

## Efecto cardioprotector de la rosuvastatina en condiciones de normocolesterolemia e hipercolesterolemia

ANDREA FELLET<sup>1</sup>

La enfermedad cardiovascular (EC), incluida la enfermedad coronaria, es la causa más importante de muerte a nivel mundial tanto en hombres como en mujeres. Si bien en los últimos años el índice de mortalidad disminuyó en los países desarrollados, no ha ocurrido lo mismo en los países en vías de desarrollo, entre ellos la Argentina, donde la situación se agrava si se tiene en cuenta la mala alimentación. La incidencia de la EC es muy variable entre las distintas comunidades y con un claro predominio en los hombres de entre 55 y 65 años. En la Argentina, la EC es la causa de más del 30% de las muertes y de incapacidad física, según la secuela que deja esta patología en el corazón. (1)

El infarto de miocardio es un trastorno del músculo cardíaco que se produce como consecuencia de una disminución del riego sanguíneo, generalmente por una obstrucción de las arterias encargadas del transporte de sangre al corazón (arterias coronarias). En el 95% de los casos, dicha obstrucción se produce por el desprendimiento de una placa de arteriosclerosis. (2) La prevención debe comenzar mucho antes de que la arteria esté tapada. Desde la niñez, los depósitos de colesterol en las arterias aumentan y, de acuerdo con la genética, también se elevan los valores de presión arterial y de glucemia e inciden los hábitos (tabaco, dieta, ejercicio, etc.). Entonces, el control de estos factores de riesgo constituye la clave para evitar que la EC se establezca o progrese. (3) Numerosos estudios, entre ellos el Framingham Heart Study, demostraron que el colesterol elevado se asocia en forma lineal con el riesgo de desarrollar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. (4) En los últimos 10 años, otras evidencias mostraron que su reducción y normalización producen una disminución muy significativa de estos eventos. La última encuesta nacional realizada por el Ministerio de Salud revela que el 27% de la población argentina presenta niveles de colesterol elevado. (5) En forma similar a lo que ocurre con la presión arterial, muy pocas personas conocen los valores plasmáticos de este parámetro. Actualmente es sabido que su disminución y normalización pueden no sólo reducir la posibilidad de un infarto de miocardio, sino también producir la regresión de la aterosclerosis. Es de destacar que el infarto de miocardio es una urgencia médica y su resultado está determinado en gran parte por la rapidez en el diagnóstico y el inicio del tratamiento.

Los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (estatinas) se han utilizado para el tratamiento de la hipercolesterolemia desde hace más de veinte años. (6) El tratamiento con estatinas ha mostrado la reducción significativa del riesgo de enfermedad coronaria en personas que la padecen o no y con un amplio rango de niveles plasmáticos de colesterol. Estos inhibidores constituyen la principal herramienta para la prevención primaria y secundaria de la EC. (7) La reducción de los niveles de colesterol asociados con lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) es uno de los efectos más importantes de las estatinas. Además, es de señalar que estos inhibidores también afectan otras variables lipídicas relacionadas con riesgo de EC, como el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) y los triglicéridos. En general, se piensa que el uso clínico de las estatinas se debe a sus efectos sobre los niveles de colesterol. Sin embargo, existen varios estudios que muestran que las estatinas también ejercen efectos cardiovasculares beneficiosos que podrían ser independientes de la disminución del colesterol. (8-10) En los últimos años ha aparecido en el mercado una nueva estatina, denominada rosuvastatina. Al igual que otras estatinas, la rosuvastatina también induce efectos beneficiosos sobre múltiples órganos blanco que pueden ser independientes de sus efectos hipolipemiantes (es decir, efectos pleiotrópicos). (11) Estos efectos mejoran la función endotelial y la función cardiovascular y neural. (12) Existen diferentes trabajos experimentales que sugieren la existencia de un efecto protector de las estatinas sobre el miocardio sometido a lesión por isquemia y reperfusión. Bulhak y colaboradores mostraron que la rosuvastatina reduce el tamaño del infarto inducida por procesos de isquemia-reperfusión a través de un mecanismo independiente de la disminución del colesterol, pero que involucra al óxido nítrico. (13) Además, estos autores han mostrado que la inhibición de la síntesis de isoprostanoides también podría estar involucrada en el efecto cardioprotector de las estatinas. Estos hallazgos fueron confirmados por Weinberg y colaboradores, quienes observaron que el tratamiento con rosuvastatina disminuyó el tamaño del infarto luego de 60 minutos de isquemia-reperfusión, efecto que no se observó luego de una oclusión coronaria permanente. (14) Por otra parte, Zacá y colaboradores mostraron que la terapia crónica con dosis altas de rosuvastatina previno la disfunción pro-

<sup>1</sup> Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

gresiva del ventrículo izquierdo y la dilatación en perros con insuficiencia cardíaca. El mejoramiento de la función ventricular podría deberse, al menos en parte, a la normalización de la expresión del factor de necrosis tumoral. (15)

Es amplia la bibliografía que muestra que el pretratamiento con rosuvastatina disminuye el tamaño del infarto inducida por los procesos de isquemia-reperfusión que mejoran la disfunción ventricular. Sin embargo, es poca la evidencia experimental que demuestre su efecto cuando se administra durante la perfusión. En consecuencia, el trabajo de Lorenzo Carrión y colaboradores (16) es original, dado que sus resultados confirman los efectos cardioprotectores de la rosuvastatina y demuestra que su administración durante la perfusión reduce el tamaño del infarto en los animales normocolesterolémicos e hipercolesterolémicos. Se consideró de interés en este trabajo evaluar la condición de hipercolesterolemia, dado que aproximadamente el 30-40% de los pacientes con cardiopatía isquémica presentan cierto grado de incremento de los niveles de colesterol plasmático. Además, los autores evidenciaron una mejoría significativa en la recuperación del estado contráctil y una atenuación en el incremento de la rigidez miocárdica sólo en los corazones de los animales hipercolesterolémicos. Estos hallazgos sugieren que este efecto estaría relacionado con una reducción del área infartada mayor que en los animales normocolesterolémicos. En el estudio de Lorenzo Carrión y colaboradores se evaluó no sólo la eficacia primaria de la rosuvastatina (es una estatina y desciende los niveles de colesterol), sino también su probable eficacia secundaria (disminución de la morbimortalidad cardiovascular). Finalmente, los hallazgos de este trabajo resultan de interés en la clínica, dado que la intervención se efectúa durante el período de perfusión, una vez instaurado el evento isquémico, y esta cardioprotección podría extrapolarse al ámbito clínico, particularmente a pacientes sometidos a terapias de perfusión. Estos interesantes resultados abren un camino en la dilucidación de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la regulación de la función cardiovascular. Reforzar el concepto de que la comunidad científica debe centrar sus esfuerzos particularmente en las personas sanas para que no se enfermen y, sobre todo, en los niños y los adolescentes para que desde la infancia adquieran hábitos saludables evitará la aparición de una enfermedad cardiovascular en el futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stafford RS, Farhat JH, Misra B, Schoenfeld DA. National patterns of physician activities related to obesity management. *Arch Fam Med* 2000;9:631-8.
2. Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev* 2007;59:418-58.
3. Agheli N, Kabir M, Berni-Canani S, Petitjean E, Boussairi A, Luo J, et al. Plasma lipids and fatty acid synthase activity are regulated by short-chain fructo-oligosaccharides in sucrose-fed insulin-resistant rats. *J Nutr* 1998;128:1283-8.
4. Guidry U, Evans J, Larson M, Wilson P, Murabito J, Levy D. Temporal Trends in Event Rates After Q-Wave Myocardial Infarction: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:2054-9.
5. Marti V, Aymat R, Auge J. Angioplastia transluminal percutánea en pacientes con cirugía de bypass aortocoronario previa. *Rev Fed Arg Cardiol* 1998;27:149-54.
6. Krukemyer JJ, Talbert RL. Lovastatin: a new cholesterol-lowering agent. *Pharmacotherapy* 1987;7:198-210.
7. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207-13.
8. Lefer A, Scalia R, Lefer D. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2001;49:281-7.
9. Scalia R, Gooszen ME, Jones SP, Hoffmeyer M, Rimmer DM 3rd, Trocha SD, et al. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001;103:2598-603.
10. Wolfrum S, Grimm M, Heidbreder M, Dendorfer A, Katus HA, Liao JK, et al. Acute reduction of myocardial infarct size by a hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor is mediated by endothelial nitric oxide synthase. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:474-80.
11. LaRosa JC. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *Am J Cardiol* 2001;88:291-3.
12. Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, Böhm M, Nickenig G, Endres M. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. *Brain Res* 2002;942:23-30.
13. Bulhak AA, Gourine AV, Gonon AT, Sjöquist PO, Valen G, Pernow J. Oral pre-treatment with rosuvastatin protects porcine myocardium from ischaemia/reperfusion injury via a mechanism related to nitric oxide but not to serum cholesterol level. *Acta Physiol Scand* 2005;183:151-9.
14. Weinberg EO, Scherrer-Crosbie M, Picard MH, Nasser BA, MacGillivray C, Gannon J, et al. Rosuvastatin reduces experimental left ventricular infarct size after ischemia-reperfusion injury but not total coronary occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H1802-9.
15. Zacà V, Rastogi S, Imai M, Wang M, Sharov VG, Jiang A, et al. Chronic monotherapy with rosuvastatin prevents progressive left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:551-7.
16. Lorenzo Carrión C, Miksztowicz V, Erni L, Buchholz B, D'Annunzio V, Berg G y col. Efecto de la rosuvastatina sobre el infarto experimental en conejos normales e hipercolesterolémicos. *Rev Argent Cardiol* 2008;76:118-22.