

Serie

Estatinas y Riesgo Cardiovascular

El Uso de Estatinas y la Tolerancia al Ejercicio

Expert Opinion on Drug Safety
19(9):1203-1208, Sep 2020

Comentario crítico
Dr. Alberto Lorenzatti



El Uso de Estatinas y la Tolerancia al Ejercicio

En pacientes con enfermedad coronaria, la rosuvastatina parecería mejorar la tolerancia al ejercicio de manera más notoria que la atorvastatina.

Introducción

La mayoría de los pacientes con enfermedad coronaria (EC) están medicados con estatinas. Si bien estos fármacos suelen ser bien tolerados, su uso está asociado con efectos musculares adversos (mialgias y elevación de los niveles de creatina quinasa) que pueden alterar la capacidad de ejercicio del paciente. El consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx) refleja la función cardíaca, pulmonar y muscular del sujeto, y permite evaluar la capacidad de ejercicio. La prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP) valora la tolerancia al ejercicio de los pacientes y el pronóstico de la EC. Se desconoce si el uso de estatinas a largo plazo en pacientes con EC altera la tolerancia al ejercicio.

El objetivo del presente estudio fue analizar el efecto de diferentes tipos y dosis de estatinas sobre la tolerancia al ejercicio en pacientes con EC, e investigar la correlación entre la tolerancia al ejercicio y los diferentes esquemas de estatinas.

Métodos

El presente estudio retrospectivo fue realizado en China e incluyó pacientes diagnosticados con EC mediante angiografía coronaria, con al menos 2 PECP con un intervalo ≥ 3 meses, entre febrero de 2014 y agosto de 2018, medicados con dosis fijas de estatinas entre las PECP, y que realizaron la misma modalidad de ejercicio (ejercicio en cinta rodante o ciclismo). La intensidad hipolipemiente de la estatina se clasificó en alta (más de 20 mg de atorvastatina o más de 10 mg de rosuvastatina por día) o moderada (entre 10 y 20 mg de atorvastatina o entre 5 y 10 mg de rosuvastatina por día). Se recopilaron los datos demográficos y clínicos de los participantes, que incluyeron el tipo de EC, el antecedente de intervención coronaria percutánea (ICP) o injerto de derivación de arteria coronaria (CABG, *coronary artery bypass graft*), las comorbilidades y la medicación concomitante. Se utilizó la prueba de esfuerzo del protocolo de Bruce para la prueba en cinta rodante, con cada etapa de 3 minutos de duración. En la prueba de ciclismo se utilizó el protocolo de rampa. Los participantes debían mantener una velocidad uniforme de 60 a 70 r/min al pedalear. El electrocardiograma, la presión arterial, el metabolismo de los gases y la respuesta de todo el cuerpo se controlaron durante la prueba de esfuerzo. Los principales parámetros analizados fueron el VO_2 máx (ml/kg/min), el consumo de oxígeno en el umbral anaeróbico (VO_2 UA: ml/kg/min), el pulso de oxígeno en el consumo máximo de oxígeno (VO_2 /HR@ VO_2 máx: ml/látido), la ventilación por pendiente de salida de dióxido de carbono (pendiente VE/ VCO_2) y la pendiente de eficiencia de absorción de oxígeno (PEAO).

Resultados

Un total de 549 pacientes fueron incluidos en el presente estudio. El promedio del tiempo de seguimiento fue de 10 meses. La media de edad de los participantes fue de 58.4 ± 10.2 años y el 80.5% fueron varones. El 54.1% y el 45.9% de los pacientes tomaba atorvastatina y rosuvastatina, respectivamente. En lo referido a la intensidad hipolipemiente de las estatinas, la mayoría de los participantes (84.9%) recibía estatinas de intensidad moderada y el resto (15.1%), de intensidad alta.

Durante el seguimiento, el VO_2 máx aumentó de manera significativa, en comparación con los valores basales (21.70 ml/kg/min, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 18 a 25.85, frente a 20.7 ml/kg/min, IC 95%: 17.1 a 24.2; $p < 0.001$). El VO_2 UA, el VO_2 /HR@ VO_2 máx y la PEAO también mejoraron significativamente durante el seguimiento, en comparación con el inicio ($p < 0.001$). Sin embargo, el cambio en la pendiente VE/ VCO_2 no fue estadísticamente significativo (27.85, IC 95%: 24.98 a 31.29 frente a 27.46, IC 95%: 25.03 a 30.4; $p = 0.167$).

Las características demográficas y clínicas fueron similares entre los grupos de atorvastatina y de rosuvastatina, excepto por la mayor proporción de pacientes que tomaban trimetazidina o diuréticos en el grupo de atorvastatina ($p < 0.005$). El incremento del VO_2 máx durante el período de seguimiento fue significativamente más alto en el grupo de rosuvastatina que en el grupo de atorvastatina (1.52 ± 4.03 ml/kg/min frente a 0.90 ml/kg/min [IC 95%: -1.60 a 3.45; $p = 0.018$]). Por otro lado, el incremento de la pendiente VE/ VCO_2 en el grupo de atorvastatina fue mayor que en el grupo de rosuvastatina (-0.60, IC 95%: -3.13 a 1.85 frente a 0.33, IC 95%: -2.20 a 2.40; $p = 0.021$).

Entre los grupos de distinta intensidad hipolipemiente de la terapia con estatinas no hubo diferencias demográficas y clínicas, excepto por la mayor proporción de sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el grupo de terapia de intensidad alta ($p < 0.005$). En lo referido a la tolerancia al ejercicio, no se observaron diferencias en los parámetros de la PECP al inicio y al final entre estos grupos.

Se observó que la atorvastatina, la edad, el VO_2 máx basal y el antecedente de EPOC concomitante estuvieron correlacionados de manera negativa con el incremento del VO_2 máx (ΔVO_2 máx). Por su parte, la intensidad hipolipemiente de la terapia con estatinas, las medicaciones concomitantes y otros datos clínicos de los pacientes no se correlacionaron con el ΔVO_2 máx. La atorvastatina, el VO_2 máx basal, la edad y el antecedente de EPOC concomitante fueron todos factores de influencia independientes del ΔVO_2 máx.

Tabla 1. Parámetros de la PECP al inicio y seguimiento.

	Inicio (n = 549)	Seguimiento (n = 549)	Z	Valor de p
VO₂máx (ml/kg/min)	20.70 (17.10, 24.20)	21.70 (18.00-25.85)	-6.615	< 0.001
VO₂/HR@VO₂máx (ml/latido)	11.30 (9.40, 13.60)	12.10 (9.90-14.40)	-6.695	< 0.001
VO₂UA (ml/kg/min)	14.60 (11.25, 18.20)	16.20 (12.00-19.95)	-6.151	< 0.001
Pendiente VE/CO₂	27.85 (24.98, 31.29)	27.46 (25.03-30.40)	-1.380	0.167
PECO	1726.17 (1435.84, 2049.63)	1799.04 (1480.86-2130.07)	-3.926	< 0.001

PECP, prueba de esfuerzo cardiopulmonar; VO₂máx, consumo máximo de oxígeno; VO₂/HR@VO₂máx, pulso de oxígeno en el consumo máximo de oxígeno; VO₂UA, consumo de oxígeno en el umbral anaeróbico; pendiente VE/CO₂, pendiente entre la ventilación y la producción de CO₂; PECO, pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno.

Tabla 2. Parámetros de la PECP de los pacientes medicados con atorvastatina y rosuvastatina.

	Atorvastatina (n = 297)	Rosuvastatina (n = 252)	Z	Valor de p
VO₂máx (ml/kg/min)				
Inicio	20.74 ± 5.11	20.70 (17.20-24.20)	-0.509	0.611
Δ	0.90 (-1.60-3.45)	1.52 ± 4.03	-2.373	0.018
VO₂/HR@VO₂máx (ml/latido)				
Inicio	11.29 ± 3.11	11.80 ± 3.22	-1.815	0.069
Δ	0.40 (-0.80-1.70)	0.70 (-0.48-2.10)	-1.629	0.103
VO₂UA (ml/kg/min)				
Inicio	14.70 (11.40-17.95)	14.55 (11.20-18.53)	-0.091	0.927
Δ	0.60 (-1.70-3.30)	1.10 (-0.90-3.58)	-1.655	0.098
Pendiente VE/CO₂				
Inicio	27.86 (25.41-31.30)	27.70 (24.47-31.12)	-1.368	0.171
Δ	-0.60 (-3.13-1.85)	0.33 (-2.20-2.40)	-2.316	0.021
PECO				
Inicio	1694.43 (1431.46-2034.69)	1782.92 (1456.06-2076.02)	-1.435	0.151
Δ	20.80 (-125.82-219.06)	66.09 ± 313.57	-1.190	0.234

Δ, incremento de los parámetros durante el período de seguimiento; PECP, prueba de esfuerzo cardiopulmonar; VO₂máx, consumo máximo de oxígeno; VO₂/HR@VO₂máx, pulso de oxígeno en el consumo máximo de oxígeno; VO₂UA, consumo de oxígeno en el umbral anaeróbico; pendiente VE/CO₂, pendiente entre la ventilación y la producción de CO₂; PECO, pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno.

Discusión

La rehabilitación cardíaca y el uso de estatinas son considerados pilares del tratamiento de la EC. La tolerancia al ejercicio sería un factor pronóstico clave en pacientes con EC. La rosuvastatina y la atorvastatina serían dos de las estatinas más indicadas para pacientes con dislipidemia y EC. A pesar de ser eficaces para reducir el colesterol, todavía se discuten los efectos musculares adversos de las estatinas y sus consecuencias físicas. En el presente estudio, tanto la rosuvastatina como la atorvastatina mejoraron la tolerancia al ejercicio en pacientes con EC. Sin embargo, este efecto habría sido más notorio con la rosuvastatina. Además, se observó que el tipo de estatina parecería influir de manera independiente sobre el VO_2 máx. Según algunos estudios, la solubilidad de las estatinas estaría asociada con la toxicidad muscular. La lipofiliidad de la atorvastatina haría que esta sea más tóxica para el músculo que la rosuvastatina, que es hidrófila. Sin embargo, según otra investigación, la solubilidad de las estatinas no determinaría sus efectos musculares adversos. La atorvastatina y la rosuvastatina tendrían diferentes vías metabólicas, y esto también podría explicar, al

menos en parte, sus efectos sobre la tolerancia al ejercicio. La medicación concomitante podría inhibir la metabolización de la atorvastatina y aumentar sus efectos musculares adversos. En el presente estudio se observó que el efecto de la terapia con estatinas de intensidad alta e intensidad moderada sobre la tolerancia al ejercicio habría sido similar. La tolerancia al ejercicio puede verse afectada por diversos factores que interactúan de manera compleja. Se cree que la duración del tratamiento con estatinas puede influir en sus efectos adversos.

Conclusión

La rehabilitación cardíaca parecería mejorar la tolerancia al ejercicio en pacientes con EC. El tipo de estatina sería un factor de influencia independiente para los cambios en la tolerancia al ejercicio. La mejora de la tolerancia al ejercicio se observó como más notoria en los pacientes con EC medicados con rosuvastatina que en aquellos tratados con atorvastatina. La intensidad hipolipemiente de las estatinas no estaría asociada de forma independiente con cambios en la tolerancia al ejercicio en pacientes con EC.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

Título original: The Effects of Atorvastatin and Rosuvastatin on Exercise Tolerance in Patients with Coronary Heart Disease

Autores: Liu D, Shen T, Zhao W y colaboradores

Institución: Peking University Third Hospital, Beijing, China

Fuente: Expert Opinion on Drug Safety 19(9):1203-1208, Sep 2020

Comentario crítico

Efectos Musculares de las Estatinas: ¿existen diferencias entre rosuvastatina y atorvastatina en la tolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria?



Dr. Alberto Lorenzatti

Médico cardiólogo; Co-Editor de European Heart Journal; Co-Director del Instituto Médico DAMIC/ Fundación Rusculleda de Investigación en Medicina, Córdoba, Argentina.

Introducción

La rehabilitación cardíaca se halla en continuo desarrollo y es una herramienta clave en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular.¹ Así, la función cardiopulmonar recibe cada vez más atención en el tratamiento de los pacientes coronarios, que hoy va más allá de la revascularización y la intervención farmacológica.² Los abordajes ulteriores, como la evaluación de la calidad de vida y la capacidad de ejercicio –en el marco de un programa de entrenamiento– resultan cada vez más importantes, siendo la tolerancia al ejercicio un factor clave y con repercusiones pronósticas.³

Por otro lado, las estatinas son una de las clases farmacológicas que mayor impacto han logrado en términos de efectividad y buenos resultados, no solo como agentes hipolipemiantes, sino como fármacos de primera línea en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, lo que contribuye a cambiar la historia natural y a disminuir significativamente la morbimortalidad.^{4,5}

Las estatinas inhiben a la enzima reguladora HMG-CoA reductasa, bloqueando un paso clave en la síntesis hepática de colesterol y, en consecuencia, aumentan la expresión y actividad de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a nivel hepático, que de ese modo toman más partículas de LDL del plasma, con lo que disminuyen notablemente su concentración. Las estatinas presentan, además de su efecto hipolipemiante, acciones independientes del colesterol, conocidas como efectos pleiotrópicos, que pueden contribuir a la estabilización de las placas ateroscleróticas, la mejora de la función endotelial y la disminución de la inflamación.⁶ Si bien son fármacos por lo general muy bien tolerados, los efectos musculares son siempre motivo de precaución en la práctica clínica, y aunque importantes, resultan mucho menos frecuentes de lo que, en general, se supone.⁷

Estatinas y capacidad de ejercicio

Recientemente, Liu y colaboradores (Expert Opinion on Drug Safety 2020;19(9):1203-1208) analizaron la correlación entre el uso de estatinas y la tolerancia al ejercicio en un estudio re-

trospectivo de 549 pacientes con enfermedad coronaria, en un seguimiento promedio de 10 meses. El estudio puso de manifiesto una notoria mejoría en el consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx) como reflejo de las funciones cardíaca, pulmonar y muscular de los sujetos, permitiendo así evaluar la capacidad de ejercicio. Dicho parámetro fue similar en los pacientes tratados con estatinas de moderada o alta intensidad. En cambio, la mejora en la tolerancia al ejercicio se observó aún más significativa en los enfermos tratados con rosuvastatina que en aquellos que recibieron atorvastatina.

¿Sería el tipo de estatina un elemento determinante e independiente para los cambios en la tolerancia al ejercicio? Factores como los hábitos de ejercicio y su intensidad son difíciles de cuantificar o controlar en este y otros análisis retrospectivos,⁸ por lo que, *a priori*, se necesitan estudios prospectivos y con un mayor tamaño de muestra para investigar más a fondo el efecto de las estatinas en la tolerancia al ejercicio de los pacientes con cardiopatía isquémica.

No obstante, es sabido que las distintas clases de estatinas tienen diferentes propiedades moleculares, y se ha considerado que la solubilidad es uno de los factores que pueden influenciar en la función muscular. Como estatina lipofílica, la atorvastatina tendría más probabilidades de penetrar a través del sarcolema rico en lípidos, y provocar así cierta repercusión muscular, lo cual sería menos probable con rosuvastatina, una estatina hidrofílica. De todos modos, un reciente metanálisis que incluyó 11 697 pacientes en 11 estudios aleatorizados, que comparó los resultados clínicos de las estatinas hidrofílicas frente a las lipofílicas, mostró que los eventos cardiovasculares graves –como infarto de miocardio, revascularización cardíaca, accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular (CV), hospitalización CV, mortalidad por todas las causas– y los parámetros de seguridad –como interrupción del tratamiento, síntomas musculares asociados y aumento del nivel de alanina aminotransferasa–, no fueron diferentes entre estatinas lipofílicas o hidrofílicas.⁹

Más allá del potencial beneficio de una mejor tolerancia al ejercicio en favor de la rosuvastatina durante la rehabilitación cardíaca los factores de riesgo CV modificables, en particular el

colesterol asociado con LDL (LDLc), tienden a mejorar. Ello lo demuestra un reciente estudio de un programa de entrenamiento en pacientes luego de un infarto de miocardio, en el que, sin embargo, menos del 50% alcanzó los objetivos de LDLc < 70 mg/dl recomendados por las guías internacionales.¹⁰ Es por ello

que, junto con la rehabilitación, la adhesión al tratamiento con estatinas en dosis adecuadas, especialmente de alta intensidad, se transforma en la piedra angular y una correcta estrategia para prevenir los eventos CV recurrentes, mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes.

Bibliografía

- Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(1):1-12DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.044. PMID: 26764059.
- Popovic D, Guazzi M, Jakovljevic DG, Lasica R, Banovic M, Ostojic M, et al. Quantification of coronary artery disease using different modalities of cardiopulmonary exercise testing. *Int J Cardiol.* 2019;285:11-3DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.03.012. PMID: 30879940.
- McMahon SR, Ades PA, Thompson PD. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(6):420-5DOI: 10.1016/j.tcm.2017.02.005. PMID: 28318815.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455. PMID: 31504418.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082-e143DOI: 10.1161/cir.0000000000000625. PMID: 30586774.
- Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):229-43DOI: 10.1161/circresaha.116.308537. PMID: 28057795.
- Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Muscle and statins: from toxicity to the nocebo effect. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(7):573-9DOI: 10.1080/14740338.2019.1615053. PMID: 31070941.
- Yamamoto S, Hotta K, Ota E, Mori R, Matsunaga A. Effects of resistance training on muscle strength, exercise capacity, and mobility in middle-aged and elderly patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *J Cardiol.* 2016;68(2):125-34DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.09.005. PMID: 26690738.
- Bytyçi I, Bajraktari G, Bhatt DL, Morgan CJ, Ahmed A, Aronow WS, et al. Hydrophilic vs lipophilic statins in coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol.* 2017;11(3):624-37DOI: 10.1016/j.jacl.2017.03.003. PMID: 28506385.
- Schwaab B, Zeymer U, Jannowitz C, Pittrow D, Gitt A. Improvement of low-density lipoprotein cholesterol target achievement rates through cardiac rehabilitation for patients after ST elevation myocardial infarction or non-ST elevation myocardial infarction in Germany: Results of the PATIENT CARE registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(3):249-58DOI: 10.1177/2047487318817082. PMID: 30509144.