

Atorvastatina

Tratamiento y prevención de la enfermedad cardiovascular

La atorvastatina pertenece al grupo de medicamentos llamados inhibidores de la enzima hidroximetil glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa o estatinas. Está indicada para reducir el colesterol total, el colesterol LDL, la apoproteína B y los triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar o hiperlipidemia combinada, cuando la respuesta obtenida con dieta no ha sido adecuada.

Las estatinas son un grupo de fármacos que inhiben la enzima hidroximetilglutaril CoA (HMG CoA) reductasa. Los integrantes de este grupo son los siguientes agentes: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina.

Las estatinas están indicadas para el tratamiento y la prevención de la enfermedad cardiovascular cuando el nivel de cLDL es superior a 115 mg.

Actúan sobre todo disminuyendo los valores en sangre del cLDL (20-60%), pero también poseen un modesto efecto sobre el cHDL, incrementándolo en aproximadamente 5% y disminuyendo las concentraciones de triglicéridos (TGL) en un 20% aproximadamente.

Las estatinas han demostrado que son útiles en la prevención de la enfermedad cardiovascular: infarto de miocardio, ictus, mortalidad cardiovascular y total. Los beneficios del tratamiento se manifiestan sobre todo en pacientes que han padecido una enfermedad cardiovascular o tienen un riesgo cardiovascular alto.

La dosis mínimas eficaces de las estatinas en la prevención de la enfermedad cardiovascular son: atorvastatina 10 mg/día, simvastatina 20-40 mg/día, lovastatina 20-40 mg/día y pravastatina 40 mg/día. Estas dosis consiguen un 20% de reducción del cLDL (colesterol de

las lipoproteínas de baja densidad) en los ensayos clínicos.

Los principales efectos secundarios de las estatinas son hepatotoxicidad y miotoxicidad, que se manifiestan con elevación de las transaminasas y aparición de síntomas musculares.

Colesterol

El colesterol es una grasa presente en todas las células del cuerpo humano. Se sintetiza principalmente en el hígado y en el intestino delgado en un 50% aproximadamente. El resto se obtiene de los alimentos de origen animal que se ingieren con la dieta. El colesterol es necesario para el cuerpo humano pero un exceso es dañino, especialmente del colesterol LDL, vulgarmente conocido como «colesterol malo».

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad genética cuya causa radica en mutaciones de los genes. El efecto más frecuente es una disfunción del receptor de LDL en

las paredes de las células que hace que el colesterol no pueda penetrar, por lo que permanece en el torrente sanguíneo y se deposita en las paredes arteriales dando cifras altas de colesterol en las analíticas.

La aterosclerosis (fig. 1) consiste en el depósito de células cargadas de partículas de cLDL en las paredes de las arterias que, a la larga, conduce a la formación de placas que van aumentando de tamaño, estrechan la luz de las arterias y dificultan la circulación de la sangre. El corazón se ve privado de oxígeno y nutrientes y puede llegar a producirse una angina de pecho o un infarto de miocardio. También puede llegar a fragmentarse la placa y originar un trombo que puede obstruir la arteria.

Farmacodinamia

Como ya se ha señalado, la atorvastatina es un inhibidor selectivo de la HMG-CoA reductasa, que es

Los principales efectos secundarios de las estatinas son hepatotoxicidad y miotoxicidad, que se manifiestan con elevación de las transaminasas y aparición de síntomas musculares

la enzima que convierte la 3-hidroximetilglutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, que incluye el colesterol. El colesterol y los triglicéridos se incorporan en el hígado a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y se liberan en el plasma para su distribución en los tejidos periféricos. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) se forman a partir de las VLDL y se catabolizan sobre todo a partir del receptor con elevada afinidad por las LDL.

La atorvastatina reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y de lipoproteínas inhibiendo la HMG-Co A reductasa en el hígado y aumentando en la superficie celular el número de receptores hepáticos para las LDL, lo que genera un aumento de la absorción y el catabolismo de las LDL.

Atorvastatina reduce notablemente la producción de LDL. Es eficaz en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica que no responde a la medicación hipolipemiente.

En diversos estudios, atorvastatina ha demostrado reducir las concentraciones de colesterol total en un 30-46%, de colesterol LDL en un 41-61% y de triglicéridos en un 14-33%.

Las reducciones del colesterol total, cLDL y apoproteína beta han demostrado reducir el riesgo de episodios cardiovasculares, así como la mortalidad cardiovascular.

Farmacocinética

Atorvastatina se absorbe rápidamente tras su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1-2 h. El grado de absorción es proporcional a la dosis. La biodisponibilidad del fármaco en forma de comprimidos recubiertos es del 95-99%, comparada con la de las soluciones orales. La biodisponibilidad absoluta es del 12% aproximadamente y la dispo-

nibilidad sistémica de la actividad inhibitoria de la HMG CoA reductasa es de un 30% aproximadamente. La baja disponibilidad sistémica es debida a un aclaramiento presistémico en la mucosa gastrointestinal y/o a un metabolismo hepático de primer paso.

Atorvastatina se une en un 98% a las proteínas plasmáticas. Su metabolismo se realiza a través del citocromo P450, de sus derivados orto y parahidroxilados y de distintos productos resultantes de la betaoxidación. El 70% aproximadamente de la actividad inhibitoria de la HMG CoA reductasa es atribuible a los metabolitos activos.

Atorvastatina se elimina principalmente por la bilis tras el metabolismo hepático y/o extrahepático. El fármaco no parece experimentar una significativa recirculación enterohepática. La vida media de eliminación plasmática es de 14 horas aproximadamente. La vida media de la actividad inhibitoria es de 20-30 horas debido al efecto de los metabolitos activos.

En personas mayores, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos son más elevadas que en personas jóvenes. En mujeres, la C_{max} es un 20% mayor y el ABC, un 10% menor. Los pacientes con enfermedad renal no se ven afectados en las concentraciones plasmáticas.

En pacientes con enfermedad hepática, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos aumentan notablemente.

Efectos hepáticos

Los pacientes con problemas hepáticos deben ser controlados mediante pruebas analíticas periódicamente. En caso de un aumento fuerte y persistente (tres veces el valor normal) de las transaminasas, es preciso reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Efectos en el músculo esquelético

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa, en general, pueden afectar al músculo esquelético y producir mialgias y miopatías que pueden conducir a rhabdomiolisis, una enfermedad potencialmente mortal. Puede detectarse mediante analíticas, midiendo los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK). También pueden producir mioglobinemia y mioglobinuria, causas potenciales de insuficiencia renal. El paciente debe comunicar a su médico cualquier dolor o debilidad muscular, especialmente si aparecen acompañados de fiebre y malestar. En caso de detectarse niveles altos de CPK (más de diez veces su valor normal), debe interrumpirse el tratamiento.

Si atorvastatina se administra de forma concomitante con otros medicamentos como ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, niacina, derivados del ácido fibrótico o inhibidores de la proteasa de VIH, el riesgo de rhabdomiolisis aumenta.

Otras reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han presentado con mayor frecuencia con el uso de atorvastatina son principalmente alteraciones gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia y dispepsia, que mejoran con el tiempo.

También se ha observado: insomnio, dolor de cabeza, mareos, parestesias, erupción cutánea, prurito, mialgias, artralgias, astenia, dolor torácico, dolor de espalda y edema periférico.

En algunos casos se ha observado elevación de las transaminasas séricas leves y transitorias. ■