

Estatinas en los Síndromes Coronarios Agudos

Alexandre Russo Sposito, Gentil Barreira de Aguiar Filho, Amanda Rezende Aarão, Francisco Thiago Tomaz de Sousa, Marcelo Chiara Bertolami

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Las estatinas son el principal recurso disponible para la reducción del LDL-colesterol. Su uso continuo reduce la morbilidad y la mortalidad cardiovascular proveniente de la enfermedad arterioesclerótica. La administración de las estatinas demostró ser efectiva en los estudios clínicos de prevención primaria y secundaria en pacientes de bajo y alto riesgo. El mecanismo entendido como beneficioso de la terapia hipolipemiente en la prevención de las complicaciones de la enfermedad arterioesclerótica, actúa en la reducción de la deposición de lipoproteínas aterogénicas en áreas vulnerables de la vasculatura.

Estudios experimentales con estatinas han venido demostrando una gran variedad de otros efectos que podrían extender el beneficio clínico más allá de la modificación del perfil lipídico por sí mismo. La terapia con estatinas altera benéficamente los componentes importantes del proceso aterotrombótico: inflamación, oxidación, coagulación, parámetros fibrinolíticos, función endotelial, vasoreactividad y una función plaquetaria. La demostración de los efectos no dependientes de la reducción del colesterol o pleiotrópicos de las estatinas, suministra una base teórica para su posible papel como terapia coadyuvante de los síndromes coronarios agudos.

Los análisis retrospectivos de una variedad de estudios indican un potencial beneficioso de las estatinas durante los eventos coronarios agudos. Recientes estudios clínicos han abordado esa importante problemática en ensayos prospectivos controlados, demostrando fuertes evidencias en favor de la administración de las estatinas como una terapia coadyuvante en los síndromes coronarios agudos.

Introducción

La arterioesclerosis, principal sustrato de las enfermedades cardiovasculares, es la consecuencia de la respuesta de la pared arterial a múltiples agentes agresivos, y se constituye de elementos proliferativos, deposición de lípidos y proceso

Palabras clave

Inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasas, lípidos, síndrome coronario agudo, arterioesclerosis, pleiotropía genética/efectos de fármacos.

inflamatorio caracterizado por la presencia de macrófagos, monocitos, linfocitos y otras células. Casi todos los infartos del miocardio son el resultado de una arterioesclerosis coronaria, generalmente con una trombosis superpuesta. Por tanto, durante la evolución natural de las placas arterioscleróticas, especialmente las que poseen lípidos, puede ocurrir una transición abrupta y catastrófica, caracterizada por una rotura de la placa.

Después de la tal rotura, se da una exposición de las sustancias que promueven la activación y la agregación plaquetaria, la generación de trombina y, por fin, la formación del trombo. El trombo formado interrumpe el flujo sanguíneo y conlleva al desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno, y si ese desequilibrio es grave y persistente, habrá una necrosis miocárdica. Los estudios pioneros que evaluaron las características angiográficas en el infarto agudo del miocardio (IAM), demostraron que la mayoría de los síndromes coronarios agudos (SCA) (aproximadamente un 90%), son secundarios a la oclusión vascular por trombo, que ocurre sobre una lesión implicada previamente¹.

El concepto de placa vulnerable fue desarrollado posteriormente para explicar la fisiopatología de la angina inestable y del IAM².

Estudios de anatomía patológica han demostrado múltiples características que convierten a una placa arteriosclerótica previamente estable en un trombo vascular oclusivo. Las características patológicas mayores de la placa vulnerable incluyen: una capa fibrosa fina con una fuerza elástica reducida, un contenido lipídico excediendo el 40% del volumen de la placa, la disminución del calcio intraplaca, el crecimiento excéntrico (remodelación positiva) e infiltraciones de células inflamatorias³.

Cuando ocurre la rotura de la placa, las sustancias trombogénicas de su interior se exponen a la sangre circulante y la luz de la arteria coronaria puede quedar obstruida por la combinación de los agregados plaquetarios, fibrina y hematíes.

Una red colateral adecuada que impida a la necrosis de ocurrir puede resultar en episodios clínicamente silenciosos de oclusión coronaria. Actualmente, la rotura de las placas se considera como el sustrato fisiopatológico que es común a las SCA.

Característicamente, un trombo oclusivo conlleva a la gran zona de necrosis, involucrando todo, o a casi todo el grosor de la pared ventricular en el lecho miocárdico que es suplido por la arteria coronaria afectada y que típicamente produce una supradesnivelación del segmento ST en el ECG.

La utilización a largo plazo de medicamentos reductores de colesterol, principalmente las estatinas, a pesar de no ser

Correspondencia: Marcelo Chiara Bertolami •

Av. Sabiá, 667/141 - 04515-001 - Moema - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: mchiara@cardiol.br, bertolami@uol.com.br

Artículo recibido el 18/09/10; revisado recibido el 18/09/10; aceptado el 24/03/11.

consideradas como agentes anti-isquémicos, han demostrado una reducción de la mortalidad por infarto recurrente y de rehospitalización en los pacientes sobrevivientes a las SCA. Probablemente, los mecanismos básicos para tal beneficio clínico involucren una mejoría de la función vasomotora, una menor inflamación de la placa y una reducción de los factores protrombóticos. Esas alteraciones en la biología molecular afectan no solo a la lesión implicada, sino también a otras placas distribuidas en las arterias coronarias.

El inicio de la terapia con estatinas durante el período de hospitalización, ha sido capaz de aumentar la adherencia a esos medicamentos, reduciendo así, los riesgos de muerte y eventos cardiovasculares a largo plazo.

Síntesis del colesterol en el infarto agudo del miocardio

El IAM está asociado a profundas alteraciones en el perfil lipídico. El mecanismo de esas alteraciones no está muy aclarado, y ambos, el aumento y la disminución de la regulación de la biosíntesis del colesterol, podrían ser consecuencia del IAM.

Pfohl et al⁴ observaron las alteraciones en el perfil lipídico de pacientes con IAM con inicio de los síntomas en las últimas 12 horas, recolectando muestras en la admisión hospitalaria, en el primero, en el segundo y en el 10^o día posterior a la admisión. En el primer día, hubo una disminución en el colesterol total de 14,1% ($p = 0,01$), del LDL-colesterol en 14,4% ($p = 0,03$), de las tasas de HDL-colesterol en 9,3% (NS) y de los triglicéridos en un 19,5% (NS). La apolipoproteína B100 se redujo en un 18,3% ($p = 0,008$) y la apolipoproteína A1 en un 12,3% (NS). Al contrario de lo que se esperaba, la síntesis del colesterol evaluada por la medida de su precursor, el latosterol, presentó un importante aumento. La relación latosterol/colesterol aumentó de un 23,1% después del primer día para un 28,7% después del segundo día ($p = 0,05$). Después de 10 días, todas las variables, excepto las apolipoproteínas, prácticamente habían retornado a los valores basales del inicio del estudio.

Los autores llegaron a la conclusión de que las alteraciones del perfil lipídico después del IAM están asociadas al aumento acentuado de la biosíntesis corporal del colesterol. Sugirieron que ese aumento estaría explicado por la respuesta del organismo a una mayor necesidad de colesterol del tejido miocárdico en reparación. Frente a esa posibilidad, dijeron lo siguiente: la disminución de la colesterolemia inducida por el tratamiento durante las SCA, podría traer más daños que beneficios.

Posibles mecanismos de los beneficios proporcionados por las estatinas en las SCA

La utilización de las estatinas se basa en la reducción de las tasas sanguíneas de LDL-colesterol (LDL-c), porque ellas representan un importante factor de riesgo independiente para DAC. Diversos estudios demostraron la eficacia de las estatinas en reducir el LDL-c y el riesgo de los eventos clínicos en pacientes con DAC estable.

Actualmente, nuevos beneficios de la estatina, tal vez no dependientes de la reducción del LDL-c, están siendo estudiados. Esos efectos no dependientes de la reducción del LDL-c son denominados de pleiotrópicos.

Algunos de los posibles efectos de las estatinas que pueden participar en los beneficios que ellas presentan durante las SCA, aparecen en la Tabla 1⁵.

Todavía hoy por hoy, se discute si los efectos pleiotrópicos son el resultado de acciones dependientes de la reducción del colesterol, acciones independientes de la reducción del colesterol, pero dependientes de la inhibición de la HMG-CoA reductasa, acciones independientes de la inhibición de la HMG-CoA reductasa o de la combinación distinta de esas acciones⁶.

Evidencias de beneficios del uso de las estatinas en las SCA

Estudios observacionales

El estudio *The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM)*⁷ fue delineado para testar el papel de las plaquetas en las SCA, como también el potencial beneficioso de las estatinas en la tasa de eventos cardíacos en 1.616 pacientes, en un análisis retrospectivo. La administración de estatinas se asoció a la reducción de la tasa de eventos (Razón de Chances [OR] de 0,49), que fue estadísticamente significativa. Sin embargo, si la terapia con estatinas se detuviese durante el ingreso, aumentaría significativamente el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares (OR 2,93).

Aunque haya sido un estudio retrospectivo, el análisis del PRISM soporta el papel de las estatinas en las SCA y sugiere un empeoramiento de la evolución clínica con su interrupción al momento de la admisión hospitalaria, lo que puede ser explicado por el aumento de factores relacionados con el riesgo de trombosis intracoronaria y vasoespasmos. Sin embargo, los resultados son controvertidos y no fueron verificados en un análisis retrospectivo de otros estudios.

Tabla 1 - Efectos pleiotrópicos de las estatinas posiblemente implicados en los beneficios que esos medicamentos ofrecen durante las SCA⁵

Disminución
Del grado de inflamación (reducción de macrófagos)
Del estrés oxidativo
De la actividad del sistema matriz metaloproteínasa (MMP) en las placas arterioscleróticas
De gran variedad de mediadores proinflamatorios, entre ellos, por ejemplo: interleucina-1 (IL-1), interferón gama, interleucina-6 (IL-6) y CD40 vinculada soluble
De las tasas circulantes de proteína C reactiva (PCR)
De los niveles de inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)
De los niveles del Factor Tisular (TF), limitando el inicio y la progresión de un trombo intracoronario.
Aumento
De la deposición de colágeno
De la producción de óxido nítrico (NO), produciendo una mejoría de la función endotelial
Del número de células progenitoras endoteliales circulantes e inhibición de la apoptosis de las células endoteliales, conllevando a la mejoría de la reparación del endotelio lesionado.

Registros

El *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE)⁸ estudió a 20.000 pacientes y comparó los que no iniciaron estatinas durante el ingreso con los que suspendieron esos medicamentos y con los que continuaron su uso durante ese período. Esos últimos presentaron una reducción significativa en el riesgo combinado de infarto del miocardio, muerte o ACV (OR de 0,66; IC 95% 0,56-0,77). Además, el inicio del uso de las estatinas en la admisión hospitalaria también fue benéfico (OR de 0,87; IC 95%, 0,78-0,97). Sin embargo, pacientes que suspendieron la terapia con estatinas al inicio presentaron un riesgo similar al de aquellos que nunca recibieron estatinas (OR de 1,02; IC 95%, 0,74-1,41).

Igualmente, el *National Registry of Myocardial Infarction*^{9,10} analizó el papel de la terapia con estatinas o su suspensión en 300.000 pacientes admitidos por infarto agudo del miocardio sin supradesnivelación del segmento ST (IAMSSST). Pacientes que nunca recibieron estatinas, antes o después de la hospitalización, totalizaron 54.635 y sirvieron como grupo de comparación. Pacientes que continuaron la terapia con estatinas y los que iniciaron el uso durante el ingreso tuvieron un menor riesgo de muerte (OR de 0,46; IC 95%, 0,42-0,50 y OR de 0,42; IC 95%, 0,38-0,45, respectivamente). También vimos, que la suspensión de las estatinas (n = 4.870) estaba asociada al aumento del riesgo de eventos, incluyendo la muerte, la insuficiencia cardíaca, la arritmia ventricular y el choque cardiogénico (OR de 1,25; IC 95%, 1,15-1,36).

Los datos de ese registro demostraron el beneficio del uso de las estatinas cuando se iniciaron inmediatamente después de un episodio de SCA, reforzando el papel del mecanismo pleiotrópico, más que el efecto de la reducción del LDL-c en la lenta progresión de la placa y en el depósito de colesterol¹¹.

Igualmente, en el análisis del Registro Sueco (RIKS-HIA), fueron estudiados 19.599 pacientes admitidos en una unidad cardiológica de tratamiento intensivo con diagnóstico de IAM, siendo que un 28% utilizaron estatina antes del alta. Después de un año de seguimiento, la tasa de mortalidad no ajustada fue de un 4%, comparada con 9% de los pacientes que no recibieron estatina antes del alta. El análisis de regresión ajustada para los factores que podrían confundir los desenlaces no favorables, reveló que el inicio precoz de la estatina estaba asociado a la reducción de un 25% en el riesgo relativo de muerte en un año (IC95%/ 0,63-0,89% / p = 0,001)¹².

Estudios controlados

Primeros estudios

Un fuerte argumento contra el inicio de la terapia con estatinas todavía en la etapa del hospital, se basaba en la suposición de que podría haber mayores riesgos de efectos adversos para los pacientes ingresados por evento coronario agudo, que para aquellos con enfermedad arterial coronaria estable. Había, por tanto, la necesidad de evaluar si el tratamiento con estatinas, iniciado en la fase aguda, posteriormente a un evento isquémico, sería bien tolerado, o sea, no presentaría una mayor incidencia de efectos adversos en los pacientes agudos cuando comparados con los portadores de enfermedad coronaria estable. Los estudios PAIS (*Pravastatin in Acute Ischaemic Syndromes*)¹³ y LAMIL

(*Lipids and Apolipoproteins after acute Myocardial Infarction*)¹⁴ suministraron esa respuesta, demostrando que la utilización de una estatina, en ese caso, la pravastatina, después del ingreso por SCA, fue bien tolerada y produjo una reducción significativa del colesterol total y del LDL-c, además del aumento del HDL-c.

El *RECIFE* (*Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium*)¹⁵ fue un estudio randomizado, doble ciego, prospectivo, que estudió a 60 pacientes, en que se comparó el placebo versus 40 mg/día de pravastatina por 6 semanas. El primer objetivo era evaluar el efecto de la rápida reducción del colesterol en la reactividad endotelial vascular mensurada por la medida no invasiva del ultrasonido de alta resolución, de la dilatación y del flujo arterial braquial, después del IAM o de la angina inestable. Los objetivos secundarios incluían la evaluación de los factores hemodinámicos, actividad plaquetaria y concentraciones de endotelina 1. Con la pravastatina, pero no con el placebo, observamos una reducción del colesterol total y del LDL-c en un 23% (p = 0,05) y un 33% (p = 0,01), respectivamente.

En cuanto a los parámetros hemodinámicos, la dilatación dependiente de endotelina, medida a través del porcentaje de dilatación flujo dependiente, fue similar en los dos grupos en la randomización, no habiendo una variación significativa en el grupo placebo después de 6 semanas. Sin embargo, en el grupo tratado con pravastatina, ocurrió un aumento del flujo de 42% con relación a los valores de la admisión, con p = 0,02. Observamos, sin embargo, que tal efecto no estuvo relacionado con la caída de las tasas de colesterol sérico. La respuesta de la dilatación independiente de endotelina fue similar en los dos grupos. Ese resultado se mostró particularmente importante en la fase precoz de la SCA por el alto riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares.

Se postuló, por tanto, que la mejoría de la función endotelial sería el mecanismo por el cual la caída del colesterol induciría a la estabilización de las placas arteroscleróticas, conllevando a la disminución de IAMs y muertes por enfermedad coronaria.

El ensayo clínico *L-CAD* (*Lipid-Coronary Artery Disease Study*)¹⁶, también testando la pravastatina, estableció una correlación entre SCA y el análisis del angiograma coronario. En ese estudio, 126 pacientes con diagnóstico de IAM o sometidos a la angioplastia coronaria por angina inestable, con el colesterol total entre 200 y 400 mg/dl y LDL-c entre 130 y 300 mg/dl, fueron randomizados para el uso inmediato (como promedio 6 días después del evento), de cuidados intensivos de reducción del colesterol o al tratamiento usual con hipolipemiantes.

En el grupo de tratamiento intensivo, la pravastatina fue utilizada de forma aislada o en asociación con la colestiramina y/o ácido nicotínico para la reducción del LDL-c a tasas por debajo de 130 mg/dl. Los pacientes randomizados para el grupo de reducción intensiva del colesterol, tenían una progresión de las estenosis evaluadas por la angiocinecoronariografía cuantitativa significativamente menor en el grupo de tratamiento intensivo comparado con el del tratamiento usual, en el cual la progresión de la enfermedad fue mayor. Además de eso, después de 24 meses de seguimiento, el grupo de reducción intensiva presentó significativamente menos eventos clínicos (23% vs 52%) que el grupo control (IC 95%: 0,13-0,60 / p < 0,005).

Estudios que evaluaron estatinas en dosis moderadas

Dos estudios, el *Fluvastatin On Risk Diminishment after Acute Myocardial Infarction (FLORIDA)*¹⁷ y el *Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT)*¹⁸ testaron el uso de dosis moderadas de estatinas con resultados decepcionantes con relación a los desenlaces muerte, infarto y angina recurrente, a pesar de la reducción significativa de las tasas séricas de colesterol LDL.

El estudio *FLORIDA*¹⁷ se hizo con 540 pacientes randomizados para recibir 80 mg al día de fluvastatina o placebo dentro de 15 días del evento agudo, con un seguimiento de 12 meses. Al final del estudio, el LDL-c fue reducido en un 21% en comparación con el aumento de un 9% en el grupo placebo ($p < 0,001$). Pese a la diferencia en las tasas de colesterol LDL, no hubo diferencia en el desenlace combinado de IAM, muerte, SCA recurrente o isquemia en el ECG de 24 h (33% en el grupo fluvastatina y 36% en el grupo placebo; $p = 0,34$). Ese estudio, sin embargo, sufrió críticas por el reducido número de pacientes incluidos y por el atraso al inicio del tratamiento.

El estudio *PACT*¹⁸ randomizó 3.408 pacientes para recibir 20 a 40 mg/día de pravastatina o placebo, con un seguimiento de 30 días. No hubo una reducción significativa en el desenlace combinado de muerte, IAM y readmisión por angina (HR de 0,94; $p = 0,48$), aunque haya habido una tendencia a favor del grupo de la estatina.

Estudios que evaluaron estatinas en dosis elevadas

Finalmente, tres grandes estudios investigaron los cuidados intensivos con estatinas inmediatamente después de la SCA.

El *A to Z Trial*¹⁹ fue un estudio internacional, randomizado, doble ciego, que comparó los cuidados intensivos por estatinas iniciada rápidamente con la terapia menos intensiva e iniciada tardíamente en pacientes con SCA. Los pacientes ($n = 2.265$) recibieron 40 mg/día de sinvastatina por un mes y enseguida 80 mg/día, en comparación con el grupo control, que recibía placebo por 4 meses y después, sinvastatina 20 mg/día ($n = 2.232$). El estudio investigó a 4.497 pacientes con un período de seguimiento entre 6 y 24 meses. En el grupo que utilizó la estatina desde el inicio, las tasas de LDL-c después de un mes y 8 meses de tratamiento fueron respectivamente, 68 mg/dl y 63 mg/dl, mientras que en el grupo placebo eran 122 mg/dl y 77 mg/dl, respectivamente.

En cuanto al desenlace primario combinado de angina recurrente, infarto del miocardio no fatal, muerte cardiovascular y ACV, no se registró un beneficio estadísticamente significativo durante los primeros 4 meses. Sin embargo, después de los 4 meses, hubo una reducción en el desenlace primario en el grupo que utilizaba estatina de manera intensiva (OR 0,75; 95% IC 0,60-0,95, $p = 0,02$), a pesar de haber ocurrido un aumento del número de efectos adversos, como miopatía (aumento de 10 veces el límite superior de la creatinofosfoquinasa con síntomas), en el grupo de la terapia intensiva de 0,4%, contra apenas menos de 0,001% en el grupo que utilizó placebo ($p = 0,2$).

El estudio *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL)*²⁰ fue el mayor estudio delineado para testar la hipótesis de que el uso precoz de

estatinas traería beneficios a las SCA. Fue un estudio doble ciego, realizado entre mayo de 1997 y septiembre de 1999, con un seguimiento de 16 semanas en 122 centros por todo el mundo. Randomizó a 3.086 pacientes con más de 18 años con SCA sin supra de ST para el tratamiento, con alta dosis de atorvastatina (80 mg/día) o placebo, iniciado entre 24 y 96 horas después de la SCA, para evaluar la reducción en el riesgo de muerte y eventos no fatales isquémicos. El desenlace primario compuesto y definido como mortalidad total, IAM fatal y no fatal, parada cardíaca e isquemia recurrente necesitando hospitalización, ocurrió en 228 pacientes (14,8%) en el grupo atorvastatina en comparación con 269 pacientes (17,4%) en el grupo placebo, reducción evidente, pero en el límite de la significancia estadística (OR de 0,84; $p = 0,048$).

Por añadidura, los análisis de los componentes del desenlace primario no demostraron reducciones estadísticamente significativas en la mortalidad total, infarto no fatal y parada cardíaca. La mayoría de los beneficios clínicos se dio como resultado de la reducción de isquemia sintomática requiriendo hospitalización. Observamos, sin embargo, en el grupo de tratamiento activo, una reducción en el LDL-c promedio de un 42% (124 para 72 mg/dl) y una disminución significativa de la tasa de ACV (OR de 0,49; $p = 0,04$).

El *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22)*²¹ fue un estudio que comparó el régimen moderado de tratamiento con 40 mg/día de pravastatina contra el régimen intenso de 80 mg/día de atorvastatina, con la hipótesis de que la pravastatina no sería inferior a la atorvastatina, a pesar de su menor potencia. Los patrocinadores del estudio apostaron entonces, en los efectos pleiotrópicos de la pravastatina.

Se randomizaron 4.162 pacientes admitidos con SCA con un seguimiento de 24 meses. Se vio una mayor reducción en las tasas de LDL-c en el brazo del tratamiento intensivo con atorvastatina en comparación con el grupo de la pravastatina (62 contra 95 mg/dl), partiendo de las tasas basales similares entre los dos grupos. El desenlace primario combinado de angina inestable, revascularización posterior a 30 días, infarto del miocardio, ACV y muerte fue claramente reducido en el grupo de tratamiento intensivo sobre el moderado (OR de 0,84; $p = 0,005$).

Los análisis posteriores revelaron que los beneficios clínicos eran aparentes a partir del 15º día, alcanzando una significancia estadística a partir de 30 días. Posiblemente, las mayores reducciones del LDL-c observadas con el tratamiento intensivo con atorvastatina estuvieron acompañadas también de una mayor potencia sobre los efectos pleiotrópicos²².

Otro estudio que comparó los cuidados intensivos versus la moderada con estatinas después de una SCA fue el *Ideal Trial*²³, que randomizó 8.888 pacientes en dos grupos. Uno de los grupos recibió 80 mg/día de atorvastatina, mientras que el otro recibió sinvastatina en la dosis de 20 mg/día. El objetivo primario de ese estudio fue comparar entre los dos grupos la prevalencia de eventos coronarios, caracterizados por muerte, hospitalización por infarto no fatal o resucitación cardíaca. Con relación al desenlace primario, el grupo que utilizó la atorvastatina presentó un 9,3% de eventos contra un 10,4% del grupo que utilizó sinvastatina ($p = 0,07$). A pesar de no haber una diferencia estadística, el grupo que usó la atorvastatina presentó una menor tasa de infartos no fatales.

Los principales datos de esos estudios están resumidos en la Tabla 2.

Perspectivas

Relación entre el HDL-colesterol y el riesgo del síndrome coronario agudo

En varios estudios, los bajos niveles de HDL-c están asociados al aumento del riesgo de SCA. La relación inversa entre las tasas de HDL-c y el aumento del riesgo de eventos también se observa en pacientes con enfermedad coronaria ya manifestada. El estudio *MIRACL* analizó en 3.086 pacientes, la relación entre los valores de las lipoproteínas entre 1 y 4 días del evento coronario agudo, y después de 4 meses con relación al número de eventos cardiovasculares y observó que el aumento de 1,0 mg/dl en el HDL-c estaba relacionado con la reducción de un 1,4% de eventos después de 4 meses²⁴.

Por lo tanto, indagamos sobre si las intervenciones farmacológicas objetivando el aumento del HDL-c podrían reducir precozmente el riesgo pos SCA.

Estudios en marcha

El *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)*²⁵, que es un estudio randomizado, de control activo, doble ciego, analizará a

18.000 pacientes con SCA que fueron randomizados para 40 mg/día de simvastatina o la combinación de ezetimiba 10 mg al día y simvastatina en la misma dosis. La dosis de la estatina podrá ser aumentada para 80 mg/día de acuerdo con la necesidad, en ambos brazos. El objetivo primario es reducir el riesgo de la aparición de un evento conteniendo muerte cardiovascular, eventos coronarios mayores y ACV. El final de este estudio está previsto para el 2013²⁶.

El *24 HORAS TRIAL* es una propuesta de un estudio brasileño que está siendo evaluada por la Sociedad Brasileña de Cardiología. Tendrá como objetivo primario verificar si la estrategia terapéutica del infarto agudo del miocardio con supradesnivelación del segmento ST o IAMSSST (TIMI \geq 4), durante el ingreso hospitalario, incluyendo el uso de estatina potente, aislada o asociada al uso de incretina (asociada a la insulina si fuere necesario), en las primeras 24h, puede reducir la mortalidad y los principales desenlaces cardiovasculares (muerte CV, choque cardiogénico, fibrilación/TV, ACV, insuficiencia cardíaca), durante los primeros tres meses, en comparación con el uso de la misma estatina, después de 24 h, aislada o asociada al uso de insulina (si fuere necesario), y sin el uso de la incretina. Ese estudio podrá influir en futuras directrices en un infarto del miocardio. Será el primer estudio prospectivo que comprobará los efectos aislados o combinados de acciones complementarias (pleiotrópicas) de estatinas e incretinas.

Tabla 2 - Estudios controlados

Estudios controlados				
Primeros estudios				
Estudio	n	Terapéutica	Duración	Resultado
RECIFE	60 pac. pos IAM o AI	Prava 40 x P	6 semanas	Mejoría de la función endotelial
L-CAD	126 pac. pos IAM o AI	Prava + colest y/o niacina X terapia usual	24 meses	Menor progresión de placas por la cine y menos eventos CV en el grupo tratamiento intensivo
Estatinas en dosis moderadas				
FLORIDA	540 pac. pos SCA	Fluva 80 X P	12 meses	Sin diferencias desenlace combinado de IAM, muerte, SCA recurrente o isquemia en el Holter de 24h
PACT	3.408 pac. pos SCA	Prava 20 a 40 X P	30 días	Sin reducción en el desenlace combinado de muerte, IAM y readmisión por angina
Estatinas en dosis elevadas				
A to Z	4.497 pac. pos SCA	2.265-sinva 40 (un mes) y después 80 2.232-P (4 meses) y después sinva 20	6 a 24 meses	Sin diferencia desenlace primario combinado de AR, IAM no fatal, muerte CV y ACV, en los primeros 4 meses. Después de 4 meses-reducción del desenlace primario en el grupo trat. intensivo
MIRACL	3.086 pac. con SCA sin supra de ST	Atorva 80 X P	16 semanas	Reducción desenlace primario compuesto (MT, IAM fatal y no fatal, PC y AR necesitando hospitalización)
PROVE IT-TIMI 22	4.162 pac. con SCA	Atorva 80 X Prava 40	24 meses	Reducción del desenlace primario combinado de AI, RM, IAM, ACV y muerte
IDEAL	8.888 pac. pos SCA	Atorva 80 X sinva 20		Sin diferencias en el objetivo primario (muerte, hospitalización por IAM no fatal o RM)

RECIFE (*Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium*)¹⁶; L-CAD (*Lipid-Coronary Artery Disease Study*)¹⁶; FLORIDA (*Fluvastatin On Risk Diminishment after Acute Myocardial Infarction*)¹⁷; PACT (*Pravastatin in Acute Coronary Treatment*)¹⁸; A to Z (*Agrastat to Zocor*)¹⁹; MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*)²⁰; PROVE IT-TIMI 22 (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis in Myocardial Infarction 22*)²¹; IDEAL (*High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction*)²³. n - número de pacientes involucrados en el estudio; IAM - infarto agudo del miocardio; AI - angina inestable; Prava - pravastatina; P - placebo; Colest - colestiramina; Cine - cinecoronariografía; CV - cardiovasculares; SCA - síndrome coronario agudo; Fluva - fluvastatina; Sinva - simvastatina; AR - angina recurrente; ACV - accidente cerebrovascular; Trat - tratamiento; MT - mortalidad total; PC - parada cardíaca; RM - revascularización miocárdica.

Conclusiones y recomendaciones

Las SCA, que incluyen la angina inestable y el infarto agudo del miocardio con o sin supradesnivelación del segmento ST, en la última década, han venido sufriendo una gran revolución desde el punto de vista terapéutico.

Sin embargo, a pesar del gran avance tecnológico y farmacológico, los pacientes todavía presentan un alto riesgo de recurrencia de eventos coronarios a corto plazo, cuando fueron comparados con los que tenían enfermedad coronaria estable.

Dentro del contexto de ese escenario, la utilización regular de estatinas ha venido demostrando reducir el riesgo de eventos coronarios en pacientes de alto riesgo, incluyendo a pacientes diabéticos, con el DAC crónico y en las SCA.

No existe un consenso sobre la utilización de las estatinas en las SCA, así, la IV Directriz Brasileña sobre Dislipidemias y Prevención de la Arterioesclerosis de la Sociedad Brasileña de Cardiología²⁷, pondera lo siguiente sobre el uso de estatinas en las SCA: además de aumentar la adherencia al tratamiento, evidencias científicas indican un beneficio en el uso precoz de las estatinas en esta población. Por tanto, el uso de estatinas está indicado para los individuos con síndromes coronarios agudos, objetivando la terapéutica LDL-C < 70 mg/dl.

La IV Directriz de la Sociedad Brasileña de Cardiología sobre el Tratamiento del Infarto Agudo del Miocardio con Supradesnivelación del Segmento ST²⁸ recomienda que la mensuración del LDL-colesterol debe ocurrir preferentemente, a la llegada del paciente, o incluso hasta en 24 horas después del ingreso, y debe ser usada para guiar la introducción de la terapia hipolipemiente. Según la Directriz, en los pacientes con LDL-colesterol \geq 100 mg/dl, se debe iniciar la terapia hipolipemiente cuando se está todavía en la sala de urgencias. En los pacientes con LDL-colesterol \geq 100 mg/dl en tratamiento, la dosis de la medicación debe ser aumentada y si es necesario, una combinación de medicamentos debe ser utilizada. En los pacientes con LDL-colesterol entre 70-100 mg/dl, es lógico que se reduzca el LDL-colesterol a niveles más bajos.

En la clínica diaria, existen numerosas situaciones que involucran el tratamiento con estatinas en las SCA que no son abordadas por esas Directrices. Frente a ese cuadro, y con base en las informaciones discutidas en esta revisión, los autores proponen las siguientes conclusiones y recomendaciones sobre el uso de las estatinas en las SCA:

1. La tolerabilidad de las estatinas en las SCA es buena y similar a la observada en pacientes crónicos;
2. Todo paciente que se presente en SCA debe tomar estatina potente en altas dosis lo más rápidamente posible, a no ser que existan contraindicaciones formales, tales como hipotireoidismo descontrolado o enfermedad hepática aguda.
3. Las tasas de LDL-c se reducen significativamente pasadas las primeras 24 horas desde el inicio del evento agudo, y demoran cerca de tres meses para retornar a los valores previos. Por tanto, se recomienda la recolección de material para la determinación del perfil lipídico en cuanto el paciente llegue a

Urgencias, cuando se recolecta la sangre para otras determinaciones de rutina de la fase aguda;

4. Si el paciente ya utiliza medicación hipolipemiente cuando se le ingresa por SCA, de debe mantener la medicación en uso, una vez que el aumento de las tasas de LDL-c puede producir un empeoramiento de la disfunción endotelial y de la inflamación, con el consecuente incremento de la morbilidad y de la mortalidad. En el caso de que la medicación anteriormente usada tenga una menor potencia y/o ya se tomaba en bajas dosis, se recomienda entonces la sustitución por una estatina potente en altas dosis (aunque falten evidencias que corroboren esa indicación);
5. Se discute si los pacientes que ya presentan el LDL-c dosificado antes de transcurridas las 24 horas del ingreso por debajo de 70 mg/dl (en uso de estatina o no), se beneficiarán del tratamiento o de su intensificación, pero en general se recomienda;
6. Siempre incluir las estatinas entre los medicamentos del alta hospitalaria, para aumentar la adherencia a corto y largo plazo, y con eso reducir la incidencia de desenlaces cardiovasculares entre esos pacientes, que son de alto riesgo para nuevos eventos;
7. Procurar comprobar si las tasas de LDL-c son adecuadas para la prevención secundaria (por debajo de 70 mg/dl) antes del alta. Si eso no ocurre, pueden ser asociados a la estatina medicamentos que ayuden en la reducción del LDL-c, como la ezetimiba, la colestiramina o la niacina. Sin embargo, nos faltan evidencias de que esas asociaciones podrán ser capaces de traer beneficios en la disminución de los eventos cardiovasculares.
8. Pasados los tres meses del alta después del evento agudo, solicitar la determinación del perfil lipídico para adecuar el tratamiento, si es necesario, a la obtención de la meta de LDL-c para la prevención secundaria (< 70 mg/dl). Si el LDL-c está por encima de esa tasa, se sugiere cambiar por una estatina más potente o aumentar la dosis, y si es posible y necesario, asociar medicamentos (ezetimiba, colestiramina o ácido nicotínico). En el caso de que el valor de LDL-c esté muy por debajo de la meta (< 70 mg/dl), y aunque no exista un consenso, podemos sugerir la reducción de la dosis usando así la menor dosis necesaria para obtener la meta. En general, se ha sugerido la disminución de la dosis cuando el LDL-c es menor que 50 mg/dl²⁹ ;
9. Esperamos los resultados de algunos estudios que podrán mostrar que mientras más rápido se inicie el tratamiento después del diagnóstico de las SCA, mayor será el beneficio. Igualmente, las metas de LDL-c en la prevención secundaria deberán ser todavía más bajas que las recomendadas actualmente;
10. Esperamos los datos que puedan mostrar si el tratamiento conjunto, que tiene como objetivo el HDL-c, será capaz de complementar la terapia precoz e intensiva con las estatinas, reduciendo todavía más el riesgo después de un episodio de SCA.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Ellis S, Alderman E, Cain K, Fisher L, Sanders W, Bourassa M. Prediction of risk of anterior myocardial infarction by lesion severity and measurement method of stenoses in the left anterior descending coronary distribution: a CASS Registry Study. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(5):908-16.
2. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104(3):365-72.
3. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(7):1282-92.
4. Pföhl M, Schreiber I, Liebich HM, Haring HU, Hoffmeister HM. Upregulation of cholesterol synthesis after acute myocardial infarction--is cholesterol a positive acute phase reactant? *Atherosclerosis*. 1999;142(2):389-93.
5. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2005;96(5A):24F-33F.
6. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(10):1524-34.
7. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105(12):1446-52.
8. Spencer FA, Allogrè J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, et al. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med*. 2004;140(11):857-66.
9. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, Wright RS, Every N, Goldberg RJ, et al. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2004;164(19):2162-8.
10. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005;96(5):611-6.
11. Liew TV, Ray KK. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10(2):158-63.
12. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*. 2001;285(4):430-6.
13. Den Hartog FR, Van Kalmthout PM, Van Loenhout TT, Schaafsma HJ, Rila H, Verheugt FW. Pravastatin in acute ischaemic syndromes: results of a randomised placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2001;55(5):300-4.
14. Kesteloot H, Claeys G, Blanckaert N, Lesaffre E. Time course of serum lipids and apolipoproteins after acute myocardial infarction: modification by pravastatin. *Acta Cardiol*. 1997;52(2):107-16.
15. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation*. 1999;99(25):3227-33.
16. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, et al. Beneficial effects of pravastatin (+/-colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol*. 2000;86(12):1293-8.
17. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, Withagen AJ, Robles de Medina RM, Tijssen JC, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2002;23(24):1931-7.
18. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J*. 2004;148(1):e2.
19. 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(11):1307-16.
20. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711-8.
21. 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(15):1495-504.
22. Ray KK, Cannon CP. Early time to benefit with intensive statin treatment: could it be the pleiotropic effects? *Am J Cardiol*. 2005;96(5A):54F-60F.
23. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(19):2437-45.
24. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sasiela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J*. 2005;26(9):890-6.
25. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008;156(5):826-32.
26. Califf RM, Likhnygina Y, Cannon CP, Stepanavage ME, McCabe CH, Musliner TA, et al. An update on the IMPROVED reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J*. 2010;159(5):705-9.
27. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afonso NA, Souza AD, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretrizes brasileiras para dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(supl 1):2-19.
28. Piegas LS, Timerman A, Feitosa G, Mattos LA, Nicolau JS, Rossi Neto JM, et al. / Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6 supl.2):e179-e264.
29. Forrester JS. Redefining normal low-density lipoprotein cholesterol: a strategy to unseat coronary disease as the nation's leading killer. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(8):630-6.