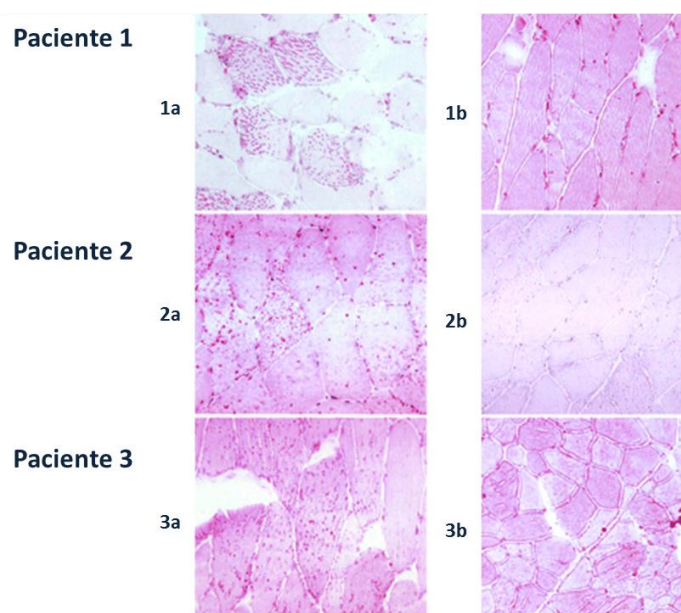


Figura 10. Biopsias musculares de pacientes tratados con estatinas y mialgias

Las figuras 1a, 2a y 3a fueron realizadas durante el tratamiento con estatinas (muestran acumulación de lípidos con la tinción de aceite rojo O). Tras un periodo de retirada de estatinas este acúmulo lipídico se resuelve (figuras 1b, 2b y 3b)

(Ann Intern Med 2002;137:581-5)¹¹²

pélvica, hombros, muslos o brazos) y aunque generalmente los pacientes que desarrollan mialgias lo hacen en los seis primeros meses del tratamiento, la miotoxicidad por estatinas puede desarrollarse incluso después de varios años del inicio del fármaco.⁽¹¹³⁾ Habitualmente los síntomas musculares se resuelven en los dos primeros meses tras la retirada de la estatina. Cuando los síntomas persisten, obliga al clínico a realizar un diagnóstico diferencial y descartar la posibilidad de que exista una enfermedad neuromuscular subyacente en un paciente en el que el tratamiento con estatinas haya actuado como *trigger* (desencadenante)⁽¹¹⁴⁾

El término *miositis* comúnmente hace referencia a condiciones en las que los niveles de CPK plasmáticos están por encima del límite máximo de la normalidad (LMN) pero son inferiores a 10 veces el LMN.

Habitualmente se emplea el término *rabdomiolisis* para describir una situación clínica en la que existe un daño muscular mayor, la elevación de CPK > 10 veces LMN y existe afectación renal. Sin embargo, esta definición de rabdomiolisis es arbitraria ya que no gradúa de forma adecuada el nivel de destrucción muscular y, además requiere para su diagnóstico la afectación renal, siendo el desarrollo de ésta dependiente gran medida del manejo clínico. Pacientes con gran daño muscular pueden no desarrollar disfunción renal si se realiza un estrecho seguimiento clínico y se inicia una hidratación endovenosa precoz. Asimismo, una destrucción muscular menor, con un manejo subóptimo, puede causar una alteración renal importante. Por este motivo, el grupo de trabajo canadiense⁽¹¹¹⁾ propone el empleo del término hiperCPKemia para referirse

al grado de degradación muscular: leve (CPK < 10 LMN), moderada (10 – 50 LMN) y severa (>50 LMN). La rhabdomiolisis es, sin duda, el efecto adverso más severo descrito asociado al uso de estatinas ya que favorece el desarrollo de hiperperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, arritmias cardiacas, coagulación intravascular diseminada o disfunción renal severa que pueden comprometer la vida del paciente.

En los ensayos clínicos randomizados (ECA) la incidencia de miotoxicidad asociada a estatinas se sitúa en torno al 1,5 – 5%.⁽¹¹⁵⁻¹¹⁶⁾ En el metanálisis realizado por Hashani *et al.* que incluye 21 ECA y un total de 48.138 pacientes, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de mialgias entre los pacientes tratados con estatinas vs placebo (RR 0,99, 95% Intervalo de confianza 0,96-1,03).⁽¹¹⁸⁾ En un largo análisis de 30 ECA y casi 84.000 pacientes se observó una incidencia de miositis de 49 vs 44 casos y 7 vs 5 casos de rhabdomiolisis entre los pacientes tratados con estatinas vs placebo respecto a los tratados con placebo.⁽¹¹⁹⁾ En una revisión de 20 ECA la prevalencia de toxicidad muscular leve por estatinas resultó de 195 casos por cien mil pacientes, mientras la incidencia de rhabdomiolisis fue de 1,6 casos por cien mil pacientes-año.⁽¹¹⁵⁾ En el metanálisis realizado por el grupo Cholesterol Treatment Trialists (CTT) se observó que la incidencia de rhabdomiolisis era de 4 casos por 10.000 en 5 ECA que evaluaban una terapia intensiva vs estándar con estatinas (14 vs 6 casos) y de 1 caso por 10.000 en 21 ECA que comparaban regímenes estándar con placebo (14 vs 9 casos).⁽⁹⁸⁾ Sin embargo, esta incidencia podría estar infravalorada por diversos motivos:

- 1) En la fase de *screening* de ECA los pacientes son cuidadosamente seleccionados; de tal modo que para minimizar la toxicidad del fármaco

aquellos pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, historia de intolerancia previa a estatinas, pacientes con diabetes mellitus de difícil manejo y también aquellos tratados con otros fármacos susceptibles de interactuar con la estatina en estudio son excluidos. Hasta un 30% de los participantes en grandes estudios diseñados para evaluar la eficacia de diversas estatinas han sido excluidos en la fase de pre-randomización.⁽¹²⁰⁾

- 2) Los publicados hasta el momento han sido diseñados para evaluar la eficacia de las estatinas y no para evaluar los efectos secundarios a las mismas. Ello ha favorecido que síntomas musculares que no comprometen la vida del paciente, por ejemplo las mialgias, ni siquiera aparezca reflejado como efecto adverso en muchos ECA.

En una cohorte histórica en la que se evaluaron más de 200.000 pacientes a tratamiento con inhibidores de la HMG-CoAR, se observó que 649 pacientes por 100.000 presentaban elevaciones leves de CPK sérica y en torno a 160 casos por 100.000 tenían niveles de CPK por encima de 10 veces el LMN. La incidencia de rabdomiolisis fue baja, 0,044 por 100.000 pacientes-año y ascendía a 0,6 por 100.000 pacientes-año cuando se realizaba la combinación de la estatina con un fibrato.⁽¹²¹⁾

En el estudio observacional PRIMO,⁽¹²²⁾ en el que se evaluaron 7.924 pacientes expuestos a altas dosis de estatinas, se observó una incidencia de síntomas musculares en el 10,5% de la cohorte durante un seguimiento de 12 meses.

Esta mayor incidencia de toxicidad muscular podría explicar la pobre adherencia a este grupo de fármacos reportada en la literatura. De hecho, se han descrito tasas de

abandono del tratamiento con estatinas de hasta el 25% a los 6 meses del inicio del tratamiento y del 60% a los 2 años.⁽¹²³⁾

En el año 2001 la FDA reportó una incidencia de rhabdomiolisis de 1 caso por 5,2, 8,3, 23,4 y 27,1 millones de prescripciones de lovastatina, simvastatina, atorvastatina y pravastatina respectivamente; una incidencia baja cuando se compara con la reportada para la cerivastatina (1 caso por cada 316.000 prescripciones).⁽²³⁾ A diferencia de los síntomas musculares menores, en el caso de la rhabdomiolisis los ERC y estudios observacionales coinciden en señalar que su incidencia en este contexto es baja (aproximadamente 0,1 – 0,2 casos por 1.000 personas – año) y se estima que la incidencia de rhabdomiolisis fatal se sitúa en torno al 0,15 por millón de prescripciones.

B.6.1.2. Mecanismos de miotoxicidad por estatinas:

El conocimiento sobre el mecanismo por el cual las estatinas inducen miopatía es limitado; sin embargo, se han propuesto varias teorías al respecto.⁽¹¹⁹⁾

Una de las hipótesis sostiene que el bloqueo de la síntesis de colesterol reduce el contenido de colesterol de las membranas celulares musculares, transformándolas en estructuras más inestables. Este concepto se basa en observaciones del daño muscular inducido por fármacos como el clofibrato⁽¹²⁴⁾ y la niacina.⁽¹²⁵⁾ Sin embargo se ha observado que la inhibición de la síntesis de colesterol con inhibidores de la escualeno sintetasa no induce miotoxicidad en modelos vivos; lo cual sugiere que existen otros componentes responsables del daño muscular.

Una de las hipótesis que ha tenido más peso a lo largo de la última década sostiene que los niveles reducidos de isoprenoides, entre ellos la ubiquinona, son

responsables del daño muscular asociado al uso de estatinas. La ubiquinona o coenzima Q10, es un esteroide isoprenoide que participa como transportador de electrones durante la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial. Así, desempeña un importante papel en la producción de energía por parte de la célula muscular siendo un cofactor esencial para el acople de las proteínas mitocondriales. (Figura 11) Se ha observado que pacientes dislipémicos tratados diariamente con 20 mg de simvastatina, pravastatina o placebo presentan reducciones en los niveles séricos de ubiquinona del 54%, 50% y 17%, respectivamente.⁽¹²⁶⁾ Además, en pacientes tratados con estatinas se ha observado que el ratio de lactato/piruvato es más elevado que en pacientes no tratados, sugiriendo un cambio hacia el metabolismo anaerobio y posible disfunción mitocondrial.⁽¹²⁷⁾

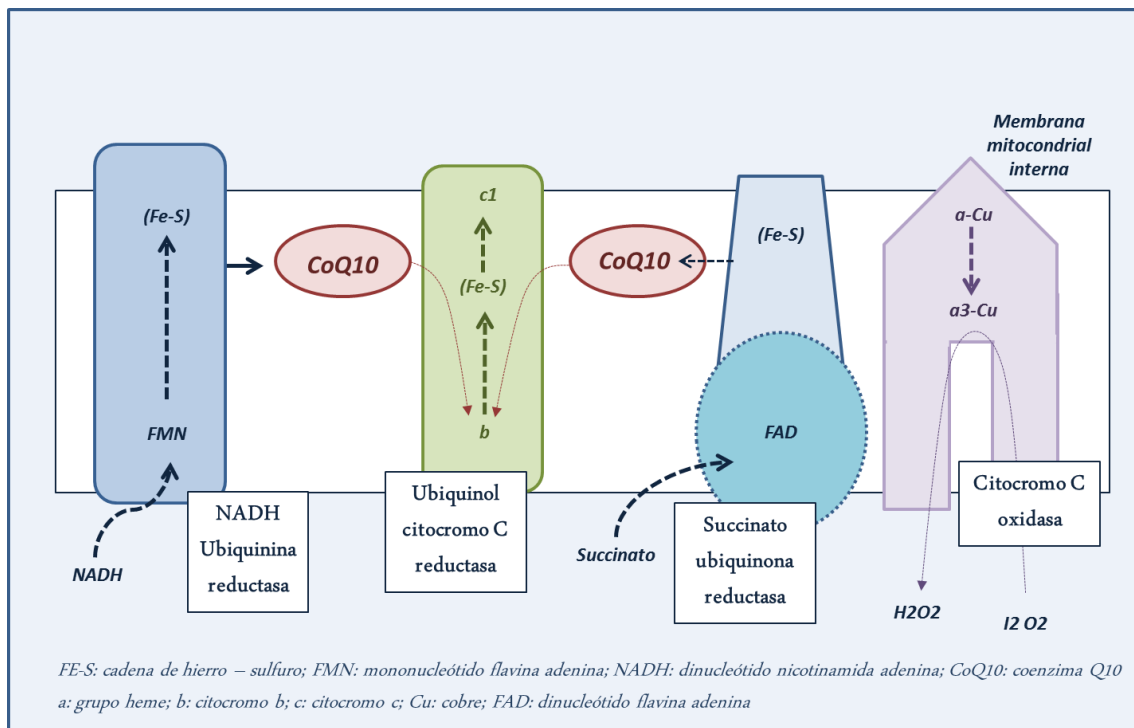


Figura 11. Cadena respiratoria y coenzima Q10. Estructura de la cadena de transferencia de electrones.

La depleción de isoprenoides como el farnesil pirofosfato y el geranil pirofosfato secundaria al uso de estatinas también ha sido propuesto como mecanismo fisiopatológico de toxicidad muscular ya que podría verse alterado el proceso de apoptosis a este nivel. Se ha observado que atorvastatina, lovastatina y simvastatina producen un incremento de apoptosis en las células musculares lisas y, que este efecto es revertido por mevalonato, farnesil pirofosfato o geranil geranilpirofosfato, pero no con ubiquinona o escualeno.⁽¹²⁸⁾

Otro mecanismo que podría estar implicado en la miotoxicidad por estatina es la alteración en las bombas $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ATPasa y Na^+/K^+ ATPasa, aumentando el influjo de calcio extracelular y disminuyendo la conductancia al cloro.⁽¹¹²⁾ Ello alteraría la estabilidad de la membrana del miocito y disminuiría la proliferación celular.

Recientemente se ha descrito una forma necrotizante de miopatía inducida por estatinas cuya fisiopatología parece inmunomediada. (Figura 12) En esta forma, en la

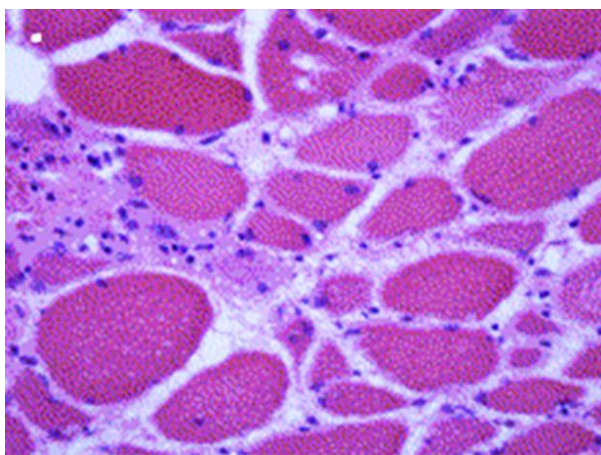


Figura 12. Miopatía necrotizante severa asociada al uso de estatinas de etiología autoinmune. *(Can J Cardiol. 2011;27:635-62)¹¹¹*

que se observa una ausencia de células inflamatorias, a excepción de los macrófagos que engullen las fibras musculares necróticas, se ha visto que responde a la terapia inmunosupresora, y presumiblemente es una forma autoinmune de toxicidad.⁽¹²⁹⁾ Se ha observado

autoanticuerpos que reconocen las proteínas de 100- y 200 kD en pacientes tratados con estatinas y afectados por este tipo de miopatía necrotizante, lo cual apoya la hipótesis autoinmune.⁽¹³⁰⁾ Un trabajo más reciente ha determinado que la diana de dichos autoanticuerpos 100-kD es la HMG-CoAR.⁽¹³¹⁾

B.6.1.3. Factores predisponentes:

Se han identificado múltiples factores, tanto genéticos como no genéticos, que incrementan el riesgo de toxicidad muscular asociado con el uso de estatinas.

Ya el documento publicado conjuntamente por la ACC/AHA/NHLBI⁽¹⁰⁸⁾ insta a los profesionales sanitarios a ser más cautelosos en determinados grupos de pacientes en los que coexisten uno o más factores que incrementan el riesgo de toxicidad por estatinas y en qué situaciones su uso debe evitarse.

- Factores no genéticos:

Se han identificado múltiples factores no genéticos, endógenos y exógenos, que pueden favorecer o exacerbar la toxicidad muscular por estatinas. (Tabla 13)

	FACTORES ENDÓGENOS	FACTORES EXÓGENOS
FACTORES NO GENÉTICOS	1. Edad avanzada (> 80 años)	1. Tipo y dosis de estatina
	2. Sexo femenino	2. Abuso de alcohol
	3. Asiáticos	3. Tóxicos (cocaína, anfetaminas, etc.)
	4. Índice de masa corporal bajo o fragilidad	4. Ingesta de pomelo (> ¼/día).
	5. Elevación de CPK previa	5. Cirugía con demanda metabólica severa
	6. Historia personal de dolor muscular previa de causa no filiada	6. Ejercicio vigoroso
	7. Historia familiar de miopatía asociada o no al uso de estatinas	7. Polimedicación
	8. Enfermedad metabólica muscular (enfermedad de McArdle, deficiencia de carnitina palmitil transferasa II, deficiencia de miadenitato deaminasa)	8. Interacciones farmacológicas (Ver tablas 17 y 18)
	9. Enfermedad renal severa	
	10. Enfermedad hepática aguda o descompensada	
	11. Hipotiroidismo	
	12. Diabetes mellitus	

Tabla 13. Factores no genéticos asociados a un incremento de riesgo de miotoxicidad por estatinas
(Modificado de *Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72 y *Can J Cardiol* 2011;27:635-62)^{108,111}

Entre los factores endógenos, es conocido que la edad avanzada (habitualmente edades > 80 años), el sexo femenino, pacientes con índice de masa corporal bajo, etnia asiática, antecedentes de elevación de CPK previa o historia de dolor muscular de causa no filiada, historia familiar de mialgias relacionadas o no con el uso de estatinas, enfermedad metabólica muscular, enfermedad renal o hepática severa, hipotiroidismo no tratada o diabetes mellitus se han asociado con un incremento en el riesgo de toxicidad muscular por estatinas.^(108,115)

La identificación de factores exógenos que favorecen el desarrollo de síntomas musculares en pacientes tratados con estatinas es un pilar básico para evitar y/o reducir los eventos adversos de este grupo farmacológico. Entre ellos destacamos:

a) Tipo y dosis de estatinas:

Dos factores bien documentados que influyen en la toxicidad muscular por estatinas son el tipo de estatina y su dosificación.

El hecho de que simvastatina, atorvastatina y lovastatina sean metabolizadas por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) hace que los inhibidores de esta enzima teóricamente incrementen los niveles de estatinas y su exposición a tejidos susceptibles. Pravastatina (metabolizada a nivel renal), fluvastatina y rosuvastatina (metabolizadas a través del CYP 2C9) presentan un riesgo menor de causar miopatía, especialmente en el contexto de la polimedicación.⁽¹³²⁾ Así, datos obtenidos del estudio PRIMO muestran que la incidencia de síntomas musculares es mayor en pacientes tratados con simvastatina 40 – 80 mg (18,2%) y atorvastatina 40 – 80 mg (14,9%) que en aquellos tratados con pravastatina (10,9%) o fluvastatina (5,1%).⁽¹²²⁾ Estudios posteriores han observado una buena tolerancia a la rosuvastatina, la más hidrofílica de las estatinas, en aquellos pacientes intolerantes a otros tipos de estatinas.⁽¹³³⁻¹³⁶⁾

En general la efectividad de las estatinas es dosis – dependiente, de tal modo que al doblar la dosis se reduce, en general, un 7% los niveles de LDL-c. Se ha visto que la toxicidad de las estatinas aunque es dependiente de la dosis del fármaco, no se relaciona con el grado de reducción plasmática de LDL.⁽¹³⁶⁻¹³⁷⁾ (Figura 13).

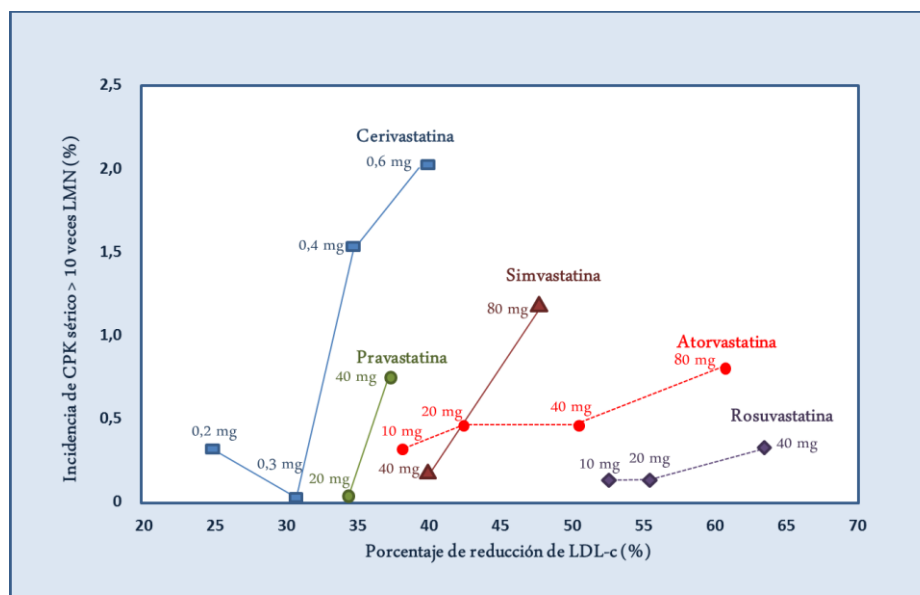


Figura 13. Reducción de LDL y elevación de CPK.

(Modificado de Cleve Clin J Med 2011;78:393-403 y Am J Cardiol 2003;92:23K-29K)^{116,137}

Estudios en los que se evaluó la efectividad de estatinas a dosis estándar frente a un tratamiento intensivo ofrecieron datos acerca de la seguridad de las estatinas a altas dosis.

Silva *et al* publicaron en el año 2006 un metanálisis que incluía a más de 70.000 pacientes pertenecientes a 18 ECA de prevención primaria y secundaria con dosis intermedias de estatinas y evaluaron su eficacia y seguridad. Observaron que si bien era necesario tratar a 197 pacientes con estatinas para observar un evento adverso, únicamente era necesario tratar a 27 para evitar un evento cardiovascular. Cuando se evaluó el riesgo de miotoxicidad severa (elevación de CPK > 10 veces LMN y/o rabdomiolisis) se observó que era necesario tratar a 3.400 pacientes para observar un caso de toxicidad muscular severa y a 7.428 pacientes para observar un caso de rabdomiolisis.⁽¹³⁸⁾

Davidson y Robinson⁽¹³⁹⁾ pusieron de manifiesto que si bien las dosis altas de estatinas son razonablemente bien toleradas en los ECA, el número de

veces en que se discontinúa del fármaco es superior y, probablemente se justifique por efectos secundarios adversos no reportados. Así, pacientes tratados con dosis de 80 mg de atorvastatina presentaron tasas de discontinuación debidas a “efectos adversos no especificados” significativamente mayores (7% - 10%) respecto a dosis moderadas de atorvastatina (4% - 5%). Por tanto, 1 de cada 20 o 50 pacientes seleccionados discontinúa el tratamiento con atorvastatina 80 mg debido a eventos adversos. Cabe destacar, sin embargo, el efecto beneficioso del tratamiento con estatinas, ya que, a pesar de esta tasa efectos secundarios, únicamente es necesario tratar a 20 pacientes para evitar un evento cardiovascular. Proponen, por tanto, una serie de características para determinar a aquellos pacientes “elegibles” para recibir altas dosis de estatinas con mayor seguridad. (Tabla 14)

CRITERIOS DE SEGURIDAD O CARACTERÍSTICAS / MEDICACIONES QUE DEBEN SER EVITADOS	
EDAD	< 75 años
IMC	Uso cauteloso en pacientes con IMC bajo, especialmente en mujeres En caso de “fragilidad” evaluar expectativa de vida y objetivos en la atención
RAZA/ETNIA	Asiáticos: iniciar rosuvastatina a 5 mg debido a una reducción en su aclaramiento
USO ESTATINAS	Uso previo de estatinas sin historia de intolerancia
FUNCIÓN HEPÁTICA	Ausencia de enfermedad hepática activa. ALT y AST \leq 2 x LMN
FUNCIÓN RENAL	Creatinina plasmática \leq 1,5 x LMN y Filtrado glomerular > 60 ml/min/1,73m ² Ausencia de historia de síndrome nefrótico
FUNCIÓN TIROIDEA	TSH en rango normal
FUNCIÓN MUSCULAR	CPK < 3 x LMN. Uso cauteloso si historia de enfermedad muscular previa Discontinuación antes de ejercicio vigorosa (p.e. maratón).
INMUNIDAD	No terapia inmunosupresora crónica (especialmente ciclosporina A)
INHIBIDORES DE CITOCROMO P450	Evitar el uso concomitante de : antibióticos macrólidos, antirretrovirales inhibidores de la proteasa, antifúngicos azoles, verapamil y amiodarona (especialmente con si se usa simvastatina), diltiazem (lovastatina y atorvastatina), nefazodona, zumo de pomelo (> ¼ por día)
OTROS HIPOLIPEMIANTES	Evitar fibratos (especialmente gemfibrocilo). Niacina ?
CONSUMO ALCOHOL	< 2 bebidas alcoholicas/día. Evitar si alcoholismo crónico
ENFERMEDAD, CIRUGÍA O TRAUMA INTERCURRENTE	Ante enfermedad grave, cirugía mayor o traumatismo importante discontinuar el tratamiento con estatinas hasta la recuperación

Tabla 14. Criterios de seguridad para el uso de estatinas a altas dosis
(Modificado de JACC 2007;49:1753-62)¹⁹

Basándose en datos obtenidos de ECA la FDA publicó que dosis crecientes de simvastatina se asociaban a un incremento en el riesgo de miopatía (0,02% simvastatina 20 mg, 0,08% simvastatina 40 mg y 0,53% simvastatina 80 mg).⁽¹⁴⁰⁾ Los resultados del estudio SEARCH,⁽¹⁴¹⁾ que evaluó la eficacia y seguridad de simvastatina 80 mg vs 20 mg, asociado o no a vitamina B12 y ácido fólico en supervivientes de IAM, obligó a la FDA a revisar nuevamente la seguridad de la terapia intensiva con estatinas. Pacientes tratados con simvastatina 80 mg habían presentado respecto a los tratados con dosis de 20 mg significativamente más casos de miopatía (0,9% vs 0,02%) definida como CPK > 10 veces el LMN asociada a síntomas musculares y una incidencia mayor de rabdomiolisis (0,4% vs 0%) en los primeros 12 meses de tratamiento. Si durante el primer año el riesgo de miopatía se estimó en 5/1.000 pacientes-año y el riesgo de rabdomiolisis en 2/1.000 pacientes-año; transcurrido el primer año el riesgo se reducía a 1/1.000 pacientes-año para la miopatía y 0,4/1.000 pacientes-año en el caso de rabdomiolisis. Por tanto, en base a estos datos, la FDA estableció la recomendación que la dosis de 80 mg de simvastatina únicamente debía ser usada en aquellos pacientes que estuviesen tomando esta dosis “crónicamente” (al menos 12 meses) y que en este periodo no hubiesen presentado síntomas o signos sugestivos de toxicidad muscular.⁽¹⁴²⁾

b) Interacciones farmacológicas:

El uso concomitante de otros fármacos se ha observado que es uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de miotoxicidad asociada al uso de estatinas. De los 601 casos de rabdomiolisis reportados por la FDA entre Noviembre de 1997 y Marzo del año 2000, aproximadamente el 55% se asociaron al uso de fármacos que alteraban el metabolismo de las estatinas.⁽¹⁴³⁾ En una revisión posterior y más amplia (1990 – 2002) se observó de en torno a un 58% de los casos reportados de rabdomiolisis estaban asociados al uso de fármacos que afectaban al catabolismo de los inhibidores de la HMG-CoAR (2% mibelradil, 38% fibratos, 4% ciclosporina, 3% antibióticos macrólidos, 4% warfarina, 5% digoxina y 1% antifúngicos azoles).⁽¹¹⁹⁾

Como ya se ha expuesto con anterioridad las estatinas son metabolizadas por enzimas del CYP P450. El CYP P450 es una superfamilia compuesta por diversos grupos de enzimas y cuya función es catalizar la oxidación de diversas sustancias. (Tabla 15) Simvastatina, lovastatina y atorvastatina son metabolizadas por el CYP3A4 (simvastatina es también metabolizada por el CYP2C8); sus concentraciones plasmáticas y, por tanto, el riesgo de miotoxicidad está incrementado por potentes inhibidores (como itraconazol o ritonavir) o inhibidores moderados de CYP3A4 (verapamil o diltiazem). La fluvastatina es metabolizada por el CYP2C9 y su concentración se duplica ante la presencia de inhibidores de esta enzima. Pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina son excretadas prácticamente sin cambios y sus concentraciones plasmáticas no se incrementan significativamente ante la presencia de inhibidores de CYP3A4.

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Acetaminofen	Alprenolol	Diazepam	Amitriptilina	Acetaminofen	Amiodarona
Cafeina	Diclofenaco	Ibuprofeno	Codeina	Etanol	Atorvastatina
Teofilina	Fluvastatina	Mefenitoina	Debrisoquina	Halotano	Claritromicina
	Hexobarbital	Metilfenobarbital	Flecainida		Ciclosporina
	Fenitoina	Omeprazol	Imipramida		Diltiazem
	Rosuvastatina	Fenitoina	Metoprolol		Eritromicina
	Tolbutamida	Proguanil	Mibefradil		Itraconazol
	Warfarina		Nortriptilina		Lacidipino
			Propafenona		Lovastatina
			Propranolol		Mibefradil
			Tioridazina		Nifedipino
			Timolol		Inhibidores de la proteasa
					Quinidina
					Sildenafil
					Simvastatina
					Terbinafina
					Verapamil
					Warfarina

Tabla 15. Isoenzimas de citocromo P450 y vía metabólica de diversos de fármacos
(*Circulation* 2006;114:2788-97)¹¹⁸

Además del sistema de CYP 450, otros fármacos interfieren con el metabolismo de las estatinas en otros puntos. La inhibición de la glucoproteína-P, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, *organic anion transporting polypeptide*) u otros transportadores hepáticos pueden favorecer la aparición de toxicidad relacionada con el uso de estatinas. Inhibidores de OATP1B1 pueden también reducir la eficacia de estatinas ya que pueden bloquear su entrada a los hepatocitos.^(111 - 144) (Tabla 16).

Muestra de la gran influencia que puede tener la combinación de diversos fármacos con las estatinas ya la puso de manifiesto Tobert JA en 1988 tras observar que la incidencia de miopatía por lovastatina en monoterapia estaba en torno al 0,15%, mientras que si se realizaba un uso combinado con niacina ascendía al 2%, con gemfibrocilo al 5% y de forma combinada con ciclosporina la incidencia de toxicidad alcanzaba el 28%.⁽¹⁴⁵⁾

TIPO DE INTERACCIÓN	FÁRMACOS
INHIBICIÓN DE CYP3A4	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antifúngicos azoles: itraconazol, ketoconazol 2. Antibióticos macrólidos: eritromicina, claritromicina, azitromicina 3. Fibratos: gemfibrocilo, fenofibrato, ciprofibrato, bezafibrato 4. Antagonistas de los canales de calcio: verapamil, diltiazem 5. Inhibidores de la proteasa: amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir 6. Warfarina 7. Ciclosporina A 8. Sulfonilureas
INHIBICIÓN DE CYP2C9	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amiodarona 2. Omeprazol 3. Antirretrovirales
OATP1B1	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gemfibrocilo 2. Ciclosporina
VARIOS MECANISMOS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Digoxina 2. Colchicina 3. Niacina

OATP (*organic anion transporting polypeptide*): polipéptido transportador de aniones orgánicos

Tabla 16. Mecanismo de interacción entre estatinas de diversos grupos farmacológicos

(Modificado de *Can J Cardiol* 2011;27:635-62y *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13310)^{111,144}

- Factores genéticos:

Se ha sugerido que determinados pacientes presentan una predisposición genética para la intolerancia a estatinas. Ésta puede subdividirse en dos tipos: presencia de mutaciones poco frecuentes o raras que se asocian con enfermedades musculares intrínsecas y presencia de polimorfismos comunes de genes que afectan al metabolismo de las estatinas u otras vías.⁽¹⁴⁶⁾

Entre las enfermedades genéticas raras que pueden favorecer la toxicidad por estatinas se incluyen las miopatías inflamatorias, las miopatías mitocondriales, enfermedades autosómicas recesivas con intolerancia al ejercicio, enfermedades por alteración en la homeostasis del calcio o la

esclerosis lateral amiotrófica, entre otras. ^(111,147) En un estudio llevado a cabo por Vladutiu GD *et al* se observó que de los 110 casos de miopatía inducida por estatinas evaluados, en torno a un 10% presentaban una o varias alteraciones genéticas que habitualmente causan síndromes miopáticos raros lo que sugería que la susceptibilidad genética de la miopatía por estatinas puede comprender una mezcla compleja de variantes genéticas de ADN raras y polimorfismos comunes de ADN. ⁽¹⁴⁸⁾ Se estima que el 25% de los pacientes que han presentado rabdomiolisis recurrente, a pesar del cambio de estatina, presentan una enfermedad metabólica muscular subyacente. Así, alteraciones metabólicas “menores” previamente silentes, pueden debutar clínicamente tras el inicio de tratamiento con estatinas. ⁽¹⁴⁹⁾

Se han descrito en la última década varios polimorfismos comunes en genes implicados en la codificación de enzimas del CYP P450, P-glicoproteínas intestinales y OATP. También se han asociado a la miotoxicidad por estatinas polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo del coenzima Q10 y receptores de serotonina para el dolor. ^(111, 119, 150) (Tabla 17)

GEN	ESTATINA	VARIANTE	EVENTO CLÍNICO
METABOLISMO DE LA ESTATINA			
CYP2C8	CERIVASTATINA	475delA	RABDOMIOLISIS
CYP2D6	FLUVASTATINA	CYP2D6 *3 *5	INTOLERANCIA ESTATINA
CYP2D6	SIMVASTATINA	CYP2D6 *4	MIOPATIA
CYP3A5	SIMVASTATINA	CYP3A5 *1, *3, *5	DAÑO MUSCULAR
SLCO1B1	SIMVASTATINA	SNP intron 11	MIOPATIA LEVE, INCREMENTO CPK
SLCO1B1	MÚLTIPLE	T521C, V174A	MIOPATÍA (excepto fluvastatina)
ABCB1	MÚLTIPLE	VARIOS	ELEVACIÓN NIVELES ESTATINAS
METABOLISMO MUSCULAR			
COQ2	MÚLTIPLE	HAPLOTIPO	x 2 INTOLERANCIA ESTATINA
CPT2	MÚLTIPLE	S113L	RABDOMIOLISIS
PYGM	MÚLTIPLE	R50X	RABDOMIOLISIS
AMPD1	MÚLTIPLE	Q12XbP48L	RABDOMIOLISIS
OTRAS VÍAS			
AGTR1	MÚLTIPLE	SNP intron 3	ELEVACIÓN CPK
NOS3	MÚLTIPLE	D298E	ELEVACIÓN CPK
APOE	MÚLTIPLE	E4	DISCONTINUACIÓN DEL FÁRMACO

Tabla 17. Factores genéticos asociados a miotoxicidad por estatinas
(*Can J Cardiol* 2011;27:635-62)¹¹¹

Pero, sería a raíz de los resultados del ensayo SEARCH⁽¹⁴¹⁾ y, tras observar una incidencia mayor a la esperada de toxicidad muscular en pacientes tratados con una dosis diaria de 80 mg de simvastatina, cuando se realizó un estudio genómico a gran escala. En dicho estudio se evaluaron 85 pacientes con miopatía definida o incipiente y 90 controles que recibían tratamiento con 80 mg de simvastatina en el estudio y no habían desarrollado síntomas musculares.⁽¹⁵¹⁾ Se observó una fuerte asociación de la miopatía por estatinas con el polimorfismo (SNP) rs4149056, localizado dentro del gen SLCO1B1 en el cromosoma 12. El polimorfismo SLCO1B1 codifica el polipéptido OATP1B1 transportador de aniones orgánicos, que regula la absorción hepática de estatinas. De este modo, la presencia de un solo alelo C multiplica el riesgo

de miopatía por 4,5 y las formas homocigotas para dicho alelo tienen un riesgo 16,9 veces superior de miotoxicidad. Los investigadores del estudio señalan que ya que el 60% de los casos de miopatía inducida por estatinas es atribuible al SLCO1B1 parece razonable evitar la prescripción de altas dosis de simvastatina a los homocigotos o heterocigotos para el alelo de riesgo.

Además, algunos estudios han mostrado la relación entre el SNP rs4149056 y la farmacocinética de las estatinas. En particular, si se considera el haplotipo rs4149056-rs2306283 parece que la presencia del alelo G en rs2306283 está asociado con la presencia de menor concentración de estatinas en sangre, lo cual es consistente con el menor riesgo de miopatía observado en estos individuos.⁽¹⁵²⁾

Posteriormente se publicaron los resultados del estudio STRENGTH (Statin Response Examined by Genetic Haplotype Markers), el cual fue un estudio farmacogenético en el que se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con estatinas. Para ello 509 pacientes fueron aleatorizados a recibir atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg y pravastatina 10 mg (titulados posteriormente a dosis de 80 mg, 80 mg y 40 mg respectivamente) durante 16 semanas y se procedió a la secuenciación de CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y SLCO1B1. 99 pacientes presentaron intolerancia al tratamiento asignado (54 discontinuaron, 49 mialgias y 9 elevación de CPK). Se observó una asociación significativa entre la presencia del polimorfismo SLCO1B1*5 (Val174Ala,

rs4149056) y el riesgo de miotoxicidad por estatinas (37% vs 25%, $p = 0,03$). La asociación entre SLCO1B1*5 y la presencia de eventos adversos o discontinuación del tratamiento fue más fuerte para aquellos pacientes asignados al grupo simvastatina; a diferencia de la pravastatina que fue mejor tolerada en pacientes portadores de este polimorfismo. Asimismo, y de forma concordante con estudios previos, el sexo femenino se asoció a un incremento de riesgo de toxicidad muscular (66% vs 50%; $p < 0,01$).⁽¹⁵³⁾

Aunque este estudio parece expandir a otras estatinas la influencia de factores genéticos en el riesgo de miotoxicidad, es de destacar que estudios previos que habían evaluado la presencia de polimorfismos SLCO1B1, MDR1/ABCB1 (codifica P-glicoproteína) y CYP3A5 en pacientes que habían desarrollado miopatía secundaria al uso de atorvastatina no observaron diferencias respecto al grupo control.⁽¹⁵⁴⁾

Varios estudios han observado que determinados polimorfismos en la enzima CYP2D6 se asocia a un incremento en el riesgo de toxicidad muscular por atorvastatina o simvastatina respecto a los controles.⁽¹⁵⁵⁾ Oh J *et al* demostraron que determinadas variantes genéticas de la coenzima Q2 reducen la producción de coenzima Q10 y, por ello podrían favorecer la intolerancia al tratamiento con estatinas.⁽¹⁵⁰⁾ También se ha propuesto que diversos polimorfismos de los receptores de serotonina HTR38 y HTR7, los cuales causan diferencias individuales en la percepción del dolor,⁽¹⁵⁶⁾ podrían

estar involucrados en el riesgo de desarrollo de mialgias relacionado con el uso de estatinas.

En definitiva, el papel de los polimorfismos genéticos comunes que predisponen al desarrollo de miopatía o intolerancia al uso de estatinas, es sin duda, un tema de gran interés. Sin embargo, no existe suficiente evidencia que avale la utilidad del el uso rutinario de estudios farmacogenéticos que estimen el riesgo de toxicidad de cada paciente. De hecho el grupo de trabajo Canadiense publica en su documento de consenso al respecto que medidas sencillas, como evitar la dosis de 80 mg de simvastatina podría ser tan rentable como la realización de la prueba genética para identificar el aproximadamente 1% de la homocigotos que tienen un alto riesgo de aumento relativo de desarrollar miopatía grave. En consecuencia, consideran que la realización de pruebas genéticas en este momento, ya sean encaminadas a prevenir toxicidad por estatinas o a seleccionar las opciones terapéuticas de cada paciente, no parece estar justificada.⁽¹¹¹⁾

B.6.1.4. Monitorización y manejo de toxicidad muscular asociada a estatinas:

En relación a la detección y manejo de toxicidad muscular por estatinas se han realizado diversas propuestas:

Ante un paciente que desarrolla miopatía y se encuentra a tratamiento con estatinas Fernández G et al⁽¹³⁶⁾ hacen hincapié en la importancia de descartar diagnósticos alternativos. (Tabla 18) Para ello proponen la realización de una historia clínica completa que incluya una exploración física exhaustiva y la determinación de determinados parámetros de laboratorio, como son la CPK, la TSH, la PCR y los niveles de vitamina D.

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS	DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS
MIOPATÍA RELACIONADA CON EL ALCOHOL	Historia de consumo crónico de alcohol y evidencia de daño hepático asociado; caracterizado por debilidad; los síntomas mejoran en las 6 semanas posteriores de abandonar el consumo de alcohol	MIOPATÍA POR OTROS FÁRMACOS	Dolor muscular relacionado con la administración de determinados fármacos como los bifosfonatos, vitamina E o retrovir (zidovudina)
ARTRITIS (artritis inflamatoria o degenerativa)	Dolor articular pudiendo existir derrame articular; la musculatura periarticular puede estar debilitada, pero no dolorida; radiografía compatible.	MIELOPATÍA, ESTENOSIS ESPINAL	Dolor prominente en espalda, hiperreflexia (mieelopatía cervical); reducción de capacidad propioceptiva y vibratoria; respuesta espasmosa plantar.
ENFERMEDAD TEJIDO CONECTIVO (LES, A. reumatoide, Sdre. Sjogren, polimialgia reumática)	Evidencia de enfermedad inflamatoria sistémica; serología positiva; elevación de VSG o PCR; entesopatía o artropatía	MIOSITIS (Polimiositis, dermatomiositis, miositis cuerpos de inclusión)	Serologías inflamatorias positivas; elevación de CPK que persiste a pesar de retirada de estatinas; biopsia muscular muestra datos de inflamación o inclusión; la miositis puede ser primaria o desencadenada por el uso de estatinas.
ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS (hipocalemia e hipomagnesemia 2ª a diuréticos)	Calambres, fatiga y debilidad; alteraciones iónicas en análisis	NEUROPATÍA PERIFÉRICA (Neuropatía secundaria a diabetes, idiopática, esclerosis espinal, déficit de vitamina B12)	Parestesias y alteración en la sensibilidad con debilidad muscular; electromiograma anormal (velocidad de conducción nerviosa)
ALTERACIONES ENDOCRINAS (Enf. de Addison, acromegalia, sdre. Cushing, hipoparatiroidismo, hipo e hipertiroidismo)	Alteraciones físicas y en test endocrínicos (dependiente de enfermedad basal)	ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	Índice tobillo – brazo anormal. Alteración en los pulsos periféricos; dolor y debilidad muscular habitualmente más asimétrico que en la miopatía inducida por estatinas
FIBROMIALGIA	Puntos dolorosos; dolor generalizado; síntomas de al menos 3 meses y no relacionados con el inicio de estatina	ATROFIA NEUROMUSCULAR PROGRESIVA (Esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Charcot – Marie – Tooth, esclerosis múltiple, atrofia espinal muscular)	Debilidad progresiva con alteraciones neurológicas asociadas; en el caso de la esclerosis lateral amiotrófica puede observarse elevación de CPK
SINDROME GUILLAIN - BARRÉ	Debilidad periférica progresiva sin elevación de CPK; no relacionada con la administración de estatina	DÉFICIT DE VITAMINA D	Dolor óseo difuso y debilidad que acompaña al dolor muscular; dolor a la palpación esternal.
MIOPATÍAS METABÓLICAS (Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II, enfermedad de Mc Ardle, miopatías mitocondriales)	Síntomas crónicos o rabdomiolisis recurrentes no relacionadas no relacionados con exposición a estatinas, elevación de TG-s en deficiencia de CPT II, biopsia muscular y consumo de O2 anormales.		

Tabla 18. Diagnósticos diferenciales de toxicidad muscular por estatinas

(Cleve Clin J Med 2011;78:393-403.)¹³⁶

Si la evaluación sugiere que miotoxicidad relacionada con estatinas deben reevaluarse los objetivos de la terapia hipolipemiente y estimar riesgos / beneficios de la misma. Si el paciente presenta un riesgo cardiovascular menor

se aconseja discontinuar el tratamiento con estatinas y optar por un cambio en las medidas higiénico – dietéticas. Si por el contrario, el riesgo cardiovascular es alto, se puede optar por interrumpir la estatina 6 semanas (asociada o no a suplementos de coenzima Q10) y, una vez que los síntomas se resuelvan, iniciar el tratamiento con una estatina alternativa. En caso de que los síntomas persistan una vez que se ha discontinuado el tratamiento, debe valorarse la posibilidad realizar un estudio completo (neurológico y reumatológico). (Figura 14)

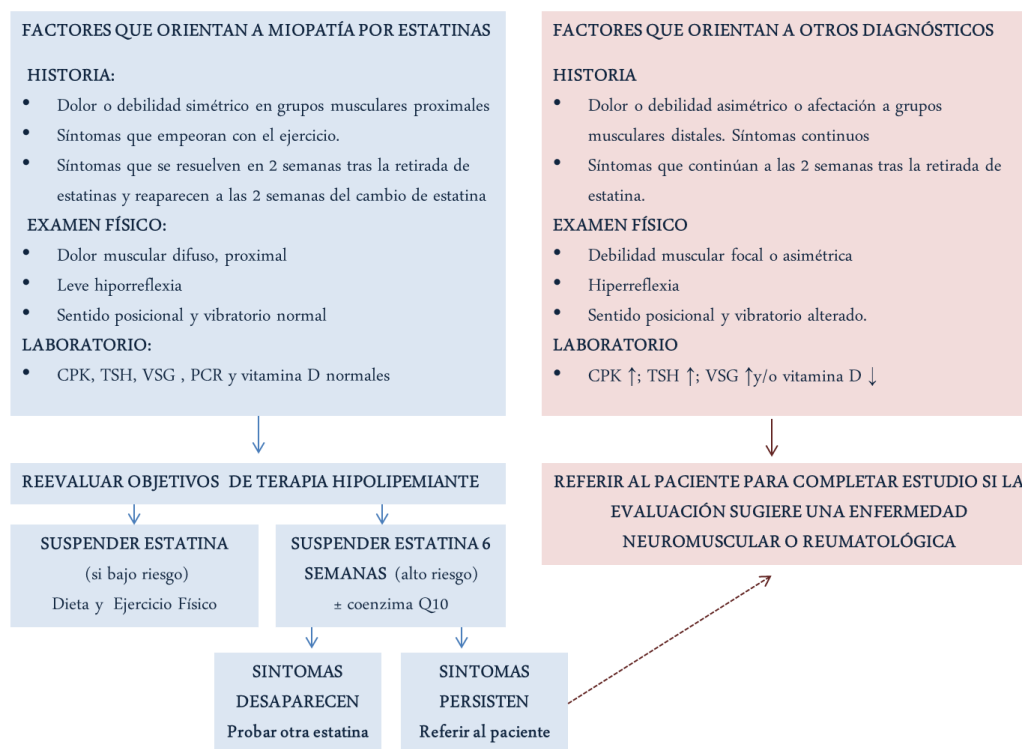


Figura 14. Algoritmo de manejo ante la sospecha de toxicidad muscular por estatinas
(Cleve Clin J Med 2011;78:393-403)¹³⁶

Las recomendaciones realizadas a este respecto por el Canadian Working Group,⁽¹¹¹⁾ la National Lipid Association,⁽¹³⁹⁾ y la ESC/EAS⁽¹⁵⁷⁾ (European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society) en la “Guía para el tratamiento de la dislipemia” se esquematizan en la Tabla 19 y Figura 15.

<p>RECOMENDACIONES NATIONAL LIPID ASSOCIATION</p>	<p>RECOMENDACIONES ESC / EAS (European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society)</p>
<p>PACIENTES CON SÍNTOMAS MUSCULARES Y/O ELEVACIÓN ASINTOMÁTICA DE CPK Descartar otras etiologías (incluyendo aumento de actividad física, accidente, hipotiroidismo, infecciones, consumo de alcohol o abuso de drogas y/o enfermedades reumatológicas o musculares)</p>	<p>DETERMINACIÓN DE CPK: A) Antes de iniciar el tratamiento: • Debe determinarse el nivel de CPK basal. • Si los valores basales de CK son > 5 veces el LMN, no debe iniciarse el tratamiento; volver a revisar posteriormente B) Durante el seguimiento: • No es necesario dar seguimiento sistemático a la concentración de CPK • Revisar la concentración de CPK si el paciente sufre mialgia ** Estar más alerta sobre miopatías y elevación de la CPK en pacientes con riesgo (edad avanzada, tratamiento concomitante que pueda interferir, polimedicación, enfermedad renal o hepática)</p>
<p>Monitorización de CPK: a. Determinar CPK ante síntomas musculares no explicables b. CPK basal en pacientes de alto riesgo (opcional en el resto) c. No es necesario la evaluación rutinaria de CPK</p>	<p>RECOMENDACIONES ANTE UNA ELEVACIÓN DE CPK: a) Si > 5 veces el LMN: Suspender el tratamiento, revisar la función renal y determinar la CPK cada 2 semanas. Considerar la posibilidad de un incremento transitorio de la CPK por otras causas, como el esfuerzo muscular. Considerar otras causas secundarias para la miopatía si la CPK continúa elevada b) Si ≤ 5 veces el LMN: Si no hay síntomas musculares, mantener el tratamiento con estatinas (alertar al paciente para que comunique la presentación de síntomas; considerar revisiones posteriores de la CK). En caso de síntomas musculares, determinar regularmente los síntomas y las concentraciones de CK</p>
<p>Discontinuar de estatina ante síntomas musculares no tolerables con o sin elevación de CPK a. Una vez que los síntomas se resuelven, reintroducir el tratamiento con estatina (la misma u otra)</p>	<p>Si los síntomas musculares son tolerables y CPK < 10 LMN continuar el tratamiento con estatina o menor dosis</p>
<p>Discontinuar la estatina y reconsiderar riesgos/beneficios si: a. CPK > 10 LMN (incluso con síntomas tolerables) b. CPK > 10.000 IU/l c. Empeoramiento de creatinina sérica y/o necesidad de hidratación intravenosa</p>	<p>Discontinuar la estatina y reconsiderar riesgos/beneficios si: a. CPK > 10 LMN (incluso con síntomas tolerables) b. CPK > 10.000 IU/l c. Empeoramiento de creatinina sérica y/o necesidad de hidratación intravenosa</p>

Tabla 19. Recomendaciones propuestas por NLA y ESC/EAS para la detección y manejo de toxicidad muscular por estatinas
(Modificado de Rev Esp Cardiol 2011;64:1168-1171 y J Am Coll Cardiol 2007;49:1753-62.)^{189,157}

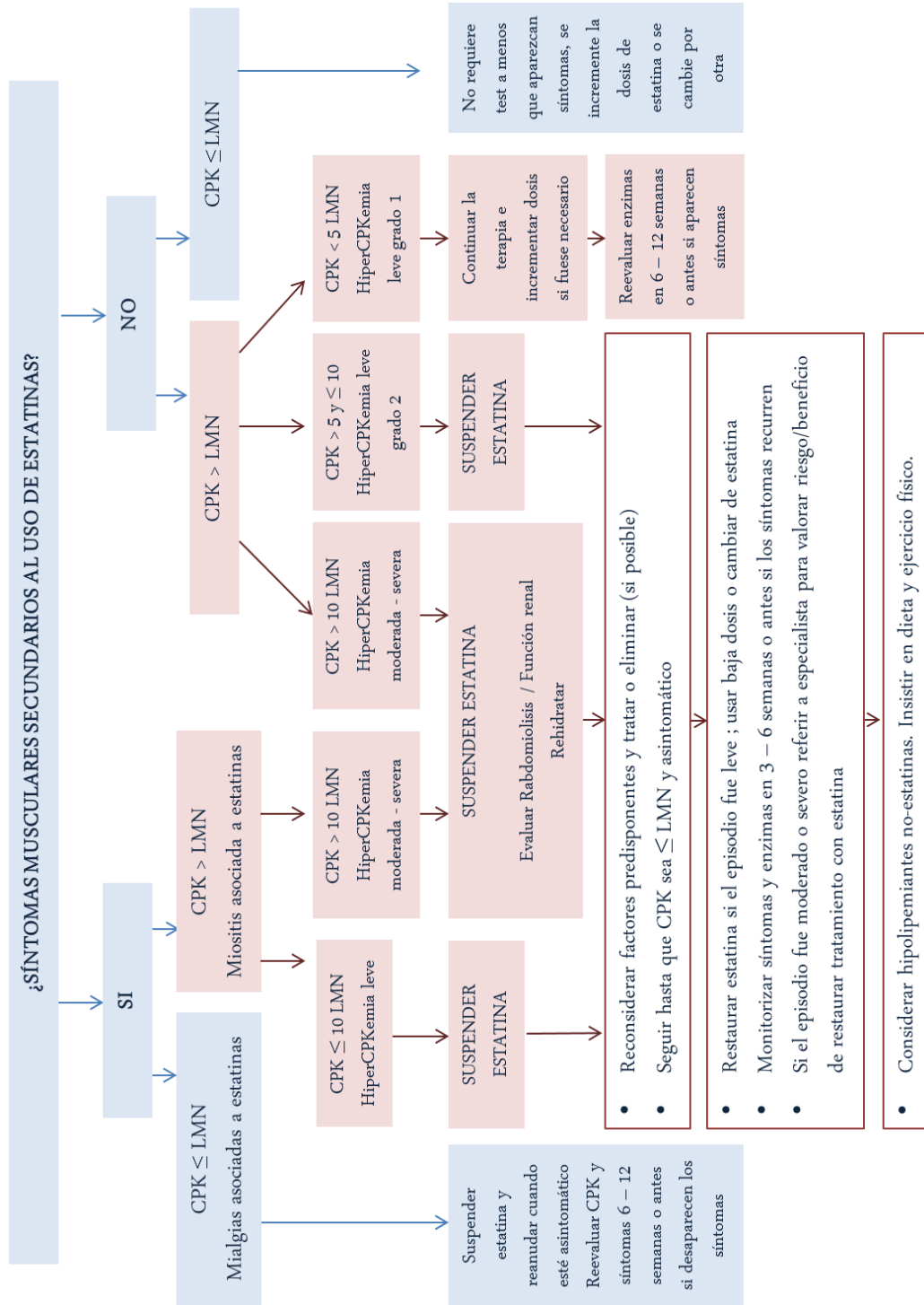


Figura 15. Algoritmo de manejo ante la sospecha de toxicidad muscular por estatinas (Can J Cardiol 2011;27:635-62)¹¹¹

RESUMEN

- ✓ La retirada de cerivastatina (Baycol®) del mercado en Agosto del 2001 tras la detección de un incremento significativo del número de casos de rabdomiolisis fatales respecto a las restantes estatinas alertó sobre la necesidad de evaluar la seguridad de estos fármacos.
- ✓ En el año 2002 la ACC/AHA/NHLBI publicó un documento en el que se recogía, por vez primera, una revisión de la literatura acerca de las reacciones adversas específicas de las estatinas y se establecían una serie de recomendaciones para su prevención, detección y manejo.
- ✓ La *toxicidad muscular* constituye el efecto secundario más limitante en el uso de las estatinas y su incidencia en los ECA se sitúa en torno al 1,5 – 5%. Datos obtenidos de estudios observacionales, registros y casos reportados por la FDA sugieren que el desarrollo de miotoxicidad podría ser mayor a la descrita en ECA. La elevada tasa de exclusión pre-randomización (pacientes con riesgo elevado de miotoxicidad) y el hecho de que los ECA fuesen diseñados para evaluar eficacia y no seguridad del tratamiento con estatinas puede favorecer una infravaloración de casos respecto lo observado en la práctica clínica habitual.
- ✓ La diversidad de criterios en cuanto a la definición de miotoxicidad por estatinas dificulta la interpretación de datos aportados por la literatura. Recomendaciones recientes de la Canadian Working Group insisten en la importancia de unificar criterios y exponen su propuesta.
- ✓ El conocimiento sobre el mecanismo por el cual las estatinas inducen miopatía es limitado. Una de las hipótesis que ha tenido más peso en la última década sostiene que los niveles reducidos de isoprenoides, entre ellos la ubiquinona o coenzima Q10, son responsables del daño muscular asociado al uso de estatinas.
- ✓ Se han identificado múltiples *factores, tanto genéticos como no genéticos*, que incrementan el riesgo de toxicidad muscular asociado al uso de estatinas:
 - La edad avanzada, el sexo femenino, la comorbilidad asociada (enfermedad renal, hepática, hipotiroidismo, diabetes mellitus, etc.) o antecedentes personales/familiares de mialgias/elevación de CPK se asocian a un riesgo incrementado de miotoxicidad por estatinas.
 - El uso concomitante de otros fármacos se ha observado que es uno de los factores más importantes de riesgo de toxicidad.
 - Un estudio genómico a gran escala llevado a cabo en la población SEARCH (pacientes tratados con simvastatina 80 mg en los que se observó una incidencia de miotoxicidad superior a la esperada) puso de manifiesto una fuerte asociación entre la miopatía por estatinas y el polimorfismo (SNP) rs4149056, localizado dentro del gen SLCO1B1. Determinados polimorfismos comunes en genes implicados en la codificación de enzimas del CYP P450, P-glucoproteínas intestinales, OATP, metabolismo del coenzima Q10 y receptores de la serotonina podrían también estar involucrados en el riesgo de miotoxicidad.
 - En la actualidad no existe, sin embargo, suficiente evidencia que avale la utilidad del uso rutinario de estudios farmacogenéticos en la práctica clínica habitual.
- ✓ Ante un caso de toxicidad muscular es primordial descartar diagnósticos alternativos al uso de estatinas. En aquellos casos en los que persista la sospecha de toxicidad farmacológica deben sopesarse los riesgos/beneficios de la terapia hipolipemiente. Algoritmos de manejo recomendados por diversas sociedades/grupos de trabajo facilitan la toma de decisiones en este contexto.

B.6.1.2. Toxicidad hepática:

Se ha observado que pacientes tratados con estatinas presentan, respecto a los grupos tratados con placebo, un aumento significativo en los niveles de transaminasas.⁽¹¹⁸⁾ Se estima que la incidencia de esta elevación de enzimas hepáticas de al menos 3 veces el LMN que habitualmente aparece sin datos de colestasis afecta a menos del 3% de los pacientes tratados con estatinas.⁽¹⁵⁸⁾ En ECA se observó que esta elevación transitoria y dosis-dependiente de enzimas hepáticas la presentaban en torno al 1,2% de los pacientes tratados con altas dosis de estatinas.⁽¹²⁰⁾

Habitualmente esta alteración analítica, fenómeno denominado por algunos autores “transaminitis” se produce en los tres primeros meses del inicio del fármaco y no traduce cambios histopatológicos a nivel hepático.⁽¹¹¹⁾ Esta alteración hepática, habitualmente reversible de forma espontánea o con la reducción de dosis, suspensión temporal o cambio de estatina, parece que podría ser secundaria al proceso hipolipemiente del fármaco a nivel hepático y no un efecto secundario específico del mismo.⁽¹¹¹⁾

La incidencia de fallo hepático severo relacionado con el uso de estatinas es raro y se estima en torno a 1 caso por millón de personas-año tratadas.⁽¹¹⁵⁾ En estos casos, en los que la elevación de transaminasas es mayor a 10 veces el LMN, no existe un patrón histopatológico característico.

El desarrollo de hepatitis autoinmune en relación con el uso de estatinas es extremadamente rara, aunque existen en la literatura reportados varios casos con diversos grados de severidad.⁽¹⁵⁹⁾

Respecto al uso de estatinas en pacientes con esteatosis hepática, evaluado en el Dallas Heart Study,⁽¹⁶⁰⁾ no se observó progresión de patología hepática ni elevación significativa de enzimas hepáticas en relación con la terapia hipolipemiente. Estudios recientes sugieren que el tratamiento monitorizado con estatinas en pacientes con “hígado graso no enólico” es seguro y que, incluso, pueden mejorar esta condición.⁽¹⁶¹⁾

El uso de estatinas en pacientes con otras afecciones crónicas como la hepatitis B o C sin cirrosis ó con cirrosis compensada estable se ha comprobado seguro. De hecho, no se han observado diferencias significativas en la incidencia de elevación de transaminasas en pacientes portadores o no de este tipo de infección.⁽¹⁶²⁾ Pacientes portadores de cirrosis biliar primaria también parecen tener buena tolerancia al uso de estatinas.⁽¹⁶²⁾

La ESC/EAC⁽¹⁵⁷⁾ proponen la realización de una determinación basal de transaminasas, a las 8 semanas de haberse iniciado el tratamiento y anualmente si los niveles son inferiores a 3 veces LMN. Si en controles rutinarios se evidencia una elevación de transaminasas es inferior a 3 LMN se aconseja continuar la terapia y realizar un control analítico en 4-6 semanas; por el contrario, si la elevación es ≥ 3 veces LMN se recomienda interrumpir el tratamiento con estatinas y reevaluar las enzimas hepáticas en 4-6 semanas. Una vez confirmada la normalización de la función hepática se podría considerar la reintroducción de tratamiento hipolipemiente, aunque bajo un control clínico y analítico estrecho. En la Figura 16 se expone el algoritmo propuesto por el Canadian Working Group⁽¹¹¹⁾ cuando existe sospecha de toxicidad hepática asociada al uso de estatinas.

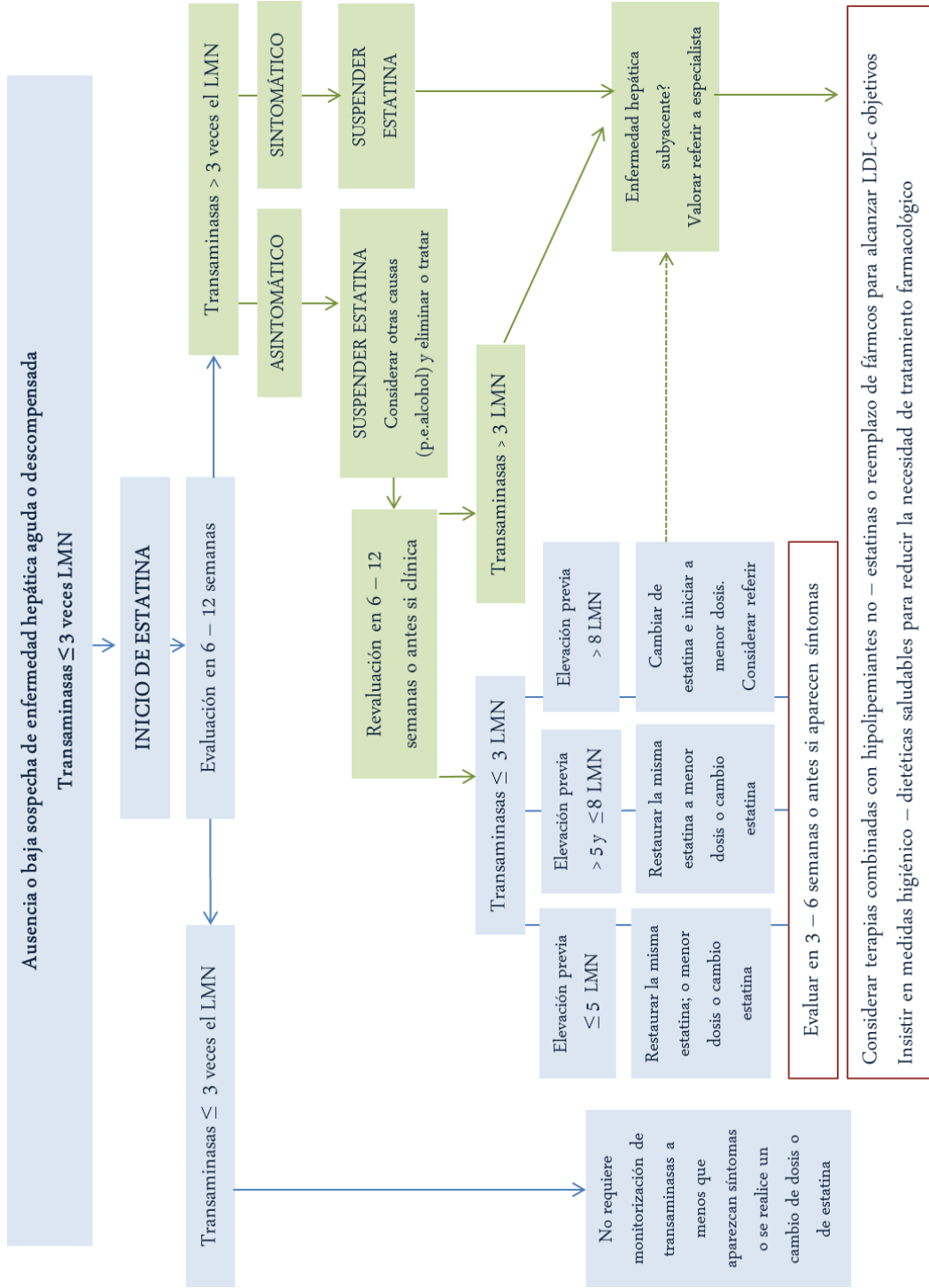


Figura 16. Algoritmo de manejo ante la sospecha toxicidad hepática por estatinas (Can J Cardiol 2011;27:635-62)¹¹¹

B.6.3. Neurotoxicidad:

Entre los efectos secundarios neurológicos asociados al uso de estatinas se han descrito el ACV hemorrágico, el deterioro cognitivo y la neuropatía periférica. En el metanálisis CTT publicado en el año 2010 que incluyó a 26 ECA y 170.000 pacientes se observó un riesgo relativo de 1,21 (IC 95%, 1,05 – 1,41) para presentar un ACV hemorrágico por cada reducción de 1,0 mmol/L de LDL-c ($p = 0,01$). Sin embargo, el riesgo absoluto de presentar este efecto secundario fue aproximadamente 50 veces menor que el beneficio obtenido por el tratamiento con estatinas (reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores).

Pese a que la literatura ofrece datos controvertidos sobre el efecto de las estatinas sobre la enfermedad de Alzheimer, no existe hasta el momento evidencia de que las estatinas ejerzan un efecto negativo sobre los pacientes afectados por esta enfermedad.⁽¹¹⁵⁾ En una exhaustiva revisión llevada a cabo por Law y Rudnicka tampoco se observó un incremento de riesgo de desarrollo de neuropatía periférica en relación con el uso de estatinas, un efecto adverso atribuido previamente a este grupo farmacológico.

Se ha descrito una mayor prevalencia de trastornos del sueño en pacientes con hipercolesterolemia tratados con estatinas.⁽¹⁶³⁾ Algunos estudios han observado que pacientes tratados con lovastatina presentan una mayor incidencia de insomnio respecto a los tratados con pravastatina.⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁵⁾ De hecho, algunos autores sugieren que esta mayor prevalencia de insomnio en el grupo tratado con lovastatina se debe a su mayor capacidad, por ser una molécula lipofílica, para atravesar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, estos datos deben interpretarse con cautela, ya que

estudios posteriores diseñados para comparar trastornos del sueño en pacientes tratados con pravastatina vs lovastatina no han observado diferencias significativas.⁽¹⁶⁶⁾

B.6.4. Toxicidad renal:

El hecho de que algunos pacientes que recibieron rosuvastatina desarrollaron proteinuria (<1% de los pacientes tratados con rosuvastatina 10 ó 20 mg/día y <1,5% de los tratados con 40 mg/día) y hematuria microscópica obligó a la FDA a revisar la asociación entre este grupo farmacológico y la disfunción renal. Se concluyó que, si bien todas las estatinas podían favorecer la aparición de proteinuria y hematuria, su incidencia era baja y no se asociaba a toxicidad renal.⁽¹¹⁶⁾

Se desconoce cuál es el mecanismo por el cual las estatinas predisponen a la hematuria. Respecto a la proteinuria asociada al uso de estatinas se cree que es secundaria al poder hipolipemiente de las estatinas y no traduce un daño renal. La absorción de albúmina en el túbulo renal proximal se lleva a cabo a través de un receptor parcialmente dependiente del mevalonato. El bloqueo de la HMG-CoAR reduce la disponibilidad de mevalonato y, por tanto la reabsorción de albúmina. Así la proteinuria en esta situación ha de considerarse una respuesta fisiológica y benigna secundaria a una reabsorción alterada y no debida a una alteración en la membrana glomerular o toxicidad renal franca. El *Renal Expert Panel of the National Lipid Association*⁽¹⁶⁷⁾ en base a los datos aportados por diversos ECA,^(35, 168-173) algunos de ellos llevados a cabo en pacientes trasplantados renales, con insuficiencia renal o en diálisis, concluyen que no existe evidencia de que las estatinas causen daño renal (a

excepción de la situación de rabdomiolisis) y pueden administrarse de forma segura a pacientes con insuficiencia renal crónica o en programa de diálisis. Por otro lado, la monitorización de la función renal o proteinuria en pacientes tratados con estatinas no parece justificada. (Tabla 20)

ENSAYO CLÍNICO (Población y estatina evaluada)	OBSERVACIONES
ALERT (168) (Trasplante renal; Fluvastatina vs Placebo)	No se observaron diferencias en cuanto a pérdida del injerto o empeoramiento de la creatinina sérica (x 2 niveles plasmáticos)
SHARP (169) (Insuficiencia Renal Crónica; Simvastatina + Ezetimibe)	No se observó un aumento en la incidencia de eventos renales en el seguimiento
4D (170) (DM con insuficiencia renal terminal; Atorvastatina 20 mg)	No se observó un incremento de efectos adversos relacionados con atorvastatina.
AURORA (171) (IRC en programa de diálisis; Rosuvastatina 10 mg)	No aumento de efectos secundarios relacionados con el uso de rosuvastatina
JUPITER (35) (Prevención primaria; Rosuvastatina)	Evidenció un pequeño y significativo incremento del filtrado glomerular en los pacientes tratados con rosuvastatina respecto al placebo
PLANET 1 y 2 (172) (Pacientes con proteinuria tratados con IECA o ARA II; Atorvastatina y rosuvastatina)	Se observó en relación al tratamiento con atorvastatina una reducción de la proteinuria y ausencia de cambios en el filtrado glomerular. Rosuvastatina no produjo cambios en la proteinuria y se asoció a una reducción dosis-dependiente del filtrado glomerular.
METANÁLISIS Stein EA et al. 2012 (173) (Pacientes con función renal normal; Rosuvastatina 10 mg, 40 mg vs Placebo)	Tratamiento intensivo con rosuvastatina no incrementa el riesgo de insuficiencia renal en los pacientes sin daño renal previo.

Tabla 20. Ensayos clínicos randomizados que han evaluado el riesgo de nefrotoxicidad asociado al uso de estatinas

B.6.5. Diabetes Mellitus:

Un reciente meta-análisis ⁽¹⁷⁴⁾ de 13 ECA que incluyó a 91.140 individuos tratados con placebo vs dosis estándar de estatinas observaron que entre los pacientes tratados con estatinas el riesgo de desarrollar diabetes era un 9% mayor (95% intervalo de confianza; 2% -17%) durante un período de 4 años en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo. Tres grandes ECA ⁽¹⁷⁵⁻¹⁷⁷⁾ que compararon la terapia intensiva con dosis moderadas de estatinas han sugerido un mayor riesgo de

desarrollar diabetes entre los pacientes tratados con dosis altas de estatinas. Además, un estudio reciente llevado a cabo en 220 pacientes con hipercolesterolemia tratados con placebo o diferentes dosis de atorvastatina encontró que en un seguimiento de 2 meses aquellos que recibieron la dosis más alta desarrolló una mayor resistencia a la insulina, niveles elevados de insulina y de hemoglobina A1c en comparación con los que recibieron la dosis más baja o placebo, lo que podría sugerir un posible efecto dosis – dependiente.⁽¹⁷⁸⁾

Recientemente Preiss D. et al ⁽¹⁷⁹⁾ han publicado los resultados de un amplio metanálisis en el que se incluyeron 32.752 participantes pertenecientes a 5 ECA sin diabetes al inicio del estudio en los que se comparaban dosis altas y moderadas de estatinas. De ellos, 2.749 desarrollaron diabetes (1449 asignado dosis de terapia intensiva vs 1.300 asignados moderada dosis de la terapia; lo que representa 2,0 casos adicionales en el grupo intensivo de dosis por cada 1000 pacientes-año) y 6684 desarrollaron eventos cardiovasculares (6,5 casos menos en el grupo con tratamiento intensivo por cada 1000 pacientes-año) durante un seguimiento medio de 4,9 años. La odds ratio fue de 1,12 (intervalo de confianza 95%; 1,04-1,22) para la diabetes de nueva aparición y de 0.84 (intervalo de confianza 95%; 0,75-0,94) para los eventos cardiovasculares de los participantes que recibieron intensiva en comparación con la dosis moderada. Por tanto, en el grupo tratado con dosis altas de estatinas se estimó en 498 el número de pacientes que es necesario tratar para evitar un caso de diabetes de nueva aparición y en 155 para evitar un evento cardiovascular mayor.

Aunque los datos orientan a un incremento en el riesgo de diabetes de nueva aparición en pacientes tratados con altas dosis de estatinas, esta asociación debe ser interpretada con cautela, ya que está basada en análisis post hoc de subgrupos de pacientes no pre-especificados.

B.6.6. Neoplasias:

El efecto de las estatinas sobre el desarrollo de neoplasias ha sido motivo de intensa controversia en la última década. En gran medida alimentada por los resultados de varios estudios sin el poder estadístico para alcanzar conclusiones sólidas en los que se sugería una mayor incidencia de neoplasias en pacientes tratados con estatinas. En el año 2010 se publican los resultados de un amplio metanálisis en el que se incluyeron 5 ECA en los que se comparó efectividad y seguridad del tratamiento con estatinas a dosis altas y moderadas (39.612 pacientes; mediana de seguimiento 5,1 años) y 21 ECA que evaluaron el tratamiento con estatinas vs placebo (129.526 pacientes; mediana de seguimiento 4,8 años). Se observaron 10.124 neoplasias que se diagnosticaron de novo durante el seguimiento de los ECA. Se observó que el tratamiento con estatinas (tratamiento estándar o intensivo) no se asociaba a un incremento en la incidencia de neoplasias malignas más comunes respecto a los pacientes tratados con placebo.⁽⁹⁸⁾ (Figura 17)

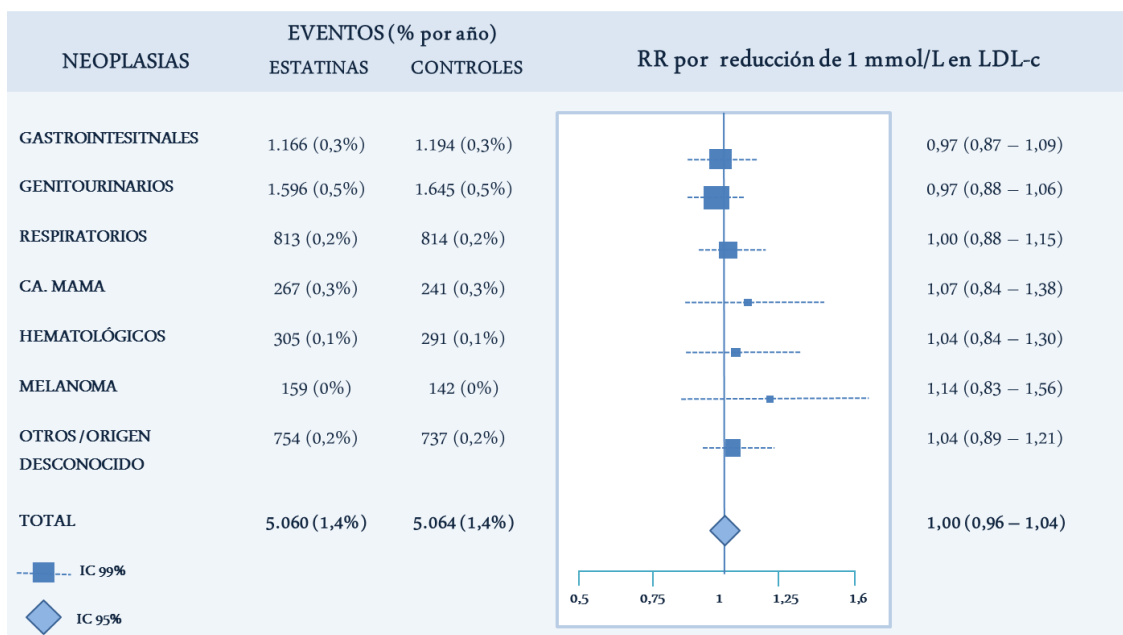


Figura 17. Riesgo de desarrollo de neoplasias asociado al uso de estatinas.

(Lancet 2010;376:1670–81)¹⁷⁵

B.6.7. Alopecia:

Las estatinas al producir un bloqueo en la síntesis de colesterol pueden, teóricamente, modular la producción de andrógenos. De hecho, se ha descrito en la literatura una asociación entre la alopecia y el uso de estatinas con una incidencia baja estimada en torno al 0,5% - 1%.⁽¹⁸⁰⁾

B.6.8. Disfunción eréctil:

Se ha postulado que el tratamiento con estatinas podría favorecer el desarrollo de disfunción eréctil debido a su teórico efecto sobre la función adrenocortical y a la esteroidogénesis. Corrientes alternativas han propuesto que el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoAR podría mejorar la sintomatología de pacientes con disfunción eréctil debido a su mejora en la función endotelial dependiente del óxido nítrico o por mejorar la respuesta a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Sin

embargo, estudios poblacionales no han confirmado una asociación causal entre el uso de estatinas y el desarrollo de disfunción eréctil ni un efecto de éstas sobre la esteroidogénesis.⁽¹¹¹⁾

B.6.9. Reumatológicos:

En relación con el uso de estatinas se han reportado casos de tendinitis, artralgias, artritis, polimialgia reumática e incluso roturas tendinosas. Como mecanismo por el que las estatinas pueden favorecer el desarrollo de tendinitis se ha propuesto la inhibición de la secreción de metaloproteinasa tipo 9 secundario al bloqueo de vía RhoA/Rock.⁽¹⁸¹⁾

B.6.10. Otros:

Se describen como efectos adversos inespecíficos y frecuentes asociados al uso de estatinas: intolerancia digestiva, rash cutáneo, debilidad, prurito o cefalea.⁽¹⁸²⁾

Como efectos secundarios raros o infrecuentes asociados con el uso de inhibidores de HMG-CoAR se han descrito el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial,⁽¹⁸³⁾ opacidad corneal,⁽¹⁸⁴⁾ o alteraciones emocionales.^(185,186)

RESUMEN

- ✓ Se estima que 1,2% de los pacientes tratados con estatinas presentan una elevación significativa y transitoria de los niveles de transaminasas que podría estar en relación con el proceso hipolipemiente del fármaco a nivel hepático. La incidencia de fallo hepático severo es, sin embargo, raro y se estima en torno a 1 caso por millón de personas-año tratadas.
- ✓ Respecto a los efectos neurológicos asociados al uso de estatinas se ha descrito un riesgo de relativo de 1,21 (IC 95%, 1,05-1,41) para presentar un ACV hemorrágico por cada reducción de 1,0 mmol/L de LDL. Se ha observado, sin embargo, que el riesgo absoluto de presentar un ACV hemorrágico es \approx 50 veces inferior al beneficio obtenido del tratamiento con estatinas.
- ✓ Datos de la FDA sugieren que todas las estatinas pueden favorecer la aparición de proteinuria y/o hematuria. Destacan, sin embargo, que su incidencia es baja y no se asocia a toxicidad renal.
- ✓ Datos obtenidos de análisis post hoc de subgrupos no pre-especificados orientan a un incremento en el riesgo de diabetes de nueva aparición en pacientes tratados con altas dosis de estatinas. Este hallazgo debe ser interpretada con cautela a la espera de ensayos diseñados para evaluar esta asociación.
- ✓ El efecto de las estatinas sobre el desarrollo de neoplasias ha sido motivo de intensa controversia en la última década. Un amplio y reciente metanálisis que incluyó 26 ECA con objeto de evaluar esta asociación concluyó que el tratamiento con estatinas (estándar/intensivo) no se asocia a un incremento en la incidencia de neoplasias comunes respecto al grupo de pacientes tratados con placebo

C. ESTATINAS EN EL TRASPLANTE CARDIACO

C.1. TRASPLANTE CARDIACO: SITUACIÓN ACTUAL

El trasplante cardiaco (TC) supone una alternativa terapéutica para aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca terminal o IC estadio D AHA/ACC,⁽¹⁸⁷⁾ sin contraindicaciones para el mismo e imposibilidad para controlar la enfermedad mediante otras alternativas médicas o quirúrgicas (tratamiento neurohormonal, terapia de resincronización cardiaca, reparación mitral o restauración ventricular).

Datos extraídos del Registro Internacional de TC (ISHLT)⁽¹⁸⁸⁾ y del Registro Español de TC 1984-2010⁽¹⁸⁹⁾ nos permiten conocer cómo se ha ido modificando el perfil del receptor y donante, la supervivencia media, las principales causas de muerte así como sus comorbilidades.

A nivel nacional se realizaron 6.291 TC entre 1984 y 2010. Se ha observado en los últimos años una estabilización en el número de procedimientos realizados, situándose en torno a los 240 – 290 TC por año.⁽¹⁸⁹⁾ Este hecho, también reportado en el Registro Internacional, probablemente esté en relación con una reducción en el número de donaciones y la aparición de nuevos dispositivos, como la terapia de resincronización cardiaca, que retrasan la progresión de la enfermedad y, por tanto, el momento en el que se indica el TC.

Es indudable que estamos asistiendo a un cambio en el perfil del receptor y donante. En la actualidad los candidatos a un TC presentan mayor comorbilidad que en las décadas previas. En datos publicados por el Registro Internacional observamos que aunque la edad media del receptor no ha variado significativamente respecto a periodos previos, en la última década se ha visto incrementado el número de pacientes

que reciben un TC entre los 60 y 70 años. Se estima que en torno al 23% son DM en el momento del TC, el 41% HTA, el 43% presenta una cirugía cardiaca previa y aproximadamente el 10% presenta un panel de anticuerpos linfocitarios positivo.⁽¹⁸⁸⁾

(Tabla 21)

RECEPTOR	1992-2001	2002 – Junio 2010	p
CARACTERÍSTICAS ESTUDIO BASAL			
Edad (años)	54 ± 11	54 ± 12,4	0,57
Sexo (% varones)	80,1%	77,2%	<0,0001
BMI	25 ± 4,3	25,8 ± 4.7	<0,0001
Diabetes mellitus	14,2%	22,7%	<0,0001
Tabaquismo	---	46,9%	---
HTA	34,5%	40,9%	<0,0001
CCA previa	---	43%	---
Neoplasia previa	3,5%	5,3%	<0,0001
Hipersensibilizados (panel > 10%)	7,8%	9,2%	0,0016
DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO			
Cardiopatía Isquémica	45,9%	39,5%	<0,0001
Miocardopatía dilatada	46,4%	51,6%	<0,0001
Cardiopatía valvular	3,4%	3%	<0,0001
Re-TC	1,9%	2,4%	<0,0001
Cardiopatía congénita	1,8%	2,8%	<0,0001

Tabla 21. Características del receptor de TC por periodos (1992-2001 vs 2002-Junio 2010). Datos del registro internacional ISHLT

(Modificado de J Heart Lung Transplant 2011;30:1078-94)¹⁸⁸

Además, en los últimos años ha aumentado significativamente el número de TC urgentes realizados (34% en el 2010 en España) así como el número de pacientes que requirieron una asistencia mecánica circulatoria como puente al trasplante (21,9% en los últimos 5 años a nivel nacional).⁽¹⁸⁹⁾

Pese a ello, la supervivencia del paciente TC ha ido mejorando desde su inicio.⁽¹⁸⁸⁻¹⁸⁹⁾ Datos del registro español muestran una supervivencia actuarial del 88%

al mes y del 78%, 67%, 54%, 40% y 27% al año, 5, 10, 15 y 21 años post-TC respectivamente.⁽¹⁸⁹⁾ (Figura 18)

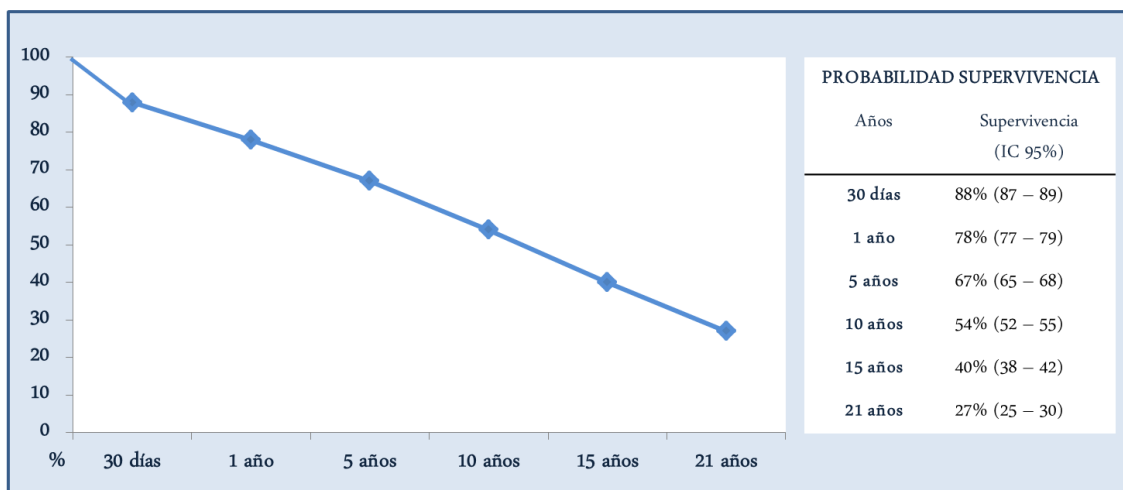


Figura 18. Curva de supervivencia total de la serie. Registro Español de TC (1984 – 2010)
(Rev Esp Cardiol 2011;64:1138-46)¹⁸⁷

Las mejoras en la inmunosupresión, el desarrollo de técnicas de detección de rechazo agudo del injerto, la mejor preservación del órgano o las modificaciones en la técnica quirúrgica original han contribuido de modo importante a este hecho.⁽¹⁹⁰⁾ (Figura 19) El fallo primario del injerto supone en la actualidad la causa de mortalidad

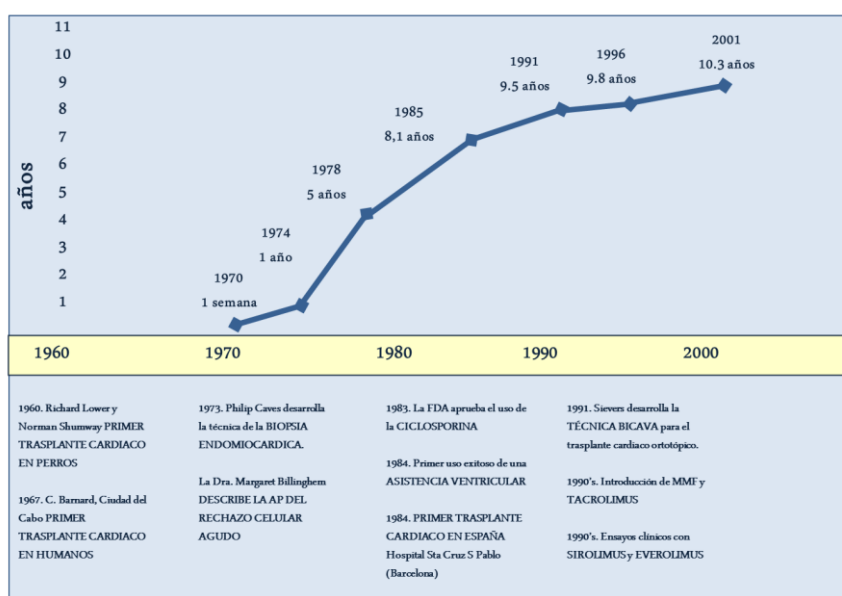


Figura 19. Progreso y curva de supervivencia del paciente TC a lo largo del tiempo
(Modificada de JACC 2008;52:587-98)¹⁹⁰

más importante en el primer mes post-TC y las infecciones entre el primer mes y el primer año. A partir del primer año

la enfermedad vascular del injerto (EVI) junto con la muerte súbita (MS) y las neoplasias constituyen las principales causas de mortalidad.⁽¹⁸⁹⁾ (Figura 20)

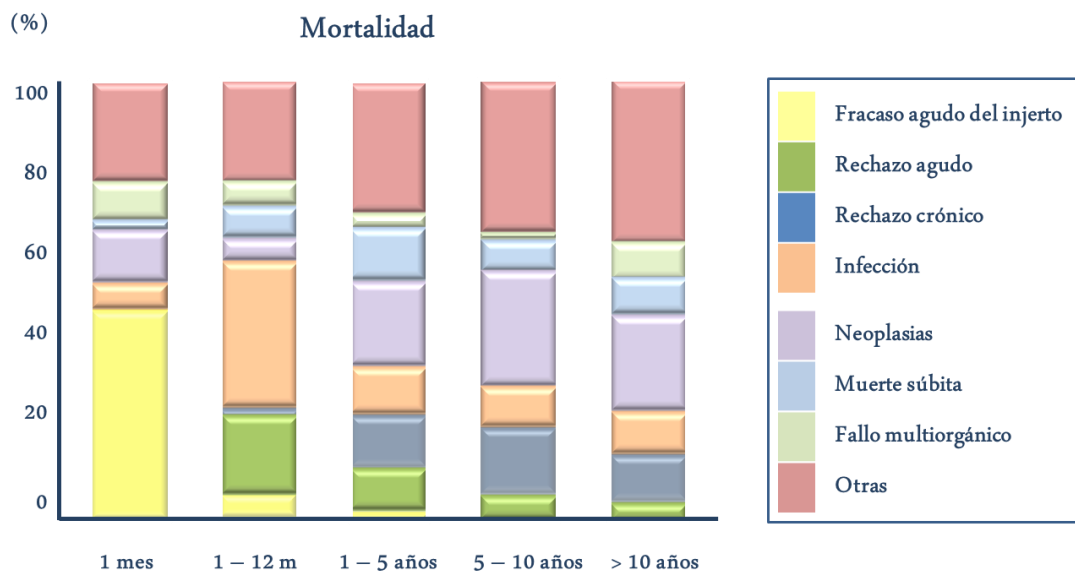


Figura 20. Causas de muerte por tiempo desde el trasplante

(Modificado de Rev Esp Cardiol 2011;64:1138-46)¹⁵⁷

C2. TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN EL PACIENTE TRASPLANTADO CARDIACO

C.2.1. Evidencias de beneficio:

El tratamiento con inhibidores de HMG-CoAR han demostrado que a través de su efecto hipolipemiente e inmunomodulador un impacto favorable en la supervivencia en el paciente TC por mejorar el perfil lipídico, reducir los episodios de rechazo agudo celular con compromiso hemodinámico en el primer año post-TC⁽¹⁹¹⁾ y evitar o reducir la progresión de enfermedad vascular del injerto (EVI) o rechazo crónico.⁽¹⁹²⁾

- Estatinas y rechazo agudo celular:

En la década de los noventa Kobashigawa JA et al observaron en un ensayo randomizado que el tratamiento precoz con pravastatina, además de reducir significativamente los niveles de colesterol, se asociaba a una reducción significativa en el número de rechazos celulares agudos con compromiso hemodinámico en el primer año post-TC.⁽¹⁹⁶⁾ Estudios in vitro e in vivo han observado que el tratamiento con estatinas reduce de forma importante la actividad de las células natural killer (> 50%), los linfocitos T estimulados con mitógenos, la citotoxicidad de linfocitos T y la quimiotaxis de monocitos. Este efecto inmunomodulador podría justificar esta reducción significativa en el número de rechazos agudos severos observada en pacientes tratados con estatinas respecto al placebo. En el metanálisis llevado a cabo por Mehra et al que incluyó 3 ensayos randomizados y 246 pacientes se observó que el uso de estatinas reduce significativamente el número de episodios de rechazo agudo con compromiso hemodinámico en el primer año post-TC (RR 0.22, 95% CI 0.08 - 0.63; P = .004).⁽¹⁹⁴⁾

- Estatinas y dislipemia:

El aumento en la supervivencia de los pacientes TC y el cambio en el perfil del paciente candidato a esta terapia han conducido a un aumento en las complicaciones asociadas al TC, entre ellas la dislipemia. Se estima que hasta un 73% de los pacientes TC presentan trastornos del metabolismo lipídico al año del TC y más del 90% al cabo de cinco años.⁽¹⁸⁸⁾

Múltiples factores se han involucrado en el desarrollo de dislipemia en el TC. Es conocido que hábitos dietéticos inapropiados post-TC, la mejora en la absorción intestinal y función hepática, factores genéticos o el tratamiento inmunosupresor favorecen el desarrollo de alteraciones en el metabolismo lipídico tras el TC.⁽¹⁹⁵⁾

Se ha descrito que la terapia con corticoides incrementa la síntesis hepática de VLDL, inhibe la LPL, reduce la actividad de los receptores de las LDL e incrementa la lipogénesis. Como consecuencia de estos efectos se produce incremento en los niveles plasmáticos de VLDL, LDL, colesterol total y TG así como una reducción de la fracción HDL del colesterol.⁽¹⁹⁵⁾ Respecto al tratamiento con anticalcineurínicos, la inmunosupresión con ciclosporina (CsA) favorece la dislipemia a través de varios mecanismos. Se ha observado que la CsA inhibe la colesterol-21-hidroxilasa, reduce la formación de ácidos biliares, incrementa los niveles hepáticos de colesterol y reduce la expresión de receptores de LDL.⁽¹⁹⁶⁻¹⁹⁷⁾ La hipercolesterolemia en pacientes TC tratados con CsA típicamente aparece a los 3 – 6 meses post-TC.⁽¹⁹⁸⁾ La inmunosupresión con tacrólimus (FK) parece que tiene, respecto a la CsA, un menor efecto negativo sobre el perfil lipídico. De hecho, se ha observado que el cambio de régimen inmunosupresión, conversión de CsA a FK reduce significativamente los niveles de colesterol total LDL-c e incrementa la fracción HDL.⁽¹⁹⁹⁾

Asimismo, los inhibidores de la señal de proliferación, everolimus y sirolimus, también se ha asociado al desarrollo de dislipemia. El tratamiento con sirolimus favorece la hipertrigliceridemia debido a una sobrerregulación de

la Apo CIII, reduce la actividad de la LPL e incrementa los niveles de LDL. El everolimus, aunque en menor medida, también favorece la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en estos pacientes.⁽¹⁹⁵⁾

Niveles plasmáticos elevados de colesterol en pacientes TC se han asociado a una mayor morbimortalidad,⁽²⁰⁰⁾ por lo que el tratamiento de la dislipemia es fundamental. En un porcentaje significativo de pacientes TC las medidas higiénico dietéticas habituales como la dieta baja en grasas y el ejercicio físico aeróbico regular son insuficientes para conseguir un control adecuado de los niveles de colesterol y triglicéridos. Por ello, las estatinas se han convertido en el tratamiento de primera línea de estos pacientes.

Múltiples estudios han evaluado el efecto hipolipemiante de este grupo farmacéutico en el campo del TC. (Tabla 22)

ESTUDIO	ESTATINA (dosis)	INICIO post - TC	Nº ptes	Tiempo de seguimiento	EFEECTO EN EL PERFIL LIPÍDICO
Kobashigawa et al (191)	Pravastatina 20 – 40 mg	1-2 semanas	97	12 meses	CT: 193 ± 36 vs 248 ± 49 (RR 22%) p < 0,001 LDL-c: 116 ± 32 vs 158 ± 27 (RR 27%) p < 0,001
Wenke et al (193)	Simvastatina 5 – 20 mg	4 días	72	4 años	LDL-c: 115 ± 4 vs 156 ± 17 (RR 26%) p = 0,002
Wenke et al (236)	Simvastatina 5 – 20 mg	4 días	72	8 años	LDL-c: 116 ± 18 vs 156 ± 24 (simvastatina vs control/4 años p=0,002) vs 118 ± 18 (8 años) NS
Keogh et al (238)	Pravastatina 20 – 40 mg Simvastatina 10 – 20 mg	36 horas	87	12 meses	CT: 215 ± 58 vs 196 ± 54 (NS) LDL-c: 123 ± 58 vs 108 ± 50 (NS)
Mehra et al (239)	Pravastatina 20 mg Simvastatina 10 mg	4 semanas	50	12 meses	CT: 218 ± 54 (RR 9%) vs 204 ± 41 (RR 18%) p < 0,01 LDL-c: 131 ± 47 (RR15%) vs 120 ± 34 (RR23%) p < 0,01
Magnani et al (200)	Atorvastatina 10 – 20 mg Pravastatina 20 – 40 mg	36 horas	39	4 meses	CT: 174 ± 18 (RR33%) vs 204 (RR 21%) p < 0,001 LDL-c: 95 ± 16 (RR45%) vs 119 ± 18 (RR 30%) p = 0,001
Patel et al (240)	Atorvastatina 21 ± 10 mg	—	48	418 ± 229 d	LDL-c: 145 ± 38 vs 97 ± 24 (RR 31 ± 20%) p<0,0001
O'Rourke (201)	Fluvastatina 40 mg	3 meses – 12 años	79	1 año	ΔCT: -17% fluvastatina vs + 4,5% placebo p<0,001 ΔLDL-c: -20,5% vs + 4,8% p<0,001
Samman et al (203)	Rosuvastatina 10 mg	—	21	6 semanas	LDL < 100 70% pacientes (p<0,05) CT < 200 en 80% pacientes (p<0,05)
Quarta et al (204)	Simvastatina 10 – 29 mg + ezetimibe 10 mg	—	24	6 meses	ΔCT: - 22% ΔLDL-c: -28%
Potena et al (202)	Fluvastatina 20 vs 80 mg	—	52	12 meses	LDL < 100 (50% vs 54%) NS. Dosis de 80 mg: efecto más precoz.

Tabla 22. Ensayos clínicos que evalúan el efecto hipolipemiante de las estatinas en el TC

Kobashigawa et al randomizaron a 97 pacientes a recibir pravastatina 20 – 40 mg (n = 47) o placebo (n = 50) durante los primeros 12 meses post-TC y observaron que los pacientes tratados con pravastatina presentaban una reducción significativa en los niveles de CT y LDL respecto a los pacientes tratados con placebo (CT: 193 ± 36 vs 248 ± 49 ; [RR 22%] $p < 0,001$ y LDL: 116 ± 32 vs 158 ± 27 ; [RR 27%] $p < 0,001$, respectivamente).⁽¹⁹¹⁾

Del mismo modo, Wenke et al, constataron el efecto hipolipemiante de la simvastatina en este subgrupo de pacientes. El tratamiento post-TC precoz con simvastatina 5 – 20 mg se asoció a una mejora en los niveles de LDL respecto al grupo control (LDL: 115 ± 4 vs 156 ± 17 ; [RR 26%] $p = 0,002$).⁽¹⁹⁴⁾

Estudios posteriores que comparaban el efecto hipolipemiante de atorvastatina 10 – 20 mg frente a pravastatina 20 – 40 mg observaron que los pacientes tratados con atorvastatina presentaban una mayor reducción de CT y LDL-c respecto a los tratados con pravastatina con un perfil de seguridad similar (CT: 174 ± 18 , [RR 33%] vs 204 [RR 21%] $p < 0,001$; LDL: 95 ± 16 [RR45%] vs 119 ± 18 [RR 30%] $p = 0,001$).⁽²⁰⁰⁾ Asimismo se comprobó que el tratamiento con fluvastatina a dosis moderadas – altas conseguía una reducción significativa de los niveles lipídicos con una buena tolerancia y seguridad.⁽²⁰¹⁻²⁰²⁾ Samman et al observaron que el tratamiento con rosuvastatina 10 mg demostró ser una terapia hipolipemiante útil en aquellos pacientes TC en los que con otras estatinas no alcanzaban niveles objetivo de LDL < 100 mg/dl.⁽²⁰³⁾

Sin embargo, una proporción no despreciable de pacientes TC presentan un control lipídico subóptimo pese al empleo de estatinas. En esta situación, la

asociación de simvastatina y ezetimibe se ha comprobado eficaz y segura.^(204 - 206) El empleo de ezetimibe en monoterapia se ha comprobado eficaz en aquellos pacientes en los que el uso de estatinas está contraindicado o se han documentado eventos adversos en relación con su administración.⁽²⁰⁶⁾

La experiencia con resinas de intercambio iónico, ácido nicotínico o fibratos es menor en pacientes trasplantados que en la población general y, por tanto, su uso ha de realizarse con cautela y muy especialmente en aquellos pacientes tratados con anticalcineurínicos.

- Estatinas y enfermedad vascular del injerto

La enfermedad vascular del injerto (EVI) o rechazo crónico es, junto con las neoplasias, uno de los principales factores limitantes de la supervivencia del paciente TC después del primer año.^(188,207) Por este motivo continúa siendo objeto de investigación muy activa.

La EVI, a diferencia de la aterosclerosis en pacientes no trasplantados cardiacos, es una enfermedad difusa que afecta tanto a las arterias epicárdicas como a la microvasculatura. Las lesiones típicamente son difusas, concéntricas y longitudinales. Desde el punto de vista histológico se caracterizan por presentar una hiperplasia intimal concéntrica con infiltración por células miointimales (células musculares lisas emigradas desde la capa media), linfocitos y macrófagos. Habitualmente también existe un depósito de lípidos tanto intracelular (células espumosas) como extracelular por depósito de proteoglicanos.^(195,207) (Tabla 23)

Características	 EVI	 ATEROSCLEROSIS
PREVALENCIA	≈ 50% TC a los 10 años Relación inversa con la edad (> frecuencia en más jóvenes). Sin relación con el género	Frecuente en grupos de riesgo y por encima de 6ª década Relación directa con la edad (excepcional antes de la 4ª década). Aparición más tardía en mujeres
CURSO TEMPORAL	Signos iniciales en semanas – meses post TC Evolución subclínica durante años. Síntomas en general, a partir de los 3 años post TC	Signos iniciales en la 2ª década de la vida. Progresión subclínica durante décadas. Síntomas a partir de la 5ª década de la vida
LOCALIZACIÓN	En todo el árbol coronario, incluyendo arterias, microvasculatura y venas	Arterias epicárdicas y proximales
TIPO ANATÓMICO	Crecimiento intimal concéntrico y difuso (inicial) De lesiones intimales concéntricas y difusas fibrosadas a placas fibroadiposas degenerativas (avanzada)	Crecimiento intimal y degenerativo focal, excéntrica (inicial). Placas fibroadiposas con núcleo necrótico y cápsula fibrosa
HISTOPATOLOGÍA	Afectación predominante de íntima. Depósito de lípidos intracelular y extracelular (sin cristales de colesterol). Lámina elástica interna íntegra.	Afectación predominante de íntima, media y adventicia. Depósitos de lípidos intracelular y extracelular (con cristales de colesterol). Lámina elástica interna destruida.
EVOLUCIÓN LESIONES	Inicial: Proliferación de células miointimales y lípidos extracelulares en la íntima. Crecimiento: Proliferación celular rápida. Células espumosas Erosión superficial y rotura de placa: fenómenos inusuales excepto en fases terminales	Inicial: Estría grasa Crecimiento: Progresión lenta de lesión fibroadiposa (décadas) Erosión superficial y rotura de placa: Modo frecuente de progresión de placa e inestabilización clínica.

Tabla 24. Semejanzas y diferencias de aterosclerosis en vasos nativos y la enfermedad vascular del injerto

(Modificado de L. Alonso Pulpón y MG Crespo. *Trasplante cardiaco*; 2009)²⁹⁵

Su expresión clínica, debido a la denervación del injerto, es en ocasiones tardía y puede presentarse como insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio silente, eventos arrítmicos o incluso como muerte súbita.

Datos reportados por el Registro ISHLT – 2011 muestran que el 20%, 30% y 45% de los pacientes TC presentan EVI a los 3, 5 y 8 años.⁽¹⁸⁸⁾

Sin embargo, en la literatura existe controversia en cuanto a la incidencia y prevalencia de la EVI en el post TC. En gran medida, este hecho se debe a que la EVI ha sido definida de diversos modos, atendiendo a distintos criterios histológicos, angiográficos o ecográficos, lo que dificultado la interpretación de muchos estudios. Inicialmente, en la era de inmunosupresión subóptima, el diagnóstico de la EVI era fundamentalmente patológico, ya que se detectaba como una forma muy agresiva de vasculitis.

Con la mejoría en la supervivencia post-TC, el diagnóstico angiográfico se

convirtió en la norma. (Figura 21) Sin embargo, pronto se observó que esta técnica, basada en un luminograma de las arterias coronarias epicárdicas y debido a las características de la EVI, infraestimaba la severidad del engrosamiento intimal cuando se comparaba con estudios de necropsia.⁽²⁰⁸⁾

Con el advenimiento de la ecografía intravascular coronaria (IVUS), por su mayor sensibilidad, permitió definir el desarrollo de vasculopatía silente angiográficamente, y mejoró el conocimiento de la enfermedad (características anatómicas, tasa de progresión, factores de riesgo y efectos de las terapias

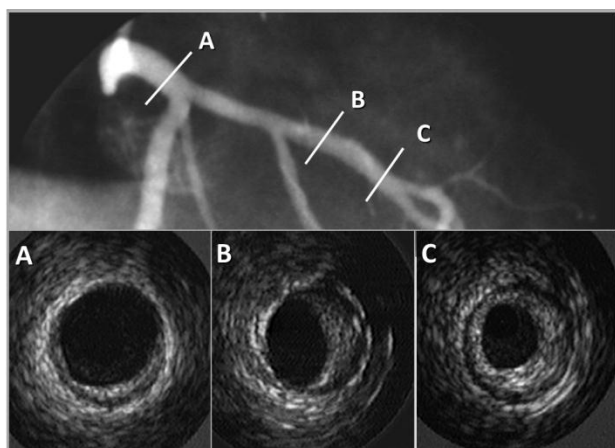


Figura 21. Enfermedad vascular del injerto.
Imagen angiográfica coronarias epicárdicas (superior)
Imagen de ecografía coronaria intravascular (inferior).

preventivas en la EVI) convirtiéndose en el “gold estándar” para el diagnóstico de la EVI.^(207,209,211) (Figura 21)

Además de la información anatómica, los estudios realizados con IVUS nos

aportan información pronóstica. Así, se observó que el grado de engrosamiento intimal se correlaciona bien con el desarrollo de lesiones angiográficas, la aparición de síntomas, fracaso del injerto y mortalidad.⁽²¹²⁻²¹⁴⁾ En la tabla 25 se exponen los criterios propuestos para la interpretación de las medidas realizadas mediante IVUS.⁽²¹⁴⁻²¹⁵⁾

CRITERIOS BÁSICOS PARA LA INTERPRETACIÓN DEL IVUS EN POST - TC		
Estudio IVUS		ANORMAL
Estudio basal (4 – 6 semanas post – TC)	Engrosamiento intimal 0,25 – 0,5 mm	Alguna lesión intimal \geq 0,5 mm sugiere enfermedad del donante
Estudio 1 año post – TC	Ausencia de cambios en grosor intimal	Algún cambio en alguna lesión > 0,5 mm sugiere enfermedad progresiva acelerada asociada a eventos adversos

Tabla 24. Criterios básicos para la interpretación de la ecografía coronaria intravascular (IVUS) post-TC
(*J Heart Lung Transplant 2010;29:914-56*)²¹⁵

En los últimos años están surgiendo nuevas y prometedoras definiciones en base a biomarcadores inmunohistológicos y circulantes.⁽¹⁹⁵⁾

Recientemente la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco (ISHLT) ha tratado de unificar la definición de la EVI, para ello ha desarrollado una nomenclatura de trabajo, internacional y universal, con la idea que pueda funcionar como la que en su día se desarrolló para el diagnóstico histológico del rechazo cardíaco.⁽²¹⁶⁾ Para la elaboración de esta nomenclatura de consenso se llevó a cabo una revisión crítica de la información disponible sobre angiografía, IVUS, función microvascular, histología del injerto cardíaco, marcadores inmunológicos, estudios no invasivos y biomarcadores genómicos o proteómicos. Por consenso se decidió que la angiografía y la función del injerto fuesen los dos aspectos a considerar en la nomenclatura. Respecto a la descripción angiográfica se estableció que debe incluir la máxima estenosis del tronco común izquierdo (TCI), vasos primarios y vasos secundarios. La disfunción del injerto ha de tener en cuenta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo así como insuficiencia cardíaca y fisiología restrictiva.

(Tabla 25)

**NOMENCLATURA RECOMENDADA PARA LA VASCULOPATÍA DEL INJERTO
(Cardiac Allograft Vasculopathy) ISHLT – 2010**

CAV 0 (No significativa)	Sin lesiones angiográficas detectables
CAV 1 (Leve)	Lesión < 50% del TCI, o un vaso primario con lesión < 70%, o cualquier estenosis de rama < 70% (incluido estrechamiento difuso) sin disfunción del injerto.
CAV 2 (Moderada)	Lesión TCI \geq 50%, o vaso primario > 70%, o estenosis aisladas \geq 70% en ramas de 2 sistemas sin disfunción del injerto.
CAV 3 (Severa)	Lesión TCI \geq 50%, o 2 o más vasos primarios \geq 70%, o estenosis de ramas aisladas \geq 70% en los 3 sistemas o ISHLT CAV1 o CAV2 con disfunción del injerto (FEV1 \leq 45% generalmente en presencia de alteraciones de la contractilidad regional) o evidencia de fisiología restrictiva significativa (la cual es frecuente, aunque no específica).

Definiciones:

- a. **VASO PRIMARIO:** Región proximal y 33% medio de DA, CX, RM y CD dominante o codominante con la DP y SPL
- b. **RAMA SECUNDARIA:** 33% distal de los vasos primarios; o septales perforantes, diagonales u obtusas marginales; alguna porción de CD no dominante
- c. **FISIOLOGÍA RESTRICTIVA DEL INJERTO:** IC sintomática con ratio E/A > 2 (> 1,5 en niños), acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrico (< 60 mseg.), acortamiento del tiempo de deceleración (<150 mseg) o valores hemodinámicos de restricción (PAD > 12 mmHg, PCP > 25 mmHg, IC < 2l/min/m²)

Tabla 25. Nomenclatura recomendada para la vasculopatía del injerto ISHLT – 2010

(Modificado de J Heart Lung Transplant 2010;29:717-27)¹⁵

La decisión de tener en cuenta a la angiografía (y no al IVUS) se basó fundamentalmente en la disponibilidad "universal" de la técnica tanto para adultos como para pacientes pediátricos y por tanto su mayor su aplicabilidad. La principal característica de esta nueva clasificación es que la definición de severidad de la vasculopatía tiene en cuenta la anatomía coronaria en combinación con los efectos fisiológicos de la enfermedad sobre la función del injerto. La utilización de la misma en la clínica diaria, permitirá conocer su utilidad como valor pronóstico. Hasta el momento, datos obtenidos en estudios no randomizados, son alentadores.⁽²¹⁷⁾

Múltiples factores, inmunológicos y no – inmunológicos, han sido implicados en el desarrollo de la vasculopatía del injerto.⁽²¹⁸⁾ (Figura 22)

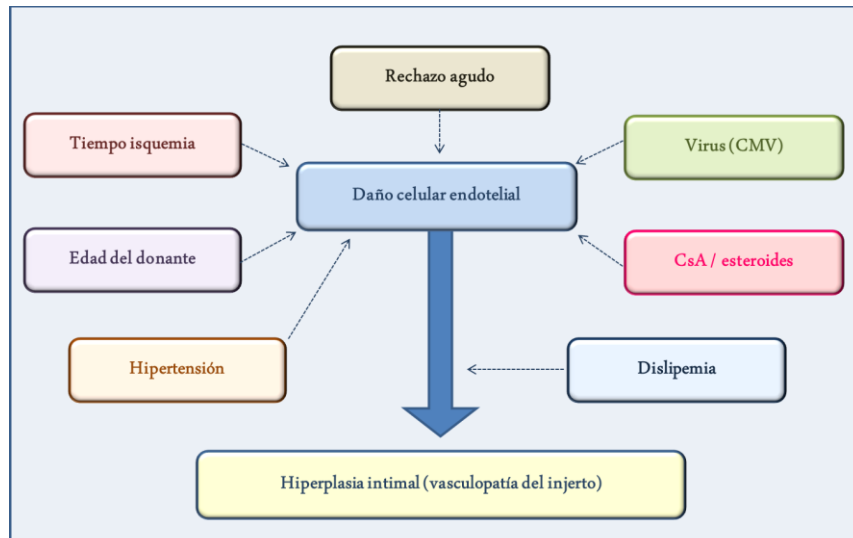


Figura 22. Mecanismos involucrados en el desarrollo de EVI
(Modificado de *Curr Cardiol Trials Cardiovasc Med* 2000;1:166)²¹⁸

a) Factores inmunológicos:

En el desarrollo de EVI se ha involucrado tanto el sistema inmune celular como el humoral. En el desarrollo de anticuerpos anti-HLA clase I y II, la activación de células T o células endoteliales, así como una expresión de citoquinas alterada han sido asociados con el rechazo crónico en el post-TC. (195,219-222)

b) Factores no inmunológicos:

Características del donante como la edad avanzada, el sexo masculino, polimorfismos en el gen que codifica la enzima convertidora de angiotensina (genotipo DD) o la historia de cardiopatía isquémica se han asociado con un mayor riesgo de EVI. En contraposición a este hecho, se ha observado que receptores de TC más jóvenes presentan un riesgo de EVI incrementado respecto a grupos de mayor edad. Existe evidencia que las infecciones por CMV en pacientes TC también están involucradas en el

desarrollo de EVI a través de un daño intracelular directo (células endoteliales) y mecanismos extracelulares (remodelado inverso vascular y estimulación de respuestas inmunitarias). Entre los factores de riesgo clásicos se ha observado que existe una correlación entre la dislipemia y el desarrollo y severidad de la EVI.

Otros factores como la causa de muerte del donante, el tiempo de isquemia prolongado, la obesidad, HTA, infección por virus hepatitis C o niveles elevados de Factor de von Willebrand se han asociado también a un incremento en el riesgo de rechazo crónico. ^(195, 223-234)

Aunque la prevención y tratamiento de la EVI continúa siendo un aspecto todavía no resuelto en el TC, varios han sido los factores que, con mayor o menor evidencia, se han propuesto para evitar, enlentecer la progresión o reducir la mortalidad de la vasculopatía del injerto.⁽¹⁹⁵⁾ (Tabla 26)

PREVENCIÓN	TRATAMIENTO
1. Nuevas pautas de inmunosupresión (con inclusión de micofenolato mofetil, inhibidores de la señal de proliferación y tacrólimus)	1. Utilización de técnicas actuales de revascularización percutánea en lesiones de EVI anatómicamente favorables
2. Efecto directo de algunos inmunosupresores (inhibidores de la señal de proliferación, micofenolato mofetil) en la reducción del crecimiento intimal que contribuye a la EVI	2. Revascularización quirúrgica en lesiones de EVI anatómicamente favorables para esta estrategia
3. Medidas más efectivas de prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus	3. Posible efecto favorable de fármacos con beneficio pronóstico demostrado en la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes)
4. Uso prácticamente universal de estatinas en el trasplante cardíaco, por sus efectos hipolipemiantes y por sus efectos pleiotrópicos	4. Posible uso de desfibriladores implantables como prevención de muerte súbita en la EVI avanzada.
5. Tratamiento intensivo de factores de riesgo clásicos	

Tabla 26. Potenciales factores contribuyentes a una menor incidencia y letalidad de la EVI en el TC

(Modificado de L. Alonso Pulpón y MG Crespo. Trasplante cardíaco; 2009)¹⁹⁵

Entre ellos, el uso prácticamente universal de estatinas en el trasplante cardiaco, por su efecto hipolipemiante e inmunomodulador, se ha asociado con una reducción significativa en el riesgo de desarrollo o progresión de la EVI y mayor supervivencia. (Tabla 27)

ESTUDIO	ESTATINA (dosis)	INICIO post - TC	Nº ptes	Tiempo de seguimiento	EFEECTO SOBRE VASCULOPATÍA DEL INJERTO SUPERVIVENCIA
Kobashigawa et al (191)	Pravastatina 20 – 40 mg	1-2 semanas	97	12 meses	Coronariografía (EVI): 3 vs 10 pacientes (p = 0,049) Subestudio IVUS: grosor intimal 50% menor progresión (p <.04) Supervivencia: 94% vs 78% (p = 0,025)
Kobashigawa et al (235)	Pravastatina 20 – 40 mg			10 años	Supervivencia: 68% vs 48% (p = 0.026) Libre de EVI/mortalidad: 43% vs 20% (p = 0.009)
Wenke et al (193)	Simvastatina 5 – 20 mg	4 días	72	4 años	Coronariografía (EVI): 16,6% vs 42,3% (p = 0,045) Engrosamiento intimal (IVUS): 13,8 ± 7,1% vs 27,9 ± 12% (p = 0,04) Supervivencia 88,6% vs 70,3% (p = 0,05)
Wenke et al (236)	Simvastatina 5 – 20 mg	4 días	72	8 años	Coronariografía (EVI): 24,4% vs 54,7% (p < 0,02) Supervivencia: 88,6% vs 59,5% (p < 0,006)
William et al	Pravastatina vs placebo	—	129	3,7 años	Significativamente menor riesgo de EVI (coronariografía) p = 0,03
Potena et al (202)	Fluvastatina 20 vs 80 mg		52	12 meses	Dosis alta: mayor prevalencia de remodelado negativo (p = 0.02).

Tabla 27. Ensayos clínicos que evalúan el efecto de las estatinas en la EVI y supervivencia del TC

El ensayo randomizado dirigido por Kobashigawa y colaboradores⁽¹⁹¹⁾ en la década de los noventa (pravastatina vs placebo en 97 pacientes TC), no sólo demostró que el grupo tratado con pravastatina presentaba un mejor control lipídico y un riesgo menor de rechazo agudo severo, sino también que el grupo tratado con pravastatina presentaba una mejor supervivencia (94% frente a 78%, p = 0,025) y una menor incidencia de EVI evaluada angiográficamente y en autopsia (p = 0,049) respecto al grupo control. Además un subanálisis IVUS mostró que la progresión del grosor intimal fue un 50% menor en el grupo tratado con pravastatina (p <0,04). Tras una década de seguimiento⁽²³⁵⁾ de este grupo de pacientes

Kobashigawa et al comprobaron que los beneficios asociados al uso de pravastatina, en cuanto a mayor supervivencia (68% vs 48%; $p = 0,028$) y menor incidencia de EVI, se mantenían en el tiempo.⁽²³⁵⁾ (Figura 23).

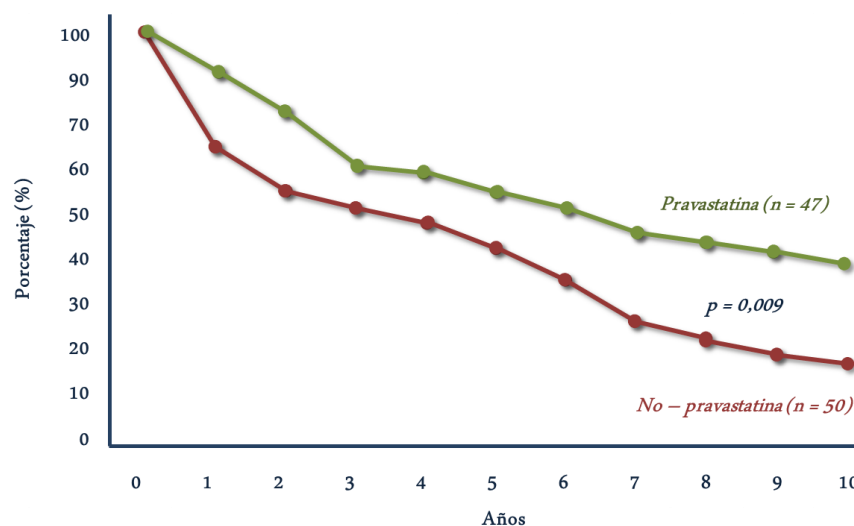


Figura 23. Efecto de pravastatina a largo plazo (supervivencia libre de EVI)

(Modificado de *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1736-40)²³⁵

Observaciones similares fueron descritas por Wenke y colaboradores⁽¹⁹³⁾ en un segundo ensayo clínico en el que se randomizaron 72 pacientes con TC a recibir tratamiento con simvastatina (dosis máxima 20 mg/día) vs tratamiento dietético. A los 4 años de tratamiento se observó que la terapia con simvastatina se asociaba a una menor incidencia de EVI, evaluada a través de angiografía coronaria (16,6% vs 42,3%; $p = 0,045$) e IVUS (engrosamiento intimal $13,8 \pm 7,1\%$ vs $27,9 \pm 12\%$; $p = 0,04$), así como una supervivencia significativamente mayor (88,6% vs 70,3%; $p = 0,05$). A los 8 años de tratamiento, a pesar de que los pacientes del grupo control fueron tratados con simvastatina los últimos 4 años del seguimiento, se observó que los beneficios en cuanto a supervivencia y reducción de incidencia de

EVI se continuaba manteniendo en el grupo tratado con simvastatina desde el post-TC inmediato (EVI 24,4% vs 54,7%; $p < 0,02$ y Supervivencia 88,6% vs 59,5%; $p < 0,006$).⁽²³⁶⁾ (Figuras 24 y 25)

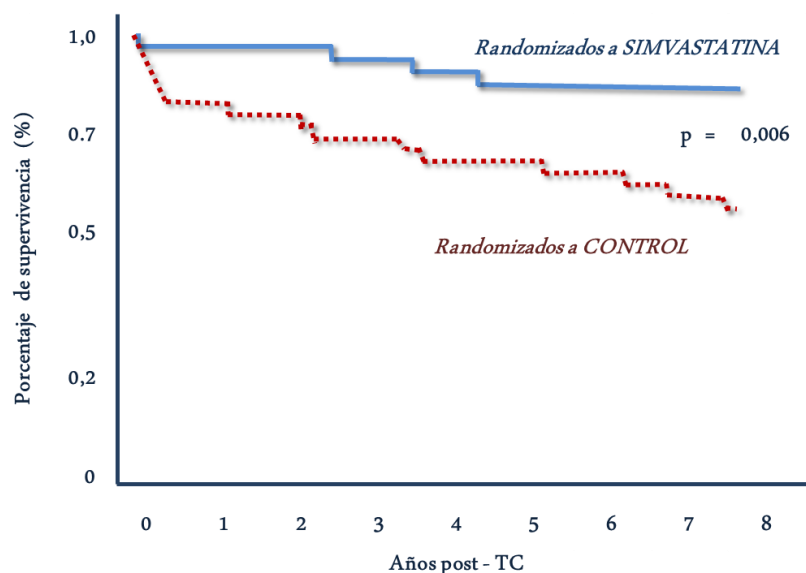


Figura 24. Efecto de simvastatina a largo plazo (curvas de supervivencia)
(Modificado de *Circulation* 2003;107:93-7)²³⁶

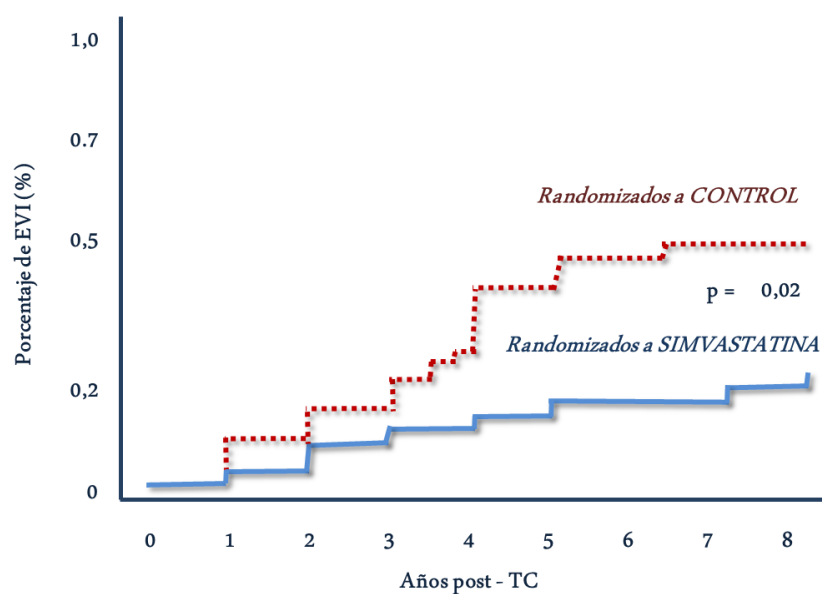


Figura 25. Efecto de simvastatina a largo plazo (curvas de desarrollo de EVI)
(Modificado de *Circulation* 2003;107:93-7)²³⁶

Respecto al tratamiento con rosuvastatina, si bien ha demostrado reducir de forma segura y eficaz los niveles de colesterol respecto a otros tipos de estatinas en este subgrupo de pacientes, su efecto sobre la supervivencia y EVI todavía continúa en estudio.⁽²⁰³⁾ Recientemente se ha observado que el tratamiento de pacientes con TC con fluvastatina a dosis moderadas - altas se asocia, respecto a dosis estándares, a un efecto beneficioso sobre la progresión de la EVI.⁽²⁰²⁾

Tal y como se ha expuesto, el tratamiento precoz con estatinas en pacientes con TC ha demostrado reducir significativamente el riesgo de rechazo agudo del injerto con compromiso hemodinámico en el primer año post-TC, evitar y/o retrasar el desarrollo de EVI, así como aumentar la supervivencia.

En base a este beneficio documentado, las Guías de la Sociedad Internacional de TC (ISHLT)⁽²¹⁵⁾ exponen como recomendación clase I y nivel de evidencia A que “en adultos, se recomienda el inicio de estatinas en la primera o segunda semana post-TC independientemente de los niveles de colesterol” y como recomendación clase IIa que “en pacientes TC pediátricos se recomienda el tratamiento con estatinas en presencia de cifras alteradas de colesterol, evidencia de EVI o tras un re-TC”.

Las Guías para el manejo de la dislipemia publicadas conjuntamente por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (ESC/EAS) incorporan, por vez primera, las recomendaciones sobre el uso de estatinas en pacientes TC. En cuanto al tratamiento de dislipemia en este subgrupo de pacientes se recomienda que “las estatinas deben ser

consideradas la primera de línea de tratamiento en paciente TC. Su inicio debe ser a dosis bajas y su titulación ha de realizarse con cautela debido al riesgo de interacción farmacológica, especialmente en aquellos pacientes tratados con ciclosporina. (Recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).⁽²³⁷⁾ (Tabla 28)

ISHLT - Guías para el cuidado de los receptores de un TC (2010)	ESC / EAS Guías para el manejo de la dislipemia (2011)
<p>Clase I (nivel de evidencia A): En adultos, se recomienda el inicio de estatinas en la primera o segunda semana post-TC independientemente de los niveles de colesterol</p> <p>Clase IIa (nivel de evidencia C): En pacientes TC pediátricos se recomienda el tratamiento con estatinas en presencia de cifras alteradas de colesterol, evidencia de EVI o tras un retrasplante cardiaco</p>	<p>SUBGRUPOS ESPECIALES: TRASPLANTE CARDIACO</p> <p>Clase I (nivel de evidencia C): Estrategias para el manejo del riesgo cardiovascular global son una prioridad en el TC</p> <p>Clase IIa (nivel de evidencia B): Las estatinas deberían ser consideradas la primera línea de tratamiento en pacientes TC. Se deberían iniciar a dosis bajas y realizarse cuidadosamente la titulación por las potenciales interacciones farmacológicas, especialmente en aquellos que reciben ciclosporina.</p>

Tabla 28. Recomendaciones sobre el uso de estatinas en pacientes TC
(Modificado de Eur Heart J 2011;32:1769-818 y J Heart Lung Transplant 2010;29:914-56)^{215,237}

C.2.2. Toxicidad por estatinas en el paciente TC:

Aunque es indudable el beneficio de las estatinas en los pacientes TC, diversos factores los convierte en pacientes más susceptibles a presentar efectos secundarios relacionados con el uso de estatinas que la población general. De hecho, en este subgrupo de pacientes no es infrecuente que coexistan varios factores que incrementan el riesgo de toxicidad; entre ellos, cabe destacar la polimedicación (sobre todos por el uso de inmunosupresores como la CsA, antagonistas del calcio, antifúngicos azoles, etc), la edad cada vez más avanzada o el desarrollo frecuente de comorbilidades como diabetes mellitus, insuficiencia renal o disfunción hepática.

Pese a que el riesgo de desarrollar efectos secundarios o presentar intolerancia al uso de estatinas en los pacientes TC parece superior al de la población general, datos obtenidos de ensayos randomizados sugieren que la toxicidad por estatinas en pacientes TC es baja y comparable en muchos casos a la observada en pacientes no - TC.^(191,193,200-203,235,236,238-240) (Tabla 29) Sin embargo, esta información obtenida de ECA debe ser interpretada con cautela por varios motivos:

- 1) Definiciones diversas de miotoxicidad y hepatotoxicidad que dificultan la interpretación de los resultados.
- 2) La mayoría de los ECA fueron diseñados para evaluar la efectividad clínica de las estatinas en este subgrupo de pacientes, no para estudiar seguridad.
- 3) ECA con tamaño muestral pequeño (habitualmente inferior a 100 pacientes).
- 4) Dosis de estatinas no siempre equiparables a las empleadas en la práctica clínica habitual.
- 5) Un porcentaje significativo de pacientes fueron excluidos de ECA (elevada comorbilidad o intolerancia previa a estatinas).
- 6) En ocasiones se describe una tasa de discontinuación mayor al número de eventos adversos reportados en los ECA, lo cual podría corresponder a un número de eventos adversos mayor al reportado.

ESTUDIO	ESTATINA (dosis)	Nº ptes	Tiempo de seguimiento	EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS
Kobashigawa et al (191)	Pravastatina 20 – 40 mg	97	12 meses	Rabdomiolisis (0%); miositis (0%); ↑asintomática de CPK (0%)
Kobashigawa et al (235)	Pravastatina 20 – 40 mg	97	10 años	No descrito
Wenke et al (193)	Simvastatina 5 – 20 mg	72	4 años	Rabdomiolisis (0%); ↑asintomática de CPK > 100 (30%)
Wenke et al (236)	Simvastatina 5 – 20 mg	72	8 años	Rabdomiolisis (0%); ↑asintomática de CPK > 100 (34,2% simvastatina vs 27% control)
Keogh et al (238)	Pravastatina 20 – 40 mg Simvastatina 10 – 20 mg	87	12 meses	Rabdomiolisis o miositis: 0% (pravastatina) vs 13,3% (simvastatina)
Mehra et al (239)	Pravastatina 20 mg Simvastatina 10 mg	50	12 meses	Rabdomiolisis (0%); miopatía (0%)
Magnani et al (200)	Atorvastatina 10 – 20 mg Pravastatina 20 – 40 mg	39	4 meses	Rabdomiolisis (0%) ↑asintomática de CPK : 10% (no diferencias entre grupos)
Patel et al (240)	Atorvastatina 21 ± 10 mg	48	418 ± 229 d	Rabdomiolisis (0%); miositis (6%); mialgias (6%); hepatotoxicidad (0%)
O'Rourke (201)	Fluvastatina 40 mg	79	1 año	↑asintomática de CPK (14%); mialgia (12%); Intolerancia digestiva (13,4%)
Samman et al (203)	Rosuvastatina 10 mg	21	6 semanas	Rabdomiolisis (0%); mialgias (4,7%); ↑asintomática de CPK (9,5%)
Potena et al (202)	Fluvastatina 20 vs 80 mg	52	12 meses	13% discontinuaron el tratamiento (no diferencias entre grupos) por mialgias o elevación de CPK

Tabla 29. Toxicidad por estatinas en el TC reportada en ensayos clínicos aleatorizados

De hecho, diversos datos sugieren que el número de eventos adversos relacionado con el uso de estatinas en la práctica clínica habitual es superior al reportado en los ECA:

- 1) Aunque en la mayoría de los ECA de estatinas en pacientes post-TC no observaron casos de rabdomiolisis, en los datos reportados por la FDA (marzo 1999 - noviembre 2000) el 8% de los 601 casos de rabdomiolisis relacionada con el uso de estatinas fueron asociados con el uso de ciclosporina.⁽¹¹⁹⁾ Este hecho sugiere que la toxicidad muscular en pacientes post-TC podría ser mayor a la descrita en ECA. Apoyando esta hipótesis, cabe destacar que estudios previos ya habían descrito esta asociación.⁽²⁴¹⁾
- 2) Aunque los datos aportados en la literatura son limitados, estudios observacionales sugieren un porcentaje mayor de eventos adversos en

pacientes post-TC respecto al descrito en los ECA. Se estima que en torno a un 15 – 20% de los pacientes post-TC presentan algún efecto secundario relacionado con el uso de estatinas (\approx 8% elevación transitoria de enzimas hepáticas, \approx 6% elevación asintomática de CPK, \approx 1,5 – 2 % rabdomiolisis, \approx 1 – 1,5 % mialgias y 1 – 1,5% otros).⁽²⁴²⁾ Sin embargo, cabe destacar que la presencia de eventos adversos fatales es excepcional y, por tanto el beneficio de este grupo de fármacos respecto al riesgo es incuestionable.

C.2.3. Protocolo de seguimiento. Guías y recomendaciones.

Aunque en la actualidad, tal y como se ha comentado, es indiscutibles que el tratamiento con estatinas debe de ser universal y precoz en todos los pacientes TC, existen todavía cuestiones no resueltas:

- a) No se ha establecido por el momento cuál es el objetivo del tratamiento hipolipemiante en el paciente con TC. Parece razonable, y la mayoría de los autores así lo reportan, considerar al menos el mismo objetivo terapéutico que en los pacientes sin TC con cardiopatía isquémica (LDL-c < 100 mg/dl).
- b) No se ha establecido un protocolo de seguimiento para reducir el riesgo de toxicidad inducida por estatinas en este subgrupo de pacientes.

En este sentido, las guías Internacionales de TC insisten en la importancia de iniciar el tratamiento con dosis bajas de estatinas (Tabla 30) y preferentemente hidrofílicas con objeto de reducir las interacciones farmacológicas y el riesgo de toxicidad.⁽²¹⁵⁾ Sin embargo, no se expone un

protocolo de seguimiento y vigilancia de sus posibles efectos adversos ni el manejo clínico en caso de la aparición de los mismos.

FÁRMACO	DOSIS	RIESGOS
PRAVASTATINA	20 – 40 mg	Miositis (bajo)
SIMVASTATINA	5 – 20 mg > 20 mg: NO recomendado	Miositis (alto)
ATORVASTATINA	10 – 20 mg	Miositis (alto)
FLUVASTATINA	40 – 80 mg	Miositis (bajo)
LOVASTATINA	20 mg	Miositis (alto)
ROSUVASTATINA	5 – 20 mg	Miositis

Tabla 30. Dosis de estatinas recomendadas (Guías ISHLT 2010)

(Modificado de J Heart Lung Transplant 2010;29:914-56)²¹⁵

Bilchick et al⁽¹⁹⁶⁾ realizan una propuesta en cuanto al manejo de la miotoxicidad secundaria al uso de estatinas en pacientes TC. (Figura 26).

Datos observacionales publicados por nuestra unidad muestran que mediante un seguimiento analítico y clínico estrecho se logra la detección temprana de toxicidad inducida por estatinas. Esto permite la modificación temprana de la terapia hipolipemiente (cambio de estatina, reducción de dosis o suspensión temporal o permanente de la estatina) con objeto de minimizar la aparición de complicaciones graves. Se ha visto que, de este modo, la mayoría de los TC presenta una buena tolerancia al tratamiento con estatinas y, sólo en una minoría de los casos es necesaria la suspensión definitiva del mismo.⁽²⁴²⁾

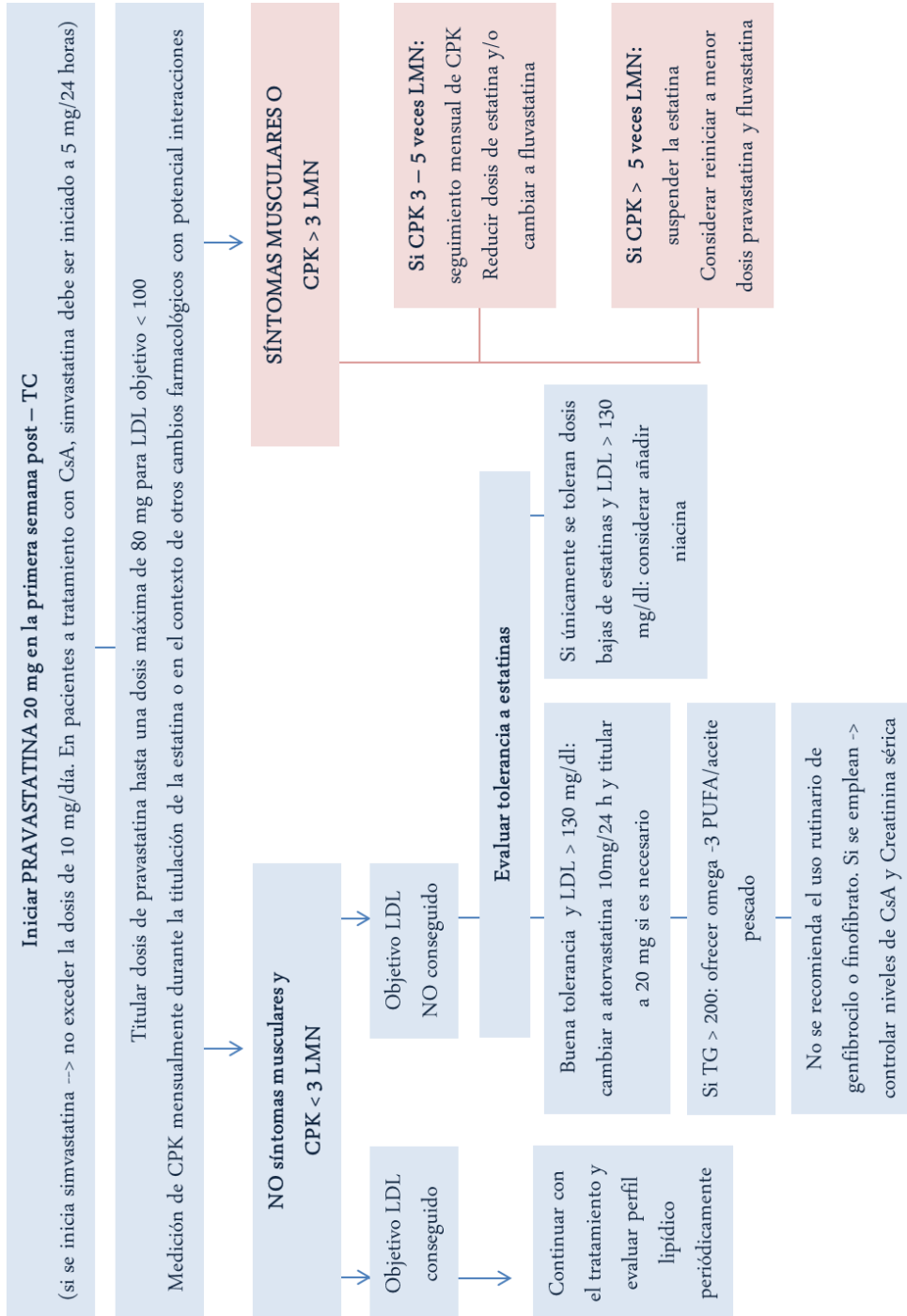


Figura 26. Propuesta de manejo de miotoxicidad por estatinas en el paciente TC

(Modificado de Am Heart J 2004;148:200-10.)⁹⁶

RESUMEN

- ✓ El TC supone una alternativa terapéutica para aquellos pacientes con IC terminal sin contraindicaciones para el mismo e imposibilidad de controlar la enfermedad mediante otras alternativas médicas o quirúrgicas.
- ✓ Mejoras en la inmunosupresión, desarrollo de técnicas de detección de rechazo agudo o modificaciones en la técnica quirúrgica/preservación del órgano han contribuido a un aumento progresivo en la supervivencia de estos pacientes a pesar del cambio de perfil de donante/receptor al que asistimos en la última década (mayor comorbilidad asociada). La EVI o rechazo crónico y las neoplasias constituyen las principales causas de mortalidad a largo plazo.
- ✓ El tratamiento con estatinas en el pos-TC es en la actualidad universal por su impacto favorable en la supervivencia del paciente TC (recomendación clase I, nivel de evidencia A; Guías de la Sociedad Internacional de TC ISHLT). La instauración precoz del tratamiento con estatinas en pacientes TC ha demostrado mejorar su perfil lipídico, reducir significativamente el riesgo de rechazo agudo del injerto con compromiso hemodinámico en el primer año post-TC y evitar y/o retrasar el desarrollo/progresión de la EVI.
- ✓ Es frecuente en el pacientes TC la coexistencia de varios factores que se asocian a un riesgo aumentado de toxicidad por estatinas (polimedicación, comorbilidad asociada). Datos obtenidos de ECA sugieren, sin embargo, que la toxicidad por estatinas es baja y comparable a la observada en la población general. Estudios observacionales y datos reportados por la FDA sugieren que en torno a un 15-20% de los pacientes TC presentan algún evento adverso relacionado con el uso de estatinas en el post-TC.
- ✓ En todo caso, la presencia de eventos adversos fatales en pacientes TC relacionados con el uso de estatinas es excepcional y, por tanto, el beneficio de este subgrupo de fármacos respecto al riesgo es incuestionable.
- ✓ Las guías internacionales de TC inciden en la importancia de iniciar el tratamiento con dosis bajas de estatinas y preferentemente hidrofílicas con objeto de reducir las interacciones farmacológicas y el riesgo de toxicidad. Sin embargo se desconoce cuál es el LDL objetivo en el paciente TC y no se ha establecido un protocolo de seguimiento para reducir el riesgo de toxicidad en este subgrupo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Múltiples estudios han documentado el beneficio del uso precoz de estatinas en pacientes TC, independientemente de su perfil lipídico, por reducir significativamente el riesgo de rechazo agudo celular, rechazo crónico y mortalidad.^(191,193,194,196,202,235,236) Sin embargo, esta terapia hipolipemiente no está exenta de riesgos. Entre ellos, cabe destacar la toxicidad muscular o miotoxicidad secundaria a estatinas, por ser el efecto secundario más frecuente y que más interrupciones del tratamiento condiciona.

Los pacientes TC constituyen un subgrupo con un riesgo potencial de toxicidad por estatinas superior a la población general. Varios factores no genéticos se han asociado a este incremento de riesgo:

- a) Tratamiento hipolipemiente intensivo: Los beneficios demostrados por las estatinas a distintos niveles en este subgrupo de pacientes ha condicionado que el tratamiento hipolipemiente se haya intensificado en la última década.

- b) Polimedicación: Múltiples fármacos de uso frecuente en pacientes TC como la ciclosporina A, los antifúngicos o los antagonistas del calcio, entre otros, han sido asociados a un riesgo incrementado de toxicidad por estatinas.

c) Comorbilidad: La coexistencia con otras afecciones (hipotiroidismo, disfunción renal o hepática, infecciones intercurrentes, diabetes mellitus, patología que requiera cirugía mayor) o la edad avanzada favorece el desarrollo de efectos adversos secundarios al uso de estatinas. Con la mejora en la supervivencia de los pacientes TC y el cambio de perfil del paciente receptor, la comorbilidad asociada del paciente TC es cada vez mayor y, por tanto, el riesgo potencial de toxicidad por estatinas, podría haber aumentado.

Sin embargo, la incidencia de toxicidad atribuida al uso de estatinas en pacientes TC descrita en estudios randomizados continúa siendo baja y, en muchas ocasiones, comparable a la descrita en la población general. La exclusión de pacientes con comorbilidad importante e intolerancia previa a estatinas y la monitorización clínica/analítica más estrecha a la realizada en la práctica clínica habitual podrían explicar estos hallazgos.

Los datos publicados en la literatura sobre la toxicidad muscular por estatinas en pacientes TC en la práctica clínica habitual, aunque son más limitados, sugieren que es más frecuente que el descrito en ECA y es la causa principal de discontinuación del tratamiento hipolipemiante.

En este sentido, este proyecto nos proponemos evaluar el riesgo de miotoxicidad por estatinas en la práctica clínica habitual y los factores de riesgo asociados a la misma.

Por otro lado, es conocido que factores genéticos pueden determinar un mayor riesgo de toxicidad por estatinas. Así, en la población general se ha establecido una fuerte asociación de la miopatía por estatinas con el polimorfismo (SNP) rs4149056, localizado dentro del gen SLCO1B1. Además, algunos estudios han mostrado la relación entre el SNP rs4149056 y la farmacocinética de las estatinas. Tal y como se ha expuesto, se ha establecido una asociación entre la presencia del alelo G en rs2306283 y una menor concentración plasmática de estatinas, lo cual es consistente con el menor riesgo de miopatía observado en estos individuos. Sin embargo, el riesgo de toxicidad asociada a la presencia de estas variantes no ha sido evaluado en la población de TC.

La importancia de este hecho viene dada porque confirmar esta asociación en pacientes TC podría ayudar a establecer un tratamiento hipolipemiante “a la carta” y reducir así el riesgo de toxicidad muscular asociada a estatinas. En este proyecto evaluamos si la presencia de diversos polimorfismos en el gen SLCO1B1 en los pacientes TC se asocia a un incremento en el riesgo de miotoxicidad relacionada con el uso de estatinas.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

OBJETIVO PRIMARIO:

- Evaluar en la población de pacientes con TC el riesgo de miotoxicidad por estatinas en la práctica clínica habitual.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Determinar los factores no genéticos asociados a un incremento de riesgo de miotoxicidad por estatinas en pacientes con TC.
- Estimar en la población de pacientes con TC la frecuencia de determinadas variantes del gen SLCO1B1 que se han relacionado con toxicidad muscular a las estatinas en la población general y el riesgo de dicha toxicidad asociado a la presencia de estas variantes.

POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MÉTODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO

- **Población de estudio y periodo de seguimiento:**

Estudio anidado en una cohorte histórica de 620 pacientes TC en el Hospital Universitario A Coruña (CHUAC) entre Abril de 1991 y Enero de 2011 con un seguimiento medio de $7,9 \pm 5,2$ años.

Se excluyeron aquellos pacientes con edad inferior a 18 años en el momento del TC, supervivencia inferior a 30 días post-TC o afectados por enfermedades neuromusculares o metabólicas que pudiesen conllevar una elevación de CPK no relacionada con el uso de estatinas.

En todos los pacientes incluidos en el estudio se completó el seguimiento hasta el cierre del estudio (Enero 2012) o fecha de fallecimiento. Se estableció este periodo de seguimiento para garantizar no sólo la recogida de episodios de toxicidad muscular asociada a estatinas desarrollada precozmente, sino también aquella derivada de su uso a largo plazo.

- **Protocolo de tratamiento con estatinas:**

Respecto al protocolo de uso de estatinas empleado en esta cohorte de pacientes cabe destacar que ha presentado modificaciones a lo largo del tiempo en base a las nuevas evidencias publicadas en la literatura, recomendaciones de expertos y a datos observacionales obtenidos del análisis de la misma.

Si bien, en todo momento se ha promovido el uso precoz de estatinas en el post-TC inmediato, la elección de tipo de estatina desde la apertura del programa de TC ha sufrido variaciones a lo largo del tiempo y varios factores han contribuido a ello. (Figura 27)

Así, el empleo de simvastatina a bajas dosis como terapia inicial fue sustituido por pravastatina en el año 1995 tras la publicación de Kobashigawa⁽¹⁹¹⁾ en la que, como se ha descrito previamente, se reportaba el beneficio de los pacientes TC tratados precozmente con la misma.

Dos análisis de seguridad llevados a cabo en la Unidad de TC del CHUAC (Anexo 2)^(241,242) refuerzan este cambio de estrategia:

- Análisis observacional periodo abril 1991 - diciembre 1998: Estudio retrospectivo de 110 pacientes TC consecutivos de la cohorte tratados con estatinas en el post-TC (40% simvastatina, 60% pravastatina). Con

una media de 16,5 meses tras el inicio del inhibidor de la HMG-CoA reductasa se observaron 4 casos de rabdomiolisis (3,6%). Todos ellos correspondieron al grupo de pacientes tratados con simvastatina a dosis de 20 mg/día y tratamiento concomitante con ciclosporina A.⁽²⁴¹⁾

- Análisis observacional periodo abril 1991 – diciembre 2003: Estudio retrospectivo de 336 pacientes TC consecutivos tratados con estatinas en el post-TC (80,1% pravastatina, 19,3% simvastatina y 0,6% atorvastatina). Se observaron 41 casos de toxicidad asociada al uso de estatinas (12,2%): 3,9% hepatotoxicidad, 5,4% elevación asintomática de CPK, 1,5% rabdomiolisis y 0,9% mialgias. Respecto a los pacientes que desarrollaron rabdomiolisis (n =5), 4 recibían tratamiento con simvastatina en el momento del evento y 1 atorvastatina. El 73% de los pacientes que desarrollaron eventos adversos relacionados con el uso de estatinas se encontraba a tratamiento con un régimen inmunosupresor que incluía Ciclosporina A en el momento del evento.⁽²⁴²⁾

En caso de fracaso de la terapia inicial (control lipídico subóptimo o desarrollo de toxicidad relacionada) desde el año 1998 se opta por el cambio de pravastatina a atorvastatina. El uso de fluvastatina, rosuvastatina o la asociación de ezetimibe se consideran como alternativas en caso de intolerancia a la misma o control subóptimo del perfil lipídico.

Por otro lado, es importante destacar que un factor que ha determinado la elección de unos u otros fármacos hipolipemiantes en diversos periodos ha sido el año de comercialización en España de cada una de las moléculas. Se cita a continuación la fecha de autorización de cada uno de los principios activos por la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios adscrita al Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad:

- Simvastatina: Fecha de autorización 01/11/1990
- Pravastatina: Fecha de autorización 01/10/1991
- Lovastatina: Fecha de autorización 01/06/1994
- Fluvastatina sódica: Fecha de autorización 01/02/1996
- Atorvastatina: Fecha de autorización 01/10/1997
- Ezetimiba: Fecha de autorización 28/04/2003
- Rosuvastatina: Fecha de autorización 11/11/2008
- Pitavastatina: Fecha de autorización 22/11/2010

Por último, debe resaltarse que el cambio de terapia hipolipemiente, la reducción de dosis de estatina o suspensión indefinida ante la sospecha de miotoxicidad relacionada con el uso de estatinas es una decisión individualizada para la que se tienen en cuenta múltiples factores:

- Severidad de toxicidad
- Niveles lipídicos
- Presencia/ausencia de EVI
- Medicación concomitante
- Comorbilidad asociada

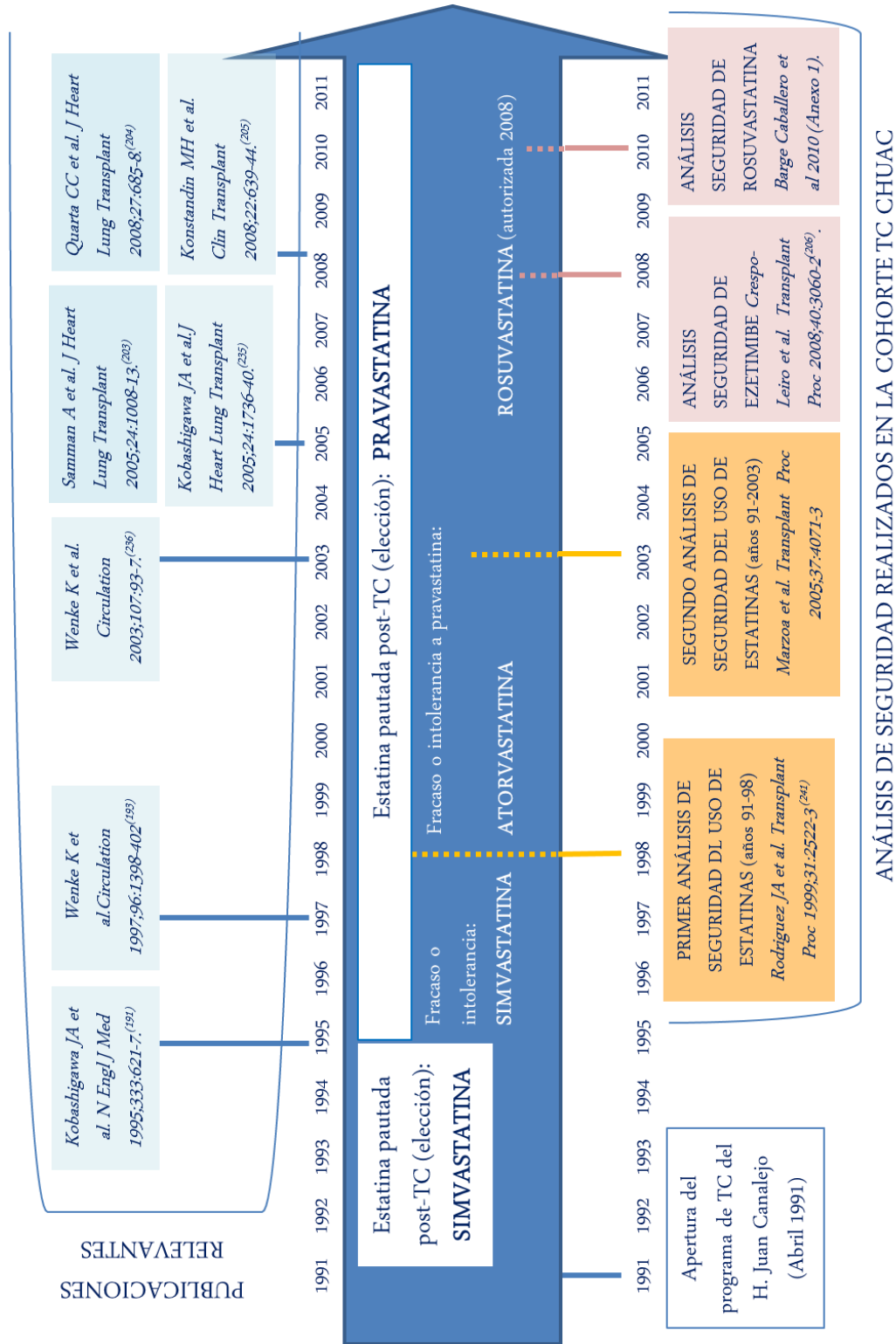


Figura 27. Protocolo de tratamiento con estatinas en el pos-TC a lo largo del tiempo en la Unidad de Trasplanta Cardiaco del CHUAC

- **Definiciones del estudio:**

1. Miotoxicidad por estatinas:

Se emplearon para definir los diversos grados de toxicidad muscular asociada a estatinas los siguientes términos recomendados por la CANADIAN WORKING GROUP:⁽¹¹¹⁾

- Mialgias: Dolor muscular sin elevación de CPK
- Elevación de CPK leve: Elevación ≤ 10 veces LMN con ó sin miositis
- Rabdomiolisis: Síntomas musculares, CPK > 10 veces el LMN ó > 10.000 U/L, disfunción renal, mioglobinuria ó necesidad de hidratación.

2. Toxicidad muscular atribuible al uso de estatinas:

Se consideró toxicidad muscular atribuible al uso de estatinas cuando se cumplían las tres premisas descritas a continuación:

- 1) Efecto adverso (mialgias o elevación de CPK) que el clínico relacionó con el uso de estatinas y condicionó un cambio terapéutico (suspensión temporal o indefinida de estatina, reducción de dosis o cambio a otra estatina).
- 2) El cambio terapéutico confirmó la resolución de la toxicidad muscular (evento adverso clínico y/o analítico).
- 3) Ausencia de potenciales variables de confusión; es decir, todas aquellas causas potenciales de elevación de CPK o síntomas musculares

no atribuibles a toxicidad por estatinas (infecciones intercurrentes, traumatismo previo, cirugía mayor, etc.).

Se estableció un seguimiento estrecho en todos aquellos pacientes con síntomas, signos o datos analíticos sugestivos de afectación muscular de forma coincidente con alguna de estas situaciones especiales que pudiese justificar una elevación de CPK o síntomas musculares no relacionada con el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa. En aquellos casos en los que no se resolvieron los datos de toxicidad muscular una vez resuelta la afección intercurrente se reconsideró la posibilidad de miotoxicidad atribuible al uso de estatinas.

- **Evaluación de miotoxicidad por estatinas y recogida de datos:**

En nuestro centro, para el seguimiento del paciente TC están protocolizadas revisiones clínicas y analíticas ambulatorias tras el alta hospitalaria:

- Semanal o quincenal en el primer trimestre
- Al menos mensualmente en el segundo trimestre
- Trimestralmente o cuatrimestralmente trascurrido el primer semestre post-TC

En dichas revisiones está establecida la realización de una extracción sanguínea para evaluar parámetros hematológicos y bioquímicos entre los que se incluye la determinación de CPK.

En todas ellas, además de una exploración física exhaustiva se interroga al paciente acerca de síntomas musculares que pudiesen estar en relación con toxicidad muscular por estatinas.

En caso de sospecha de miotoxicidad por estatinas está establecida la realización de una determinación de CPK y perfil hepático. Asimismo en caso de cambio de dosis o cambio de estatina se establecen controles de CPK seriados a los 15 días, 1 mes y 3 meses desde que se realiza el cambio.

La presencia de miotoxicidad por estatinas fue evaluada tanto prospectivamente (hasta la fecha de cierre del estudio, enero 2012, o fallecimiento del paciente) como retrospectivamente (revisión de historia clínica y analítica acerca de la presencia de toxicidad por estatinas, tipo de toxicidad, severidad y manejo).

La revisión de historias clínicas se llevó a cabo mediante la evaluación de historia clínica electrónica (IANUS, SIMON y GESTION DOCUMENTAL), y resumen de eventos importantes del paciente en formato AZ y fow-sheet; ambas herramientas propias del programa de TC del CHUAC. (Anexo 1)

- **Estudio genético (polimorfismos del gen SLCO1B1):**

En 280 pacientes TC incluidos en el estudio se evaluó la presencia de determinados polimorfismos el gen SLCO1B1.

Con objeto de que la muestra fuese representativa de la cohorte en estudio, la selección fue aleatoria. Se planteó la participación en este estudio a todos los pacientes evaluados de forma consecutiva en la Consulta ambulatoria de TC en el primer semestre del año 2009.

Para llevar a cabo el análisis genético se obtuvo una muestra de 10 mL de sangre total, anticoagulada con EDTA coincidiendo con la realización de analítica para seguimiento clínico y se almacenó en el Laboratorio de Genómica a -80º antes de la extracción del ADN.

El ADN genómico se extrajo con el *kit* de extracción y purificación NUCLEON (Amersham Biosciences) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se cuantificó y se valoró la pureza del ADN obtenido utilizando un espectrofotómetro ND-1000 Spectrophotometer (NanoDrop, EE.UU). Para comprobar su integridad se hizo electroforesis en gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio y se visualizó con luz ultravioleta (sistema GelDoc 2000 y software Quantity One/BioRad, EE.UU.). Se prepararon diluciones a 10 ng/μL del ADN genómico para la realización de los ensayos.

El genotipado se llevó a cabo por discriminación alélica con ensayos *Taqman 5'-nuclease assays* validados por Applied Biosystems. Se siguieron las instrucciones del fabricante para la preparación de las PCRs. (Tabla 31)

La reacción se llevó a cabo con un termociclador de PCR cuantitativa a tiempo real (Real-Time PCR System) StepOne™ PLUS.

Se procedió a la secuenciación del exon 6 del gen SLCO1B1 donde se encuentra el SNP rs4149056 (Val174Ala) y el SNP rs2306283 en las muestras de estudio.

Las sondas taqman empleadas fueron:

Assay ID	Mapped ID	Availability	Assay Type	Gene Symbol	Caucasian	African American	Chinese	Japanese
C_30633906_10	rs4149056	Inventioered	DME	SLCO1B1	0,13 (C)	0,02 (C)	0,12 (C)	0,19 (C)
C_1901697_20	rs2306283	Inventoried	DME	SLCO1B1	0,3 (G)	0,27 (A)	0,27 (A)	0,23 (A)

Las regiones que se amplifican en el ensayo fueron:

- *C_30633906_10:

TCTGGGTCATACATGTGGATATATG[C/T]GTTTCATGGGTAATATGCTTCG

TGGA

- * C__1901697_20:

CAGGTATTCTAAAGAACTAATAATATC[A/G]ATTCATCAGAAAATTCAA

CATCGAC

Las reacciones se ajustaron para un volumen final utilizado 5µL, siendo la cantidad de ADN por reacción 10ng.

Instrucciones “Taqman® Drug Metabolism Genotyping Assays”

Taqman® Drug Metabolism Genotyping Assays consist of a 20X mix of unlabeled PCR primers and Taqman® MGB probes (FAM™ and VIC® dye-labeled). These assays are designed for the allelic discrimination of specific Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) and insertion/deletions (indels).

Each assay enables scoring of both alleles of a biallelic polymorphism in a single well. All assays are optimized to work with Taqman® Universal PCR Master Mix No AmpErase® UNG (P/N 4324018) and with genomic DNA. These products utilize the modified thermal cycling parameters described below.

THERMAL CYCLER CONDITIONS: TIMES AND TEMPERATURES

INITIAL STEPS	DENATURES	ANNEAL/EXTEND
HOLD 10 min 95°C	15 sec 92 °C	90 sec 60 °C
50 CYCLES		
** If using Taqman® Universal Master Mix (P/N 4304437), add a 2 min @ 50°C HOLD step prior to the initial 10 min @ 95°C HOLD step.		

PROCEDURE: To prepare the reaction components for one reaction refer to the table below. The ABI PRISM® 7900HT Sequence Detection System uses 5µL in a 384 well plate. The Applied Biosystems 7300 and 7500 Real-Time PCR System and ABI PRISM® 7000 Sequence Detection System use 25 µL reactions in a 96 well plate.

REACTION COMPONENTS	VOLUME/WELL (5µL volume reaction*)	VOLUME/WELL (25µL volume reaction*)	FINAL CONCENTRATION
Taqman® Universal PCR Master Mix-ordered separately	2,5	12,5	1X
20X, Taqman® Drug Metabolism Genotyping Assay Mix	0,25	1,25	1X
Genomic DNA ** diluted in dH2O	2,25	11,25	
Total	5	25	
* If different reaction volumes are used, amounts should be adjusted accordingly			
** 3 – 20 ng of genomic DNA per well. All wells on a plate should have equivalent amounts of genomic DNA			

STORAGE: Store between -15°C and -20°C, minimize freeze thaw cycles

Tabla 31. Instrucciones para la preparación de la las PCRs

- **Análisis estadístico:**

Las variables categóricas, expresadas en valor absoluto y porcentaje, se analizaron mediante el test de Chi Cuadrado o el Test Exacto de Fisher. Las variables continuas se expresaron mediante la media y desviación estándar o con la mediana y rango intercuartílico en función de la distribución de las variables, utilizándose el test de la T de Student's o el Test de Mann-Whitney según necesidad para realizar contrastes de hipótesis.

Para la comparación de subgrupos de pacientes, se utilizaron para las variables cuantitativas pruebas paramétricas el análisis de la varianza de un factor o ANOVA.

Para determinar posibles asociaciones de las variables con la aparición de toxicidad muscular se llevó a cabo un análisis de regresión logística expresándose los resultados como odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). En dicho modelo se introdujeron todos los factores asociados en el modelo univariable y las variables clínicamente relevantes. El umbral de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

El análisis estadístico estadístico se llevó a cabo utilizando el programa SPSS (SPSS 19.0 inc. Chicago, Illinois).

- **Aspectos éticos del estudio:**

Todos los pacientes fueron informados de forma individualizada del estudio, solicitándoles el consentimiento escrito para su inclusión. Se les informó sobre la entrada en un estudio genético, se garantizó la confidencialidad de los datos personales y el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

- **Plan de trabajo:**

Para la realización de este estudio se llevó a cabo el siguiente plan de trabajo:

- La recogida de muestras de sangre para el estudio genómico se realizó, coincidiendo con extracciones analíticas asistenciales (pacientes TC evaluados ambulatoriamente de forma consecutiva y previo consentimiento). Las muestras se enviaron al Laboratorio de Genómica donde se procesaron y congelaron de forma adecuada hasta el momento de ser utilizadas.
- El estudio genético fue llevado a cabo en el Laboratorio del Grupo de Investigación Cardiovascular del Instituto Universitario de Ciencias de la Salud de A Coruña –integrado en el INIBIC del CHUAC-

- El seguimiento clínico y analítico de los pacientes se efectuó se realizó de acuerdo al protocolo habitual de seguimiento post TC del CHUAC.

RESULTADOS

Características basales de la población en estudio:

Entre Abril de 1991 y Enero de 2011 se realizaron en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC) 620 trasplantes cardiacos ortotópicos. De ellos, se excluyeron del estudio 3 pacientes afectos de enfermedades neuromusculares (elevación de CPK/mialgias no relacionadas con el uso de estatinas), 76 pacientes cuya supervivencia post-TC había sido inferior a 30 días y 26 pacientes con edad inferior a 18 años en el momento del TC (Figura 28).



Figura 28. Cohorte de estudio y tiempo de seguimiento. Criterios de inclusión y exclusión

De los 515 pacientes finalmente incluidos en el estudio se comprobó que todos ellos habían sido tratados con estatinas en algún momento del post-TC y se llevó a cabo un seguimiento medio de $7,91 \pm 5,2$ años.

Tal y como se muestra en la Tabla 32, los pacientes incluidos en el estudio presentaban una edad media en torno a los 55 años en el momento del TC y eran predominantemente varones (83,1%). Las etiologías más frecuentes de la cardiopatía que motivaron el TC fueron la MCD idiopática y la isquémica (> 80% de los casos). En el momento del TC el 15,5% de los pacientes tenían el diagnóstico de dislipemia, el 13% eran diabéticos, el 28,5% hipertensos y el IMC medio era $25,9 \pm 4,3$ kg/m².

Respecto a la fecha del TC se establecieron tres subgrupos atendiendo a los dos análisis de seguridad del tratamiento con estatinas llevados a cabo en la cohorte de estudio comentados previamente: 224 TC se habían realizado antes del año 1999 (43,5%), 147 pacientes entre los años 1999 y 2003 (28,5%) y, los 144 trasplantes cardiacos restantes (28%) se habían realizado con fecha posterior a Enero-2004. (Tabla 33)

En relación con la terapia inmunosupresora inicial, la CsA se encontraba en el régimen inicial en más del 80% de los casos.

CARACTERÍSTICAS BASALES (n = 515)	
Sexo	428 varones (83,1%); 87 mujeres (16,9%)
Edad media (años)	54,9 ± 10,9 años (rango 18 – 72 años)
Edad ≥ 65 años	91 pacientes (17,7%)
Cardiopatía pre – TC (n; %)	Miocardiopatía dilatada isquémica (n = 217; 42,1%) Miocardiopatía dilatada idiopática (n = 212; 41,2%) Cardiopatía valvular (n = 44; 8,5%) Miocardiopatía hipertrófica (n = 8; 1,6%) Cardiopatía congénita (n = 5; 1%) Miocardiopatía restrictiva (n = 4; 0,8%) Miocarditis (n = 4; 0,8%) Re-TC por EVI (n = 4; 0,8%) Cardiopatía tóxica (n = 3; 0,6%) Otras (n = 14; 2,7%)
Dislipemia pre – TC (n ; %)	80 pacientes (15,5%)
DM pre – TC (n ; %)	67 pacientes (13%)
HTA pre – TC (n ; %)	147 pacientes (12,7%)
IMC pre – TC (Kg/m2)	25,9 ± 4,3 kg/m2

Tabla 32. Características basales de la cohorte de estudio: variables demográficas y factores de riesgo cardiovascular

CARACTERÍSTICAS BASALES (n = 515)	
Año del TC (%)	
a) TC antes del año 2000	259 pacientes (50,3%)
b) Año 2000 – 2005	160 pacientes (31,1%)
c) TC después del año 2005	96 pacientes (18,6%)
Inmunosupresión basal (n ; %)	
a) CsA + Aza + Prednisona	223 pacientes (43,3%)
b) CsA + MMF + Prednisona	221 pacientes (42,9%)
c) FK + MMF + Prednisona	54 pacientes (10,5%)
d) FK + Aza + Prednisona	6 pacientes (1,2%)
e) Otros regímenes	11 pacientes (2,1%)
Régimen inmunosupresor basal con Ciclosporina A	444 pacientes (86,2%)

Tabla 33. Características basales de la cohorte de estudio: Régimen inmunosupresor y periodo del TC

Perfil lipídico y tratamiento con estatinas:

En la Tabla 34 se muestra la media y mediana del nivel de colesterol total, LDL, HDL y TGs al mes del TC, 1 año, 5 años y 10 años post-TC.

TIEMPO POST-TC	PERFIL LIPÍDICO	MEDIA (RANGO); MEDIANA
1 MES (n = 515)	Colesterol Total (mg/dl)	182,3 ± 42,7 (65 – 369); 177
	HDL – C (mg/dl)	63,2 ± 18,5 (19 – 110); 60
	LDL – C (mg/dl)	102,1 ± 41,78 (23 – 259); 96,1
	TG (mg/dl)	133,4 ± 57,1 (43 – 395); 123
1 AÑO (n = 474)	Colesterol Total (mg/dl)	199,6 ± 43,7 (97 – 431); 197
	HDL – C (mg/dl)	59,2 ± 15,6 (23 – 125); 57
	LDL – C (mg/dl)	103,9 ± 35,9 (34 – 307); 99,9
	TG (mg/dl)	147,4 ± 69,5 (40 – 578); 130,5
5 AÑOS (n = 331)	Colesterol Total (mg/dl)	187,4 ± 37,9 (81 – 355); 184
	HDL – C (mg/dl)	54,0 ± 15,1 (10 – 104); 53
	LDL – C (mg/dl)	101,5 ± 31,7 (21 – 283); 99
	TG (mg/dl)	141,1 ± 72,1 (37 – 464); 123
10 AÑOS (n = 191)	Colesterol Total (mg/dl)	179,9 ± 38,5 (99 – 296); 178
	HDL – C (mg/dl)	56,1 ± 15,9 (15 – 104); 55
	LDL – C (mg/dl)	99,5 ± 32,4 (16 – 218); 99,5
	TG (mg/dl)	132,5 ± 66,5 (44 – 550); 120

Tabla 34. Perfil lipídico de los pacientes TC atendiendo al tiempo post-TC (1-mes, 1, 5 y 10-años post-TC)

Asimismo se desglosan los perfiles lipídicos medios atendiendo al periodo en el que se llevó a cabo el TC (Tabla 35). Como se puede observar, en pacientes TC después del año 2004 el control lipídico al año del TC era significativamente mejor que en los pacientes de estadios previos.

Tiempo post - TC	Perfil lipídico	TC antes del año 1999	TC entre 1999 – 2003	TC después del año 2004
1 MES	Nº de pacientes	n = 224	n = 147	n = 144
	Colesterol Total medio (mg/dl)	186,5 ± 43,0	180,9 ± 36,7	178,6 ± 47,6
	HDL-C medio (mg/dl)	56,7 ± 11,7	64,6 ± 21,1	62,8 ± 17,8
	LDL-C medio (mg/dl)	124,0 ± 59,9	94,2 ± 28,3	97,47 ± 36,4
	TG medio (mg/dl)	138,2 ± 60,7	125,5 ± 49,3	136,7 ± 58,6
1 AÑO	Nº de pacientes	n = 177	n = 136	n = 134
	Colesterol Total medio (mg/dl)	213,4 ± 47,2	197,0 ± 39,6	184,5 ± 37,2
	HDL-C medio (mg/dl)	65,9 ± 15,6	60,9 ± 14,3	56,6 ± 16,2
	LDL-C medio (mg/dl)	158,8 ± 79,8	106,4 ± 32,5	98,6 ± 30,3
	TG medio (mg/dl)	143,6 ± 70,6	147,8 ± 59,8	151,6 ± 77,2
5 AÑOS	Nº de pacientes	n = 171	n = 110	n = 55
	Colesterol Total medio (mg/dl)	194,1 ± 41,7	180,4 ± 30,4	182,6 ± 37,8
	HDL-C medio (mg/dl)	54,6 ± 16,0	53,7 ± 13,1	53,09 ± 17,5
	LDL-C medio (mg/dl)	106,8 ± 34,3	102,1 ± 27,0	94,4 ± 32,6
	TG medio (mg/dl)	138,3 ± 71,5	132,0 ± 61,0	168,3 ± 88,5
10 AÑOS	Nº de pacientes	n = 125	n = 63	
	Colesterol Total medio (mg/dl)	200,6 ± 40,3	175,3 ± 30,5	
	HDL-C medio (mg/dl)	57,5 ± 15,8	53,6 ± 15,9	
	LDL-C medio (mg/dl)	100,6 ± 36,5	97,3 ± 22,7	
	TG medio (mg/dl)	133,0 ± 73,0	131,6 ± 51,5	

Tabla 35. Perfil lipídico medio según la etapa de realización del TC

En las figuras 29 y 30 se muestra cómo los niveles de colesterol total y LDL-c durante el seguimiento del TC difieren según la época en la que se realizó el mismo. Transcurrido un año desde el momento de la realización del TC tanto los niveles de CT como los de LDL eran significativamente más elevados en aquellos pacientes TC antes del año 1999 respecto a los TC en años posteriores.

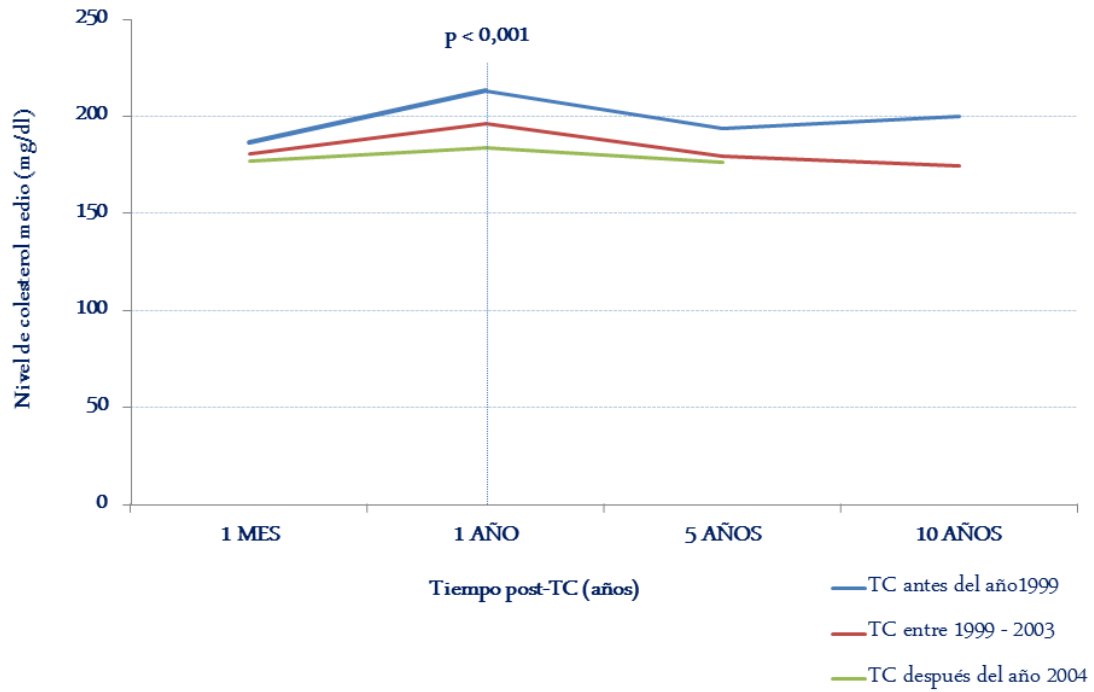


Figura 29. Nivel de colesterol total medio según la etapa de realización del TC

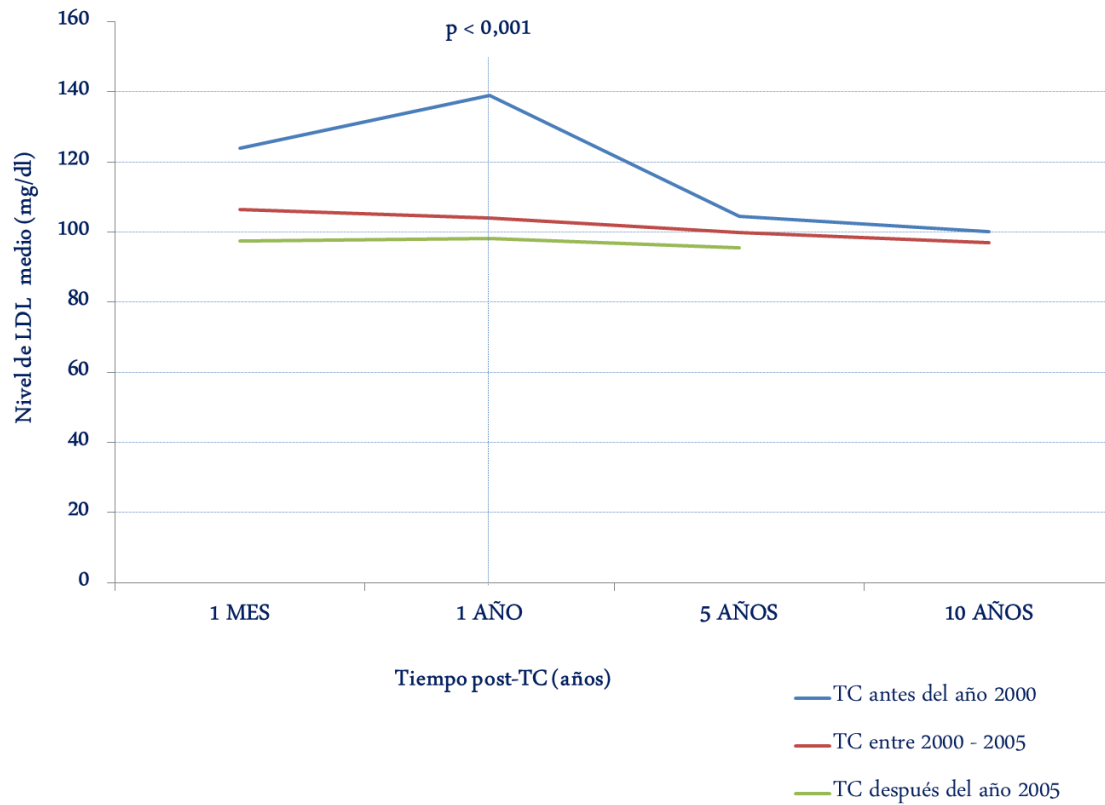


Figura 30. Nivel de LDL medio según la etapa de realización del TC

El momento de instauración del tratamiento hipolipemiante y el tipo de estatina empleada en el en el post-TC son dos factores clave para interpretar esta observación:

- Tal y como se puede observar en la Figura 31, transcurrido el primer mes del TC en el 71,5% de la cohorte se había prescrito tratamiento con estatinas. En este momento, casi en la totalidad de los casos el fármaco prescrito era la pravastatina.
- Al cabo de un año del TC el porcentaje de pacientes que no habían recibido tratamiento con estatinas era ya inferior al 15%. Aunque el mayor porcentaje de los pacientes (58,4%) recibía en este momento pravastatina, en un porcentaje significativo de pacientes la pravastatina ya había sido sustituida por otra estatina (17,3% atorvastatina, 7,4% simvastatina, 1,5% rosuvastatina y 1,5% fluvastatina).
- Transcurridos 5 años desde la realización del TC menos del 10% de los pacientes no recibían, en ese momento, tratamiento con estatinas. La estatina más frecuentemente empleada en ese momento era la atorvastatina (43,2%) mientras el 35,3% de la cohorte continuaba a tratamiento con pravastatina. Simvastatina, rosuvastatina y fluvastatina fueron a los 5 años del TC empleadas como tratamiento hipolipemiante en el 8,8%, 2,4% y 0,9% de los casos.

- A los 10 años del TC el 92,1% de los pacientes recibían tratamiento con estatinas. En este momento, y continuando con la tendencia observada previamente, el número de pacientes a tratamiento con atorvastatina había ascendido al 53,9% mientras que ya sólo un 25% de los casos recibía tratamiento con pravastatina.

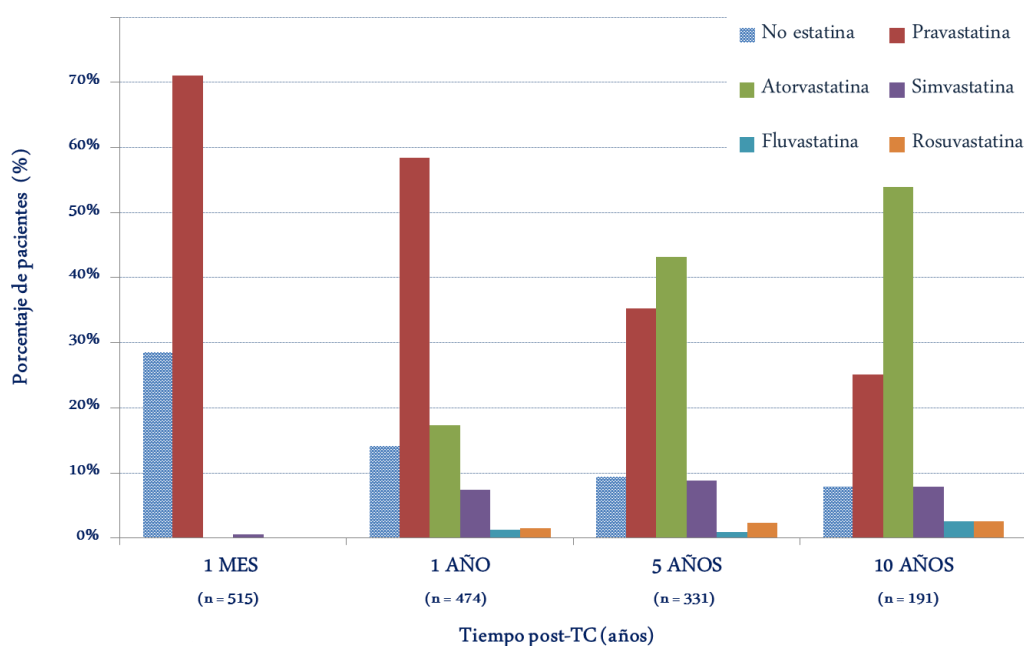


Figura 31. Distribución de pacientes TC por periodos post-TC en función del tratamiento con estatinas y tipo

Analizando el momento de inicio del tratamiento con estatinas en los pacientes pos-TC y el tipo de estatina empleada, se puede observar que en etapas más recientes el tratamiento hipolipemiante con estatinas se instauró más precozmente y, en caso de un control lipídico subóptimo, se optó antes por el cambio a otra estatina con mayor poder hipolipemiante. (Figura 32).

Así, en el subgrupo de pacientes TC después del año 1999, en torno al 90% de los TC recibían tratamiento con estatinas al mes del TC y el cambio de

pravastatina (estatina pautaada en el post-TC inmediato en todos los casos de este subgrupo) a otra estatina con objeto de mejorar el perfil lipídico fue más frecuente y precoz que en periodos previos.

Se debe, además, destacar que mientras la atorvastatina fue la estatina que sustituyó a pravastatina con mayor frecuencia a los 5 y 10 años post-TC en el subgrupo de pacientes TC entre los años 1999 y 2004, en los pacientes TC después del año 2004 el porcentaje de pacientes tratados a los 5 años con rosuvastatina resultó cercano al 15%.

Existe una gran dificultad existe para alcanzar niveles objetivos de LDL-c en esta cohorte de pacientes; reflejo de ello son las dos siguientes observaciones:

- Más de la mitad de la cohorte precisó al menos un cambio en el tipo de estatina para optimizar el control lipídico.
- En 73 pacientes fue necesaria la asociación de ezetimibe al tratamiento con estatina (14,2%) para alcanzar los niveles de LDL-c objetivo.

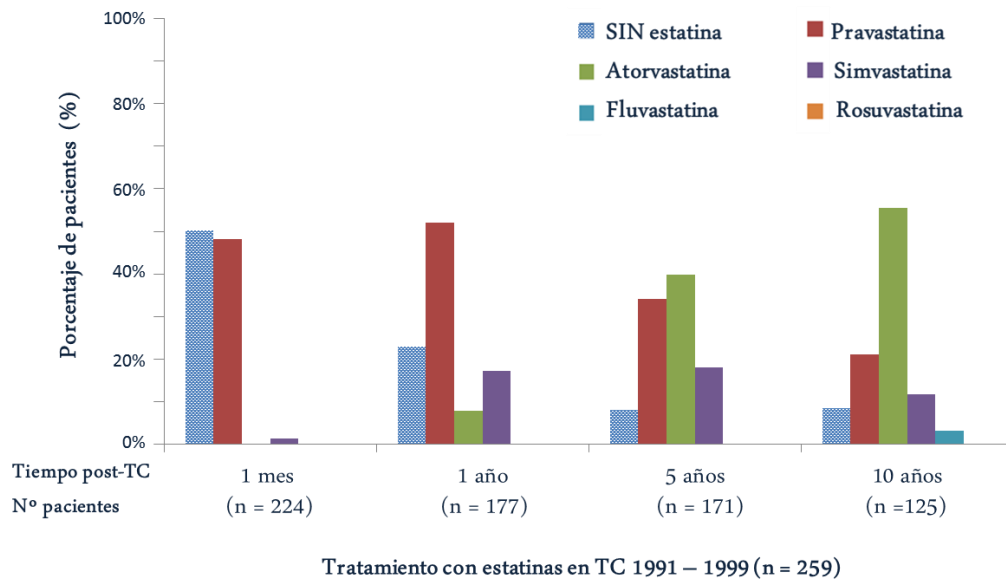


Figura 32. Distribución de pacientes TC según el tratamiento con estatinas y tipo (PERIODO 1991 – 1999)

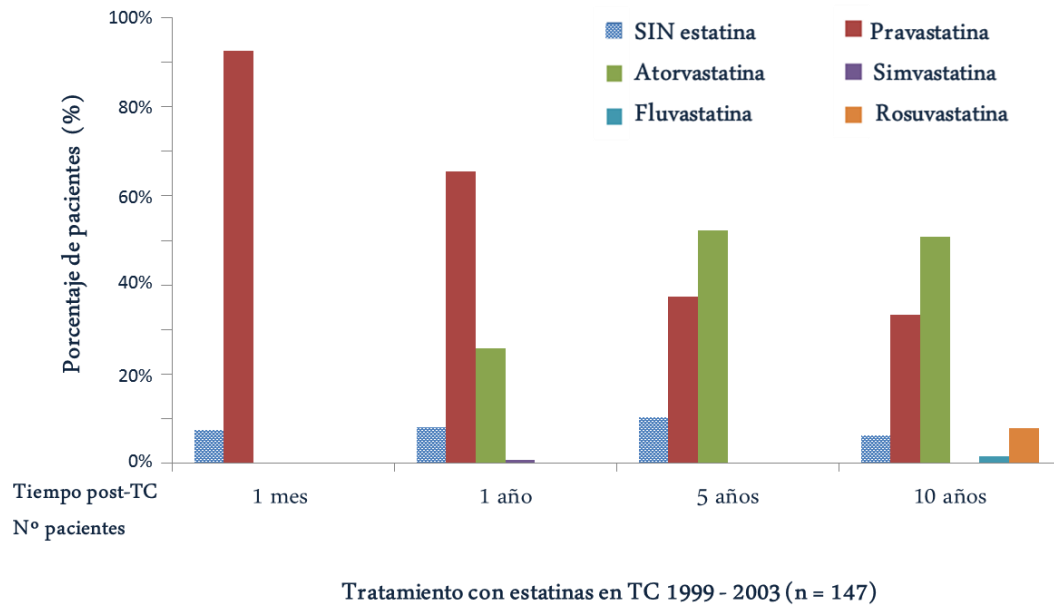


Figura 32. Distribución de pacientes TC según el tratamiento con estatinas y tipo (PERIODO 1999 - 2003)

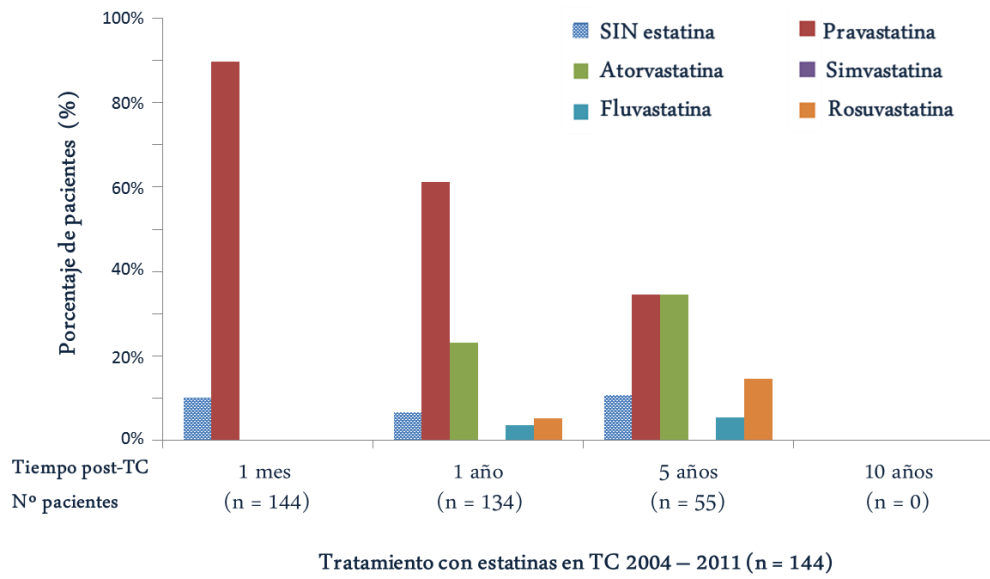


Figura 32. Distribución de pacientes TC según el tratamiento con estatinas y tipo (PERIODO 2004 - 2011)

Objetivo primario: Miotoxicidad por estatinas

Con un seguimiento medio de 7,9 años se observaron 49 episodios de miotoxicidad secundaria al uso de estatinas en 41 pacientes (7,9%). (Figura 33)

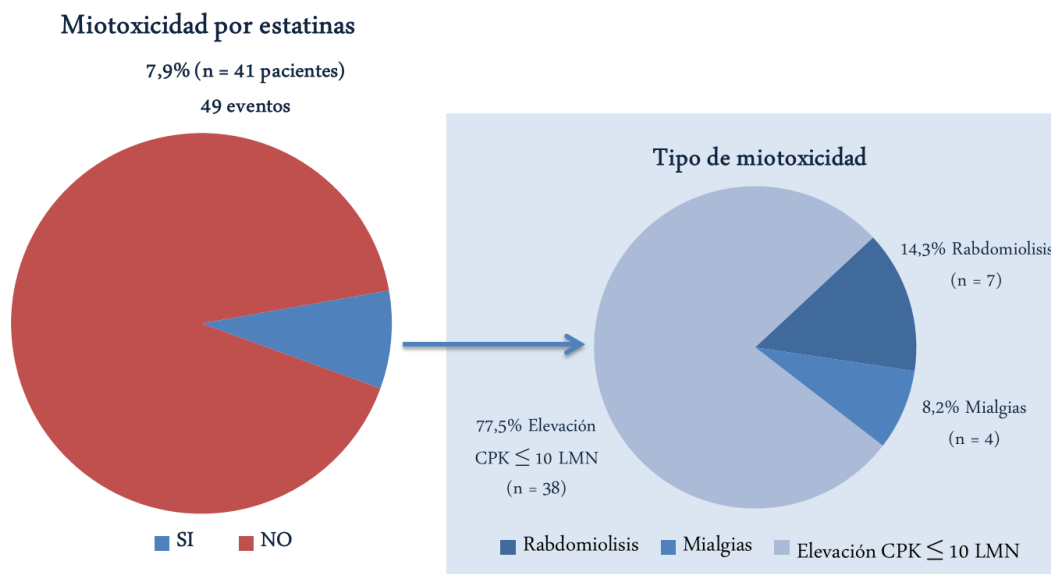


Figura 33. Toxicidad muscular secundaria al uso de estatinas y tipos

- **Rabdomiolisis:** Se observaron 7 episodios de rabdomiolisis (1,4%) relacionados con el uso de estatinas. La estatina más frecuentemente implicada fue la simvastatina (57,1%, n = 4), seguida a partes iguales por la pravastatina (14,3%, n = 1), atorvastatina (14,3%, n = 1) y rosuvastatina (14,3%, n = 1). Las dosis de estatinas a las que se documentaron los episodios de rabdomiolisis fueron de 10 mg/24 horas para la atorvastatina y rosuvastatina y de 20 mg/24 horas para la simvastatina y pravastatina. En el 42,8% de los casos el episodio de rabdomiolisis se produjo en los 6 primeros meses tras la instauración del tratamiento, en el 14,3% sucedió entre los 6 y 12 meses y en el 42,8% restante

se produjo transcurridos más de un año del inicio de la estatina. Dos de los 7 pacientes que desarrollaron este tipo de toxicidad (casos 6 y 7) habían presentado previamente toxicidad muscular relacionada con el uso de estatinas. En los dos casos se había documentado elevación de CPK ≤ 10 LMN en relación con la administración de atorvastatina 10 mg/24 horas.

Respecto al tratamiento inmunosupresor, todos los pacientes recibían tratamiento con ciclosporina A en el momento en el que se produjo este evento adverso.

Sólo un paciente presentó disfunción renal significativa mientras los 6 restantes mantuvieron una diuresis adecuada en todo momento. Ningún paciente precisó terapia renal sustitutiva y todos los casos se resolvieron con éxito tras la retirada de la estatina y una adecuada hidratación. En 6 casos pudo reiniciarse sin problemas el tratamiento con otra estatina transcurridos varios meses después del episodio y en un paciente fue necesario suspender de forma indefinida el tratamiento con estatinas tras documentar episodios repetidos de toxicidad muscular en relación con la administración de estatinas (atorvastatina y rosuvastatina).

RABDOMIOLISIS	FECHA TOXICIDAD (TIEMPO DE EXPOSICIÓN A ESTATINA)	ESTATINA (Dosis; mg/24h)	MANEJO (TIEMPO HASTA RESOLUCIÓN)	DISFUNCIÓN RENAL ASOCIADA	RÉGIMEN INMUNOSUPRESOR EN EL MOMENTO DE LA TOXICIDAD
CASO 1	17 Septiembre 1996 (> 1 año)	SIMVASTATINA 20 mg	Supresión + cambio (< 2 meses)	SI	Ciclosporina A + Micofenolato mofetil + Prednisona
CASO 2	12 Noviembre 1996 (6 meses – 1 año)	SIMVASTATINA 20 mg	Supresión + cambio (< 2 meses)	NO	Ciclosporina A + Azatioprina + Prednisona
CASO 3	17 Marzo 1997 (> 1 año)	SIMVASTATINA 20 mg	Supresión + cambio (> 2 meses)	NO	Ciclosporina A + Azatioprina + Prednisona
CASO 4	1 Marzo 1999 (< 6 meses)	ATORVASTATINA 10 mg	Supresión + cambio (< 2 meses)	NO	Ciclosporina A + Micofenolato mofetil + Prednisona
CASO 5	9 Septiembre 2004 (> 1 año)	SIMVASTATINA 20 mg	Supresión + cambio (< 2 meses)	NO	Ciclosporina A + Micofenolato mofetil + Prednisona
CASO 6	10 Julio 2007 (< 6 meses)	PRAVASTATINA 20 mg	Supresión + cambio (< 2 meses)	NO	Ciclosporina A + Everolimus + Prednisona
CASO 7	11 Febrero 2010 (< 6 meses)	ROSUVASTATINA 10 mg	Supresión indefinida (> 2 meses)	NO	Ciclosporina + Everolimus + Prednisona

Tabla 36. Descripción de los casos de rabdomiolisis relacionados con el uso de estatinas

- **Mialgias:** Cuatro pacientes (0,8%) presentaron mialgias secundarias al tratamiento con estatinas (50% pravastatina, 25% simvastatina y 25% atorvastatina) lo que motivó la suspensión temporal de las mismas. En dos casos se produjo este efecto en el primer año de tratamiento y en los dos restantes cuando habían transcurrido 12 meses desde su inicio. El cuadro de mialgias se resolvió en menos de 2 meses en dos pacientes y su duración fue más prolongada en los dos restantes. En todos ellos se restauró el tratamiento con estatinas sin observar nuevos episodios de toxicidad muscular (50% reinicio de la misma estatina a dosis más baja y 50% reinicio de otra estatina). Respecto al régimen inmunosupresor todos los pacientes recibían tratamiento con ciclosporina A en el momento en el que se documentó este tipo de toxicidad muscular atribuido al uso de estatinas.

MIALGIAS	FECHA TOXICIDAD (TIEMPO DE EXPOSICIÓN A ESTATINA)	ESTATINA (Dosis; mg/24h)	MANEJO (TIEMPO HASTA RESOLUCIÓN)	RÉGIMEN INMUNOSUPRESOR EN EL MOMENTO DE LA TOXICIDAD
CASO 1	22 Agosto 1995 (> 1 año)	SIMVASTATINA 20 mg	Supresión + cambio (> 2 meses)	Ciclosporina A + Prednisona
CASO 2	10 Agosto 2001 (< 6 meses)	PRAVASTATINA 20 mg	Supresión + cambio (> 2 meses)	Ciclosporina A + Micofenolato mofetil + Prednisona
CASO 3	22 Abril 2003 (> 1 año)	ATORVASTATINA 10 mg	Supresión + reinicio (< 2 meses)	Ciclosporina A + Azatioprina + Prednisona
CASO 4	20 Junio 2011 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Supresión + reinicio (< 2 meses)	Ciclosporina A + Micofenolato mofetil + Prednisona

Tabla 37. Descripción de los casos de mialgias relacionados con el uso de estatinas

- Elevación de CPK \leq 10 LMN**: Se observaron 38 casos (7,45%) de elevación de CPK \leq 10 LMN secundaria al uso de estatina (52,6% pravastatina, 39,5% atorvastatina, 2,6% simvastatina, 2,6% cerivastatina y 2,6% rosuvastatina). La mayor parte de los episodios se produjeron después del año del inicio del tratamiento (65,8%) y coincidiendo con el uso de CsA como tratamiento inmunosupresor (71,0%). Tras la supresión de la estatina (33 casos), reducción de dosis (3 pacientes) o mediante el caso inmediato de estatina (2 casos) todos los pacientes normalizaron los niveles de CPK. En 16 pacientes (42,1%) esta normalización se produjo en un periodo de tiempo inferior a 2 meses y en 22 (57,9%) se comprobó CPK normal tras > 2 meses desde el evento. En un alto porcentaje de pacientes se reinició posteriormente el tratamiento con estatinas sin complicaciones. Seis pacientes (15,8%), sin embargo, volvieron a presentar una elevación de CPK significativa tras el cambio a otra estatina.

Miotoxicidad por estatinas en pacientes trasplantados cardiacos

ELEVACIÓN CPK \geq 10 LMN	FECHA TOXICIDAD (TIEMPO DE EXPOSICIÓN A ESTATINA)	ESTATINA (Dosis, mg/24h)	MANEJO (TIEMPO HASTA RESOLUCIÓN)	RÉGIMEN INMUNOSUPRESOR
CASO 1	16 Febrero 1996 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión + Cambio (> 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 2	6 Marzo 1997 (> 1 año)	PRAVASTATINA 40 mg	Suspensión + Cambio (> 2 meses)	CsA + Azatioprina + Prednisona
CASO 3	15 Agosto 1998 (> 1 año)	ATORVASTATINA 20 mg	Suspensión indefinida (< 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 4	2 Junio 1998 (< 6 meses)	ATORVASTATINA 10 mg	Suspensión + Cambio (> 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 5	6 Octubre 1998 (> 1 año)	SIMVASTAINA 20 mg	Cambio inmediato (< 2 meses)	CsA + Azatioprina + Prednisona
CASO 6	2 Noviembre 1998 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Supresión + Reinicio (> 2 meses)	CsA + Prednisona
CASO 7	16 Julio 1999 (< 6 meses)	ATORVASTATINA 10 mg	Supresión + Reinicio (> 2 meses)	CsA + Azatioprina + Prednisona
CASO 8	28 Marzo 2000 (> 1 año)	ATORVASTATINA 20 mg	Descenso de dosis (< 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 9	17 Abril 2000 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión indefinida (> 2 meses)	FK + Azatioprina + Prednisona
CASO 10	23 Mayo 2000 (< 6 meses)	ATORVASTATINA 20 mg	Suspensión indefinida (< 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 11	28 Febrero 2001 (6 meses – 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión + Reinicio (> 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 12	29 Abril 2001 (> 1 año)	PRAVASTATINA 10 mg	Suspensión indefinida (> 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 13	18 Junio 2001 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión indefinida (< 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 14	27 Julio 2001 (< 6 meses)	CERIVASTATINA 10 mg	Suspensión + Cambio (> 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 15	10 Septiembre 2001 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión + Reinicio (< 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 16	22 Octubre 2001 (> 1 año)	ATORVASTATINA 20 mg	Descenso de dosis (> 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 17	1 Febrero 2002 (> 1 año)	ATORVASTATINA 10 mg	Suspensión + Cambio (> 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 18	16 Septiembre 2002 (6 m – 1 año)	PRAVASTATINA 10 mg	Suspensión + Reinicio (< 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 19	28 Febrero 2003 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión + Cambio (> 2 meses)	CsA + Azatioprina + Prednisona
CASO 20	7 Mayo 2003 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión indefinida (< 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 21	6 Junio 2003 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión indefinida (< 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 22	12 Junio 2003 (6 meses – 1 año)	ATORVASTATINA 20 mg	Suspensión indefinida (> 2 meses)	Everolimus + MMF + Prednisona
CASO 23	28 Octubre 2003 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión + Cambio (> 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 24	3 Febrero 2004 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión indefinida (< 2 meses)	Everolimus + MMF + Prednisona
CASO 25	16 Febrero 2004 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión indefinida (> 2 meses)	FK + MMF + Prednisona
CASO 26	10 Agosto 2004 (> 1 año)	ATORVASTATINA 20 mg	Suspensión + Reinicio (< 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 27	8 Marzo 2005 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión + Reinicio (> 2 meses)	FK + MMF + Prednisona
CASO 28	15 Julio 2005 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión indefinida (> 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 29	18 Marzo 2006 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión + Cambio (< 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 30	28 Marzo 2006 (> 1 año)	ATORVASTATINA 20 mg	Cambio inmediato (> 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 31	18 Diciembre 2006 (> 1 año)	ATORVASTATINA 20 mg	Suspensión + Cambio (> 2 meses)	FK + MMF + Prednisona
CASO 32	21 Diciembre 2006 (< 6 meses)	ATORVASTATINA 20 mg	Suspensión + Cambio (> 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 33	8 Mayo 2007 (< 6 meses)	ATORVASTATINA 20 mg	Suspensión + Cambio (< 2 meses)	CsA + MMF + Prednisona
CASO 34	18 Enero 2008 (> 1 año)	ATORVASTATINA 20 mg	Suspensión + Cambio (< 2 meses)	FK + MMF + Prednisona
CASO 35	21 Julio 2009 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión + Reinicio (> 2 meses)	FK + MMF + Prednisona
CASO 36	21 Diciembre 2009 (> 1 año)	ATORVASTATINA 20 mg	Suspensión + Cambio (> 2 meses)	FK + MMF + Prednisona
CASO 37	23 Febrero 2010 (> 1 año)	PRAVASTATINA 20 mg	Suspensión + Reinicio (< 2 meses)	Everolimus + MMF + Prednisona
CASO 38	15 Abril 2010 (> 1 año)	ROSUVASTATINA 20 mg	Descenso de dosis (< 2 meses)	FK + MMF + Prednisona

Tabla 38. Elevación de CPK \geq 10 LMN: descripción de los eventos

Tal y como se ha señalado previamente, el diagnóstico de toxicidad muscular atribuido al uso de estatinas se estableció cuando ya había transcurrido más de un año de exposición al fármaco en el 61,2% de los casos. En el 26,5% se produjo en el segundo semestre del tratamiento y, únicamente en el 12,2% de los casos se estableció en los primeros seis meses desde la instauración del fármaco. (Figura 34).

Respecto al manejo terapéutico ante un caso de miotoxicidad la actitud terapéutica más frecuentemente elegida fue la suspensión del fármaco y cambio de estatina en un segundo tiempo (42,8%). En un 24,4% de los casos se optó por una suspensión indefinida y un 22,4% en una suspensión temporal de la estatina y reinicio posterior del mismo tipo de estatina a dosis más bajas. Sólo en un 6,1% se optó por el cambio inmediato por otro tipo de estatinas y en el 4,1% a la reducción de dosis de estatina pautada. (Figura 34)

En cuanto a la resolución del cuadro de miotoxicidad (normalización de niveles de CPK, desaparición de síntomas musculares o resolución de rabdomiolisis) sucedió en los primeros 2 meses tras la intervención en 24 pacientes (49%) y fue más tardía (> 2 meses) en los 25 pacientes restantes (51%). (Figura 34)

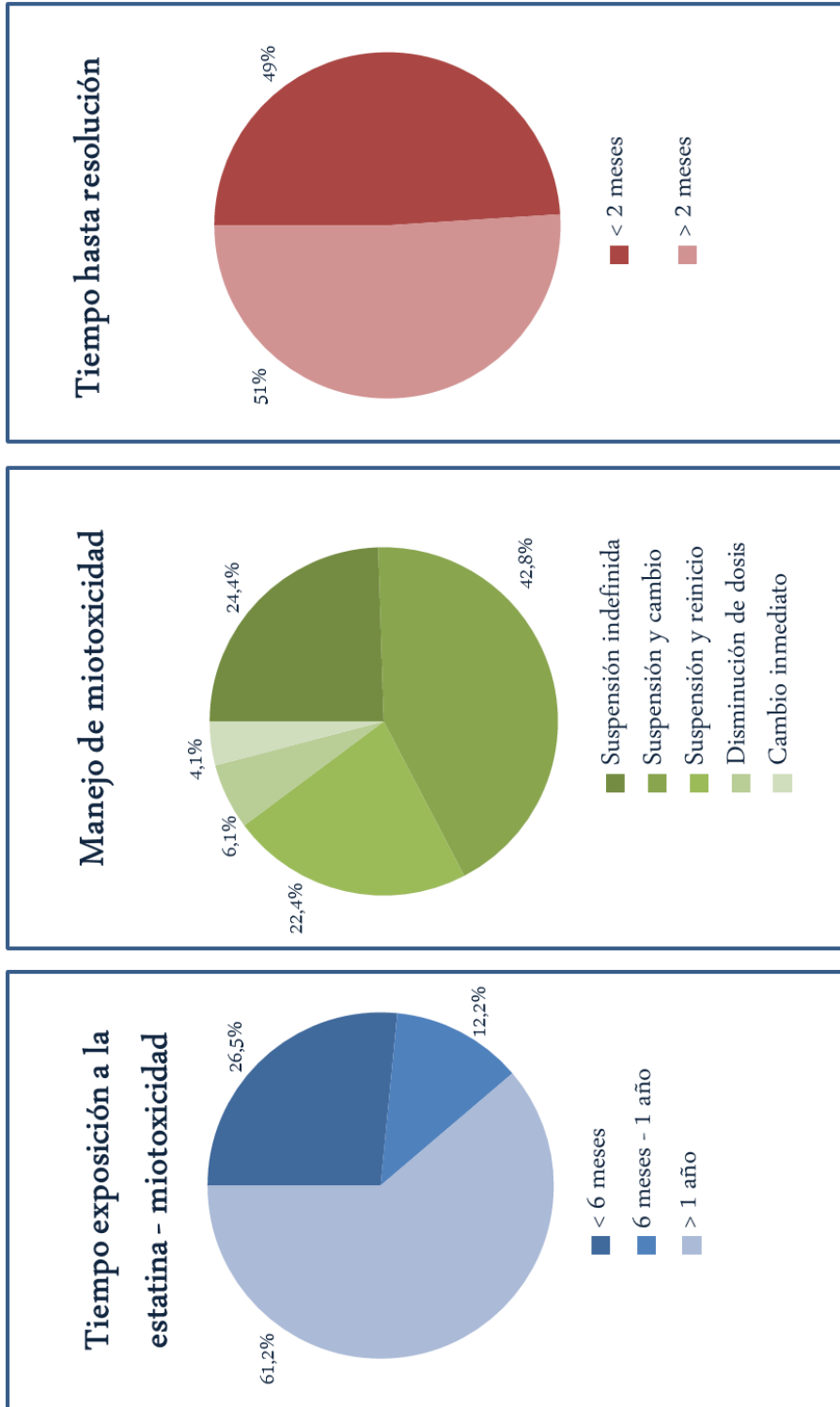


Figura 34. Tiempo de exposición a la estatina hasta el desarrollo de toxicidad muscular, manejo terapéutico y tiempo hasta resolución

Objetivos secundarios: Factores genéticos y no-genéticos asociados a un riesgo de miotoxicidad en pacientes TC.

- Factores no genéticos asociados a un incremento de riesgo de miotoxicidad por estatinas:

Respecto a las características basales la cohorte en estudio, se observó que el grupo de pacientes que había presentado miotoxicidad por estatinas (n = 41) era significativamente más joven en el momento del TC que aquellos que no habían desarrollado toxicidad muscular (50,7 ±12,3 vs 55,3 ± 10,7 años; p = 0,01). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a riesgo de toxicidad según el sexo, HTA, DM, función renal, dislipemia o IMC pre-TC.

(Tabla 39)

FACTORES NO GENÉTICOS			
Características basales	Miotoxicidad por estatinas (n = 41 pacientes)	No –miotoxicidad (n = 474 pacientes)	P
Edad (años)	50,7 ±12,3	55,3 ± 10,7	0,01
Sexo (♂)	92,6%	82,3%	0,12
Dislipemia	7,3%	16,2%	0,18
Diabetes	14,6%	12,8%	0,8
HTA	26,8%	28,6%	0,8
IMC < 25	36,6%	42,2%	0,5
Insuficiencia renal	7,3%	12,9%	0,3
Cardiopatía isquémica	39,0%	42,2%	0,7
Empleo de Simvastatina	14,6%	9,1%	0,04
TC antes del año 1999	10,3%	89,7%	0,02
TC después del año 1999	6,2%	93,8%	
Inmunosupresión basal con CsA	92,7%	85,0%	0,08

Tabla 39. Factores no genéticos y riesgo de miotoxicidad por estatinas

No se observó un incremento de toxicidad relacionada con la instauración precoz de estatinas tras la realización del TC. Sólo un caso de toxicidad se produjo antes del año del TC, todos los restantes sucedieron con un tiempo de evolución mayor (tiempo medio TC – miotoxicidad por estatinas $4,3 \pm 2,9$ años).

Respecto al tipo de estatina empleada, el uso de simvastatina se asoció a un riesgo de miotoxicidad significativamente mayor que las restantes ($p < 0,04$), fundamentalmente a expensas de un riesgo incrementado de rabdomiolisis no fatales. En relación con las estatinas restantes no se observaron diferencias significativas en cuanto al riesgo de toxicidad muscular.

A continuación se expone el riesgo de toxicidad asociado al empleo de cada una de las estatinas. Seis pacientes de los 49 de la cohorte que recibieron simvastatina durante el seguimiento (12,2%) presentaron un episodio de miotoxicidad. 412 pacientes de la cohorte fueron tratados con pravastatina, 213 con atorvastatina y 30 con rosuvastatina durante el seguimiento registrándose 26, 17 y 2 casos de toxicidad muscular respectivamente. De los 13 pacientes de la cohorte tratados con fluvastatina ninguno presentó toxicidad muscular relacionada con su uso. (Figura 35, 36, 37 y Tabla 40)

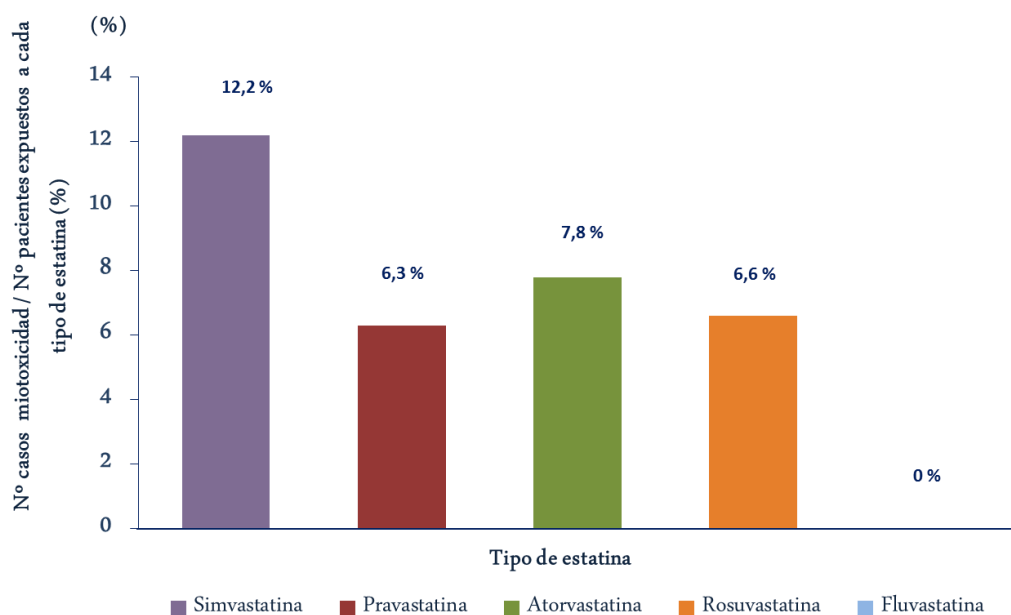


Figura 35. Riesgo de toxicidad según tipo de estatina

ESTATINA	CASOS DE RABDOMIOLISIS / PACIENTES EXPUESTOS (%)	CASOS DE MIALGIAS / PACIENTES EXPUESTOS (%)	CASOS DE ELEVACIÓN DE CPK ≤ 10 LMN / PACIENTES EXPUESTOS (%)
PRAVASTATINA	1/412 (0,2%)	2/412 (0,5%)	20/412 (4,8%)
SIMVASTATINA	4/49 (8,1%)	1/49 (2,0%)	1/49 (2,0%)
ATORVASTATINA	1/213 (0,5%)	1/213 (0,5%)	15/213 (7,0%)
ROSUVASTATINA	1/30 (3,3%)	0/30 (0%)	1/30 (3,3%)
FLUVASTATINA	0/13 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)

Tabla 40. Riesgo de miotoxicidad por tipo de estatina y exposición

- Tipo de estatina y riesgo de rabdomiolisis: El riesgo de presentar rabdomiolisis fue el 8,1% para los pacientes tratados con simvastatina, 3,3% para la rosuvastatina y $\leq 0,5\%$ para aquellos tratados con atorvastatina, pravastatina o fluvastatina.

Tipo de estatina y riesgo de mialgias: De forma similar, el riesgo de desarrollar mialgias en relación con el tratamiento hipolipemiante fue del 2% para aquellos pacientes tratados con simvastatina y $\leq 0,5\%$ para los tratados con cualquiera de las restantes estatinas.

- Tipo de estatina y riesgo de elevación de CPK ≤ 10 LMN: En cuanto al riesgo de presentar elevación de CPK ≤ 10 LMN fue mayor en los pacientes tratados con atorvastatina (7%), pravastatina (4,8%) y rosuvastatina (3,3%) respecto a aquellos que recibieron simvastatina durante el seguimiento (2%).

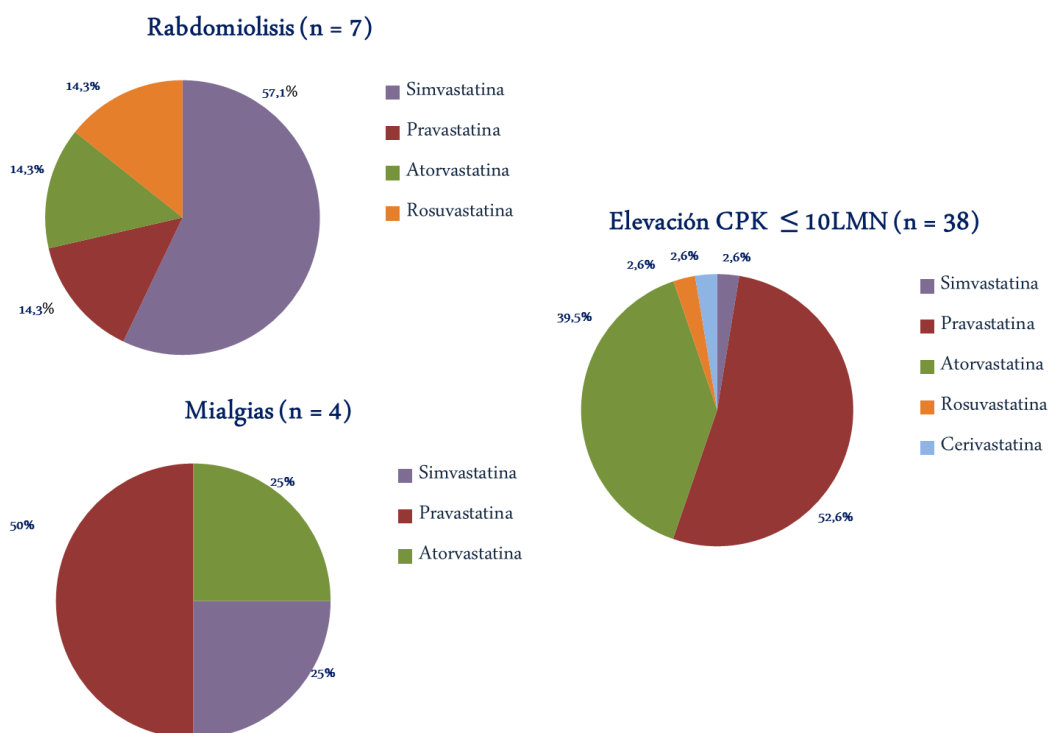


Figura 36. Representación gráfica del tipo de estatina implicada en cada tipo de toxicidad muscular

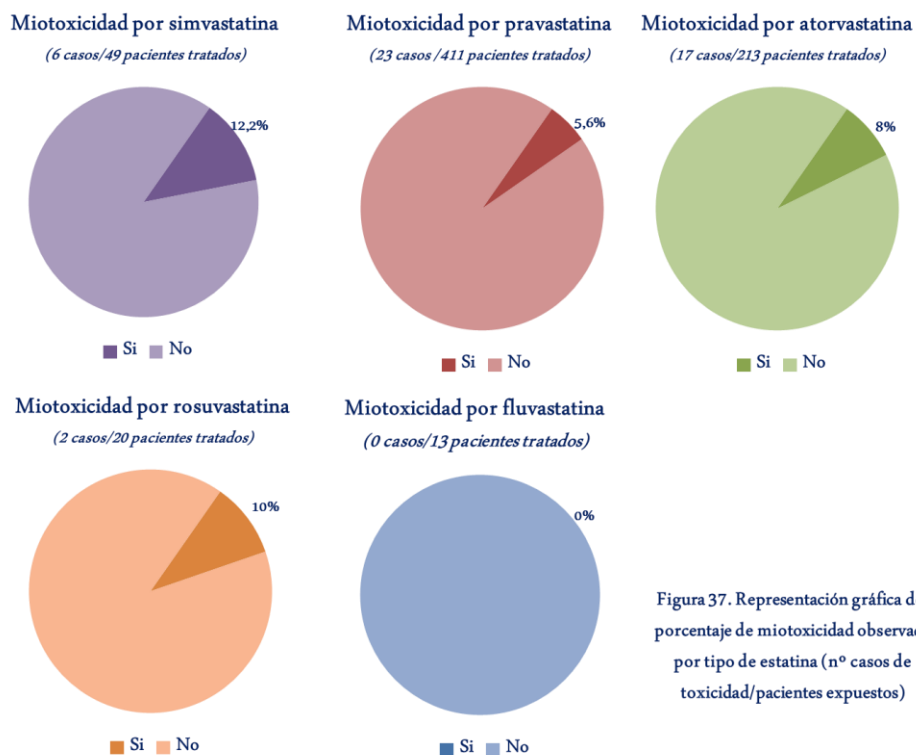


Figura 37. Representación gráfica del porcentaje de miotoxicidad observada por tipo de estatina (nº casos de toxicidad/pacientes expuestos)

En 38 de los 41 pacientes que presentaron toxicidad muscular secundaria al uso de estatinas se produjeron en pacientes que realizaban tratamiento concomitante con CsA en el momento del evento adverso. (Figura 38) Respecto al régimen inmunosupresor basal, se observó una tendencia a mayor riesgo de miotoxicidad en aquellos pacientes tratados con regímenes que incluían la CsA sin alcanzar significación estadística ($p = 0,08$).

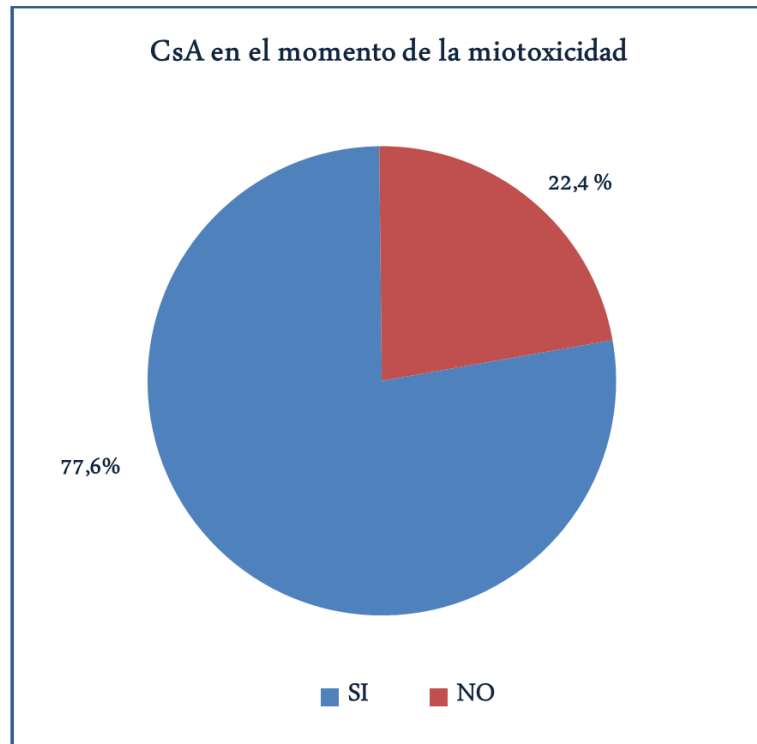


Figura 38. Inmunosupresión con Ciclosporina A en el momento de la miotoxicidad

El 92,7% de los pacientes se encontraban a tratamiento con antagonistas de los canales de calcio (diltiazem) en el momento del episodio de toxicidad muscular y ningún paciente estaba siendo tratado con antifúngicos azoles de forma concomitante el momento del evento.

No se detectaron alteraciones relevantes en los niveles de hormonas tiroideas (TSH, T4 y T3) en el momento en el que se registró el evento adverso y, ningún paciente recibía tratamiento hormonal sustitutivo.

En los pacientes TC antes del año 1999 se observó un riesgo de miotoxicidad significativamente más elevado que aquellos cuyo TC se realizó después de esta fecha ($p = 0,02$). El hecho de que los pacientes TC antes del

año 1999 fuesen tratados con CsA en el post-TC con mayor frecuencia que los TC después de esta fecha ($p < 0,001$) y el uso de simvastatina fuese significativamente superior en esta etapa ($p < 0,001$), pudo contribuir a que la mayoría de los casos de toxicidad muscular se concentrase en los pacientes TC antes del año 1999.

- Frecuencia de determinadas variantes del gen SLCO1B1 y riesgo de dicha toxicidad asociado a la presencia de estas variantes

a) SNP rs4149056:

De los 280 pacientes en los que se realizó el análisis el alelo C estaba presente en 68 (24,3%). Así en el 20,7% de las muestras analizadas se observó la presencia de un alelo C (58 pacientes CT), en el 3,6% se observaron formas homocigotas CC (10 pacientes) y el 75,7% restante presentó un genotipo TT (212 pacientes).

En este subgrupo de pacientes analizados se observaron 25 casos de miotoxicidad relacionada con el uso de estatinas (20 pacientes CC, 3 pacientes CT y 2 pacientes CC). No se observaron diferencias significativas en el riesgo de toxicidad según la variante genética rs4149056 (9,4% TT, 5,2% CT y 20% CC; $p = 0,98$). (Tabla 41)

POLIMORFISMO rs4149056			
SNP rs4149056	Miotoxicidad por estatinas (n = 25)	No –miotoxicidad (n = 255)	P
TT	20	192	0,98
CT	3	55	
CC	2	8	

Tabla 41. Polimorfismo rs4149056 – Riesgo de miotoxicidad por estatinas

b) SNP rs2306283:

Respecto al locus rs2306283, en el 49,6% de los pacientes (n = 139) se observó un genotipo heterocigoto AG y en el 51,4% se observaron formas homocigotas AA (30,7%; n = 86) y GG (19,6%; n=55).

No se observó ninguna asociación entre el riesgo de toxicidad muscular relacionado con el uso de estatinas y los diversos genotipos observado en el SNP rs2306283 (9,3% AA, 9,3% AG y 7,2% GG; p = 0,79). (Tabla 39)

POLIMORFISMO rs2306283			
SNP rs2306283	Miotoxicidad por estatinas (n = 25)	No –miotoxicidad (n = 255)	P
AA	8	78	0,79
AG	13	126	
GG	4	51	

Tabla 42. Polimorfismo rs2306283 – Riesgo de miotoxicidad por estatinas

- Análisis multivariado:

Se introdujeron en un modelo de regresión logística multivariable aquellas variables con significación estadística en el análisis univariable, así como aquellos factores descritos en la población general como predictores de miotoxicidad (sexo, DM, disfunción renal e IMC). Se identificaron como variables significativamente asociadas al desarrollo de miotoxicidad el uso de simvastatina (OR 3,4; IC 95% 1,03 – 11,3; p = 0,04) y la edad (OR 0,96; IC 95% 0,91 – 0,99; p = 0,04). El sexo, IMC, función renal, DM o la presencia de variantes genéticas SCLO1B1 no resultaron predictores de toxicidad (Tabla 43)

ANALISIS MULTIVARIADO						
	B	Wald	p	Exp (B)	IC 95% para EXP (B)	
					Inferior	Superior
SEXO	0,97	1,48	0,22	2,63	0,55	12,50
DM	-0,81	1,94	0,16	0,45	0,14	1,39
DISFUNCION RENAL	0,80	1,03	0,31	2,22	0,47	10,4
EDAD	<i>-0,04</i>	<i>4,23</i>	<i>0,04</i>	<i>0,96</i>	<i>0,92</i>	<i>0,99</i>
SIMVASTATINA	<i>1,23</i>	<i>4,04</i>	<i>0,04</i>	<i>3,42</i>	<i>1,03</i>	<i>11,35</i>
IMC	0,61	1,49	0,22	1,84	0,69	4,89
rs2306283_COD (1)	0,44	0,37	0,54	1,55	0,38	6,35
rs2306283_COD (2)	0,56	0,72	0,39	1,76	0,48	6,47
rs4149056_COD (1)	-1,03	1,09	0,29	0,35	0,05	2,48
rs4149056_COD (2)	-1,65	2,18	0,14	0,19	0,02	1,71

Tabla 43. Análisis multivariado (ajustado por edad, sexo, IMC, DM e Insuficiencia renal, polimorfismos el gen SCLO1B1)

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN:

En el presente estudio se evaluó la incidencia de miotoxicidad asociada al uso de estatinas en una cohorte histórica de 515 pacientes TC, así como los factores genéticos y no-genéticos asociados al riesgo de toxicidad. Se trata, hasta donde mi conocimiento alcanza, de la cohorte histórica de pacientes TC más amplia en la que se evalúa la toxicidad muscular atribuida al uso de estatinas en la práctica clínica habitual y el primero que estudia la asociación de polimorfismos SLCO1B1 y el riesgo de miotoxicidad en pacientes adultos post-TC.

Con un seguimiento medio de casi 8 años, un 7,9% de los pacientes TC presentaron un evento adverso muscular atribuible al uso de estatinas que condicionó una intervención médica (1,4% rhabdmiolisis, 7,45% elevación de CPK \leq 10 LMN y 0,8% mialgias).

El uso de simvastatina (OR 3,4; IC 95% 1,03 – 11,3; $p = 0,04$) y la edad (OR 0,96; IC 95% 0,91 – 0,99; $p = 0,04$) resultaron factores independientes para el riesgo de toxicidad muscular secundaria al uso de estatinas. Aunque sin alcanzar una significación estadística, se observó una tendencia hacia un mayor riesgo de miotoxicidad en aquellos pacientes cuyo régimen inmunosupresor basal incluía la CsA.

No se observó, sin embargo, una asociación entre la presencia de diversas variantes del gen SLCO1B1 (polimorfismo rs4149056 y rs4149056) y el riesgo de miotoxicidad por estatinas.

○ ***Miotoxicidad atribuible al uso de estatinas en pacientes TC: “De la práctica clínica habitual a los Ensayos Clínicos Aleatorizados”***

Existen pocos datos en la literatura sobre la incidencia de toxicidad muscular “real” relacionada con el uso de estatinas en pacientes con TC. Datos obtenidos de los ECA sugieren, sin embargo, que la miotoxicidad asociada al uso de estatinas en pacientes TC es baja y comparable, en muchos casos, a la observada en pacientes no TC o grupos control tratados con placebo.

Un dato llamativo es que en los principales ECA que evaluaron la eficacia de los inhibidores de la HMG-CoA en los pacientes TC no se haya descrito ningún caso de rabdomiolisis atribuido al uso de estatinas.^(191,193,200-203, 236, 238,239) Sobre todo, cuando es conocido que hasta un 8% de los casos de rabdomiolisis reportados a la FDA se describieron en relación con el uso de CsA.⁽¹¹⁹⁾

Respecto al porcentaje de pacientes en los que se detectó una elevación asintomática de CPK observamos que en los ECA es muy heterogéneo, describiéndose cifras desde el 0%⁽¹⁹¹⁾ hasta el 34,2%.⁽²³⁶⁾ De forma similar, y aunque el número de ECA que incluyen el desarrollo de mialgias como efecto secundario del uso de estatinas es más limitado, en aquellos en los que se ha evaluado este efecto los datos reportados son también heterogéneos (desde el 0% hasta el 12%).^(191,201)

Varios factores podrían explicar los hallazgos observados en el presente estudio y las diferencias observadas respecto a los relativos a los ECA:

a). Por un lado, es conocido que hasta un tercio de los participantes en los grandes ECA fueron excluidos en la fase de pre-randomización, para minimizar la toxicidad del fármaco, aquellos pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, historia de intolerancia previa a estatinas, con diabetes mellitus de difícil manejo y también aquellos tratados con otros fármacos susceptibles de interaccionar con la estatina. De este modo, un porcentaje no despreciable de nuestra cohorte de estudio podría no estar representada en los ECA.

b). Por otro lado, los ECA publicados hasta el momento en el contexto del TC han sido diseñados para evaluar la eficacia de las estatinas y no su seguridad. Un control analítico menos estrecho podría favorecer que se infra estimasen los casos de toxicidad muscular, especialmente en lo que se refiere a elevaciones asintomáticas de CPK, ya que no generan una consulta por parte del paciente. Este hecho podría además explicar los porcentajes tan variables de toxicidad muscular descritos en los diversos ECA.

c). Un hecho a destacar es que las definiciones de miotoxicidad por estatinas difieren en los distintos estudios, lo cual dificulta su interpretación y la comparación entre los mismos. Así, el hecho de que en varios ECA fuese

indispensable constatar un daño renal para establecer el diagnóstico de rabdomiolisis podría explicar el bajo porcentaje de este efecto secundario en los ECA respecto al observado en nuestra cohorte y un porcentaje mayor de casos con elevación asintomática de CPK en determinados ECA.

d). Otro dato a destacar es que el tiempo de seguimiento de la mayoría de los ECA es inferior al llevado a cabo en nuestra cohorte y, en la mayoría de los ECA con seguimientos comparables a este estudio no se describen los datos relativos a toxicidad muscular por estatinas. Este menor seguimiento podría también contribuir a esta diferencia en los resultados de seguridad del tratamiento con estatinas. Es conocido que un alto porcentaje de los pacientes que desarrollan toxicidad muscular por estatinas lo hacen en los primeros meses tras la instauración del fármaco; sin embargo, en un porcentaje no despreciable de pacientes, este evento adverso aparece años después. Muestra de ello es nuestra serie, donde el 40,8% de los pacientes que desarrollaron toxicidad muscular en los primeros 12 meses del tratamiento con estatinas; sin embargo en el 59,2% el evento adverso se produjo después del año de tratamiento con estatinas.

Un aspecto relevante de nuestra cohorte es que la presencia de toxicidad muscular grave o fatal fue excepcional. Ningún paciente falleció en relación con el uso de estatinas y, aunque un paciente presentó rabdomiolisis

con disfunción renal asociada, no precisó terapia de sustitución renal y finalmente se resolvió con medidas conservadoras.

○ **Factores no - genéticos asociados a un incremento de riesgo de toxicidad:**

En la cohorte de pacientes TC estudiada se observó un mayor riesgo de toxicidad en aquellos pacientes tratados con simvastatina ($p = 0,04$) y en aquellos pacientes cuya edad en el momento del TC era menor ($p = 0,04$).

La simvastatina, siendo una estatina metabolizada a través del citocromo P450 3A 4 (CYP3A4) favorece, como es conocido, que aquellos fármacos inhibidores de esta enzima incrementen sus niveles plasmáticos y por tanto su toxicidad a nivel del tejido muscular. En el estudio PRIMO⁽¹²²⁾, llevado a cabo en pacientes no-TC, se observó una mayor incidencia de síntomas musculares en los pacientes tratados con simvastatina (18,2%), respecto otras estatinas (14,9% atorvastatina, 10,9% pravastatina y 5,1% fluvastatina). En ECA llevados a cabo en pacientes con TC para evaluar la eficacia de las estatinas en este contexto, y con las limitaciones previamente comentadas para evaluar los datos relativos a su seguridad, también se describió un mayor porcentaje de síntomas musculares en aquellos estudios que evaluaron el uso de simvastatina respecto a los atribuibles al uso de atorvastatina, pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina.^(193,236,238)

El 12,2% de los pacientes tratados con simvastatina presentaron toxicidad muscular atribuible al uso de la misma y condicionó una intervención médica. Este porcentaje fue significativamente superior al observado para otras estatinas (0% fluvastatina, 5,3% pravastatina, 8% atorvastatina y 10% rosuvastatina).

Debe destacarse que en el 57,1% de los casos de rabdomiolisis observados en nuestra cohorte la estatina implicada fue la simvastatina, seguida a partes iguales por la pravastatina (14,3%), atorvastatina (14,3%) y rosuvastatina (14,3%). Este dato, ya reportado por nuestro grupo en el año 1999, ha favorecido que en nuestra Unidad se redujese la prescripción de simvastatina en años posteriores y, posiblemente, haya contribuido a un mayor número de casos de miotoxicidad en aquellos pacientes TC antes del año 1999, en los que el uso de simvastatina fue significativamente mayor ($p < 0,001$).

De forma llamativa la segunda estatina que registró un porcentaje de casos de toxicidad muscular más elevado fue la rosuvastatina (10%). Varios estudios previos llevados a cabo en pacientes TC reportan la seguridad y eficacia de la rosuvastatina en este contexto y, por tratarse de la estatina más hidrofílica, destacan un menor riesgo de toxicidad muscular. Sin embargo, debe de tenerse en cuenta que el subgrupo de pacientes en el que se inició esta estatina se hizo para mejorar el control lipídico (75% de los casos control subóptimo con la estatina prescrita previamente) o un como cambio a otra

estatina tras toxicidad relacionada con el uso de estatinas (25% intolerancia o toxicidad atribuible al uso de estatina pauta previamente). Con esta estrategia terapéutica el 60% de los pacientes que previamente no habían tolerado el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA presentaron una buena tolerancia al tratamiento con rosuvastatina y se pudo mantener el tratamiento sin desarrollar nuevamente toxicidad.

Es importante destacar que no se observó un incremento de toxicidad relacionado con la instauración precoz de estatinas tras la realización del TC. Sólo un caso de toxicidad se produjo antes del año del TC, todos los restantes sucedieron con un tiempo de evolución mayor (tiempo medio TC – miotoxicidad por estatinas $4,3 \pm 2,9$ años). Reflejo de este hecho y, de acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica, podemos observar que en el subgrupo de pacientes TC después del año 1999, casi el 90% de los TC recibían tratamiento con estatinas en el primer mes post-TC. En períodos previos más del 50% de los pacientes no recibían tratamiento con estatinas en los primeros 30 días post-intervención.

Por otro lado, también se observó una tendencia hacia una mayor toxicidad muscular por estatinas en pacientes cuya edad en el momento del TC y durante el episodio de toxicidad muscular era menor. Desconocemos si existe algún factor “protector” frente al desarrollo de miotoxicidad por estatinas en aquellos pacientes TC con edad más avanzada. Estudios realizados en la

población general han reportado, sin embargo, un mayor riesgo de toxicidad muscular relacionado con el uso de estatinas en pacientes con edades más avanzadas. No existen datos en la literatura que nos permitan contrastar este hallazgo con otras cohortes de TC ya que este aspecto no ha sido evaluado con anterioridad en este subgrupo de pacientes en la práctica clínica habitual.

Aunque no se observó significación estadística entre el riesgo de miotoxicidad y el uso de un régimen inmunosupresor basal que incluía la CsA, se observó una tendencia en este sentido ($p=0,08$). El hecho de que en el estudio no se hayan evaluado los cambios realizados en el régimen inmunosupresor de la cohorte a lo largo del seguimiento hace que la interpretación de esta observación sea difícil y no se puedan extraer conclusiones sobre el desarrollo de toxicidad muscular por estatinas y el tratamiento concomitante con CsA.

Sin embargo, un hecho a destacar al respecto es que el 77,5% de los episodios de miotoxicidad observados en nuestra cohorte y el 100% de los casos de rabdomiolisis se produjeron en pacientes cuyo régimen inmunosupresor incluía la CsA.

En este sentido, el hecho de que los pacientes TC antes del año 1999 fuesen tratados con CsA en el post-TC con mayor frecuencia que los TC después

de esta fecha ($p < 0,001$) pudo también favorecer que la mayoría de los casos de toxicidad muscular se concentrase en los pacientes TC antes del año 1999.

En cuanto al resto de las características basales, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a riesgo de toxicidad según la sexo, diagnóstico de HTA, DM, disfunción renal, dislipemia, IMC pre-TC o etiología por la que se indicó el TC.

○ ***Factores genéticos asociados a un incremento de riesgo de toxicidad:***

A diferencia de los datos arrojados por el ensayo SEARCH, en el que se había observado una asociación entre el riesgo la miopatía por estatinas y la presencia de diversos polimorfismos en el gen que codifica para el transportador OATP1B1, en nuestra cohorte no se observaron diferencias significativas en el riesgo de toxicidad según la variante genética rs4149056 (9,4% TT, 5,2% CT y 20% CC; $p = 0,98$) o los diversos genotipos observados en el SNP rs2306283 (9,3% AA, 9,3% AG y 7,2% GG; $p = 0,79$) .

Varios factores podrían haber influido en este resultado:

a). Por un lado, aunque diversos estudios realizados en la población general han observado una asociación entre diversas variantes genéticas del SLCO1B1 y

el riesgo de miotoxicidad atribuida al uso de simvastatina, atorvastatina o pravastatina), los datos sugieren que esta asociación es más fuerte en pacientes tratados con simvastatina. De hecho, algún estudio diseñado para evaluar el riesgo de miotoxicidad y la presencia de diversas variantes genéticas en pacientes tratados con atorvastatina no han encontrado esta asociación. En nuestra cohorte, tal y como se muestra en la figura 30 la prescripción de simvastatina es significativamente inferior al del otras estatinas, como la pravastatina o la atorvastatina.

b). Hay que considerar también que la asociación entre toxicidad por estatinas y la presencia de determinadas variantes genéticas se estableció en cohortes tratadas con altas dosis de estatinas (80 mg de simvastatina, 80 mg de atorvastatina y 40 mg de pravastatina). Como se ha comentado en la introducción, en pacientes con TC se desaconsejan dosis superiores a 20 mg para la simvastatina o atorvastatina y de 40 mg para la pravastatina. En este sentido, en la cohorte de estudio el uso de simvastatina 20 mg o pravastatina 40 mg es excepcional y la dosis máxima de atorvastatina prescrita es de 20 mg.

c). El riesgo de miotoxicidad por rosuvastatina o fluvastatina y la presencia de estas variantes genéticas no se ha evaluado. En nuestra cohorte, tal y como se muestra en la Figura 32, aunque el uso de fluvastatina continúa siendo bajo, en los últimos años el uso de rosuvastatina se ha visto incrementado de forma significativa.

Estos hechos limitan de forma importante la interpretación de los resultados obtenidos en el estudio. Aunque no se puede descartar la posibilidad de que exista una asociación genética entre el riesgo de miotoxicidad por estatinas y la presencia de determinadas variantes genéticas en el gen SLCO1B1, la determinación sistemática de dichos polimorfismos en este subgrupo de pacientes no parece razonable en el momento actual.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

- En la cohorte de estudio y, atendiendo a las definiciones propuestas por el Grupo de Trabajo Candiense, el 7,9% de los pacientes con TC presentaron un evento adverso muscular atribuible al uso de estatinas que condicionó una intervención médica.
- La elevación de CPK ≤ 10 LMN, con o sin repercusión clínica, fue el evento más frecuentemente registrado (7,4%), seguido por los casos de rabdomiolisis (1,4%) y mialgias (0,8%).
- Con un seguimiento medio de casi 8 años se observaron 7 casos de rabdomiolisis, lo cual, supone una incidencia superior a la reportada en los ensayos clínicos randomizados. La realización de una selección pre-randomización, tiempos de seguimiento inferiores, diseños encaminados a evaluar eficacia y no seguridad y la diversidad en cuanto a las definiciones empleadas podrían explicar la diferencia observada entre los ECA y la práctica clínica habitual.
- De forma concordante con la literatura previa, la presencia de toxicidad muscular grave o fatal en nuestro estudio fue excepcional. Ningún paciente falleció en relación con el uso de estatinas y ningún caso de rabdomiolisis

requirió terapia de sustitución renal. Los eventos musculares reportados fueron de carácter leve en su gran mayoría.

- No se observó un incremento de toxicidad relacionado con la instauración precoz de estatinas tras la realización del TC. Y, en base a esta observación y de acuerdo con las recomendaciones actuales, el tratamiento con estatinas en el paciente TC es, en los últimos años, más precoz e intensivo que en etapas previas.
- El empleo de simvastatina (OR 3,4; IC 95% 1,03 – 11,3; p = 0,04) y la edad (OR 0,96; IC 95% 0,91 – 0,99; p = 0,04) identificaron como variables significativamente asociadas al desarrollo de toxicidad muscular secundaria al uso de estatinas.
- El uso de simvastatina se asoció a un riesgo de miotoxicidad significativamente superior al observado para las restantes estatinas, fundamentalmente a expensas de un riesgo incrementado de rbdomiolisis no fatales (57,1% de los casos). Este hecho posiblemente haya contribuido a un mayor número de casos de miotoxicidad en aquellos pacientes TC antes del año 1999, en los que el uso de simvastatina fue significativamente superior.
- Aunque sin alcanzar una significación estadística, se observó una tendencia hacia un mayor riesgo de miotoxicidad en aquellos pacientes cuyo régimen

inmunosupresor basal incluía la CsA. La recogida de los cambios realizados en la terapia inmunosupresora a lo largo del seguimiento permitiría determinar el valor real de esta observación.

- En el presente estudio no se observó una asociación significativa entre la presencia de las variantes del gen SLCO1B1 (polimorfismo rs4149056 y rs2306283) y el riesgo de miotoxicidad por estatinas. Varios factores como el empleo de dosis de estatinas inferiores a la población general, el bajo porcentaje de pacientes tratados con simvastatina o el empleo creciente de rosuvastatina, cuya asociación con dichas variantes genéticas no ha sido por el momento evaluada, limitan la interpretación de estos resultados.
- Por ello, aunque no se puede descartar la posibilidad de que exista una asociación genética entre el riesgo de miotoxicidad por estatinas y la presencia de determinadas variantes genéticas en el gen SLCO1B1, la determinación sistemática de dichos polimorfismos en este subgrupo de pacientes con los datos de los que disponemos en el momento actual no está justificada.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

A continuación se enumeran las distintas limitaciones identificadas en el diseño y resultados del estudio:

- Estamos ante un estudio unicéntrico basado en el seguimiento de una cohorte histórica, por lo que no se descarta la presencia de sesgos inherentes a este tipo de estudio.
- Los hallazgos provienen de la práctica habitual de la Unidad de Trasplante Cardíaco y podrían no reproducirse en otros centros en donde el protocolo de seguimiento clínico/analítico difiera con el expuesto.
- No se llevó a cabo una recogida de todos los cambios realizados en régimen inmunopresor de la cohorte de estudio a lo largo del seguimiento (en base a intolerancia, desarrollo de EVI, nefrotoxicidad o desarrollo de tumores), por lo que la influencia real de determinados fármacos, en especial la CsA, no pudo ser evaluada.
- No se determinaron las concentraciones plasmáticas de las estatinas en la cohorte de pacientes en estudio (basal, episodio de toxicidad y seguimiento). El conocimiento de este parámetro permitiría evaluar interacciones

farmacológicas, no evaluadas o no sospechadas, siendo de especial importancia en este contexto (pacientes polimedificados).

- El hecho de que únicamente se han considerado como toxicidad atribuible al uso de estatinas a aquellos casos en los que su detección ha condicionado una intervención médica y se ha confirmado su resolución probablemente haya favorecido la infravaloración en el número de eventos. Este hecho podría justificar el bajo número de casos de mialgias relacionados con la terapia hipolipemiente. Además, el hecho de que en el paciente TC existan múltiples condiciones que puedan justificar la presencia de mialgias (alteraciones iónicas como la hipomagnesemia, polineuropatía DM, polifarmacia, etc.) retrasan la intervención sobre el tratamiento hipolipemiente (que ha demostrado un gran beneficio en el paciente TC).
- Los resultados han de ser interpretados con cautela ante la posibilidad de que existan variables de confusión o interacción, no consideradas en el estudio, que contribuyan a las diferencias existentes tras el ajuste estadístico.

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Premios Nobel concedidos a investigadores por estudios sobre el colesterol y su metabolismo.....	15
Tabla 2. Clasificación fenotípica de las dislipemias	30
Tabla 3. Clasificación y características de las dislipemias primarias más frecuentes.....	34
Tabla 4. Clasificación fenotípica de las dislipemias secundarias	35
Tabla 5. Principales características de las estatinas	45
Tabla 6. Efectos hipolipemiantes y pleiotrópicos de las estatinas.....	47
Tabla 7. Estudios que sustentan beneficios clínicos derivados del tratamiento con estatinas en el sistema cardiovascular independientes de la reducción del colesterol.....	53
Tabla 8. Ensayos clínicos randomizados que evalúan el uso de estatinas en prevención primaria cardiovascular.....	56
Tabla 9. Metaanálisis : Uso de estatinas en prevención primaria.....	56
Tabla 10. Estudios clínicos que han abordado el uso de estatinas en el marco de la intervención coronaria percutánea	59
Tabla 11. Beneficio del tratamiento de estatinas según el riesgo cardiovascular del paciente	69
Tabla 12. Definiciones de toxicidad muscular por estatinas	71
Tabla 13. Factores no genéticos asociados a un incremento de riesgo de	

miotoxicidad por estatinas	80
Tabla 14. Criterios de seguridad para el uso de estatinas a altas dosis	83
Tabla 15. Isoenzimas de Citocromo P450 y metabolismo de fármacos	86
Tabla 16. Mecanismo de interacción entre estatinas de diversos grupos farmacológicos	87
Tabla 17. Factores genéticos asociados a miotoxicidad por estatinas	89
Tabla 18. Diagnósticos diferenciales de toxicidad muscular por estatinas.	93
Tabla 19. Recomendaciones propuestas por NLA y ESC/EAS para la detección y manejo de toxicidad muscular por estatinas	95
Tabla 20. Ensayos clínicos randomizados que han evaluado el riesgo de nefrotoxicidad asociado al uso de estatinas	103
Tabla 21. Características del receptor de TC por periodos (datos del registro internacional ISHLT).....	110
Tabla 22. Ensayos clínicos que evalúan el efecto hipolipemiente de las estatinas en el TC	115
Tabla 23. Semejanzas y diferencias de aterosclerosis en vasos nativos y la enfermedad vascular del injerto	118
Tabla 24. Criterios básicos para la interpretación de la ecografía coronaria intravascular (IVUS) post-TC	120
Tabla 25. Nomenclatura recomendada para la vasculopatía del injerto ISHLT – 2010	121
Tabla 26. Potenciales factores contribuyentes a una menor incidencia y letalidad de la EVI en el TC	123

Tabla 27. Ensayos clínicos que evalúan el efecto de las estatinas en la EVI y supervivencia del TC	124
Tabla 28. Recomendaciones sobre el uso de estatinas en TC	128
Tabla 29. Toxicidad por estatinas en el TC reportada en ensayos clínicos aleatorizados.....	130
Tabla 30. Dosis de estatinas recomendadas (Guías ISHLT 2010).....	132
Tabla 31. Instrucciones para la preparación de la las PCRs	152
Tabla 32. Características basales de la cohorte de estudio: demográficas y factores de riesgo cardiovascular	159
Tabla 33. Características basales: régimen inmunosupresor y periodo de realización del TC	159
Tabla 34. Perfil lipídico de los pacientes TC atendiendo al tiempo post-TC (1-mes, 1, 5 y 10-años post-TC)	160
Tabla 35. Perfil lipídico medio según la periodo de realización del TC	161
Tabla 36. Descripción de los casos de rabdomiolisis relacionados con el uso de estatinas	170
Tabla 37. Descripción de los casos de mialgias relacionados con el uso de estatinas	171
Tabla 38. Elevación de CPK \geq 10 LMN: descripción eventos.....	172
Tabla 39. Factores no genéticos y riesgo de miotoxicidad por estatinas....	175
Tabla 40. Riesgo de miotoxicidad por tipo de estatina empleada y exposición.....	177
Tabla 41. Polimorfismo rs4149056 – Riesgo de miotoxicidad por	

estatinas..... 182

Tabla 42. Polimorfismo rs2306283 – Riesgo de miotoxicidad por

estatinas 182

Tabla 43. Análisis multivariado (ajustado por sexo, edad, DM, disfunción

renal, uso de simvastatina y variantes genéticas de SLCO1B1) 183

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Retrato de Michel-Eugene Chevreul	14
Figura 2. Estructura química del colesterol	17
Figura 3. Fuentes y aportes del colesterol y ácidos biliares	19
Figura 4. Vía biosintética del colesterol	20
Figura 5. Destinos y funciones del colesterol endógeno	29
Figura 6. <i>Penicillium citrinum</i> y estructura química de la mevastatina...	39
Figura 7. <i>Aspergillus Terreus</i> , hongo a partir del cual se obtuvo la mevinolina (lovastatina)	41
Figura 8. Efecto de las estatinas en la vía de la síntesis del colesterol e isoprenoides	48
Figura 9. Propiedades ateroprotectoras y aterotrombóticas asociadas al tratamiento con estatinas	49
Figura 10. Biopsias musculares de pacientes tratados con estatinas y mialgias	72
Figura 11. Cadena respiratoria y coenzima Q10. Estructura de la cadena de transferencia de electrones	77
Figura 12. Miopatía necrotizante severa asociada al uso de estatinas de etiología autoinmune.....	78
Figura 13. Reducción de LDL y elevación de CPK	82
Figura 14. Algoritmo de manejo ante la sospecha de toxicidad muscular por estatinas	94

Figura 15. Algoritmo de manejo ante la sospecha de toxicidad muscular por estatinas	96
Figura 16. Algoritmo de manejo ante la sospecha toxicidad hepática por estatinas	100
Figura 17. Riesgo de desarrollo de neoplasias asociado al uso de estatinas	106
Figura 18. Curva de supervivencia total de la serie. Registro Español de TC (1984 – 2010)	111
Figura 19. Progresos y curva de supervivencia del paciente TC a lo largo del tiempo.....	111
Figura 20. Causas de muerte por tiempo desde el trasplante	112
Figura 21. Enfermedad vascular del injerto	119
Figura 22. Mecanismos involucrados en el desarrollo de EVI	122
Figura 23. Efecto de pravastatina a largo plazo	125
Figura 24. Efecto de simvastatina a largo plazo (curvas de supervivencia)	126
Figura 25. Efecto de simvastatina a largo plazo (curvas de desarrollo de EVI)	126
Figura 26. Propuesta de manejo de miotoxicidad por estatinas en el paciente TC	133
Figura 27. Protocolo de tratamiento con estatinas en el pos-TC a lo largo del tiempo en la Unidad de Trasplanta Cardíaco del CHUAC.....	146

Figura 28. Cohorte de estudio y tiempo de seguimiento. Criterios de inclusión y exclusión	157
Figura 29. Nivel de colesterol total medio según la etapa de realización del TC	162
Figura 30. Nivel de LDL-colesterol medio según la etapa de realización del TC	162
Figura 31. Distribución de pacientes TC por periodos post-TC en función del tratamiento con estatinas y tipo	164
Figura 32. Distribución de pacientes TC según el tratamiento con estatinas y tipo por periodos	166
Figura 33. Toxicidad muscular secundaria al uso de estatinas y tipos	168
Figura 34. Tiempo de exposición a la estatina hasta el desarrollo de toxicidad muscular, manejo terapéutico y tiempo hasta resolución de miotoxicidad	174
Figura 35. Riesgo de toxicidad según el tipo de estatina	177
Figura 36. Representación gráfica del tipo de estatina implicada en cada tipo de toxicidad muscular	178
Figura 37. Representación gráfica del porcentaje de toxicidad muscular por estatina (nº de casos de miotoxicidad/pacientes expuestos)	179
Figura 38. Inmunosupresión con Ciclosporina A en el momento de la miotoxicidad	180

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vance DE, Van den Bosch H. Cholesterol in the year 2000. *Biochim Biophys Acta* 2000;15:1-8
2. Navarro SV, Zabala LA, Gómez ZS, Portillo BM. Metabolismo del Colesterol: Bases Actualizadas. *Rev Esp Obes* 2009;7:360-384
3. Valenzuela, A., Morgado, N. Las grasas y aceites en la nutrición humana: Algo de su historia. *Rev Chil Nutr* 2005;32:88-94
4. F . Reinitzer: Zur Kenntniss de Cholesterins, Monatshefte für Chemie (Wien/Viena) 9, 421-441 (1888)
5. T.M. Devlin. Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas. Capítulo 10 Metabolismo lipídico II: rutas metabólicas de lípidos especiales, 495 – 535. Editorial Reverté. 2ª Edición 1991
6. Osorio JH, Aguirre CA, Valencia MH. Implicaciones metabólicas y clínicas del uso de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A reductasa para el control de la hipercolesterolemia. *Biosalud* 2008;7:115-119.
7. Argüeso-Armesto R, Díaz-Díaz JL, Díaz-Peromingo JA, Rodríguez-González A, Castro-Mao M, Diz-Lois F. Lípidos, colesterol y lipoproteínas. *Galicla Clin* 2011;72:S7-S17.
8. Mitchelhill KI, Stapleton D, Gao G, House C, Michell B Katsis F, et al. Mammalian AMP-activated protein kinase shares structural and functional homology with the catalytic domain of yeast Snf1 protein kinase. *J Biol Chem* 1994; 269:2361-4.
9. Dale S, Wilson WA, Edelman AM, Hardie DG. Similar substrate recognition motifs for mammalian AMP-activated protein kinase, higher plant HMG-CoA reductase kinase-A, yeast SNF1, and mammalian calmodulin-dependent protein kinase I. *FEBS Lett* 1995; 361: 191-5.
10. Corton JM, Gillespie JG, Hardie DG. Role of the AMP-activated protein kinase in the cellular stress response. *Curr Biol* 1994; 4: 315-24.

11. Ness GC, Chambers CM. Feedback and hormonal regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: the concept of cholesterol buffering capacity. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 224: 8-19.
12. Mostaza P JM, Sobre el descubrimiento de los fármacos hipolipemiantes. *Med Clin* 2008;130:698-703.
13. Müller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch Intern Med* 1939;64:675-700.
14. Endo A. The origin of the statins. 2004. *Atheroscler Suppl.* 2004;5:125-30.
15. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinium*. *J Antibiot* 1976;29:1346-8.
16. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett* 1976;72:323-6.
17. Endo A, Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K. Effects of ML-236B on cholesterol metabolism in mice and rats: lack of hypocholesterolemic activity in normal animals. *Biochim Biophys Acta* 1979;575:266-76.
18. Kuroda M, Tsujita Y, Tanzawa K, Endo A. Hypolipidemic effects in monkeys of ML-236B, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Lipids* 1979;14:585-9.
19. Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K, Kitano N, Endo A. Hypolipidemic effects in dogs of ML-236B, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Atherosclerosis* 1979;32:307-13
20. Brown MS, Faust JR, Goldstein JL, Kaneko I, Endo A. Induction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts incubated with compactin (ML-236B), a competitive inhibitor of the reductase. *J Biol Chem.* 1978;253:1121-8
21. Yamamoto A, Sudo H, Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1980;35:259-66.

22. Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot* 1979;32:852-4.
23. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *New Engl J Med* 2002;346:539-40.
24. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-1719.
25. Alonso RK, Mata PN, Mata LO. Control de las hiperlipemias en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2007;6:24-35.
26. Nissen S, Tuzcu M, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004;291:1071-80.
27. Frohlich ED. Promise of prevention and reversal of target organ involvement in hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001;2:2-7.
28. Kallen J. Structural basis for LFA-1 upon lovastatin binding to the CD11 a I-domain, *J Mol Biol* 1999;292:1-9.
29. García-Ríos A, Delgado-Lista J, Pérez-Martínez P, Fuentes-Jiménez F, López-Miranda J. Eficacia de las estatinas en el manejo de la dislipemia. Un paso adelante. *Rev Esp Cardiol Supl* 2011;11:14-20.
30. Badimon L, Vilahur G. Beneficio clínico de las estatinas: ¿hemos cubierto todo el espectro? *Rev Esp Cardiol Supl* 2011;11:3 -13.
31. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
32. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.

33. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
34. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
35. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-7.
36. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005;111:2356-63.
37. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, Rossig L, Heeschen C, Dimmeler S et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for 'pleiotropic' functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006;27:1182-90.
38. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.
39. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
40. Fauchier L, Pierre B, De Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:828-35.
41. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive

patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

42. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.

43. Ramos-Esquivel A, León-Céspedes C. Efectos no hipolipemiantes de las estatinas. *AMC* 2007;39:182-9.

44. Davignon J, Leiter LA. Ongoing clinical trials of the pleiotropic effects of statins. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1:29-40.

45. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615-1622.

46. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.

47. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2998-3007.

48. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T et al. MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006 Sep 30;368:1155-63.

49. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-78.
50. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:2307-13.
51. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65.000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1769-81.
52. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2009; 338:b2376.
53. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65.229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170:1024-1031.
54. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD004816.
55. Mostaza J.M., Lahoz C., García-Iglesias F., Estirado E., Ruiz-Rivas J., González-Alegre T et al. Uso de las estatinas en prevención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011; 35: 46-56.
56. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long - Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.

57. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
58. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-6.
59. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Sasiela WJ, Szarek M, et al. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation* 2004;110:386-91.
60. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
61. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
62. Ostadal P, Alan D, Vejvoda J, Kukacka J, Macek M, Hajek P, et al. Fluvastatin in the first-line therapy of acute coronary syndrome: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (the FACS-trial). *Trials* 2010;11:61.
63. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114:1455-61.
64. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, Violante A, Focaccio A, Balestrieri P, et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1822-8.
65. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a

single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2157-63.

66. Veselka J, Zemanek D, Hajek P, Maly M, Adlova R, Martinkovicova L, et al. Effect of two-day atorvastatin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention: a single-center, prospective, and randomized study. *Am J Cardiol* 2009;104:630-3.

67. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272-8.

68. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558-65.

69. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Rhee SJ, Park EM, Lee EM, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2009;137:246-51.

70. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011;32:1409-15.

71. Wojnicz R, Wilczek K, Nowalany-Kozielska E, Szygula-Jurkiewicz B, Nowak J, Polonski L, et al. Usefulness of atorvastatin in patients with heart failure due to inflammatory dilated cardiomyopathy and elevated cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2006;97:899-904.

72. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

73. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.
74. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:635-41.
75. Jordán AJ, Anguita MP; BADAPIC study researchers. Effect of statin treatment on mortality in a large cohort of heart failure patients. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(3):323-7.
76. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
77. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Estatinas para el tratamiento de la demencia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Issue 8. Art. No.: CD007514. DOI: 10.1002/14651858.CD007514
78. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW et al. LEADe Investigators. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010;74:956-64.
79. Simons M, Schwärzler F, Lütjohann D, von Bergmann K, Beyreuther K, Dichgans J et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 2002;52:346-50.
80. Sparks DL, Petanceska S, Sabbagh M, Connor D, Soares H, Adler C et al. Cholesterol, copper and Abeta in controls, MCI, AD and the AD cholesterol-lowering treatment trial (ADCLT). *Curr Alzheimer Res* 2005;2:527-39.
81. Demer LL. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *Int J Epidemiol* 2002;31:737-41.

82. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:11201-6.
83. Parhami F, Garfinkel A, Demer LL. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2346-8.
84. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Cauley JA, Ensrud KE et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:146-52.
85. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PDR, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2184–92.
86. Simon MS, Rosenberg CA, Rodabough RJ, Greenland P, Ockene I, Roy HK et al. Prospective analysis of association between use of statins or other lipid-lowering agents and colorectal cancer risk. *Ann Epidemiol* 2012;22:17-27.
87. Shannon J, Tewoderos S, Garzotto M, Beer TM, Derenick R, Palma A et al. Statins and prostate cancer risk: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2005;162:318-25.
88. Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC et al. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1819-25.
89. Tan N, Klein EA, Li J, Moussa AS, Jones JS J. Statin use and risk of prostate cancer in a population of men who underwent biopsy. *Urol* 2011;186:86-90.
90. Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, LaCroix A, Bauer DC, Margolis KL et al. Women's Health Initiative Research Group. Statin use and breast cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:700-7.
91. Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Silliman RA et al. Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk: a Danish nationwide prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1461-8.

92. Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, Gapstur SM. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer Res* 2011;71:1763-71.
93. Agarwal B, Bhendwal S, Halmos B, Moss SF, Ramey WG, Holt PR. Lovastatin augments apoptosis induced by chemotherapeutic agents in colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 1999;5:2223-9.
94. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–56.
95. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357–66.
96. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004;364:771–7
97. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006;295:74–80.
98. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
99. Rutishauser J. Statins in clinical medicine. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13310.
100. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-21
101. Kinderlerer AR, Steinberg R, Johns M, Harten SK, Lidington EA, Haskard DO et al. Statin-induced expression of CD59 on vascular endothelium in hypoxia: a potential mechanism for the anti-inflammatory actions of statins in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R130.

102. Hermann F, Forster A, Chenevard R, Enseleit F, Hürlimann D, Corti R et al. Simvastatin improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:461-4.
103. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol* 1994;140:669-82.
104. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
105. Sheng X, Murphy MJ, Macdonald TM, Wei L. Effectiveness of Statins on Total Cholesterol and Cardiovascular Disease and All-cause Mortality in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:32-40.
106. Tleyjeh IM, Kashour T, Hakim FA, Zimmerman VA, Erwin PJ, Sutton AJ et al. Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:1658-67.
107. Charatan F, Bayer decides to withdraw cholesterol lowering drug. *BMJ* 2001;323:359.
108. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72.
109. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97:89C-94C.
110. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:389-96.
111. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: proceedings of a Canadian Working Group Consensus Conference *Can J Cardiol*. 2011;27:635-62.

112. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:581-5.
113. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005;165:2671-6.
114. Baker SK, Samjoo IA. A neuromuscular approach to statin-related myotoxicity. *Can J Neurol Sci* 2008;35:8-21.
115. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97:52C-60C.
116. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data--2005. *Am J Cardiol* 2006;97:6C-26C.
117. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
118. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788-97.
119. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-90.
120. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
121. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-90.
122. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-1.

123. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:462-7.
124. Smals AG, Beex LV, Kloppenborg PW. Clofibrate-induced muscle damage with myoglobinuria and cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1977;296:942.
125. Gharavi AG, Diamond JA, Smith DA, Phillips RA. Niacin-induced myopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:841-2.
126. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1993;33:226-9.
127. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ, et al ; Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:581-5.
128. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998;83:490-500.
129. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010;41:185-90.
130. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010;62:2757-66.
131. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63:713-21.
132. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68.

133. Glueck CJ, Aregawi D, Agloria M, Khalil Q, Winiarska M, Munjal J et al. Rosuvastatin 5 and 10 mg/d: a pilot study of the effects in hypercholesterolemic adults unable to tolerate other statins and reach LDL cholesterol goals with nonstatin lipid-lowering therapies. *Clin Ther* 2006;28:933-42.
134. Backes JM, Venero CV, Gibson CA, Ruisinger JF, Howard PA, Thompson PD et al. Effectiveness and tolerability of every-other-day rosuvastatin dosing in patients with prior statin intolerance. *Ann Pharmacother* 2008;42:341-6.
135. Backes JM, Moriarty PM, Ruisinger JF, Gibson CA. Effects of once weekly rosuvastatin among patients with a prior statin intolerance. *Am J Cardiol* 2007;100:554-5.
136. Fernandez G, Spatz ES, Jablecki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med* 2011;78:393-403.
137. Brewer HB Jr. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003;92:23K-29K.
138. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006;28:26-35.
139. Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1753-62.
140. U.S. Food and Drug Administration. Zocor (Simvastatin) Prescribing Information. www.fda.gov/cder/foi/label/2008/019766s076lbl.pdf 20 December 2008.
141. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;376:1658-69.
142. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med* 2011;365:285-7.

143. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002;36:288-95.
144. Rutishauser J. Statins in clinical medicine. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13310.
145. Tobert JA. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988;62:28J-34J
146. Vladutiu GD. Genetic predisposition to statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:648-55.
147. Baker SK, Samjoo IA. A neuromuscular approach to statin-related myotoxicity. *Can J Neurol Sci* 2008;35:8-21.
148. Vladutiu GD, Simmons Z, Isackson PJ, Tarnopolsky M, Peltier WL, Barboi AC et al. Genetic risk factors associated with lipid-lowering drug-induced myopathies. *Muscle Nerve* 2006;34:153-62.
149. Löfberg M, Jänkälä H, Paetau A, Härkönen M, Somer H. Metabolic causes of recurrent rhabdomyolysis. *Acta Neurol Scand* 1998;98:268-75.
150. Oh J, Ban MR, Miskie BA, Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids Health Dis* 2007;6:1-7.
151. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789-99.
152. Nakamura Y. Pharmacogenomics and drug toxicity. *N Engl J Med* 2008; 359:856-8.1.
153. Voora D, Shah SH, Spasojevic I, Ali S, Reed CR, Salisbury BA, Ginsburg GS. The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1609-16.
154. Hermann M, Bogsrud MP, Molden E, Asberg A, Mohebi BU, Ose L, Retterstøl K. Exposure of atorvastatin is unchanged but lactone and acid metabolites are increased several-fold in patients with atorvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:532-9.

155. Frudakis TN, Thomas MJ, Ginjupalli SN, Handelin B, Gabriel R, Gomez HJ. CYP2D6*4 polymorphism is associated with statin-induced muscle effects. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 695-707.
156. Ruano G, Thompson PD, Windemuth A, Seip RL, Dande A, Sorokin A, et al. Physiogenomic association of statin-related myalgia to serotonin receptors. *Muscle Nerve* 2007; 36: 329-335.
157. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:1168.e1-1168.e60.
158. Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity *Clin Liver Dis* 2007;11:597-613.
159. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu GY, Chalasani NP et al. Autoimmune hepatitis triggered by statins *J Clin Gastroenterol* 2006;40:757-61.
160. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006;44:466-71.
161. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:71-7.
162. Tandra S, Vuppalanchi R. Use of statins in patients with liver disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2009;11:272-8.
163. Tuccori M, Lapi F, Testi A, Coli D, Moretti U, Vannacci A et al. Statin-associated psychiatric adverse events: a case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug Saf* 2008;31:1115-23.
164. Black DM, Lamkin G, Olivera EH, Laskarzewski PM, Stein EA. Sleep disturbance and HMG CoA reductase inhibitors. *JAMA* 1990;264:1105.
165. Vgontzas AN, Kales A, Bixler EO, Manfredi RL, Tyson KL. Effects of lovastatin and pravastatin on sleep efficiency and sleep stages. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:730-7.

166. Ehrenberg BL, Lamon-Fava S, Corbett KE, McNamara JR, Dallal GE, Schaefer EJ. Comparison of the effects of pravastatin and lovastatin on sleep disturbance in hypercholesterolemic subjects. *Sleep* 1999;22:117-21.
167. Kasiske BL, Wanner C, O'Neill WC; National Lipid Association Statin Safety Task Force Kidney Expert Panel. An assessment of statin safety by nephrologists. *Am J Cardiol* 2006;97:82C-85C.
168. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P et al; Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study Investigators. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int* 2004;66:1549-55.
169. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785-794.
170. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
171. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
172. de Zeeuw D. Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials. Presented at 2010 European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Congress; 2010; Munich, Germany.
173. Stein EA, Vidt DG, Shepherd J, Cain VA, Anzalone D, Cressman MD. Renal safety of intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: A retrospective analysis of renal adverse events among 40,600 participants in the rosuvastatin clinical development program. *Atherosclerosis*. 2012 Jan 3. [Epub ahead of print]

174. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
175. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010;376:1658-69.
176. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1535-45.
177. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-62.
178. Koh KK, Quon MJ, Han SH, Lee Y, Kim SJ, Shin EK. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1209-16.
179. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
180. Segal AS. Alopecia associated with atorvastatin. *Am J Med* 2002;113:171.
181. Turner NA, O'Regan DJ, Ball SG, Porter KE. Simvastatin inhibits MMP-9 secretion from human saphenous vein smooth muscle cells by inhibiting the RhoA/ROCK pathway and reducing MMP-9 mRNA levels. *FASEB J* 2005;19:804-6.
182. Davidson MH, Robinson JG. Lipid-lowering effects of statins: a comparative review. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1701-14.

183. Fernández AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA, Thompson PD. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports. *Chest* 2008;134:824-30.
184. Gerson RJ, MacDonald JS, Alberts AW, Chen J, Yudkovitz JB, Greenspan MD et al. On the etiology of subcapsular lenticular opacities produced in dogs receiving HMG-CoA reductase inhibitors. *Exp Eye Res* 1990;50:65-78.
185. Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 1993;341:75-9.
186. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370:1781-90.
187. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977-2016.
188. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1078-94.
189. Almenar L, Segovia J, Crespo-Leiro MG, Palomo J, Arizón JM, Cobo M, et al. Equipos Españoles de Trasplante Cardíaco. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXII Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2010). *Rev Esp Cardiol* 2011;64:1138-46.
190. Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:587-98.
191. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621-7.

192. Katznelson S, Wang XM, Chia D, Ozawa M, Zhong HP, Hirata M et al. The inhibitory effects of pravastatin on natural killer cell activity in vivo and on cytotoxic T lymphocyte activity in vitro. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:335-40.
193. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398-402.
194. Mehra MR, Raval NY. Metaanalysis of statins and survival in de novo cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:1539-41.
195. Luis Alonso Pulpón y María G. Crespo Leiro. *Trasplante Cardíaco*. Editorial Médica Panamericana; Madrid, España; 2009.
196. Bilchick KC, Henrikson CA, Skojec D, Kasper EK, Blumenthal RS. Treatment of hyperlipidemia in cardiac transplant recipients. *Am Heart J* 2004;148:200-10.
197. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997;63:331-8.
198. Stamler JS, Vaughan DE, Rudd MA, Mudge GH, Kirshenbaum J, Young P et al. Frequency of hypercholesterolemia after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1988;62:1268-72.
199. Akhlaghi F, Jackson CH, Parameshwar J, Sharples LD, Trull AK. Risk factors for the development and progression of dyslipidemia after heart transplantation. *Transplantation* 2002;73:1258-64.
200. Magnani G, Carinci V, Magelli C, Potena L, Reggiani LB, Branzi A. Role of statins in the management of dyslipidemia after cardiac transplant: randomized controlled trial comparing the efficacy and the safety of atorvastatin with pravastatin. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:710-5.
201. O'Rourke B, Barbir M, Mitchell AG, Yacoub MH, Banner NR. Efficacy and safety of fluvastatin therapy for hypercholesterolemia after heart transplantation: results of a randomised double blind placebo controlled study. *Int J Cardiol* 2004;94:235-40.

202. Potena L, Grigioni F, Ortolani P, Magnani G, Fabbri F, Masetti M et al. Safety and efficacy of early aggressive versus cholesterol-driven lipid-lowering strategies in heart transplantation: a pilot, randomized, intravascular ultrasound study. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1305-11.
203. Samman A, Imai C, Straatman L, Frolich J, Humphries K, Ignaszewski A. Safety and efficacy of rosuvastatin therapy for the prevention of hyperlipidemia in adult cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1008-13.
204. Quarta CC, Potena L, Grigioni F, Scalone A, Magnani G, Coccolo F et al. Safety and efficacy of ezetimibe with low doses of simvastatin in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:685-8.
205. Konstandin MH, Blessing E, Doesch A, Ammon K, Koch A, Wabnitz GH et al. Ezetimibe effectively lowers LDL-cholesterol in cardiac allograft recipients on stable statin therapy. *Clin Transplant* 2008;22:639-44.
206. Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Marzoa R, Grille Z, Naya C, Flores X et al. The efficacy and safety of ezetimibe for treatment of dyslipidemia after heart transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:3060-2.
207. Crespo-Leiro MG, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, Paniagua-Martín MJ. Prevention and treatment of coronary artery vasculopathy. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:546-50.
208. Dressler FA, Miller LW. Necropsy versus angiography: how accurate is angiography? *J Heart Lung Transplant* 1992;11:S56-9.
209. Valantine H, Pinto FJ, St Goar FG, Alderman EL, Popp RL. Intracoronary ultrasound imaging in heart transplant recipients: the Stanford experience. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:S60-4.
210. Schwarzacher SP, Uren NG, Ward MR, Schwarzkopf A, Giannetti N, Hunt S et al. Determinants of coronary remodeling in transplant coronary disease: a simultaneous intravascular ultrasound and Doppler flow study. *Circulation* 2000;101:1384-9.
211. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation* 2008;117:2131-41.

212. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, Lewis NP, Alderman EL et al. Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:171-7.
213. Mehra MR, Ventura HO, Stapleton DD, Smart FW, Collins TC, Ramee SR. Presence of severe intimal thickening by intravascular ultrasonography predicts cardiac events in cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:632-9.
214. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valentine HA et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1532-7.
215. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S et al; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:914-56
216. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:717-27.
217. Prada-Delgado O, Estévez-Loureiro R, Paniagua-Martín MJ, López-Sainz A, Crespo-Leiro MG. Prevalence and prognostic value of cardiac allograft vasculopathy 1 year after heart transplantation according to the ISHLT recommended nomenclature. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:332-3.
218. Kobashigawa JA. Cardiac allograft vasculopathy: Background and recent advances. *Proceedings* 2008;8:186-195.
219. Tambur AR, Pamboukian SV, Costanzo MR, Herrera ND, Dunlap S, Montpetit M et al. The presence of HLA-directed antibodies after heart transplantation is associated with poor allograft outcome. *Transplantation* 2005;80:1019-25

220. Raichlin E, Edwards BS, Kremers WK, Clavell AL, Rodeheffer RJ, Frantz RP et al. Acute cellular rejection and the subsequent development of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:320-7.
221. Cherry R, Nielsen H, Reed E, Reemtsma K, Suciú-Foca N, Marboe CC. Vascular (humoral) rejection in human cardiac allograft biopsies: relation to circulating anti-HLA antibodies. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:24-9.
222. Gullestad L, Simonsen S, Ueland T, Holm T, Aass H, Andreassen AK et al. Possible role of proinflammatory cytokines in heart allograft coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;84:999-1003.
223. Gao HZ, Hunt SA, Alderman EL, Liang D, Yeung AC, Schroeder JS. Relation of donor age and preexisting coronary artery disease on angiography and intracoronary ultrasound to later development of accelerated allograft coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:623-9.
224. Stoica SC, Cafferty F, Pauriah M, Taylor CJ, Sharples LD, Wallwork J et al. The cumulative effect of acute rejection on development of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2006:420-5.
225. Fateh-Moghadam S, Bocksch W, Wessely R, Jäger G, Hetzer R, Gawaz M. Cytomegalovirus infection status predicts progression of heart-transplant vasculopathy. *Transplantation* 2003;76:1470-4.
226. Bonaros NE, Kocher A, Dunkler D, Grimm M, Zuckermann A, Ankersmit J et al. Comparison of combined prophylaxis of cytomegalovirus hyperimmune globulin plus ganciclovir versus cytomegalovirus hyperimmune globulin alone in high-risk heart transplant recipients. *Transplantation* 2004;77:890-7.
227. Cunningham DA, Crisp SJ, Barbir M, Lazem F, Dunn MJ, Yacoub MH. Donor ACE gene polymorphism: a genetic risk factor for accelerated coronary sclerosis following cardiac transplantation. *Eur Heart J* 1998;19:319-25.
228. Johnson MR. Transplant coronary disease: nonimmunologic risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:S124-32.

229. Rudas L, Pflugfelder PW, McKenzie FN, Menkis AH, Novick RJ, Kostuk WJ. Serial evaluation of lipid profiles and risk factors for development of hyperlipidemia after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990;66:1135-8.
230. Eich D, Thompson JA, Ko DJ, Hastillo A, Lower R, Katz S et al. Hypercholesterolemia in long-term survivors of heart transplantation: an early marker of accelerated coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 1991;10:45-9.
231. Sharples LD, Caine N, Mullins P, Scott JP, Solis E, English TA et al. Risk factor analysis for the major hazards following heart transplantation--rejection, infection, and coronary occlusive disease. *Transplantation* 1991;52:244-52.
232. Yamani MH, Haji SA, Starling RC, Tuzcu EM, Ratliff NB, Cook DJ et al. Myocardial ischemic-fibrotic injury after human heart transplantation is associated with increased progression of vasculopathy, decreased cellular rejection and poor long-term outcome. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:970-7.
233. Haji SA, Starling RC, Avery RK, Mawhorter S, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Donor hepatitis-C seropositivity is an independent risk factor for the development of accelerated coronary vasculopathy and predicts outcome after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:277-83.
234. Martínez-Dolz L, Almenar L, Reganon E, Vila V, Chamorro C, Andrés L et al. Follow-up study on the utility of von Willebrand factor levels in the diagnosis of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:760-6.
235. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, Wener L, Hage A, Hamilton MA et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1736-40.
236. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Krobot K et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 2003;107:93-7.
237. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.

238. Keogh A, Macdonald P, Kaan A, Aboyoun C, Spratt P, Mundy J. Efficacy and safety of pravastatin vs simvastatin after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:529-37.
239. Mehra MR, Uber PA, Vivekananthan K, Solis S, Scott RL, Park MH et al. Comparative beneficial effects of simvastatin and pravastatin on cardiac allograft rejection and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1609-14.
240. Patel DN, Pagani FD, Koelling TM, Dyke DB, Baliga RR, Cody RJ et al. Safety and efficacy of atorvastatin in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:204-10.
241. Rodriguez JA, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Cuenca JJ, Hermida LF, Juffé A et al. Rhabdomyolysis in heart transplant patients on HMG-CoA reductase inhibitors and cyclosporine. *Transplant Proc* 1999;31:2522-3.
242. Marzoa-Rivas R, Crespo-Leiro MG, Paniagua-Marin MJ, Llinares-García D, Muñiz-García J, Aldama-López G et al. Safety of statins when response is carefully monitored: a study of 336 heart recipients. *Transplant Proc* 2005;37:4071-3

ANEXO 1

**PROGRAMAS DE RECOGIDA DE DATOS EMPLEADOS:
HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA (SIMON, IANUS) Y
HERRAMIENTAS PROPIAS DE LA UNIDAD DE TRASPLANTE
CARDIACO (FLOW-SHEET)**

SERVIZO GALEGO de SAÚDE | XUNTA DE GALICIA CONSELLERÍA DE SANIDADE | FONDO EUROPEO DE DESENVOLVEMENTO REGIONAL "Unión Europea de Next-Generation" | UNIÓN EUROPEA

INTERCONSULTAS | NOTIFICACIONES | INFORMES | PETICIONES

Raquel Marzoa Rivas (C.H. UNIVERSITARIO)

SELECCIÓN DE PACIENTES



Historia electrónica: Programa IANUS (Introducción datos y acceso a información)

Programa IANUS : Acceso información de eventos clínicos y pruebas diagnósticas

Miotoxicidad por estatinas en pacientes trasplantados cardiacos

IANUS - Windows Internet Explorer proporcionado por C.H.U. A Coruña

SERVIZO GALEGO de SAÚDE XUNTA DE GALICIA CONSELLERÍA DE SANIDADE FONDO EUROPEO DE DESENVOLVEMENTO REGIONAL "Unha maneira de facer Europa" UNIÓN EUROPEA

Paciente: 23 anos (NHC: 4942463 - Cama: ABB91) Raquel Marzoa Rivas (C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA)

Radioloxía e... Anatomía Pato... Laboratorio Microbioloxía TAO Outros Inform...

Estudios de Laboratorio

Centro: - Mi Centro - De: 16/09/2007 a: 16/09/2012 Estado: Todos Tipo: Todos Último ano: Buscar

Laboratorio Total: 121 Páxina 1 de 1

Estado	Serv. Sol.	Data Sol.	Prioridade	Data Res.	Tipo	Centro	Sección	Desc. Prova	Resultado	Unidades	Valores Ref.
Validada	CAR	16/09/2012 08:05	Normal	16/09/2012 09:57	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA					
Validada	CAR	15/09/2012 08:32	Normal	15/09/2012 13:42	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA					
Validada	UCIC	14/09/2012 07:54	Normal	14/09/2012 09:32	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA	BIOQUIMICA (A.C.)	Urea	25.0	mg/dL	[10.0 - 50.0]
Validada	UCI	13/09/2012 21:42	Normal	13/09/2012 21:44	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA		Sodio	139.0	mEq/L	[135.0 - 145.0]
Validada	UCIC	13/09/2012 08:47	Normal	13/09/2012 09:30	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA		Potasio	3.9	mEq/L	[3.51 - 5.0]
Validada	UCI	12/09/2012 18:24	Normal	12/09/2012 19:13	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA		Glucosa	105.0	mg/dL	[70.0 - 110.0]
Validada	UCIC	12/09/2012 08:49	Normal	12/09/2012 10:54	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA		Creatinina	0.64	mg/dL	[0.61 - 1.2]
Validada	UCI	11/09/2012 19:06	Normal	11/09/2012 19:52	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA		Amilasa	47.0	UI/L	[28.0 - 100.0]
Validada	UCI	11/09/2012 13:28	Normal	11/09/2012 14:29	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA		CPK	86.0	UI/L	[10.0 - 195.0]
Validada	UCIC	11/09/2012 08:47	Normal	11/09/2012 15:05	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA		Bilirrubina Total	0.2	mg/dL	[0.1 - 1.3]
Validada	UCI	11/09/2012 08:19	Normal	11/09/2012 09:50	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA	HEMATOLOXIA (A.C.)	Hematies	3.76	mill/mm ³	[4.0 - 4.8]
Validada	UCI	10/09/2012 22:04	Normal	10/09/2012 23:47	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA		Hemoglobina	18.5	g/dL	[12.0 - 16.0]
Validada	UCI	10/09/2012 19:27	Normal	10/09/2012 20:28	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA		Hematocrito	32.3	%	[36.0 - 45.0]
Validada	UCI	10/09/2012 16:52	Normal	10/09/2012 18:18	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA		Volume corpuscular medio	85.8	µm ³	[80.0 - 99.0]
Validada	UCIC	10/09/2012 08:51	Normal	10/09/2012 12:46	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA		Hemoglobina Corp. Media	27.9	pg	[26.0 - 32.0]
Validada	UCI	09/09/2012 19:09	Normal	09/09/2012 19:47	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA		C.Hemoglobina Corp. Media	32.5	g/dL	[31.0 - 36.0]
Validada	UCI	09/09/2012 08:10	Normal	09/09/2012 09:07	--	C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA		Plaquetas	149.0	x 10 ⁹ /L	[130.0 - 450.0]
								MPV	8.0	fL	[-]
								Leucocitos	6.04	x 10 ⁹ /L	[4.0 - 11.5]
								Linfocitos %	5.8	%	[19.0 - 45.0]
								Monocitos %	2.4	%	[3.4 - 12.0]
								Neutrófilos %	90.2	%	[40.0 - 74.0]
								Eosinófilos %	0.4	%	[0.0 - 7.0]
								Bazófilos %	0.2	%	[0.0 - 1.5]
								LUC / LYC	1.0	%	[0.0 - 5.0]
								Linfocitos	0.35	x 10 ⁹ /L	[1.0 - 4.0]

Programa IANUS : Acceso información análisis de laboratorio y otras pruebas diagnósticas

IANUS - Windows Internet Explorer proporcionado por C.H.U. A Coruña

SERVIZO GALEGO de SAÚDE XUNTA DE GALICIA CONSELLERÍA DE SANIDADE FONDO EUROPEO DE DESENVOLVEMENTO REGIONAL "Unha maneira de facer Europa" UNIÓN EUROPEA

Paciente: 52 anos (NHC: 4949053 - Cama: A8782) Raquel Marzoa Rivas (C.H. UNIVERSITARIO A CORUÑA)

Prescripciones

PACIENTE PENSIUNISTA 151002

Costo estimado tratamiento actual	Diferencia co tratamento óptimo
Anual 9.177,89€	Anual 0,00€
Mensual 764,83€	Mensual 0,00€
Diario 25,13€	Diario 0,00€

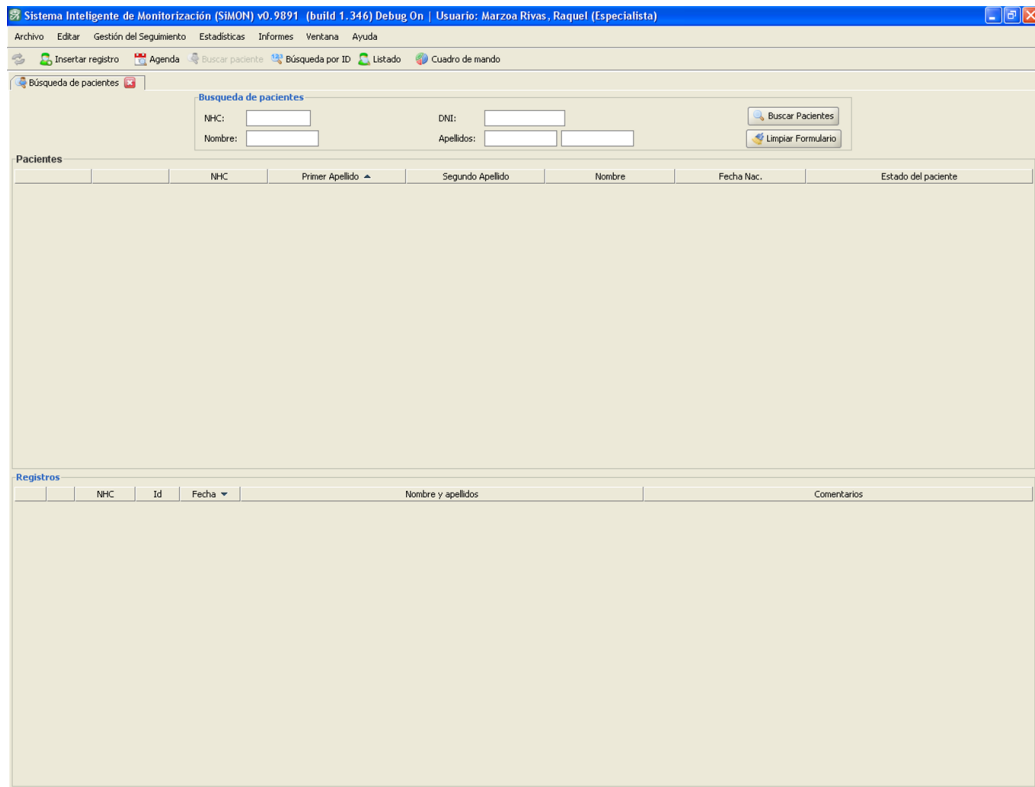
[Pincha aquí para ver detalle](#)

Especialidade	Principio activo	Data creación	Posoloxía	F. Prescriptor	Situación	Ficha
<input type="checkbox"/>	OMEPRAZOL RATIOPHARM 20MG 28 CAPSULAS EFG	OMEPRAZOL (20.0000 MG)	14/07/2009	1 CÁPSULAS cada 24 Hora(s)	CARMEN GALLEGO MARTINEZ	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	NOVORAPID FLEXPEN 100U/ML 5 PLUMAS PRECARGAD	INSULINA ASPART (100.0000 UI)	14/09/2009	Durante 100 Día(s)	CARMEN GALLEGO MARTINEZ	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	ONE TOUCH ULTRA: TIRAS REACTIVAS GLUCEMIA	EFECTOS Y ACCESORIOS (0.0000 DESCONOCIDA)	02/03/2012	18 TIRAS cada 7 Día (s)	CARMEN GALLEGO MARTINEZ	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	CALCIUM-SANDOZ 500MG 60 COMPRIMIDOS EFERVE	CALCIO CARBONATO (300.0000 MG)	17/07/2012	1 COMPRIMIDOS cada 12 Hora(s)	CARMEN GALLEGO MARTINEZ	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	SANDIMMUN NEORAL 100MG 30 CAPSULAS BLANDAS	CICLOSPORINA (100.0000 MG)	13/08/2012	1 CÁPSULAS cada 12 Hora(s)	RAQUEL MARZOA RIVAS	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	SANDIMMUN NEORAL 50MG 30 CAPSULAS BLANDAS	CICLOSPORINA (50.0000 MG)	13/08/2012	1 CÁPSULAS cada 12 Hora(s)	RAQUEL MARZOA RIVAS	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	CELLCEPT 500MG 50 COMPRIMIDOS	MICOFENOLATO DE MOFETILO (500.0000 MG)	13/08/2012	1 COMPRIMIDOS cada 12 Hora(s)	RAQUEL MARZOA RIVAS	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	CELLCEPT 250MG 100 CAPSULAS	MICOFENOLATO DE MOFETILO (250.0000 MG)	13/08/2012	1 CÁPSULAS cada 12 Hora(s)	RAQUEL MARZOA RIVAS	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	PREDNISONA ALONGA 10 10MG 30 COMPRIMIDOS	PREDNISONA (10.0000 MG)	13/08/2012	1 COMPRIMIDOS cada 24 Hora(s)	RAQUEL MARZOA RIVAS	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	PREDNISONA ALONGA 5 5MG 30 COMPRIMIDOS	PREDNISONA (5.0000 MG)	13/08/2012	1 COMPRIMIDOS cada 24 Hora(s)	RAQUEL MARZOA RIVAS	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	LANTUS 100 UNIDAD/ML SOLOSTAR 5 PLUMAS 3ML SC	INSULINA GLARGINA (100.0000 UI)	13/08/2012	Durante 30 Día(s)	RAQUEL MARZOA RIVAS	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	CEMIDON 300 B6 300/50MG 30 COMPRIMIDOS	ISONIAZIDA (300.0000 MG)	13/08/2012	1 COMPRIMIDOS cada 24 Hora(s)	RAQUEL MARZOA RIVAS	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	PRAVASTATINA NORMON 20MG 28 COMPRIMIDOS EFG	PRAVASTATINA (20.0000 MG)	13/08/2012	1 COMPRIMIDOS cada 24 Hora(s)	RAQUEL MARZOA RIVAS	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	SEPTIN FORTE 800/160MG 50 COMPRIMIDOS	SULFAMETOXAZOL (800.0000 MG)	13/08/2012	1 COMPRIMIDOS cada 24 Hora(s)	RAQUEL MARZOA RIVAS	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	TARDYFERON 80MG 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	HIERRO (II) - SULFATO (80.0000 MG)	13/08/2012	1 COMPRIMIDOS cada 12 Hora(s)	RAQUEL MARZOA RIVAS	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	FUROSEMIDA CINFA 40MG 30 COMPRIMIDOS EFG	FUROSEMIDA (40.0000 MG)	13/08/2012	2 COMPRIMIDOS cada 24 Hora(s)	RAQUEL MARZOA RIVAS	ACTIVA
<input type="checkbox"/>	HIDROFEROL 266 MCG 10 AMP BEB 1.5ML	CALCIFEDIOL (266.0000)	13/08/2012	1 AMPOLLA BEBIBLE	RAQUEL MARZOA RIVAS	ACTIVA

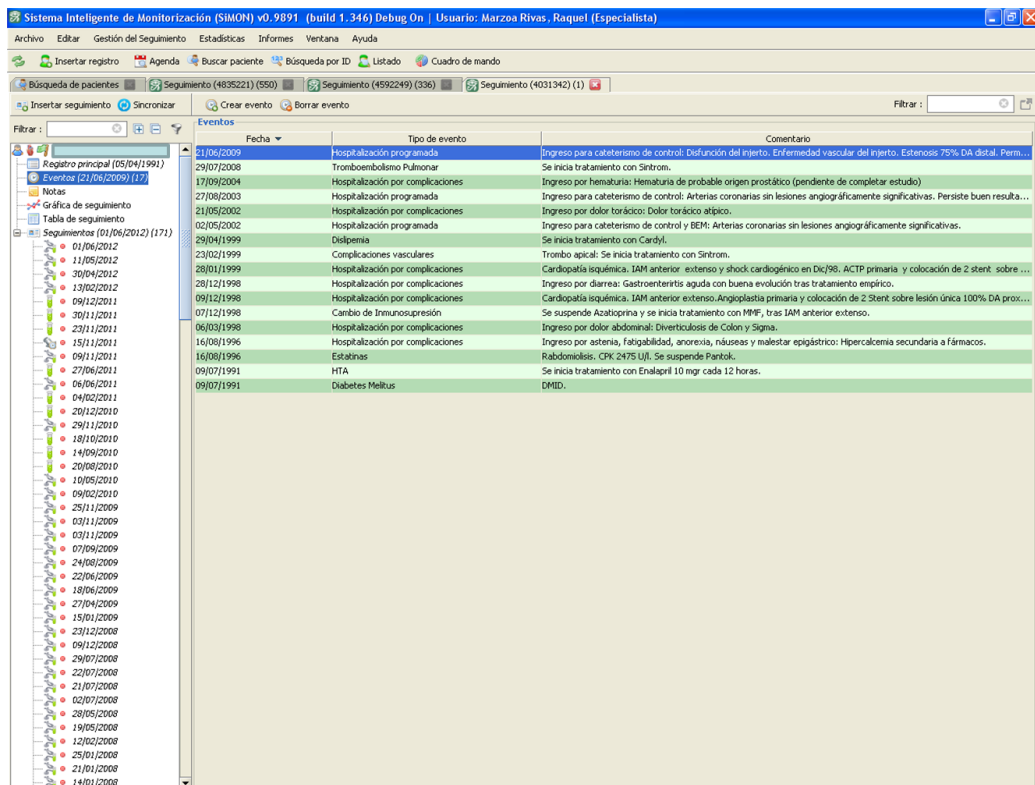
Filtro prescripciones

Presc. P.Activo Presc. Espec. Cont. Terap. Modif. presc. Act. presc. Inact. Presc. Anul. presc. Recitar en bloque

Programa IANUS : Acceso información prescripción activa



Programa SIMON (Sistema Inteligente de Monitorización): Acceso a datos



Programa SIMON: Recogida cronológica de eventos clínicos relevantes

Miotoxicidad por estatinas en pacientes trasplantados cardiacos

Sistema Inteligente de Monitorización (SIMON) v0.9891 (build 1.346) Debug On | Usuario: Marzoa Rivas, Raquel (Especialista)

Archivo Editar Gestión del Seguimiento Estadísticas Informes Ventana Ayuda

Búsqueda de pacientes: Seguimiento (4635221) (550) Sin filtros de tipo seguimiento Selecciones

10 Últimos seguimientos Sin filtros de tipo seguimiento Selecciones

Filtrar:

	27/06/11	09/11/11	15/11/11	23/11/11	30/11/11	09/12/11	13/02/12	30/04/12	11/05/12	01/06/12
Urea	57.0	61.00	81.0	143.0	182.0	131.0	81.0	57.00	72.00	68.00
Creatinina	1.71	1.59	2.03	2.70	3.05	2.59	1.57	1.52	1.74	1.94
Sodio	140	143.00	141	133	135	136	143	139.00	141.00	139.00
Potasio	4.3	4.20	4.5	5.8	5.6	4.7	5.0	4.30	4.00	4.00
Acido Único	5.5	6.5	8.3	9.5	10.8	8.9	6.0	6.3	7.1	7.7
Colesterol	143	156	142	165	144	144	156	150	143	128
Triglicéridos	149	130	183	258	170	228	160	134	151	137
HDL - Colesterol	39	32	37	33	33	34	35	40	35	32
LDL - Colesterol	91.00	73.40	76.40	77.00	64.40	89.00	83.20	77.80	68.60	
Proteínas totales	6.1	6.4	5.8	6.9	6.8	6.6	6.4	6.2	6.5	6.1
Albumina	4.2	4.2	3.8	4.7	4.5	4.3	4.2	4.3	4.1	
Bilirrubina Total	0.82	0.95	0.80	0.77	0.76	0.67	0.76	0.63	0.68	0.62
Fosfatasa Alcalina	67.0	76.0	69.0	80.0	77.0	72.0	72.0	76.0	77.0	
LDH	374	397	341	428	328	341	434	371	391	381
GPT (ALT)	19	17	16	18	12	18	14	18	18	19
GOT (AST)	18	17	14	14	11	17	17	19	16	19
GGT	20	18	17	18	18	22	17	17	16	17
Calcio	8.9	9.0	8.8	9.7	9.3	9.1	9.0	9.0	9.3	9.0
CPK	118	171	139	106	77	111	101	126	148	204
Cloro			108	102	102	103				
Amilasa						60				
Ferro						25				
% Saturación						7.04				
Ferritina						24.00				
INSULINORES		4.35					4.44	4.11		
YRUS (MICRO)		SI/NO		No			No			
FARMACOCINE...		CICLOSPORINA (...)	141.2	124.0	133.5	158.5	37.1	96.4	45.7	65.9
BIOQUIMICA (U...)		NT-PRO BNP		995.00				969.00	813.00	685.00
INSUFICIENCIA...		Análisis						SI	SI	SI
HEMODINAMICA		Informe hemodinámico								
		Número de vasos...		1						
		Adro	100.0 (24h)	100.0 (24h)	100.0 (24h)	100.0 (24h)	100.0 (24h)	100.0 (24h)	100.0 (24h)	100.0 (24h)
		Aldactone A	25.0 (24h)	25.0 (24h)	25.0 (24h)	25.0 (24h)	25.0 (24h)	25.0 (24h)	25.0 (24h)	25.0 (24h)
		Cardyl	20.0 (24h)	20.0 (24h)	20.0 (24h)	20.0 (24h)	20.0 (24h)	20.0 (24h)	20.0 (24h)	20.0 (24h)
		Cell-Cept	1000.0 (12h)	1000.0 (12h)	1000.0 (12h)	1000.0 (12h)	1000.0 (12h)	1000.0 (12h)	1000.0 (12h)	1000.0 (12h)
		Coropres	6.25 (12h)	6.25 (12h)	6.25 (12h)	6.25 (12h)	6.25 (12h)	6.25 (12h)	6.25 (12h)	6.25 (12h)
		Dacortin	2.5 (24h)	2.5 (24h)	2.5 (24h)	2.5 (24h)	2.5 (24h)	2.5 (24h)	2.5 (24h)	2.5 (24h)
		Ezetrol	10.0 (24h)	10.0 (24h)	10.0 (24h)	10.0 (24h)	10.0 (24h)	10.0 (24h)	10.0 (24h)	10.0 (24h)
		Nitradisc	5.0 (24h)	5.0 (24h)	5.0 (24h)	5.0 (24h)	5.0 (24h)	5.0 (24h)	5.0 (24h)	5.0 (24h)
		Nervas	5.0 (24h)	5.0 (24h)	5.0 (24h)	5.0 (24h)	5.0 (24h)	5.0 (24h)	5.0 (24h)	5.0 (24h)
		Ompriant	20.0 (24h)	20.0 (24h)	20.0 (24h)	20.0 (24h)	20.0 (24h)	20.0 (24h)	20.0 (24h)	20.0 (24h)
		Renitec	10.0 (12h)	10.0 (12h)	10.0 (12h)	10.0 (12h)	10.0 (12h)	10.0 (12h)	10.0 (12h)	10.0 (12h)
		Sandimmun Neoral	37.5 (12h)	37.5 (12h)	25.0 (12h)	25.0 (12h)	25.0 (12h)	25.0 (12h)	25.0 (12h)	25.0 (12h)
		Seguril	40.0 (24h)	40.0 (12h)	40.0 (12h)	40.0 (12h)	40.0 (12h)	40.0 (12h)	30.0 (12h)	30.0 (12h)
		Tranxilum	10.0 (24h)	10.0 (24h)	10.0 (24h)	10.0 (24h)	10.0 (24h)	10.0 (24h)	10.0 (24h)	10.0 (24h)

Programa SIMON: Recogida cronológica de parámetros analíticos, tratamientos prescritos y dosis

Sistema Inteligente de Monitorización (SIMON) v0.9891 (build 1.346) Debug On | Usuario: Marzoa Rivas, Raquel (Especialista)

Archivo Editar Gestión del Seguimiento Estadísticas Informes Ventana Ayuda

Búsqueda de pacientes: Seguimiento (4031342) (1)

10 Últimos seguimientos Sin filtros de tipo seguimiento Selecciones

Filtrar:

Seguimiento (01/06/2012)

Seguimiento Parámetros Tratamientos Información adicional

Insertar Eliminar Ver gráfica Copiar medicación anterior

Tratamiento	Dosis	Unid.	Desglose	Pauta (h)	Indicaciones	Suspensión
Cell-Cept	1000.0	mg	1000-0-1000	12	1 hora antes de la ingesta de alimentos	<input type="checkbox"/>
Dacortin	2.5	mg	2.5-0-0	24	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Sandimmun Neoral	25.0	mg	25-0-25	12	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Sintrom		mg		24	según control por Hematología Cuando inicie anticoagulación, suspend...	<input type="checkbox"/>
Ompriant	20.0	mg	20-0-0	24	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Aldactone A	25.0	mg	0-25-0	24	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Cardyl	20.0	mg	0-20-0	24	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Tranxilum	10.0	mg	0-0-10	24	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Emporal		mg		24	1 sobre si precisa por estreñimiento	<input type="checkbox"/>
Ezetrol	10.0	mg	0-0-10	24	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Seguril	30.0	mg	40-20-0	12	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Insulina		uni.		0	CONTROL DE INSULINA POR MÉDICO DE CADERERA. BM test: según ...	<input type="checkbox"/>
Nervas	5.0	mg	5-0-0	24	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Adro	100.0	mg	0-100-0	24	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Renitec	10.0	mg	10-0-10	12	1 comprimido	<input type="checkbox"/>
Nitradisc	5.0	parche	5-0-0	24	1 parche (retirándolo por la noche)	<input type="checkbox"/>
Coropres	6.25	mg	6.25-0-6.25	12	2 comprimidos	<input type="checkbox"/>

Programa SIMON: Hoja de tratamiento

ANEXO 2

**PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO
HIPOLIPEMIANTE EN PACIENTES TRASPLANTADOS
CARDIACOS (UNIDAD DE INSUFICIENCIA CARDIACA
AVANZADA Y TRASPLANTE CARDIACO - CHUAC)**



Rhabdomyolysis in Heart Transplant Patients on HMG-CoA Reductase Inhibitors and Cyclosporine

J.A. Rodríguez, M.G. Crespo-Leiro, M.J. Paniagua, J.J. Cuenca, L.F. Hermida, A. Juffé, and A. Castro-Beiras

HYPERCHOLESTEROLEMIA occurs frequently in heart transplant (HT) patients and may contribute to the development of graft coronary vasculopathy. Although inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase have been shown to have beneficial effects on cholesterol levels, incidence of coronary arteriopathy, acute rejection, and survival among HT patients,^{1,2} they have been prescribed cautiously for patients on cyclosporine (CyA) because of fears of increased risk of myositis and rhabdomyolysis,³⁻⁵ the latter defined as creatine kinase (CK) levels more than 10 times the upper limit of normality. However, neither the real incidence of rhabdomyolysis in HT patients on CyA nor its prognosis is well known. We report here the incidence and outcome of rhabdomyolysis in a group of HT patients on CyA and HMG-CoA reductase inhibitors.

PATIENTS AND METHODS

We retrospectively studied 110 consecutive HT patients (92 males) of mean age 57 years (range 19 to 69 years) who had been treated with an HMG-CoA reductase inhibitor for a mean 15 months (range 3 to 48 months) while on immunosuppressive therapy consisting of CyA, azathioprine, and prednisone preceded by induction with OKT3 (mean 5 days). We analyzed the following variables: type and dose of HMG-CoA reductase inhibitor, serum CK, renal function and the presence, symptoms, induction time, and outcome of rhabdomyolysis.

RESULTS AND DISCUSSION

In the first 44 patients (40%), the HMG-CoA reductase inhibitor chosen by the attending clinician had been simvastatin (SIM) 10 mg/d (26 patients) or 20 mg/d (18 patients) depending on cholesterol level; in the other 66 patients (60%), pravastatin (PRA) 20 mg/d was chosen.

Four patients (3.6%) developed rhabdomyolysis, with serum CK levels of 1500 to 3319 U/L (mean 2505 U/L). All four were on 20 mg/d of SIM. Two other patients, both on 20 mg/d of PRA, showed mild asymptomatic CK elevation (525 and 600 U/L).

Among the four patients who developed rhabdomyolysis, pathological CK levels were attained a mean 16.5 months after the start of HMG-CoA reductase inhibitor treatment. Only one of the four patients (25%) developed symptoms

(myalgia and acute renal failure). In all four cases, CK and other parameters returned to normal following withdrawal of the HMG-CoA reductase inhibitor.

There have been several reports of rhabdomyolysis in patients receiving both an HMG-CoA reductase inhibitor and CyA.^{3,4} Cyclosporine-induced impairment of the cytochrome P450 enzyme system was considered to have predisposed these patients to muscle damage.⁶ Although a risk of adverse musculoskeletal effects exists with any HMG-CoA reductase inhibitor dosage, several studies have shown that lower doses are associated with a lower incidence of rhabdomyolysis⁵ without being significantly less effective in lowering cholesterol levels in HT patients: No cases of rhabdomyolysis were found by Kobashigawa et al¹ among 47 HT patients on 40 mg/d of PRA, or by Wenke et al² among 35 patients treated for 4 years with a mean 10 mg/d of SIM.

In this study we detected four cases of rhabdomyolysis, all involving patients on 20 mg/d of SIM. The fact that there were no cases among the 26 patients on 10 mg/d of SIM suggests that the risk of rhabdomyolysis is highly dose-dependent. No case of rhabdomyolysis was detected among patients on 20 mg/d of PRA, and in both the PRA-treated patients showing minor CK elevation of uncertain significance, CK level returned to normal after withdrawal of PRA.

CONCLUSIONS

Rhabdomyolysis is a possible complication of the use of HMG-CoA reductase inhibitors by HT patients on CyA. Because in most cases it is asymptomatic, close surveillance of CK levels is mandatory for HT patients receiving this combination. Toxicity depends on the kind and dose of HMG-CoA reductase inhibitor; 20 mg/d of pravastatin appears to be safe, but for simvastatin it seems advisable to use no more than 10 mg/d.

From the Heart Transplant Program, Hospital Juan Canalejo, La Coruña, Spain.

Address reprint requests to José A. Rodríguez, S. de Cardiología, Hospital Juan Canalejo, Xubias 84, 15.006, La Coruña, Spain.

REFERENCES

1. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al: *N Engl J Med* 333:621, 1995
2. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al: *Circulation* 96:1398, 1997
3. Corpier CL, Jones PH, Suki WN, et al: *JAMA* 260:239, 1988
4. East C, Alivizatos PA, Grundy SM, et al: *N Engl J Med* 318:47, 1988
5. Kobashigawa JA, Murphy FL, Stevenson LW, et al: *Circulation* 82 (suppl IV):281, 1990
6. Meier C, Stey C, Brack T, et al: *Schweiz Med Wochenschr* 125:1342, 1995



Safety of Statins When Response is Carefully Monitored: A Study of 336 Heart Recipients

R. Marzoa-Rivas, M.G. Crespo-Leiro, M.J. Paniagua-Marin, D. Llinares-García, J. Muñiz-García, G. Aldama-López, P. Piñón-Esteban, R. Campo-Pérez, and A. Castro-Beiras

ABSTRACT

Background. Statins are used as first-line drugs against hypercholesterolemia after heart transplantation. Randomized clinical trials have shown that they reduce cholesterol levels, and the incidence of rejection and coronary vasculopathy. Adverse effects have been related to the use of certain statins, high statin dosages, comorbidities, and coadministration with cyclosporine. However, estimation of the risk of adverse effects for a given patient is difficult. The aims of this study were to determine the incidence of various kinds of adverse effect of statins; to evaluate certain potential risk factors; and to assess the efficacy of early response to signs of adverse effects.

Methods. Between April 1991 and December 2003, we retrospectively evaluated 336 heart transplant patients (including 55 women) with regard to the occurrence of possible adverse effects of statins (rhabdomyolysis, myalgia, hepatotoxicity, high CK without muscle symptoms, and others). Resolution on reduction of dosage or discontinuance and/or change of statin were deemed to constitute confirmation of cause. Relations were sought between adverse effects and age, sex, immunosuppressive therapy, kidney failure, body mass index (BMI), arterial hypertension, and diabetes mellitus.

Results. Possible adverse events of statins were suffered by 60 patients, all of them men. The causal role of statins was confirmed in 41 (12.2% of all 336): hepatotoxicity was suffered by 13, high CK without muscle ache or weakness by 18, rhabdomyolysis by 5, myalgia by 3, and other effects by 2. The incidence of confirmed statin-related complications was higher among patients with BMI >29 kg/m² than among those with lower BMI ($P = .055$). None of the patients with confirmed statin-related complications needed dialysis, none died, and permanent suspension of statin treatment was only necessary in 13 cases (3.9% of the 336).

Conclusions. Some 10% to 20% of HT patients appear to suffer adverse side effects of initial statin therapy. However, early detection of such effects through diligent clinical and analytical monitoring allows the therapy to be modified in time to minimize the appearance of severe complications. In only a minority of cases permanent suspension of statin therapy is necessary.

HYPERCHOLESTEROLEMIA is common after heart transplantation (HT); 60% to 80% of HT patients showing increased dyslipidemia after transplant.¹ High cholesterol levels have been associated with rejection, the development of coronary vasculopathy, impaired endothelial function, myocardial infarct, and death.² Randomized clinical trials³⁻⁹ have shown that the use of statins (inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase) reduce blood cholesterol levels and coronary disease following HT. In our institution, statins are considered to be an important component of early posttransplant therapy. Lipid-lowering treatment may occasionally lead to adverse

effects, especially when it involves certain statins or high doses, or when it coincides with cyclosporine therapy.¹⁰ It is

From the Área del Corazón (R.M., M.G.C., M.J.P., G.A., P.P., R.C.) and (M.G.C., M.J.P., A.C.B.) belong to Red Investigación Cardiovascular RECAVA (Instituto de Salud Carlos III), Spain. Medicina Interna (D.L.), Complejo Hospitalario Juan Canalejo; and the Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad de La Coruña (J.M., A.C.B.), La Coruña, Spain.

Address reprint requests to Raquel Marzoa Rivas, Área del Corazón, Hospital Juan Canalejo c/ Xubias 84, 15006 La Coruña, Spain. E-mail: rmarriv@canalejo.org

desirable to be able to estimate the risk of such effects for an individual patient from consideration of risk factors. The aims of this study of 336 statin-treated HT patients were to determine the incidence of various kinds of adverse effect of statins; to evaluate certain potential risk factors; and to assess the efficacy of early response to signs of adverse effects.

METHODS

Between April 1991 and December 2003, 444 patients received heart transplants in our institution. We retrospectively evaluated the 336 who were older than 16 years at HT and who after HT had survived for more than 1 month and received lipid-lowering therapy with statins. In all cases, adverse effects of statin treatment was monitored by routine laboratory determinations of creatine kinase (CK), alanine transferase (ALT), and aspartate transferase (AST) every 3 months, or every 4 weeks if the statin dose had been increased, and by periodic clinical examination. The following conditions were noted as possible adverse effects of statins: rhabdomyolysis (CK >1000 U/L); high CK (CK <1000 U/L but greater than three times previous level, without muscle symptoms); hepatotoxicity (AST or ALT levels greater than three times the previous level or twice the upper limit of the normal range); myalgia (muscle ache without CK elevation); and others (increase in LDH or bilirubin levels). The therapeutic response to the appearance of these conditions was to reduce the statin dosage; to suspend statin treatment for as long as was required to resolve the symptoms; or to change the statin, either immediately or after temporary suspension of treatment. They were attributed to the use of statins if they resolved when so treated. Other data noted for each patient were age, gender, immunosuppressive therapy, body mass index (BMI), and whether the patient had arterial hypertension, kidney failure, or diabetes mellitus.

RESULTS

Of 336 patients (mean age 53 years), 55 were women (16.4%). Statin therapy was initiated with pravastatin in 269 cases (80.1%), simvastatin in 65 (19.3%), and atorvastatin in 2 (0.6%). Thirty-one patients (9.2%) had diabetes mellitus before HT, and 65 (19.3%) had a BMI >29 kg/m². More than 50% (172 patients) had arterial hypertension after HT.

Possible adverse effects of statins were observed in 60 of the 336 statin-treated patients (17.9%), all of them men: hepatotoxicity in 26 (7.7% of the 336), high CK without muscle ache or weakness in 20 (6.0%), rhabdomyolysis in 6 (1.8%), myalgia in 4 (1.2%), and other effects in 4 (1.2%). In 3 of these 60 cases (5%), the statin dosage was reduced but not suspended; in 11 (18.3%) treatment was suspended temporarily and resumed with the same drug; in 18 (30%) treatment was suspended temporarily and later resumed with another statin; in 6 (10%) the statin was changed without prior suspension of treatment; and in 22 (36.7%) statin treatment was suspended indefinitely.

In 41 of the 60 cases in which possible adverse effects of statins were observed, resolution of these effects led to their being attributed to statin treatment. In 13 of these 41 cases (3.87% of the 336 statin-treated patients), the effect was

hepatotoxicity, in 18 (5.36%) high CK without muscle ache or weakness, in 5 (1.49%) rhabdomyolysis, in 3 (0.89%) myalgia, and in 2 (0.59%) other effects.

Among the 336 statin-treated patients, the incidence of confirmed adverse effects was greater when BMI >29 kg/m², but the difference was not statistically significant ($P = .055$). Of the 41 patients with confirmed adverse effects, 19 were receiving cyclosporine, prednisone, and mycophenolate mofetil immunosuppressive therapy (46.3%); 11 were taking cyclosporine, prednisone, and azathioprine (26.8%); and 6 were taking tacrolimus, prednisone, and mycophenolate mofetil (14.6%). The occurrence of adverse effects was not correlated with immunosuppressive therapy, diabetes mellitus, age, arterial hypertension, or renal dysfunction.

In 20 of the 41 patients with confirmed adverse effects of statin, the statin apparently responsible was pravastatin (7.43% of pravastatin-treated patients), but in our study, as in other studies¹¹ this drug was in no case associated with severe adverse effects. Simvastatin was apparently responsible for seven cases of adverse effects (10.76% of simvastatin-treated patients), including four of the five cases of rhabdomyolysis. The other one that developed rhabdomyolysis was initially put on atorvastatin. However, none of the 41 patients with confirmed adverse effects of statins needed dialysis, and none died. In 3 of these 41 cases, resolution of symptoms followed dose reduction, in 3, an immediate change of statin, in 8, temporary suspension followed by resumption with the same statin, and in 14, temporary suspension followed by resumption with a different statin; in 13 cases, statin treatment was not resumed.

DISCUSSION

Aggressive statin therapy after heart transplantation has in several trials been found to reduce cholesterol levels, the incidence of major rejection, the incidence of coronary vasculopathy, and mortality. Therefore, treatment with statins is recommended for all HT patients in the absence of contraindications. However, statin treatment has its risks, including the possibility of fatal rhabdomyolysis. Although the estimated incidence of fatal rhabdomyolysis per 1 million prescriptions among patients of all kinds is zero for fluvastatin and only 0.04 for pravastatin, 0.12 for simvastatin, and 0.19 for lovastatin,¹² the corresponding incidences among HT patients are probably higher, because the risk factors for complications of statin therapy include treatment with drugs commonly employed in post-HT therapy, such as cyclosporine. Other reported risk factors include advanced age, small or frail constitution, chronic kidney failure, abuse of ethanol, recent surgical operation, and high consumption of grapefruit juice.^{13,14} Ideally, the risk of complications of individual patients should be estimated, and the type and dosage of statin chosen accordingly.

Some of the complications of statin therapy, notably liver damage, can also be caused by other drugs taken by HT patients. If these complications arise in HT patients, they cannot automatically be assumed to be secondary to statin

treatment. In this study, complications were therefore deemed a result of statin treatment only if they resolved on reduction of dosage, suspension of treatment, or change of statin.

In this study it was not the general rule for patients to suffer adverse effects of statins, but the incidence was not so low as in some other studies,^{6-9,14} even when we considered only cases in which the attribution to statin treatment was confirmed by remission. This was probably because the CK and transaminase thresholds used to define adverse effects were lower than those used in other studies. By contrast, in this study the incidence of severe adverse effects (death or kidney dysfunction requiring dialysis) was zero, which suggests that early diagnosis and an appropriate response can avoid advanced complications.

Although all adverse effects concerned men, this finding should be viewed with caution because there were only 55 women in the study group (16.4%). Although the difference in incidence of adverse effects between patients with BMI >29 kg/m² and those with BMI <29 kg/m² lacked a few tenths of a percentage point to be regarded as statistically significant, the higher incidence among those with greater BMI should probably be kept in mind in evaluating individual patients.

In conclusion, statins should be considered as first-line drugs against hypercholesterolaemia and its consequences following heart transplantation. The low incidence of severe complications in this study confirms that these drugs are safe if the patient's response is monitored by clinical examinations and laboratory tests, if appropriate marker thresholds are used to warn of the onset of adverse effects, and if appropriate action is taken in response to positive results of these tests or examinations.

REFERENCES

1. Miller LW, Schlant RC, Kobashigawa J, et al: 24th Bethesda Conference Task force 5: complications. *J Am Cardiol* 22:41, 1993
2. Keogh AM, Valentine HA, Hunt SA, et al: Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery disease on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 11:892, 1992
3. Kobashigawa J, Katznelson S, Laks H, et al: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 333:621, 1995
4. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al: Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 107:93, 2003
5. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al: Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 96:1398, 1997
6. Keogh A, Macdonald P, Kaan A, et al: Efficacy and safety of pravastatin vs. simvastatin after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 19:529, 2000
7. Mehra MR, Uber PA, Vivekananthan K, et al: Comparative beneficial effects of simvastatin and pravastatin on cardiac allograft rejection and survival. *J Am Coll Cardiol* 40:1609, 2002
8. Magnani G, Carinci V, Magelli C, et al: Role of statins in the management of dyslipemia after cardiac transplant: randomized controlled trial comparing the efficacy and the safety of atorvastatin with pravastatin. *J Heart Lung Transplant* 19:710, 2000
9. Patel DN, Pagani FD, Koelling TM, et al: Safety and efficacy of atorvastatin in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 21:204, 2002
10. Rodriguez JA, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, et al: Rhabdomyolysis in heart transplant patients on HMG-CoA reductase inhibitors and cyclosporine. *Transplant Proc* 31:2522, 1999
11. Martínez-Dolz L, Almenar L, Arnau VA, et al: Utility of pravastatin in cardiac transplant dyslipidemia. *Rev Clin Esp* 202: 489, 2002
12. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH: Statin-associated myopathy. *JAMA* 289:1681, 2003
13. Pasternak R, Smith S, Barrey-Merz N, et al: ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 40:567, 2002
14. Bilchick KC, Henrikson CA, Skojec D, et al: Treatment of hyperlipidemia in cardiac transplant recipients. *Am Heart J* 148: 200, 2004



The Efficacy and Safety of Ezetimibe for Treatment of Dyslipidemia After Heart Transplantation

M.G. Crespo-Leiro, M.J. Paniagua, R. Marzoa, Z. Grille, C. Naya, X. Flores, J.A. Rodriguez, V. Mosquera, R. Franco, and A. Castro-Beiras

ABSTRACT

Introduction. Statins, although the treatment of choice for dyslipidemia after heart transplantation (HT), are not always well tolerated or effective. In such cases, administration of ezetimibe may be useful.

Aim. The aim of this study was to assess the efficacy and safety of ezetimibe, with or without statins, after HT.

Method. Thirty-six HT patients, 97% of whom were males of overall mean age of 57 ± 13 years, were all unable to reach target lipid levels with statins alone and/or were intolerant of statins. They were prescribed ezetimibe, with or without a statin. Efficacy and safety were evaluated after 1, 3, 6, and 12 months.

Results. Thirty-four patients were evaluated at 1 month and 12 months. Ezetimibe was prescribed to 27 patients (75%) because of statin inefficacy, and to 9 patients (25%) because of statin intolerance, manifested by myalgia in 4 cases (11%), hepatotoxicity in 2 cases (6%), and rhabdomyolysis in 3 cases (8%). Lipid levels (mg/dL; baseline vs 1 year) were as follows: cholesterol, 235 ± 49 versus 167 ± 32 ($P = .013$); LDL cholesterol, 137 ± 47 versus 89 ± 29 ($P = .001$); HDL cholesterol, 54 ± 13 versus 51 ± 10 ($P = .235$); and triglycerides, 243 ± 187 versus 143 ± 72 ($P = .022$). There were no cases of liver toxicity, renal dysfunction, or significant alteration of immunosuppressive pharmacokinetics. Ezetimibe was withdrawn from 2 patients because of hand edema or asymptomatic recurrence of rhabdomyolysis first caused by statins.

Conclusions. With or without a statin, ezetimibe was generally well tolerated, reducing total cholesterol, LDL cholesterol, and triglyceride levels with no long-term alteration of HDL cholesterol levels. CPK surveillance is recommended because of a slight continued risk of adverse effects. Further studies should evaluate the benefit for survival.

DYSLIPIDEMIA is a frequent problem after heart transplantation (HT). Statins the treatment of choice,^{1,2} are frequently associated with adverse effects, especially when there are comorbidities or when they are used in high dosages or concomitantly with calcineurin inhibitors.³ Ezetimibe inhibits intestinal absorption of cholesterol, an anti-hyperlipidemic mechanism different from that of statins. It has shown promise for kidney transplant recipients⁴⁻⁶ and in a study of 16 HT patients followed for an average of 4 months.⁷ The present study evaluated its efficacy and safety among 36 HT patients followed for up to 1 year.

From the Heart Transplant Unit, Cardiology Service, Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, La Coruña, Spain.

This work was partly financed by the RECAVA Cardiovascular Network, from the Spanish Ministry of Health and Consumption, and the Carlos III Health Institute.

Address reprint requests to María G. Crespo-Leiro, Unidad de Transplante Cardíaco, Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo, As Xubias 84, 15006 La Coruña, Spain. E-mail: Marisa_Crespo@canalejo.org

METHODS

HT patients were admitted to this prospective study if ezetimibe was prescribed to replace a statin because of statin intolerance, or in addition to a low statin dosage because of side effects observed at higher statin dosages, or in addition to a statin that was not achieving the target low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level (100 mg/dL) at the standard dosage. Ezetimibe dosage was in all cases 10 mg daily. Efficacy variables—total cholesterol, LDL cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triglyceride levels—and safety variables—creatinine phosphokinase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, creatinine levels, and calcineurin inhibitor levels—were determined at 1, 3, 6, and 12 months after the start of ezetimibe therapy. Safety variables were also determined whenever there was clinical suspicion of muscle or liver toxicity. Results are reported as mean values \pm standard deviations, unless otherwise indicated. Lipid levels at follow-up times were compared with baseline values using paired students' *t* tests, with *P* < .05 as the criterion of statistical significance.

RESULTS

Among the 36 consecutive HT patients satisfying the admission criteria, 97% were males of overall mean age of 57 ± 13 years (range, 23–78 years). All patients were evaluated at 1 and 3 months, 33 at 6 months, and 18 at 12 months. Ezetimibe was prescribed to 27 patients (75%) because of statin inefficacy and to 9 patients (25%) because of statin intolerance, which manifested as myalgia in 4 cases (11%), hepatotoxicity in 2 cases (6%), and rhabdomyolysis in 3 cases (8%). Ezetimibe was initially prescribed together with atorvastatin in 24 cases (67%; dosage 16 ± 7 mg daily), pravastatin in 6 cases (17%; 18 ± 4 mg), fluvastatin in 3 cases (8%; 80 mg), and no statin in 3 cases (8%). At the time of ezetimibe prescription, the immunosuppressive combination was cyclosporine + mycophenolate mofetil (MMF) + prednisone in 16 cases (44%); sirolimus + MMF + prednisone in 7 cases (19%); tacrolimus + MMF + prednisone in 3 cases (8%); everolimus + MMF + prednisone in 2 cases (6%); cyclosporine + everolimus + prednisone in 1 case (3%); and other combinations in the remaining 3 cases.

The evolution of lipid levels (mg/dL) at baseline versus 1, 3, 6, and 12 months was as follows: total cholesterol concentration, 235 ± 49 versus 185 ± 46 (*P* < .0005), 183 ± 45 (*P* < .0005), 185 ± 51 (*P* < .0005), and 167 ± 32 (*P* = .013); LDL cholesterol, 137 ± 47 versus 95 ± 41 (*P* < .0005), 101 ± 39 (*P* = .0005), 93 ± 46 (*P* < .0005), and 89 ± 29 (*P* = .001); HDL cholesterol, 54 ± 13 versus 54 ± 11 (*P* < .0005), 49 ± 14 (*P* < .0005), 54 ± 26 (*P* = .002), and 51 ± 10 (*P* = .235); and triglycerides, 243 ± 187 versus 186 ± 97 (*P* = .008), 184 ± 93 (*P* < .0005), 194 ± 85 (*P* = .023), and 144 ± 72 (*P* = .022). Of note, most of the patients with a 12-month follow-up (16/18, 89%) had LDL cholesterol level <100 mg/dL at that time.

No patients required adjustment of immunosuppressive therapy dosage after initiation of ezetimibe therapy. Ezetimibe was withdrawn from 2 patients, in 1 case because of hand edema that resolved spontaneously following withdrawal, and in the other because of rhabdomyolysis, which this patient had previously experienced with 3 different

statins. There were no cases of liver toxicity or renal dysfunction.

DISCUSSION

In our experience, ezetimibe is generally well tolerated by HT patients. It was effective to reduce total and LDL cholesterol and triglyceride levels. Although in this study HDL cholesterol levels also decreased initially, the difference at 12 months of follow-up was not statistically significant.

Statins are the treatment of choice for control of dyslipidemia after HT,⁸ but side effects that increase with dosage limit their use.⁹ In our HT program, 12.2% of HT patients treated with statins suffered adverse side effects forcing dosage reduction.³

The available evidence concerning the administration of ezetimibe to kidney transplant recipients, alone or in combination with a statin, suggests that this anti-hyperlipidemic is safe and efficacious to reduce cholesterol levels.^{4,5,10,11} In one study⁶ it was even beneficial to prevent the decline in renal function.

Although little has been published on the use of ezetimibe by HT patients, beneficial effects were observed by Patel et al⁷ who followed 16 HT patients for a mean of 4.3 months, and by Moro et al¹² who followed 19 patients for 6 months.

These observations are supported by the present somewhat larger and somewhat longer study. We found that ezetimibe was effective (alone or in combination with a statin), and only had to be withdrawn in 2 of 36 cases. No patients required adjustment of immunosuppression or showed signs of altered renal function associated with ezetimibe therapy.

In conclusion, ezetimibe was generally well tolerated by HT patients, and was effective to reduce total and LDL cholesterol and triglyceride levels. For HT patients in whom statins have adverse side effects or fail to control lipid levels, ezetimibe, alone or in combination with a statin, seems to be a viable option, although a slight continued risk of adverse effects indicates the need for close surveillance. However, further studies are needed to determine the effects of ezetimibe on clinical outcomes in general and, in particular, to evaluate whether it reduces the progression of allograft vasculopathy.

REFERENCES

1. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 333:621, 1995
2. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al: Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. A four-year randomized trial. *Circulation* 96:1398, 1997
3. Marzosa-Rivas R, Crespo-Leiro MG, Paniagua-Marin MJ, et al: Safety of statins when response is carefully monitored: a study of 336 heart recipients. *Transplant Proc* 37:4071, 2005
4. Langone AJ, Chuang P: Ezetimibe in renal transplant patients with hyperlipidemia resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation* 81:804, 2006

5. Buchanan C, Smith L, Corbett J, et al: A retrospective analysis of ezetimibe treatment in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 6:770, 2006
6. Turk TR, Voropaeva E, Kohnle M, et al: Ezetimibe treatment in hypercholesterolemic kidney transplant patients is safe and effective and reduces the decline of renal allograft function: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 23:369, 2008
7. Patel AR, Ambrose MS, Duffy GA, et al: Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 26:281, 2007
8. Lindenfeld J, Page RL 2nd, Zolty R, et al: Drug therapy in the heart transplant recipient: part III: common medical problems. *Circulation* 111:113, 2005
9. Page RL 2nd, Miller GG, Lindenfeld J: Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 111:230, 2005
10. Chuang P, Langone AJ: Ezetimibe reduces low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in renal transplant patients resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Ther* 14:438, 2007
11. Kohnle M, Pietruck F, Kribben A, et al: Ezetimibe for the treatment of uncontrolled hypercholesterolemia in patients with high-dose statin therapy after renal transplantation. *Am J Transplant* 6:205, 2006
12. Moro J, Almenar L, Martinez-Dolz L, et al: Ezetimibe in heart transplantation: initial experience. *Transplant Proc* 39:2389, 2007

Tratamiento de la hiperlipidemia en el paciente trasplantado cardíaco: un reto del siglo XXI

RAQUEL MARZOA-RIVAS, MARÍA G. CRESPO-LEIRO

La hiperlipidemia es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con trasplante cardíaco (TC) y se ha comunicado en más del 90% de los supervivientes a 10 años postrasplante. (1) Factores inherentes al TC como la terapia inmunosupresora o la mejor absorción intestinal y otros factores no relacionados con el trasplante, como dietéticos o predisposición genética, contribuyen a la elevada prevalencia de esta enfermedad.

En las últimas décadas, la hiperlipidemia se ha convertido en un importante objetivo terapéutico, dado que constituye uno de los principales factores no inmunológicos implicados en el desarrollo y la progresión de la enfermedad vascular del injerto (EVI), principal factor limitante en la supervivencia del paciente trasplantado en la actualidad.

La EVI, (2) a diferencia de la aterosclerosis en pacientes no trasplantados cardíacos, es una enfermedad difusa que afecta tanto a las arterias epicárdicas como a la microvasculatura. Su expresión clínica, debido a la desnervación del injerto, es en ocasiones tardía y puede presentarse como insuficiencia cardíaca, IAM, eventos arrítmicos o incluso como muerte súbita. No disponemos en la actualidad de técnicas no invasivas que nos permitan predecirla con alta especificidad y sensibilidad. Y lamentablemente, las terapias disponibles para la EVI establecida tienen escasa eficacia.

Por estos motivos, prevenir el desarrollo de la EVI es sin duda uno de los grandes retos del TC en el siglo XXI. En este sentido, el desarrollo de nuevos inmunosupresores, la mejora en las técnicas de preservación de órganos y un control adecuado en los niveles de colesterol parecen determinantes para reducir la incidencia y la progresión de la EVI en este subgrupo de pacientes. (2)

Si bien no disponemos en la actualidad de guías específicas acerca del manejo clínico y los objetivos del tratamiento de la hiperlipidemia en el paciente trasplantado, parece razonable considerar (al menos) los mismos objetivos que en pacientes de la población general con enfermedad coronaria (LDL < 100 mg/dl).

El manejo de la hiperlipidemia en el paciente trasplantado incluye un abordaje en diferentes niveles. En primer lugar están las recomendaciones dietéticas y un buen control ponderal, aunque por lo general estas medidas son insuficientes para conseguir un

buen perfil lipídico y es necesario el tratamiento farmacológico.

Estudios clínicos y experimentales han demostrado que las estatinas (inhibidores de la hidroximetil glutaril CoA reductasa) reducen eficazmente los niveles de colesterol en pacientes trasplantados, el desarrollo de EVI y la mortalidad a corto y largo plazo. Kobashigawa y colaboradores (3) demostraron en la década de los noventa que el empleo de pravastatina en pacientes trasplantados reducía de manera significativa el número de rechazos agudos, los rechazos con compromiso hemodinámico, la incidencia de EVI y aumentaba significativamente la supervivencia. Wenke y colaboradores (4) demostraron posteriormente que el empleo de simvastatina reducía notablemente los niveles de LDL y con ello la incidencia de EVI. Ambos autores ratificaron sus resultados a largo plazo, con un seguimiento de diez (5) y de ocho (6) años, respectivamente.

Estudios posteriores demostraron que la atorvastatina, con un perfil de seguridad similar, lograba una reducción significativa del colesterol total, de los triglicéridos y del C-LDL en este subgrupo de pacientes.

En situaciones en las que los pacientes trasplantados presentan un control lipémico subóptimo pese al empleo de estatinas, aquellos en los que el uso de estatinas está contraindicado o se han documentado eventos adversos en relación con su administración parecen beneficiarse con el ezetimibe, un fármaco de eficacia probada y bien tolerado luego del trasplante. (7) Sin embargo, no hay todavía estudios que documenten beneficio con el ezetimibe en desenlaces clínicos como rechazos, EVI o supervivencia.

La experiencia con resinas de intercambio iónico, ácido nicotínico y gemfibrozil es menor en pacientes trasplantados que en la población general y, por lo tanto, su empleo ha de realizarse con cautela.

El efecto hipolipemiante de las estatinas no explica todos los beneficios atribuidos a ellas en los pacientes TC, por lo que se han propuesto otros efectos como antiproliferativos e inmunomoduladores. En este sentido se recomienda que el tratamiento con inhibidores de la HMG CoA reductasa se inicie en forma precoz, de preferencia en las dos primeras semanas posTC.

Sin embargo, el tratamiento con estatinas no está exento de riesgos, entre ellos la posibilidad de rabdo-

miólisis (1: 1.000.000), hepatotoxicidad, mialgias y de elevación aislada de creatinfosfocinasa (CPK). En nuestra experiencia (8) y, de acuerdo con los datos de la literatura, (3-7, 9) la incidencia de eventos adversos atribuidos al tratamiento con estatinas es baja (12,2%) cuando la monitorización analítica y el seguimiento clínico son estrechos. En nuestra serie de pacientes, la necesidad de retirar de este tipo de hipolipemiantes fue inferior al 5%.

En este sentido, el tratamiento con estatinas en el paciente trasplantado debería considerarse un tratamiento de primera línea y, si no existen contraindicaciones para su empleo, su instauración debe ser precoz.

Existen otros parámetros, como niveles elevados de homocisteína y lipoproteína (a) [Lp(a)] que se han considerado factores de riesgo de enfermedad coronaria y que se han propuesto como factores de riesgo de EVI.

Es conocido que los niveles de Lp(a) se reducen durante los primeros 6 meses postrasplante y permanecen bajos durante el primer año del trasplante. (10) Sin embargo, su efecto sobre el desarrollo de la EVI es, en la actualidad, controversial. (11, 12)

Estudios retrospectivos y observacionales sugieren que los niveles elevados de homocisteína participan en el desarrollo de EVI. Sin embargo, recientemente se ha descrito un efecto bimodal con el uso de ácido fólico como prevención/tratamiento de la hiperhomocisteinemia en pacientes trasplantados. (13) El tratamiento con folatos en pacientes con TC y con niveles elevados de homocisteína parece retrasar el desarrollo de EVI, mientras que en pacientes con niveles normales de homocisteína el uso de ácido fólico parece favorecer la hiperplasia intimal.

Masson y colaboradores, en su trabajo "Manejo de las dislipidemias en pacientes trasplantados cardíacos. Hallazgos sobre nuevos factores de riesgo", (9) que se publica en este número de la *Revista* comunican niveles elevados de homocisteína (> 15 mg/dl) y de Lp(a) (> 30 mg/dl) en casi la mitad de su serie de pacientes sometidos a un TC ortotópico. Y, en este sentido, postulan que son necesarios estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que determinen la participación de Lp(a) y homocisteína en la patogénesis de la EVI y para, de este modo, establecer sus implicaciones clínicas y terapéuticas en este subgrupo de pacientes.

En resumen, la EVI constituye el factor limitante más importante en la supervivencia a mediano-largo plazo del paciente trasplantado. La gran prevalencia de la hiperlipidemia en el paciente con TC y su participación en el desarrollo de la EVI hacen que el logro

de un buen control lipídico sea uno de los objetivos del seguimiento postTC. Las estatinas han de considerarse como terapia de primera línea en pacientes con TC por su efecto hipolipemiente, antiproliferativo e inmunosupresor y han de instaurarse, salvo contraindicaciones, lo antes posible. La investigación sobre otros factores de riesgo como la implicación de la Lp(a) y de la homocisteína en la patogenia de la EVI abre nuevas líneas de posible actuación terapéutica en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report 2007. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:769-81.
2. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation* 2008;117:2131-41.
3. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621-7.
4. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997; 96:1398-402.
5. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, Wener L, Hage A, Hamilton MA, et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1736-40.
6. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Krobot K, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 2003;107:93-7.
7. Patel AR, Ambrose MS, Duffy GA, Cote H, DeNofrio D. Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:281-4.
8. Marzoa-Rivas R, Crespo-Leiro MG, Paniagua-Marin MJ, Llinares-García D, Muñoz-García J, Aldama-López G, et al. Safety of statins when response is carefully monitored: a study of 336 heart recipients. *Transplant Proc* 2005;37:4071-3.
9. Masson W, Vulcano N, Fernández S, Domenech A, Marenchino R, Bracco D y col. Manejo de las dislipidemias en pacientes trasplantados cardíacos. Hallazgos sobre nuevos factores de riesgo. *Rev Argent Cardiol* 2008;76:205-7.
10. DeNofrio D, Desai S, Rader DJ, Chang G, Kelley MP, Acker MA, et al. Changes in lipoprotein(a) concentration after orthotopic heart transplantation. *Am Heart J* 2000;139:729-33.
11. Barbir M, Kushwaha S, Hunt B, Macken A, Thompson GR, Mitchell A, et al. Lipoprotein(a) and accelerated coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Lancet* 1992;340:1500-2.
12. Chang G, DeNofrio D, Desai S, Kelley MP, Rader DJ, Acker MA, et al. Lipoprotein(a) levels and heart transplantation atherosclerosis. *Am Heart J* 1998;136:329-34.
13. Potena L, Grigioni F, Magnani G, Ortolani P, Coccolo F, Sassi S, et al. Homocysteine-lowering therapy and early progression of transplant vasculopathy: a prospective, randomized, IVUS-based study. *Am J Transplant* 2005;5:2258-64.

RESEARCH CORRESPONDENCE

Prevalence and prognostic value of cardiac allograft vasculopathy 1 year after heart transplantation according to the ISHLT recommended nomenclature

Oscar Prada-Delgado, MD, Rodrigo Estévez-Loureiro, MD, María J. Paniagua-Martín, MD, Angela López-Sainz, MD, and María G. Crespo-Leiro, PhD

Heart Transplant and Advanced Heart Failure Unit, Division of Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, Spain

Although cardiac allograft vasculopathy (CAV) is the major impediment to long-term survival after heart transplantation (HT),¹ it is only recently that standards governing the grading of this entity have been introduced in the form of the International Society for Heart and Lung Transplantation's recommended nomenclature (ISHLT-RN), which is based on angiographic findings and graft function. The prognostic value of this grading system remains unknown.² In this study we evaluated the prevalence and prognostic significance of ISHLT-RN CAV grades assigned 1 year after HT.

We retrospectively studied 169 consecutive patients who underwent HT at our center between January 2000 and December 2009, and coronary angiography 1 year after HT (median time 12.3 months, interquartile range 9.7 to 13.7 months). Patients' baseline characteristics (Table 1) were

obtained from our institutional records. All patients underwent periodic echocardiographic evaluation during the first year after HT to assess allograft left ventricle ejection fraction and screen for restrictive physiology. Coronary angiography was performed using standard techniques after pretreatment with nitroglycerine to avoid vessel spasm; multiple projections of the coronary arteries were recorded digitally. All angiograms were examined, and each patient's CAV status was classified in accordance with ISHLT-RN as follows: not significant (CAV0); mild (CAV1); moderate (CAV2); or severe (CAV3).

Outcomes were ascertained by review of patients' medical records. The compound outcome MACE (major adverse cardiovascular events) consisted of: death; acute coronary syndrome (ACS); coronary revascularization; admission because of heart failure not due to an acute rejection episode; and cardiac retransplantation.

CAV was detected in 31 of the 169 patients included in the study (18.4%): CAV1 in 22 (13.0%); CAV2 in 5 (3.0%); and CAV3 in 4 (2.4%). CAV was associated with older donors, but the CAV and no CAV groups did not differ significantly with regard to any of the other baseline characteristics considered.

During a mean follow-up time of 5.6 ± 2.8 years, MACE occurred in 30 patients (18.1%). Twenty-one (12.7%) died, 9 (5.4%) were admitted because of heart failure, 3 (1.8%)

Table 1 Baseline Characteristics and Demographics

	CAV (CAV1, CAV2, CAV3) (N = 31)	No CAV (CAV0) (N = 138)	p
Recipient age (y)	54.4 ± 11.7	52.5 ± 11.7	0.493
Donor age (y)	46.0 ± 12.5	38.7 ± 13.8	0.008
Recipient gender (% male)	80.6	81.9	0.872
Cold ischemia time (min)	226 ± 73	200 ± 78	0.112
Hypertension (%)	34.6	40.7	0.568
Diabetes (%)	15.4	29.3	0.147
Total cholesterol (mg/dl)	189.4 ± 40.7	185.5 ± 39.5	0.622
Plasma triglyceride (mg/dl)	144.5 ± 82.5	147.3 ± 68.6	0.842
Plasma creatinine (mg/dl)	1.57 ± 0.3	1.41 ± 0.4	0.220
Acute cellular rejection (%) ^a	54.8	59.0	0.605
Antibody-mediated rejection (%) ^b	4.5	4.6	0.989
CMV mismatch (D ⁺ /R ⁻) (%)	20.7	12.7	0.253
CMV infection (%) ^b	34.9	47.5	0.229

Data are presented as mean ± SD for continuous variables or as percentages for categorical variables. CMV, cytomegalovirus; D⁺, donor-positive; R⁻, recipient-negative.

^aAt least 1 episode ≥3A/2R or requiring treatment within the first year after HT.

^bAt least 1 episode within the first year after HT.

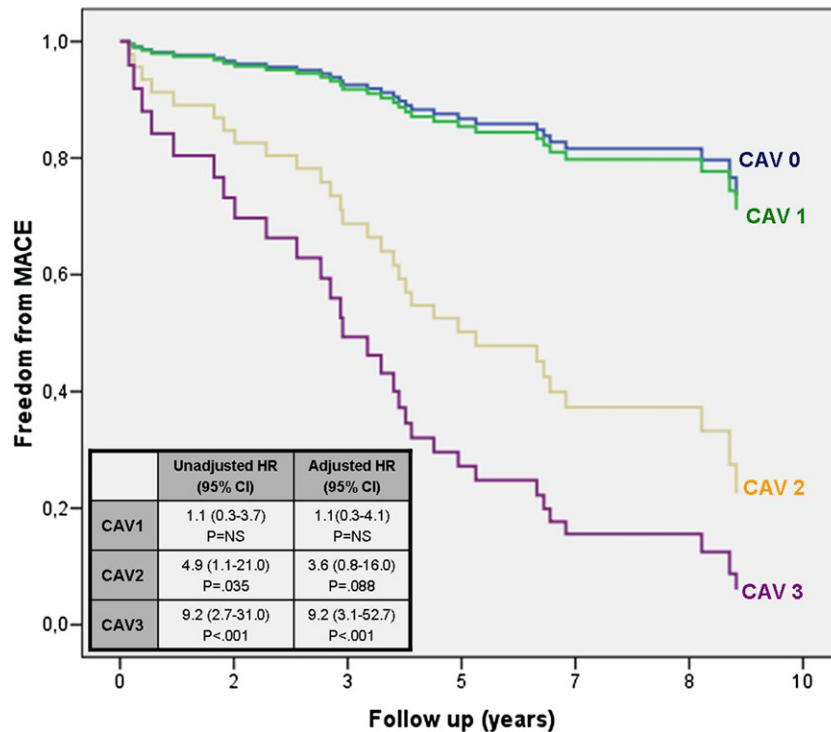


Figure 1 Cox regression analysis for freedom from MACE.

had ACS, and 6 (3.6%) underwent coronary revascularization. Both CAV2 and CAV3 at 1 year after HT were associated with a greater risk of MACE, with unadjusted hazard ratios (HRs) of 4.9 for CAV2 (95% confidence interval [CI] 1.1 to 21.0, $p = 0.035$) and 9.2 for CAV3 (95% CI 2.7 to 31.0, $p < 0.001$). There was no significant difference between CAV0 and CAV1 patients with regard to MACE incidence. After adjustment for relevant confounders, CAV3 emerged as the only significant predictor of MACE (adjusted HR = 9.2, 95% CI 3.1 to 52.7, $p < 0.001$) (Figure 1).

To the best of our knowledge, this study was the first to examine the prognostic implications of the new CAV classification adopted by the ISHLT. We find that patients with severe CAV 1 year after HT are at high risk of having an adverse cardiovascular event.

CAV is detected mainly by coronary angiography.³ The principal advantages of this technique are its wide availability, its clinical acceptance, and the possibility of longitudinal assessment. However, CAV classification schemes based on angiography alone have significant limitations. Thus, the well-known classification by Gao et al⁴ is adequate for gross descriptive purposes, but is believed not to convey differential prognostic information. More recently, in a multicenter study that used a different anatoangiographic classification of CAV, Costanzo et al⁵ noted a significant correlation between severe CAV and subsequent death or retransplantation within 5 years of HT, but their classification failed to exploit the prognostic relevance of allograft function. The ISHLT-RN was conceived to overcome these limitations and establish a common nomenclature for reporting and discussing CAV, but its prognostic value has not hitherto been investigated. Our study suggests that this new classification does indeed have prognostic

relevance: the presence of moderate or severe CAV 1 year after HT is associated with subsequent MACE.

In conclusion, the ISHLT-RN seems to be a useful tool for prognostic stratification of HT patients 1 year after transplantation. Both CAV2 and CAV3, particularly the latter, are associated with poor prognosis.

Disclosure statement

The authors have no conflicts of interest to disclose. We thank Raquel Marzoa-Rivas, Eduardo Barge-Caballero, José J. Cuenca-Castillo and Alfonso Castro Beiras (Heart Transplant Program) and Ramón Calviño-Santos and Nicolás Vázquez González (Interventional Cardiology Unit), all from the Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, for their invaluable contributions to the care of these patients.

References

1. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult transplant report—2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1078-94.
2. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy—2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:717-27.
3. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation* 2008;117:2131-41.
4. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:334-40.
5. Costanzo M, Naftel D, Pritzker M, et al. Heart transplant coronary artery disease detected by coronary angiography: a multi-institutional study of preoperative donor and recipient risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:744-53.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ROSUVASTATINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN PACIENTES CON TRASPLANTE CARDIACO

Eduardo Barge Caballero, M. Jesús Paniagua Martín, Raquel Marzoa Rivas, Zulaika Grille Cancela, Alberto José Pérez Pérez, José Joaquín Cuenca Castillo, Alfonso Castro Beiras, Marisa Crespo Leiro,

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña

Antecedentes y objetivos: La rosuvastatina (R) es un potente hipolipemiante recientemente comercializado en España. Nuestro objetivo fue analizar la eficacia y seguridad de R para el tratamiento de la hipercolesterolemia tras el trasplante cardiaco (TC). **Métodos:** Estudio prospectivo de 36 pacientes (4 mujeres) con TC y colesterol-LDL > 100 mg/dl que iniciaron tratamiento con R. La dosis de inicio fue 10 mg/24 horas (5 mg / 24 horas si Cr > 1.5 mg/dl). Se suspendió el tratamiento previo con otras estatinas. Se realizó seguimiento clínico y analítico a los 15, 30 y 90 días del inicio de R. **Resultados:** La edad media de la muestra era de 59 ± 13 años y el tiempo medio desde el TC era de 5.3 ± 4.7 años. 7 (19.2%) eran diabéticos y 11 (30.6%) presentaban Cr>1.5 mg/dl. 19 (52.8%) pacientes recibían FK, 9 (25%) ciclosporina, 17 (47.2%) i-m-TOR, 25 (69.2%) MMF y 36 (100%) prednisona. 16 (44%) pacientes recibían previamente pravastatina, 14 (38.9%) atorvastatina y 1 (2.8%) fluvastatina, con una dosis equivalente media de 34.4 ± 27 mg/día. 5 pacientes (13.9%) no recibían estatinas por toxicidad previa (hepatotoxicidad, n=3; miositis, n=2), y 6 pacientes (16.7%) recibían tratamiento con ezetimibe, que se mantuvo. Tras el inicio de R, se observó una reducción significativa del colesterol total (basal: 247 ± 43 , 15 días: 216 ± 51 , 30 días: 205 ± 54 , 3 meses: 203 ± 54 mg/dl; $p < 0.001$) y del colesterol-LDL (basal: 153 ± 38 , 15 días: 120 ± 39 , 30 días: 117 ± 41 , 3 meses: 113 ± 39 mg/dl; $p < 0.001$). No se apreció una variación significativa de la cifra de HDL ó triglicéridos, ni tampoco un incremento significativo de CPK (basal: 136 ± 120 , 15 días: 223 ± 592 , 30 días: 126 ± 119 , 3 meses: 111 ± 69 mg/dl; $p = 0.61$), GOT (basal: 26 ± 12 , 15 días: 27 ± 15 , 30 días: 29 ± 20 , 3 meses: 29 ± 19 mg/dl; $p = 0.59$), GPT ni bilirrubina. El tratamiento con R fue suspendido antes del primer mes en un paciente con mialgias sin incremento relevante de la CPK y en otro con elevación de CPK asintomática > 10 veces el nivel basal. **Conclusión:** Nuestro estudio sugiere que R es eficaz y segura para tratar la hipercolesterolemia tras el TC.



Prevention and treatment of coronary artery vasculopathy

Maria G. Crespo-Leiro, Raquel Marzoa-Rivas, Eduardo Barge-Caballero, and Maria J. Paniagua-Martín

Purpose of review

Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is still one of the major causes of death following heart transplantation. Here, we review the recent advances in its prevention and treatment.

Recent findings

Preventive measures comprise control of classical risk factors, prophylaxis against cytomegalovirus, avoidance of graft endothelial damage during heart transplantation, and prevention of acute rejection. These measures can be effective if begun early. The treatment options for established CAV are limited, percutaneous revascularization and coronary artery bypass graft only being viable for a minority of patients because of the diffuse nature of CAV. Retransplantation is the only definitive therapy for CAV and may be considered for suitable patients with advanced CAV and allograft dysfunction. One of the most promising developments in the recent years is the use of mTOR inhibitors, which can now be regarded as effective in preventing CAV in *de novo* patients; their role in the treatment of established CAV is still uncertain despite some encouraging recent findings.

Summary

The implementation of measures and lifestyles that help prevent CAV should be a priority of postheart transplantation management. Research should urgently evaluate mTOR inhibitors for the treatment of established CAV.

Keywords

allograft vasculopathy, heart transplant, prevention, treatment

INTRODUCTION

According to the latest report of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Registry [1^{••}], cardiac allograft vasculopathy (CAV) is one of the most important causes of death after heart transplantation, accounting for 10–14% of deaths occurring more than 1-year postheart transplantation. Although advances in immunosuppression and posttransplantation care have significantly reduced graft rejection rates and improved survival, the incidence of CAV has changed little, the cumulative incidence amongst patients who underwent heart transplantation between 2001 and 2009 being just 2–4% lower than amongst those receiving grafts between 1994 and 2000. The current prevalence of CAV amongst surviving heart transplantation patients is 20% for 3 years, 30% for 5 years, and 45% for 8 years postheart transplantation.

Risk factors for developing CAV within 8 years of transplant include characteristics of donor, recipient, and treatment [1^{••}]. The donor-related factors

that have been identified are age, male sex, body surface area, a history of hypertension, infection, and death from head trauma vs. anoxia. Relevant recipient characteristics include age, ischaemic heart disease (vs. cardiomyopathy), use of a ventricular assistance device pending heart transplantation, and recent infection. Induction with OKT3 or a polyclonal agent and discharge on azathioprine (vs. MMF/MPA) or cyclosporine (vs. tacrolimus) also increase the risk of CAV.

The communicability of data and research findings concerning CAV has benefited from the standardized grading system promoted by the ISHLT [2],

Advanced Heart Failure and Heart Transplant Unit, Hospital Universitario A Coruña, Corunna, Spain

Correspondence to Maria G. Crespo-Leiro, Hospital Universitario A Coruña, Xubias 84, 15006 Corunna, Spain. Tel: +34 981 178304; fax: +34 981 178304; e-mail: marisa.crespo.leiro@sergas.es

Curr Opin Organ Transplant 2012, 17:546–550

DOI:10.1097/MOT.0b013e3283577fd9

KEY POINTS

- CAV is a main cause of death after heart transplantation.
- Preventive measures include control of classical risk factors, CMV infection, endothelial damage, and acute rejection.
- The most promising drugs for the reduction of CAV are mTOR inhibitors, although the side effects and lack of survival benefit limit their use.
- Treatment for established CAV, including drugs and revascularization, is limited.
- The only effective therapy is retransplantation.

which uses angiographic and functional criteria to classify CAV as mild (CAV₁), moderate (CAV₂), severe (CAV₃), or insignificant (CAV₀). The prognostic validity of this classification is supported by a recent study in which patients with moderate or severe CAV 1 year postheart transplantation had worse survival than those with mild or insignificant CAV [3[■]].

PREVENTION

According to the latest ISHLT guidelines on post-transplant care [4], primary prevention of CAV should include strict control of cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, hyperlipidaemia, smoking, and obesity) together with the strategies for the prevention of cytomegalovirus (CMV) infection. Measures to prevent the development of CAV must be initiated early because most intimal thickening occurs during the first year after heart transplantation. The small reduction in CAV incidence noted above is probably a consequence of preventive measures, including not only prophylaxis for CMV infection [5] and aggressive therapy against classical vascular risk factors, but also avoidance of endothelial damage during donor organ harvest and implantation, and reduction of acute rejection. In what follows, the most recent important advances or studies in this area are commented on.

Statins not only reduce cardiovascular risk by lowering cholesterol levels, but also have beneficial anti-inflammatory effects that are independent of their anticholesterolaemic properties. Statin therapy has been shown to reduce CAV and improve long-term outcomes regardless of lipid levels, and should be considered for all heart transplantation recipients, whether adult and pediatric

[4]. Additionally, fluvastatin limits the replication of cytomegalovirus in human endothelial cells by inhibiting HMG-CoA, which in turn inhibits DNA synthesis and viral particle production [6].

Smoking cessation after heart transplantation is of course extremely important. Less obvious is that exposure of either recipient or donor to tobacco before transplantation may also increase the risk of CAV and graft loss. In experiments on an heterotopic rat heart transplantation model, pretransplantation exposure of donors and recipients has been observed to result in increased systemic inflammation and oxidative stress, a reduction in post-heart transplantation survival from 90 to 57%, and increased intragraft inflammation and alloimmune activation, with consequent myocardial and vascular destruction [7].

As aerobic physical exercise can help prevent the development of endothelial dysfunction, which contributes to the pathophysiology of CAV, it may in principle help guard against CAV. In a group of 27 stable heart transplantation patients randomized to an 8-week course of intense aerobic exercise or to no training, the exercise regimen increased peak oxygen consumption, reduced systolic blood pressure, and improved endothelial function as evaluated by ultrasound measurements of flow-mediated dilation of the brachial artery [8[■]]. It remains to be seen whether these presumably preventive effects extend to the reduction of established CAV.

Though scant, there is some evidence that inadequate protection of the myocardium during transplantation, resulting in endothelial damage, contributes to the cause of CAV. Thus, blood cardioplegia, which has been associated with a lower prevalence of right heart failure, arrhythmias, and myocardial ischaemia soon after heart transplantation, has also been associated with a lower long-term incidence of CAV₃ in a study that, though small (45 patients), was randomized [9].

The most important recent advance in immunosuppression as regard the reduction of CAV incidence has been the introduction of inhibitors of mTOR, the mammalian target of rapamycin. Everolimus and sirolimus are immunosuppressive mTOR inhibitors that are also called proliferation signal inhibitors (PSIs), because they reduce alloantigen-induced cellular proliferation. This latter activity has led to their both being evaluated for both the prevention and treatment of CAV. In comparison with azathioprine, amongst 634 *de novo* patients also receiving cyclosporine and corticoids, everolimus has been associated at 12-month follow-up with less intimal thickening, a lesser incidence of vascular disease, and lower rates of biopsy-proven acute

rejection and cytomegalovirus infection; at 24-month follow-up with a lower incidence of CAV; and after 4 years with a lower incidence of hospitalizations and major cardiac adverse events [10–12]. However, everolimus also led to greater impairment of renal function. In a similar study, sirolimus was associated with a lower 2-year incidence of CAV than was azathioprine [13]. That mTOR inhibitors are associated with a smaller average increase in maximum intimal thickness during the first 12 months after heart transplantation is particularly important, because a significant increase in maximum intimal thickness during this period is associated with higher 5-year postheart transplantation mortality [14].

However, the side-effects associated with mTOR inhibitors and lack of additional survival are major factors limiting their use [4].

TREATMENT

Treatment of established disease is limited. Therapeutic options include changes in the immunosuppressive regimen (use of PSIs), percutaneous or surgical revascularization, and retransplantation.

Proliferation signal inhibitors

The latest ISHLT guidelines sanction the possibility of replacing MMF or azathioprine with a PSI in cases of established CAV [4]. Nevertheless, although the benefit of early use of PSIs in heart transplantation seems proven, it is not clear whether they really help prevent or slow the progression of CAV when initiated later postheart transplantation. In support of the notion that they do, a study of 45 patients on cyclosporine, steroids, and MMF or azathioprine who had ‘severe’ CAV (not necessarily ISHLT CAV₃) a mean of 4.3 years after heart transplantation found that those randomized to sirolimus exhibited slower progression of CAV during the next 2 years, and suffered fewer CAV-related adverse events, than those who continued to use MMF or azathioprine [15]. More recently, a single-centre retrospective IVUS study of patients who replaced calcineurin inhibitors (CNIs) with sirolimus a median of 1.2 years after heart transplantation found that over the next 3 years CAV progressed less in these patients, in terms of the plaque/vessel volume ratio, than in controls who remained on CNIs [16^{***}]. Patients converting less than 2 years postheart transplantation had smaller plaque volumes, and those converting later better vascular remodelling.

In spite of the above findings, doubt about the validity of generalizing the conclusions of PSI trials

with *de novo* heart transplantation recipients to patients with established CAV is reinforced by the evidence that the pathophysiological mechanisms of early CAV may be markedly different from those of late-stage CAV. Furthermore, the effects of PSIs may depend on other components of the immunosuppressive regimen. In a substudy of Nordic Certican Trial in Heart and Lung Transplantation (NOCTET), a 282-patient trial that confirmed the advantages of everolimus over CNIs as regard renal side-effects [17], partial replacement of CNI with everolimus failed to delay the progression of CAV amongst all patients included (mean time since heart transplantation 5.8 years), but attenuated CAV progression and markers of inflammation amongst those who were on azathioprine as well as everolimus, whilst enhancing CAV progression and inflammation amongst those on everolimus plus MMF [18^{***}]. Although most clinicians switch antiproliferative agents rather than adding them, the possibility that everolimus may interact adversely with MMF requires further investigation.

Percutaneous coronary intervention

Because of its diffuse nature, CAV is only amenable to percutaneous coronary intervention (PCI) treatment in a minority of patients, and even for this minority, PCI has been associated with a higher rate of restenosis than in the case of native coronary artery disease (CAD). Nevertheless, in the absence of other effective therapy, PCI can be used palliatively. Although the relative benefits of different PCI treatments may not be the same for CAV as for native CAD, the advantages of drug-eluting stents (DES) over bare metal stents (BMS) do seem to hold for both conditions: a retrospective analysis of 34 heart transplantation patients who received a DES or BMS for *de novo* CAV found that after 1 year the DES group had lower mean lumen loss, a lower rate of target lesion revascularization, and a lower composite rate of death and nonfatal myocardial infarction [19^{*}]. Both sirolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents appear to be well tolerated and effective, with less than a 15% 1-year incidence of major cardiac events [20]. Furthermore, a retrospective 21-patient registry study of CAV patients with stenotic left main coronary arteries reported that during follow-up (4.9 ± 3.2 years) DES performed acceptably in the 14 in whom these stents were implanted: 14% died, 5% had a myocardial infarction, 19% required a target lesion revascularization, retransplantation was performed in 24%, 5% underwent coronary artery bypass grafting (CABG), and there were no cases of stent thrombosis [21].

Surgical revascularization

Like PCI, CABG is of limited applicability to CAV patients because of the diffuse nature of CAV. It is unknown whether CABG or PCI is preferable for CAV patients requiring revascularization. CABG has been performed in a small number of highly selected patients with CAV and the literature is scarce. In a retrospective analysis of 13 heart transplantation recipients who had CAV requiring CABG with or without PCI, the survival was 92, 83, and 83% at 1, 5, and 7 years, respectively [22]. According to ISHLT guidelines on postheart transplantation care, CABG is nevertheless regarded as a valid option for suitable patients [4].

Cardiac retransplantation

Finally, the ultimate option for the treatment of CAV, in the absence of contraindications, is retransplantation [4,23]. The number of retransplantations is indeed growing, and according to the latest ISHLT report 2.6% of patients for whom heart transplantation is indicated have already undergone heart transplantation at least once [1^{***}]. In a recent study of 23 polyheart transplantation patients (four of whom had had a third heart transplantation and one a fourth), there was a negligible difference in 1-year and 10-year survival rates and Kaplan–Meier survival curves [24^{*}]. However, retransplantation raises major ethical issues including allocation of the scarce resource of a donor heart for retransplantation when many patients die waiting for their first transplant [25].

Prophylactic implantable cardioverter defibrillators

Sudden cardiac death (SCD) is frequent after heart transplantation. Although indications for primary prevention of SCD in patients with CAD are well defined, there is a paucity of data on the usefulness of implantable cardioverter defibrillators (ICD) after heart transplantation as primary prevention of SCD [26]. In a retrospective US multicenter study at 5 institutions of 36 heart transplantation with ICD implanted because having been considered high risk of SCD, the main indication for ICD implantation was severe CAV. Shocks were delivered to 10 patients (28%), 80% of whom received appropriate shocks for ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. CAV was present in 100% of those patients (10 of 10) who received appropriate therapy. Therefore, ICD implantation could be an option for highly selected heart transplantation patients with high risk of SCD [27]. Multicenter studies should be performed to

improve the risk stratification of SCD after heart transplantation.

CONCLUSION

CAV is still one of the major causes of death amongst heart transplantation patients. Preventive measures (control of classical risk factors, prophylaxis against cytomegalovirus, avoidance of graft endothelial damage during heart transplantation, and prevention of acute rejection) are effective, at least in statistical terms, if begun early; one of the most promising developments in this regard is the use of mTOR inhibitors. The treatment options for established CAV are limited because of the diffuse nature of the disease. PCI and CABG as palliative therapy can be performed in highly selected patients. Retransplantation is the only definitive therapy for carefully selected patients with severe CAV and allograft dysfunction. Recent studies in this area have mainly addressed the applicability of these CAD treatments to CAV; the role of mTOR inhibitors for treatment of CAV is still uncertain despite some encouraging findings.

Acknowledgements

None.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

REFERENCES AND RECOMMENDED READING

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

Additional references related to this topic can also be found in the Current World Literature section in this issue (p. 576).

1. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report-2011. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:1078–1094.
- The latest ISHLT Registry with data on CAV prevalence and risk factors.
2. Mehra M, Crespo-Leiro M, Dipchand A, *et al.* International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy – 2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:717–727.
3. Prada-Delgado O, Estevez-Loureiro R, Paniagua-Martin MJ, *et al.* Prevalence and prognostic value of cardiac allograft vasculopathy 1 year after heart transplantation according to the ISHLT recommended nomenclature. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31:332–333.
- Restrospective single-center study examining the prognostic implications of the new CAV classification adopted by the ISHLT. It was found that patients with severe CAV 1 year after heart transplantation had a higher risk of having an adverse cardiovascular event.
4. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, *et al.* The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:914–956.
5. Potena L, Grigioni F, Magnani G, *et al.* Prophylaxis versus preemptive anti-cytomegalovirus approach for prevention of allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:461–467.
6. Potena L, Frascaroli G, Grigioni F, *et al.* Hydroxymethyl-glutaryl coenzyme a reductase inhibition limits cytomegalovirus infection in human endothelial cells. *Circulation* 2004; 109:532–536.

7. Khanna AK, Xu J, Uber PA, *et al*. Tobacco smoke exposure in either the donor or recipient before transplantation accelerates cardiac allograft rejection, vascular inflammation, and graft loss. *Circulation* 2009; 120:1814–1821.

8. Hermann TS, Dall CH, Christensen SB, *et al*. Effect of high intensity exercise on peak oxygen uptake and endothelial function in long-term heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11:536–541.

This study shows an improvement in aerobic capacity and endothelial function after an 8-week high-intensity exercise program in heart transplantation recipients with potential benefit on prevention of CAV.

9. Luciani GB, Faggian G, Montalbano G, *et al*. Blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection of donor hearts during transplantation: a prospective, randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:787–795.

10. Eisen H, Tuzcu E, Dorent R, *et al*. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplants recipients. *N Engl J Med* 2003; 349:847–858.

11. Vigano M, Tuzcu M, Benza R, *et al*. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplants recipients: a 24-month analysis. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:584–592.

12. Eisen H. Long-term cardiovascular risk in transplantation – insights from the use of everolimus in heart transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (Suppl. 3):iii9–iii13.

13. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, *et al*. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation* 2004; 110:2694–7000.

14. Kobashigawa J, Tobis J, Starling R, *et al*. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1532–1537.

15. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, *et al*. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003; 107:1–6.

16. Topilsky Y, Hasin T, Raichlin E, *et al*. Sirolimus as primary immunosuppression attenuates allograft vasculopathy with improved late survival and decreased cardiac events after cardiac transplantation. *Circulation* 2012; 125:708–720.

This single-center retrospective IVUS study shows that early and even late conversion from CNi to sirolimus may be effective for delaying the progression of CAV.

17. Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, *et al*. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation* 2010; 89:864–872.

18. Arora S, Ueland T, Wennerblom B, *et al*. Effect of everolimus introduction on cardiac allograft vasculopathy—results of a randomized, multicenter trial. *Transplantation* 2011; 92:235–243.

A substudy of NOCTET trial showing that conversion to everolimus and reduced CNi exposure does not significantly influence CAV progression. However, differences were found according to background immunosuppression (azathioprine vs. MMF).

19. Tremmel JA, Ng MK, Ikeno F, *et al*. Comparison of drug-eluting versus bare metal stents in cardiac allograft vasculopathy. *Am J Cardiol* 2011; 108:665–668.

This is a single-center retrospective study of angiographic and 1-year clinical outcomes of heart transplantation patients receiving a DES versus BMS for CAV showing better results with DES.

20. Lee MS, Tarantini G, Xhaxho J, *et al*. Sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents for the treatment of cardiac allograft vasculopathy. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3:378–382.

21. Lee MS, Yang T, Fearon WF, *et al*. Long-term outcomes after percutaneous coronary intervention of left main coronary artery for treatment of cardiac allograft vasculopathy after orthotopic heart transplantation. *Am J Cardiol* 2010; 106:1086–1089.

22. Bhamra JK, Nguyen DQ, Scolieri S, *et al*. Surgical revascularization for cardiac allograft vasculopathy: is it still an option? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:1488–1492.

23. Johnson MR. When is retransplantation a viable option? *Heart Fail Clin* 2007; 3:97–105.

24. Copeland H, Coelho-Anderson R, Mineburg N, *et al*. Elective cardiac retransplantation: a viable option that can be repeated. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141:822–827.

This study describes a retrospective study over a 25-year period on second, third, or fourth retransplantations for CAV or chronic dysfunction showing that multiple retransplantations may be a reasonable option for highly selected heart transplantation recipients.

25. Johnson MR, Aaronson KD, Canter CE, *et al*. Heart retransplantation. *Am J Transplant* 2007; 7:2075–2081.

26. Marzoa-Rivas R, Perez-Alvarez L, Paniagua-Martin MJ, *et al*. Sudden cardiac death of two heart transplant patients with correctly functioning implantable cardioverter defibrillators. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:412–414.

27. Tsai VW, Cooper J, Garan H, *et al*. The efficacy of implantable cardioverter-defibrillators in heart transplant recipients: results from a multicenter registry. *Circ Heart Fail* 2009; 2:197–201.