

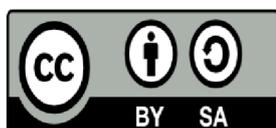
Torroba, Santiago Leandro

Estatinas en el síndrome coronario agudo y la angioplastia coronaria: rol actual y perspectiva

2018

Instituto: Ciencias de la Salud

Carrera: Especialización en Cardiología



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Argentina.
Reconocimiento – Compartir igual 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Torroba, S. L. (2018) *Estatinas en el síndrome coronario agudo y la angioplastia coronaria: rol actual y perspectiva* [tesis de posgrado Universidad Nacional Arturo Jauretche]

Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ <https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>

Año 2017

**CARRERA DE ESPECIALISTA EN
CARRERA DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL ARTURO
JAURETCHE (UNAJ)**

I. INTRODUCCIÓN 3 II. MATERIAL Y MÉTODOS 5

**III. DESARROLLO 6 I.ROL DE LA INFLAMACIÓN EN EL DESARROLLO DE
ATEROESCLEROSIS. 6 1. EL INICIO DE LA ATEROESCLEROSIS. 6 2. LA DISFUNCIÓN
ENDOTELIAL. 6 3. INFLAMACIÓN Y SINDROME CORONARIO AGUDO 7 4. INFLAMACIÓN Y
ANGIOPLASTIA CORONARIA 9**

**II.FARMACOLOGÍA DE LAS ESTATINAS. 10 1. EFECTOS LIPÍDICOS 10 2. EFECTOS
EXTRALIPÍDICOS (PLEIOTRÓPICOS) 10 3. ESTATINAS Y ATEROESCLEROSIS 10**

**III.EVIDENCIA CLINICA DE LAS ESTATINAS EN LOS DIFERENTES ESCENARIOS. 12 1.
EVIDENCIA CLÍNICA DE LOS EFECTOS PLEIOTRÓPICOS 13 2. EVIDENCIA EN
EL SINDROME CORONARIO AGUDO 13 3. EVIDENCIA EN LA ANGIOPLASTIA
CORONARIA 16 4. ENFOQUE ACTUAL 18**

IV. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS 20 V. CONCLUSIÓN 22 VI. BIBLIOGRAFÍA 23

VII. FIGURAS Y TABLAS 27

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica (CI) es actualmente la primera causa de mortalidad a nivel mundial (1). En líneas generales, existe consenso sobre el rol de las partículas lipoproteicas sanguíneas y los fenómenos de agregación y trombosis en su génesis. Estas afirmaciones fueron confirmadas por la evidencia clínica reunida a lo largo de las últimas décadas, con múltiples intervenciones farmacológicas dirigidas a estos objetivos terapéuticos, que han demostrado modificar la historia natural de esta enfermedad, siendo la aspirina (AAS) y las estatinas, por citar dos ejemplos, sus principales exponentes (2,3).

Recientemente han surgido nuevas teorías que intentan aportar luz sobre aspectos no aclarados de este fenómeno. Entre ellas, una de las más estudiadas, es la llamada “teoría inflamatoria de la aterosclerosis”, en la cual el rol de la inflamación y los fenómenos autoinmunes toman un valor fundamental (4,5).

Según esta teoría, la migración leucocitaria inducida por la acumulación de colesterol y residuos celulares, asociado a un desbalance en la liberación de quimiocinas (disminución de la concentración de óxido nítrico, por ejemplo), un aumento de las especies reactivas de oxígeno en el marco de un endotelio disfuncionante y una matriz extracelular pobre en colágeno y células musculares lisas, serían un factor clave en el desarrollo de los fenómenos de ruptura y trombosis de placa implicados en la génesis de los síndromes coronarios agudos (6).

Clásicamente, se han adjudicado los beneficios de las estatinas a su efecto lipídico, basado en su acción inhibitoria sobre la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, encargada de la conversión de HMG-CoA en mevalonato, paso clave en la síntesis de colesterol endógeno. Sin embargo, muchos de los efectos clínicos demostrados de las estatinas no pueden ser adjudicados exclusivamente a su acción lipídica (7). Es en este contexto que surge el concepto de “efectos pleiotrópicos” (pleio, «más numeroso», y trop, «cambio», del griego), para explicar una serie de efectos extralipídicos de las estatinas, con aplicación real y potencial en la práctica clínica diaria.

Se ha demostrado que, entre otras muchas propiedades, poseen una marcada actividad antiinflamatoria a nivel vascular por diversos mecanismos, lo que conllevaría a estabilización de la placa vulnerable y prevención de fenómenos de trombosis (7).

La práctica clínica habitual otorga a las estatinas un rol en la prevención de eventos cardiovasculares a largo plazo basándose en su efecto lipídico. Sin embargo, bajo el concepto de sus efectos pleiotrópicos, cabría esperar beneficios de su administración en el contexto del SCA y la angioplastia coronaria (AC), dos escenarios clínicos donde la actividad inflamatoria vascular, los fenómenos de disfunción endotelial y de trombosis se encuentran exacerbados (8).

Al trasladar la experiencia del laboratorio a la práctica clínica, se han encontrado resultados contradictorios respecto al rol de las estatinas en el contexto del SCA y la AC.

El propósito de este trabajo es analizar los aspectos fisiopatológicos más relevantes asociados a los efectos pleiotrópicos de las estatinas y revisar la evidencia clínica disponible para intentar responder la pregunta: ¿Poseen las estatinas, actualmente, un rol en el SCA y la AC?.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos originales, revisiones, registros, editoriales, guías de práctica clínica y diferentes publicaciones a través de los portales de Internet de la base de datos de la biblioteca nacional de los Estados Unidos (Pubmed), así como de las principales revistas de medicina interna y cardiología del mundo. Se analizaron secundariamente las referencias bibliográficas de los artículos más relevantes. Se utilizaron como parámetros de búsqueda los siguientes términos:

("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Majr] AND "Secondary Prevention"[Majr] AND "Acute Coronary Syndrome"[Majr].

"Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/pharmacology"[Majr].

("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Majr] AND "Percutaneous Coronary Intervention"[Majr].

("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Majr] AND "Percutaneous Coronary Intervention"[Majr]) AND "Acute Kidney Injury"[Majr].

PCSK 9 inhibitors NOT statins.

("Acute-Phase Proteins"[Majr] AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Majr].

("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Majr] AND "Atherosclerosis"[Majr] AND Review[ptyp].

"C-Reactive protein"[Majr] AND "periprocedural infarction".

"Acute-Phase Proteins"[Majr] AND "periprocedural infarction".

"Vascular injury" AND PCI AND Review[ptyp].

"Pleiotropic effects of statins" AND (Review[ptyp] AND Humans[Mesh]).

"Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Pharmacological Action] AND (systematic[sb] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh]).

("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]) AND "pleiotropic effects".

DESARROLLO:

ROL DE LA INFLAMACION EN EL DESARROLLO DE

ATEROESCLEROSIS. EL INICIO DE LA ATEROESCLEROSIS.

Es ampliamente conocido el rol de las partículas lipídicas en la génesis del proceso de aterosclerosis. La acumulación de partículas lipoproteicas (particularmente las LDL) en la túnica íntima de las arterias da inicio al proceso de aterosclerosis. Con ellas se inician una serie de fenómenos proinflamatorios caracterizados por producción de factores quimiotácticos y moléculas de adhesión celular, con la consiguiente acumulación de linfocitos T, granulocitos y monocitos en la placa en formación. Estos monocitos se transformarán en células espumosas que expresarán receptores de lipoproteínas que aumentarán el aflujo de partículas de colesterol, perpetuando el ciclo. A esto podemos agregar la expresión de factores de migración de las células musculares lisas de la túnica media, para convertir a la estría lipídica en formación en una placa fibroadiposa. Todo esto enmarcado en una producción incesante de citocinas y factores de adhesión liberados desde el interior de la placa y por el endotelio que recubre a la misma, que permitirán continuar la acumulación de diversas células inflamatorias, plaquetas y matriz extracelular (Ver figura 1) (4,9,10).

¿Por qué existen sitios predilectos para el desarrollo de aterosclerosis?

La heterogeneidad espacial de la aterosclerosis ha sido difícil de explicar dado que los factores de riesgo se reparten de forma homogénea a lo largo del árbol vascular. Resulta difícil comprender por qué, por ejemplo, una lesión producida por el humo de cigarrillo produce un efecto local en lugar de un efecto general en todas las arterias. Algunos autores proponen un origen multicéntrico de la aterogenia y sugieren que los ateromas nacen de leiomiomas de la pared arterial. Sin embargo, la predilección por los lugares de lesión en las partes proximales de las arterias, después de los puntos de ramificación o de las bifurcaciones donde el flujo se divide sugiere una base hidrodinámica para explicar el desarrollo de las lesiones iniciales. Las arterias que no tienen muchas ramas (por ej., mamaria interna o radial) no tienden a desarrollar aterosclerosis. Las células endoteliales experimentan el estrés de cizallamiento laminar del flujo alterado y esta alteración modifica su función abriendo paso al concepto de “disfunción endotelial” (11).

LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL.

Otro fenómeno a destacar propio de la aterogénesis es la disfunción endotelial. Se ha denominado disfunción endotelial a cualquier alteración de la fisiología del endotelio que produzca una descompensación de sus funciones. La disfunción endotelial está involucrada en el reclutamiento de células inflamatorias dentro de la íntima arterial y la iniciación del proceso aterosclerótico, para lo

cual el endotelio expresa moléculas de adhesión celular como selectinas (moléculas de adhesión vascular celular [V-CAM] e intercelular [I-CAM]), y sintetiza y libera citocinas inflamatorias y proteínas quimiotácticas que contribuyen a la migración y penetración de monocitos y linfocitos T en la pared arterial. El endotelio también regula el tono vascular mediante la producción de moléculas vasodilatadoras como el óxido nítrico y la prostaciclina, y de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina y la angiotensina II. Posee propiedades antitrombóticas gracias a que, en su cara luminal, el heparán se asocia a la antitrombina III y la activa, con lo que previene la activación de la trombina (9).

De la interrelación entre estos factores antes descritos y la presencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (y los no tradicionales, como hiperhomocisteinemia e hiperfibrinogenemia, por citar algunos) surge un desbalance entre las fuerzas aterogénicas y antiaterogénicas que finalizarán en la formación de una placa aterosclerótica con el consiguiente riesgo de ruptura o estenosis.

Un modelo fisiopatológico útil para la interpretación de estos datos lo constituye el proceso de aterosclerosis acelerada que sucede en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. Los antígenos de histocompatibilidad expresados por el endotelio de las arterias coronarias injertadas desatan una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T que son activados, liberando citocinas que atraen otros leucocitos circulantes, desencadenando un proceso inflamatorio que culmina con una marcada proliferación miointimal. Este proceso puede darse aún en ausencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y se han evidenciado marcadas diferencias en el desarrollo de enfermedad vascular respecto de otras arterias nativas del huésped, poniendo nuevamente de relieve el rol de la inflamación en el desarrollo del proceso de aterosclerosis (12).

Hasta aquí queda expuesto claramente que existe una importante interrelación entre el desarrollo del proceso de aterosclerosis y los fenómenos de inflamación vascular. Pero ¿cómo se traslada esto a la aparición de eventos cardiovasculares clínicamente relevantes?

INFLAMACIÓN Y SINDROME CORONARIO AGUDO

El evento inicial en la fisiopatología de un SCA consiste en un accidente de placa (erosión o ruptura), que desencadena fenómenos de agregación y trombosis que finalizan en la oclusión aguda del vaso en cuestión (13).

Como vimos previamente, el desarrollo y progresión del proceso de aterosclerosis, tiene relación con la acumulación de lípidos en el interior de las placas, la presencia de fenómenos inflamatorios vasculares y la presencia de los factores de riesgo, pero; ¿Qué desencadena la ruptura?

Determinadas características de las placas ateroscleróticas las hacen más propensas a

fenómenos de ruptura (ver tabla 1), pero la ruptura no solo depende del estado de la placa que puede romperse o erosionarse y activar de este modo la trombosis, sino también del estado de la sangre, que determina las consecuencias de la rotura de una placa determinada (14-18).

En este sentido, se ha propuesto a la actividad inflamatoria vascular, como uno de los principales determinantes del accidente de placa; la inflamación caracteriza todas las fases de la aterotrombosis y aporta un enlace fisiopatológico fundamental entre la formación de la placa y la rotura aguda, que provoca oclusión e infarto. Varios estudios han relacionado los valores de marcadores inflamatorios circulantes con el riesgo de un evento cardiovascular a corto plazo. La Proteína C-Reactiva (PCR), un marcador de inflamación reconocido se ha relacionado de forma directa con la incidencia de eventos cardiovasculares. En un reciente metaanálisis concentraciones 3 veces por encima del valor normal se han relacionado con un incremento del 63% del riesgo de sufrir un evento coronario. Otros marcadores de inflamación asociados con eventos CV incluyen al fibrinógeno, IL-6, albumina sérica, y al recuento leucocitario. (19-22)

Esta idea, demostrada en estudios fisiopatológicos, ha intentado trasladarse a la práctica clínica, y múltiples estrategias a nivel de diferentes objetivos terapéuticos se han probado con resultados mayormente negativos (23).

Entre ellos, una lección importante sobre el rol de la inflamación y su modulación en el SCA la aporta el estudio CANTOS (24). Este estudio evaluó la efectividad del anticuerpo monoclonal canakinumab (inhibidor de la IL-1 β , mediador clave en la vía de la IL-6) en la disminución de eventos cardiovasculares (CV) en pacientes estables con antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) y niveles elevados de PCR (>2 mg/L). Los pacientes eran randomizados a recibir canakinumab 50 mg, 150 mg, 300 mg o placebo durante 2 años. Los niveles de PCR e IL-6 disminuyeron significativamente mientras que los niveles de LDL, HDL y triglicéridos se mantuvieron sin cambios. En los pacientes asignados a canakinumab de forma global, se evidenció una disminución en la incidencia del punto final primario (IAM, ACV o muerte de causa CV) del 12% ($p=0,02$), 16% la incidencia de IAM no fatal ($p=0,03$) y 30% el requerimiento de revascularización coronaria ($p<0,001$). Este estudio fue el primero en demostrar fehacientemente que actuar sobre el proceso de la inflamación reduce de forma significativa la incidencia de eventos CV, dejando en evidencia la relación entre la incidencia de fenómenos aterotrombóticos y la intensidad de la respuesta inflamatoria vascular.

Un hecho a tener en cuenta en la historia natural del SCA es el marcado descenso de los niveles séricos de lipoproteínas circulantes durante la fase aguda. Rosenson demostró que los niveles de colesterol total, HDL, LDL, Apoproteína AI y B100 disminuían de forma significativa durante

8
la fase aguda del IAM hasta alcanzar valores basales hacia el día 10 post infarto. Este hallazgo se correlacionó con el nivel de actividad de los reactantes de fase aguda que generarían una disminución en la producción hepática de colesterol y una activación de los receptores de LDL-C.

Paradójicamente los niveles de triglicéridos aumentaron hasta un 58%, y esto se relacionó con una disminución en la actividad de la enzima lipoproteinlipasa encargada de la conversión de VLDL en LDL lo que generaría un aumento en la liberación de triglicéridos desde esta partícula (25).

Posteriormente, Pfohl, et al, demostraron que la síntesis hepática de colesterol, en pacientes post IAM, se encontraría aumentada. El índice latosterol/colesterol es un marcador de actividad de la enzima HMG-Coa reductasa hepática encargada de la síntesis de colesterol, este índice, que desciende significativamente en presencia de estatinas, aumenta durante los primeros días post IAM y tiene relación directa con el área de miocardio infartado. En conclusión, a pesar de que los niveles de lipoproteínas circulantes disminuyan, existe una actividad incrementada de la enzima HMG-Coa reductasa durante la fase aguda del infarto, dato relevante a la hora de interpretar la evidencia respecto del uso de estatinas en el SCA, como veremos más adelante (26).

INFLAMACIÓN Y ANGIOPLASTIA CORONARIA

La intervención de una placa aterosclerótica mediante angioplastia genera lesión vascular directa, lo que dispara una marcada respuesta inflamatoria celular y humoral. La intensidad de esta respuesta se considera un factor importante en el desarrollo de accidentes de placa y ateroembolias, claves en la patogenia del IAM periprocedimiento (27,28).

La ocurrencia de IAM periprocedimiento es un factor pronóstico independiente de mortalidad (29).

La inflamación podría jugar un rol central en la evolución de los pacientes sometidos a angioplastia. Esta hipótesis se apoya en grandes estudios que han relacionado los valores elevados de PCR y otros marcadores (Interleukina-6, Fibrinogeno, proteína amiloide A sérica) pre y post angioplastia con eventos adversos en la evolución (30).

En los pacientes sometidos a AC, los niveles elevados de PCR son más útiles como marcador pronóstico de eventos adversos que una angioplastia realizada en el contexto de un síndrome coronario agudo (SCA), lo que sugiere un rol más importante de la inflamación en la evolución que la misma inestabilidad clínica de las placas (31).

FARMACOLOGIA DE LAS ESTATINAS.

EFFECTOS LIPÍDICOS.

Las estatinas son una familia de fármacos cuya actividad principal consiste en la inhibición directa de la enzima HMG CoA reductasa encargada de la conversión de HMG-CoA en Mevalonato, paso limitante en la síntesis hepática de colesterol. La inhibición de esta enzima conlleva una marcada disminución en los niveles séricos de colesterol, y un aumento en la producción de receptores de LDL hepáticos. Los distintos integrantes de esta familia varían en su lipofilia, vida media, potencia y velocidad de acción. Las estatinas son generalmente bien toleradas; los efectos adversos más importantes reportados son la miopatía e incrementos asintomáticos en las transaminasas hepáticas (Ver tabla 2) (32).

EFFECTOS EXTRALIPÍDICOS (PLEIOTRÓPICOS).

La disminución en la producción de mevalonato lleva a una disminución en la producción de isoprenoides como Farnesilpirofosfato (FPP) y Geranylgeranylpirofosfato (GGPP). Estos metabolitos son necesarios en el proceso de prenilación de las GTPasas RHO y RAS encargadas de la activación de la proteína ROCK (RHO kinasas), que se ubica en el citosol de las células endoteliales, inflamatorias, cardiomiocitos, plaquetas, fibroblastos y celulares musculares lisas, cumpliendo múltiples funciones regulatorias. Su inhibición, en líneas generales, produce una fuerte actividad antiinflamatoria, antiproliferativa, vasodilatadora y antiagregante (ver figura 2) (7,33.34).

Esta actividad antiinflamatoria ha sido confirmada tanto in vitro como in vivo en múltiples estudios en los cuales las estatinas disminuyen los valores séricos de marcadores de inflamación reconocidos como son la PCR y la IL-6 (35).

ESTATINAS Y ATEROSCLEROSIS.

En este punto estamos en condiciones de afirmar que las estatinas poseen una marcada actividad antiinflamatoria, pero ¿Qué relación posee esto con el desarrollo de aterosclerosis?

Gran parte del proceso ateroeclerótico depende de la actividad del sistema inmunológico y su complejo entramado de relaciones con la pared vascular (36).

Los nuevos métodos de imagen y evaluación de los territorios vasculares (espesor intimo medial, score de calcio coronario, IVUS coronario) han permitido demostrar que la terapéutica con estatinas induce una regresión en el tamaño y el contenido lipídico de las placas (37-39).

El estudio REVERSAL fue un ensayo clínico randomizado que evaluó la progresión de las placas ateroscleróticas coronarias con IVUS. Los participantes eran randomizados a recibir 40 mg de pravastatina u 80 mg de atorvastatina, evaluándose el porcentaje de progresión de las placas a 18 meses. El grupo asignado a un régimen intermedio de estatinas (pravastatina 40 mg) evidenció

una progresión del 2,7% mientras que el grupo que recibió tratamiento intensivo no evidenció progresión de enfermedad coronaria (40).

Parecería lógico explicar, desde un punto de vista “lipídico”, el beneficio del régimen intensivo en esta población, sin embargo, en el grupo asignado a atorvastatina se evidenció una regresión de las placas ateroscleróticas que no se vió directamente relacionada con el descenso en los niveles séricos de LDL-C.

Esto podría explicarse porqué la atorvastatina descendió un 36,4% los niveles de PCR comparados con 5,2% en el grupo pravastatina ($p < 0,001$), lo que sugiere un importante efecto pleiotrópico de las estatinas en el desarrollo de la aterosclerosis.

Finalmente es importante destacar que existe evidencia clínica de múltiples efectos de las estatinas independientes de su actividad hipocolesterolemiantes (ver tabla 3). Muchos de estos hallazgos no pueden ser explicados por el descenso en los niveles plasmáticos de colesterol ni por su actividad antiinflamatoria, por lo que es tentador atribuirlo a otros efectos pleiotrópicos. Aún resta investigación en este campo para adjudicar estas observaciones a algún efecto biológico concreto de las estatinas.

EVIDENCIA CLINICA ACTUAL DE LAS ESTATINAS EN LOS DIFERENTES ESCENARIOS.

EVIDENCIA CLÍNICA DE LOS EFECTOS PLEIOTRÓPICOS.

Las estatinas disminuyen los niveles de colesterol total, LDL-C y triglicéridos, aumentando los niveles de HDL-C plasmático. Son efectivas en la prevención de eventos cardiovasculares tanto en prevención primaria como secundaria, y su efectividad se encuentra directamente relacionada con el descenso de los niveles de LDL-C (2).

Sin embargo, existe evidencia clínica creciente sobre los beneficios no lipídicos de las estatinas en diferentes escenarios clínicos.

Clásicamente se considera que por cada 1 mmol/L (38 mg/dl) de descenso en los niveles séricos de LDL-C se produce una disminución en la tasa de mortalidad del 12% y una reducción de la mortalidad por SCA del 19% (Ver figura 3) (41).

El estudio JUPITER evaluó el efecto de rosuvastatina 20 mg vs placebo en prevención primaria en pacientes con niveles de colesterol LDL-C <130 mg/dl, y PCR >2 ng/ml (42). La rosuvastatina disminuyó 50% los valores de LDL-C, un 37% los de PCR y el punto final primario un 44% (primer evento CV mayor). Este beneficio en la disminución de los eventos vasculares fue marcadamente superior a lo predicho según la regresión lineal realizada por el CTT (22% versus 44% evidenciado en JUPITER) (41). En un subanálisis del JUPITER se evidenció que aquellos pacientes bajo tratamiento con rosuvastatina que alcanzaban valores de LDL-C <70mg/dl y de PCR <1 ng/ml tenían tasas de eventos vasculares mayores significativamente menores que aquellos que alcanzaban niveles de LDL-C <70 mg/dl, pero con PCR >1 ng/ml (ver tabla 4)

Como contrapartida en el estudio HOPE-3, donde se randomizaron pacientes de riesgo intermedio y sin eventos cardiovasculares previos, a rosuvastatina 10 mg o placebo, independientemente de sus valores basales de LDL-C y PCR, la rosuvastatina logró disminuir los niveles de LDL-C en un 26,5% y el punto final primario combinado de muerte cardiovascular, IAM no fatal y ACV no fatal en un 24%. Este beneficio fue independiente del valor de PCR basal y al final del estudio; lo que sugiere un beneficio de rosuvastatina en relación con el descenso de los valores de LDL-C primariamente (43).

Existen dificultades en la práctica clínica para separar los efectos lipídicos de sus potenciales efectos pleiotrópicos, dada la fuerte asociación entre niveles de colesterol y enfermedad coronaria. Es entonces necesario hacer algunas observaciones:

12

· Los efectos pleiotrópicos se consideran en parte mediados por la inhibición de la síntesis de isoprenoides, vía metabólica que es compartida por el colesterol. · Actualmente no es posible realizar estudios en prevención secundaria con nuevos agentes hipolipemiantes (ezetimibe, inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 [PCSK9]) sin el agregado de estatinas en ambas ramas de intervención, por considerarse un tratamiento básico en los pacientes

con enfermedad CV. Por lo tanto, en ambas ramas de tratamiento se encuentra presente el efecto pleiotrópico de las estatinas y no es posible separar este efecto de su efecto lipídico.

Una oportunidad la representan los nuevos estudios con inhibidores de la PCSK9. Estos fármacos que actúan inhibiendo la enzima PCSK9, disminuyen los niveles de LDL-C, pero no actúan sobre la vía del mevalonato por lo que prenilación de las proteínas RHO y RAS no se ven afectadas por estos fármacos (44).

El estudio GLAGOV evaluó el efecto de evolocumab versus placebo sobre la progresión de placas ateroscleróticas coronarias mediante IVUS, en pacientes tratados con estatinas. En este estudio se evidenció una disminución en la progresión (o regresión) estadísticamente significativa en el grupo evolocumab, lo que dejaría en evidencia que este efecto sería directamente dependiente del efecto lipídico de ambos fármacos (45).

Existen 5 estudios que evalúan el efecto de los inhibidores de PCSK 9 en pacientes que no recibían estatinas (mayormente por intolerancia), todos fueron con seguimiento a corto plazo y en ninguno de ellos se evaluaron puntos finales clínicos, pero si se demostró su eficacia para disminuir los niveles de LDL-C y su seguridad. Esta población podría ser útil en el futuro para evaluar si la magnitud de los beneficios clínicos de estos fármacos, en ausencia de estatinas, es similar a la alcanzada por las estatinas a iguales valores de descenso de LDL-C (46-50).

Existe evidencia clínica del efecto pleiotrópico de las estatinas en la AC. Recientemente se publicó un estudio observacional que evaluó los valores de troponina C, PCR y actividad de la enzima ROCK en 138 pacientes sometidos a AC. La actividad de ROCK pre y post AC fue menor en los pacientes bajo tratamiento previo con estatinas y esto se correlacionó con una menor tasa de eventos cardiovasculares en el seguimiento a 24 meses (51).

EVIDENCIA EN EL SCA

Se conoce ampliamente la utilidad de las estatinas en prevención secundaria de eventos coronarios. Sus beneficios en términos de morbilidad y mortalidad son incuestionables y comienzan a verse rápidamente en la mayor parte de los estudios analizados, su efecto es directamente proporcional a la intensidad del régimen y a los valores de LDL-C alcanzados.

13

Las guías europeas recomiendan la utilización de esquemas de alta intensidad en prevención secundaria, y su inicio se recomienda lo antes posible, para mejorar la adherencia y la posibilidad de monitorear efectos adversos durante la internación (52).

Esta indicación se basa en el efecto lipídico de las estatinas y al concepto ampliamente difundido “menos es mejor”, que hace referencia a que no existe un valor límite inferior de LDL-C, donde no se encuentre beneficio en la prevención de nuevos eventos CV.

Sabemos que en la fisiopatología del SCA entran en juego múltiples factores (accidente de placa, trombosis, mecanismos inflamatorios), para los cuales existen intervenciones farmacológicas ampliamente probadas en la práctica clínica con un beneficio incuestionable, y que su aplicación precoz se manifiesta en un mayor beneficio.

La administración de estatinas en el SCA podría, entonces, tener dos objetivos diferentes; por un lado, la estabilización de la placa complicada y los fenómenos implicados en ella, lo que implica beneficios a corto plazo; por otro lado, se perseguiría simultáneamente un beneficio a más largo plazo, al impedir la progresión (y disminución de la probabilidad de inestabilización) de esa y todas las placas ateroscleróticas (53).

¿Cabría esperar entonces un beneficio de las estatinas, con base en sus efectos pleiotrópicos, aplicadas de manera precoz en la evolución del SCA?

Los primeros estudios se realizaron con dosis moderadas de estatinas en el Post IAM.

El estudio FLORIDA, aleatorizó a 540 pacientes con SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) a recibir fluvastatina 80 mg/día o placebo en los primeros 15 días tras el evento agudo, con un seguimiento al año. Al final del estudio, a pesar de la reducción significativa en las cifras de LDL-C (21% versus 9%; $p < 0,001$), no se detectaron diferencias significativas en el punto final primario combinado de muerte, IAM o isquemia evaluada por ECG (33% versus 36%; $p = 0,34$). No obstante, el estudio presentaba como limitaciones importantes, el pequeño tamaño de la muestra y el retraso en el inicio del tratamiento (la mediana de tiempo desde el IAM al inicio de la fluvastatina fue de 8 días), lo que pudo influir en los resultados negativos (54).

En el estudio PACT, se aleatorizaron 3408 pacientes con IAM o angina inestable a recibir pravastatina 20-40 mg/día o placebo, iniciando el tratamiento en las primeras 24 hs y con un seguimiento al mes. Al final del estudio, a pesar del mayor tamaño muestral y del inicio precoz del tratamiento, no se observó una reducción significativa en el punto final primario combinado de muerte, IAM o angina recurrente (11,6% versus 12,4%; $p > 0,05$) (55).

14

Posteriormente surgieron los estudios con estatinas a dosis altas, pensando en un potencial beneficio de dichas dosis en este contexto.

En el estudio MIRACL, se aleatorizaron 3086 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) a recibir atorvastatina 80 mg/día o placebo, con un inicio precoz (entre 24 y 96 hs desde el SCA) y un seguimiento de 4 meses. El estudio demostró una reducción significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en el grupo tratado con dosis altas de estatinas respecto al grupo control (OR 0,84; IC 95% 0,7 - 1,00; $p = 0,048$), especialmente a expensas de una

reducción en el número de hospitalizaciones por angina recurrente (56).

En el estudio A-to-Z, se aleatorizó a 4497 pacientes a recibir una terapia con dosis altas de estatinas (simvastatina 40 mg/día durante 1 mes, seguida de simvastatina 80 mg/día) o a una terapia conservadora y de inicio tardío (placebo durante 4 meses seguido de simvastatina 20 mg/día), con un seguimiento medio de entre 6 y 24 meses. A partir del cuarto mes se observó una reducción significativa en el punto final primario combinado de angina recurrente, IAM y muerte cardiovascular en el grupo con estatinas a dosis altas (OR 0,75; IC 95% 0,60 - 0,95; $p=0,02$) (57).

El estudio PROVE IT-TIMI 22 comparó dosis de estatinas altas y moderadas. Se aleatorizó a 4162 pacientes con SCA a pravastatina 40 mg o atorvastatina 80 mg. A los 30 días, el 2,2% de los pacientes que recibían pravastatina habían sufrido el punto final primario (combinado de muerte de causa CV, IAM no fatal, ACV no fatal, angina inestable o revascularización), frente al 1,9% del grupo de atorvastatina (OR 0,83; IC 95% 0,50 - 1,25; $p=NS$). Estas diferencias se tornaron estadísticamente significativas en el seguimiento a los 6 meses, cuando se objetivó una reducción del riesgo del 14% (58).

El estudio IDEAL aleatorizó a 8888 pacientes con antecedentes de IAM clínicamente estables a recibir dosis de estatinas altas (atorvastatina 80 mg/día) o moderadas (simvastatina 20-40 mg/día); tras un seguimiento medio de 4,8 años, se documentó un 9,3% de eventos cardiovasculares en el grupo de atorvastatina, frente al 10,4% registrado en el grupo de simvastatina ($p = 0,07$) (59).

Sumando estos estudios y otros 8 ensayos clínicos randomizados de menores dimensiones, Hulten et al; realizaron un metaanálisis de la información recabada sobre estatinas en el contexto del SCA. Este estudio incluyó un total de 17963 pacientes con una mediana de seguimiento de 6 meses. El tratamiento precoz e intensivo con estatinas redujo la incidencia de eventos CV mayores a los 2 años de seguimiento (OR 0,81; IC 95% 0,77 - 0,87). En los análisis a diferentes puntos del tiempo se evidenció que el beneficio surge hacia el 4 mes de tratamiento alcanzando significación estadística a los 6 meses. Descomponiendo los puntos finales solo la incidencia de angina inestable se redujo de forma significativa al mes de seguimiento (OR 0,81; IC 95% 0,69 - 0,94). Otro dato a destacar fue

15

que los esquemas de alta intensidad iniciados precozmente resultaron seguros, sin diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos relevantes (60).

EVIDENCIA EN LA AC

Teniendo en cuenta el efecto antiinflamatorio de las estatinas y su potencial beneficio en el contexto de la AC se han llevado a cabo múltiples estudios que analizaron el impacto del pretratamiento con estatinas en paciente sometidos a AC, en diferentes escenarios clínicos.

El primer estudio fue el ARMYDA, que randomizó 153 pacientes, sin tratamiento con estatinas, sometidos a AC electiva, a recibir atorvastatina 40 mg o placebo los 7 días previos al procedimiento. La tasa de IAM periprocedimiento (medido por valores de CPK-MB >4 UI/l) fue del 5% en el grupo atorvastatina versus 18% en el grupo placebo ($p < 0,025$) (61).

Sobre la hipótesis de que una “dosis de carga” de estatinas proveería un efecto antiinflamatorio inmediato y efectivo, se realizó el estudio NAPLES II que aleatorizó a 668 pacientes con enfermedad coronaria estable sintomática que iban a ser sometidos a AC, a recibir una dosis de carga de atorvastatina 80 mg o placebo. Los resultados demostraron una reducción significativa en la incidencia de IAM periprocedimiento en el grupo que recibió dosis de carga (9,5 versus 15,8%; $p = 0,014$) (62).

Debido al aumento en la prescripción de estatinas a la luz de sus beneficios cardiovasculares, es que surge el estudio ARMYDA-RECAPTURE, donde se evaluó la utilidad de una “dosis de carga” de estatinas en pacientes que venían recibiendo estatinas previamente. En este estudio 383 pacientes fueron randomizados a recibir una precarga de atorvastatina 80 mg 12 horas antes y 40 mg 2 horas antes del procedimiento o placebo; el punto final primario fue la incidencia de muerte, IAM y nueva AC a 30 días. El punto final primario ocurrió en el 3,7% de los pacientes bajo carga de atorvastatina versus el 9,4% del grupo placebo ($p = 0,037$). Esta diferencia se debió principalmente a la incidencia de IAM periprocedimiento aunque ninguno de los puntos finales individualmente alcanzaron la significancia estadística (63).

Estos estudios fueron el puntapié inicial para una serie de ensayos clínicos que buscaron determinar beneficios en términos de eventos cardiovasculares y mortalidad en diferentes escenarios clínicos. Se hipotetizó que en contextos de inestabilidad clínica podría observarse un beneficio clínico mayor, teniendo en cuenta que en dichos escenarios los fenómenos inflamatorios vasculares se encuentran exacerbados.

En el contexto del síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST), el estudio ARMYDA-ACS, aleatorizó a 171 pacientes a recibir dos dosis de carga de atorvastatina a las 12 h

16
(80 mg) y a las 2 h (40 mg) pre AC o placebo. Luego de la AC ambas ramas de tratamiento continuaron con atorvastatina 40 mg. A los 30 días de seguimiento, la incidencia de muerte por todas las causas, IAM o revascularización de urgencia fue del 5% en el grupo tratado con estatinas, frente al 17% del grupo control ($p = 0,01$). Este beneficio se obtuvo exclusivamente a expensas de la incidencia de IAM (64).

En cuanto al SCACEST, el estudio STATIN STEMI aleatorizó a 171 pacientes con SCACEST a 80 mg o 10 mg de atorvastatina pre AC (65). Al mes de seguimiento, no se detectaron diferencias significativas en la ocurrencia de eventos CV (5,8% versus 10,6%; $p = 0,26$). No obstante, en el grupo

pretratado con atorvastatina 80 mg se observó una mejora en la perfusión coronaria microvascular medida por escala TIMI y grado de blush inmediatamente posterior a la AC y un mayor descenso del segmento ST en el ECG

Debido a estos hallazgos se realizó recientemente un metaanálisis que evaluó diferencias en el grado de perfusión miocárdica post AC primaria en pacientes pretratados con estatinas. En este análisis se evidenció una mejoría estadísticamente significativa en el flujo TIMI final (OR 0,49; IC 95% 0,28 - 0,84), con una tendencia favorable en cuanto al grado de blush intramiocárdico (OR 0,74; IC 95% 0,50 - 1,09) (66).

Patti et al realizaron un metaanálisis de datos individuales de 13 estudios randomizados donde se compararon altas dosis de estatinas versus esquemas de baja potencia o no tratamiento con estatinas previo a AC, independientemente de la situación clínica. Algunos datos a destacar de este metaanálisis son los siguientes (67).

- La incidencia de IAM periprocedimiento fue del 6,8 % en el grupo de dosis alta versus 11,9% (OR 0,54; IC 95% 0,42 - 0,70; $p < 0.00001$).
- La incidencia de eventos CV mayores a 30 días fue de 7,4% versus 12,6% (OR 0,56; IC 95% 0,44 - 0,71; $p < 0,00001$), en favor del grupo de altas dosis. Aunque si se descuenta la incidencia de IAM periprocedimiento no existieron diferencias significativas, en ningún punto final a 30 días.
- La eficacia de los esquemas de alta intensidad para prevenir eventos CV mayores fue mayor en pacientes que poseían niveles elevados de PCR pre AC. En el subgrupo de pacientes con PCR elevada se observó una RRR del 68% de eventos versus un 31% en pacientes con PCR dentro de valores normales

Navarese et al, publicaron un metaanálisis que pone de relieve la importancia no solo de administrar estatinas a los pacientes con SCA sometidos a intervencionismo coronario (a los 30 días y frente a placebo, la tasa de IAM con estatinas descendía significativamente (OR 0,67; IC 95% 0,53

17
- 0,84), sino también el momento de administración de la estatina, dado que si ésta se administraba antes del procedimiento, el riesgo se reducía significativamente (OR 0,38; IC 95% 0,24 - 0,59; $p < 0,0001$), mientras que la diferencia no era significativa si se administraba tras el intervencionismo ($p = 0,28$) (68).

Un hallazgo interesante, encontrado consistentemente en diferentes estudios, es la disminución en la incidencia de nefropatía por contraste en pacientes tratados con estatinas y sometidos a AC.

La nefropatía inducida por contraste tiene relación con fenómenos inflamatorios, disfunción

endotelial y acumulación de productos reactivos del oxígeno y es un marcador de mal pronóstico en pacientes sometidos a AC.

En el estudio ARMYDA-CIN se evaluó la utilidad de una dosis de carga de atorvastatina versus placebo para disminuir la incidencia de esta complicación en pacientes sometidos a AC. El tratamiento con atorvastatina redujo un 76% el riesgo de nefropatía ($p=0,043$); a la vez que disminuyó la estancia hospitalaria ($p=0,007$) (69).

El estudio PRATO-ACS randomizó 504 pacientes sometidos a AC en el contexto de SCASEST a rosuvastatina 40 mg seguidos de 20 mg/día o placebo. El punto final primario (Nefropatía inducida por contraste definida como un ascenso de la creatinina >0.5 mg/dl o un aumento del 25% respecto de valores basales), se presentó en el 6,7% en el grupo rosuvastatina versus el 15,1% en el grupo placebo (OR 0,38; IC 95% 0,20 - 0,71; $p=0,003$). Más relevante resulta el beneficio en términos del punto final combinado de muerte, IAM, diálisis, ACV o insuficiencia renal persistente, que globalmente alcanzó significación estadística en favor del grupo rosuvastatina, aunque no resultó así para ninguno de los puntos finales analizados individualmente. En un subanálisis posterior se evidenció que este beneficio se correlacionó directamente con valores elevados de PCR pre AC, destacando nuevamente el rol de la inflamación y los efectos pleiotrópicos de las estatinas en esta complicación (70).

Por último, cabe destacar que la reciente guía europea de revascularización 2018, ubica a las estatinas como indicación clase IIa nivel de evidencia A para prevenir la nefropatía inducida por contraste, en consonancia con lo mostrado en los estudios más recientes (71).

ENFOQUE ACTUAL.

Recientemente se ha publicado el estudio SECURE-PCI, con un enfoque más pragmático que sus antecesores. Este estudio realizado en Brasil, evaluó la utilidad de una dosis de carga de atorvastatina 80 mg 24 horas antes y 24 horas después de una eventual AC versus placebo en 4191

18
pacientes que cursaban internación por SCA (SCASEST Y SCACEST) y se planeaba realizar una estrategia invasiva inicial. Todos los pacientes posteriormente recibían dosis de 40 mg de atorvastatina hasta el final del seguimiento. El punto final primario fue un combinado de mortalidad total, IAM, ACV o necesidad de revascularización urgente a 30 días (72). Globalmente no hubo diferencias en la incidencia del punto final primario entre ambos grupos, pero son de destacar tres observaciones:

- Una alta dosis de carga con estatinas en pacientes cursando un SCA resultó segura.
- Por diferentes causas, del total de pacientes incluidos en el estudio solo el 64% resultaron angioplastiados efectivamente, por este motivo los investigadores realizaron un análisis

secundario que incluyó solo estos pacientes. En esta población se observó una reducción del riesgo relativo (RRR) del 38% del punto final primario, estadísticamente significativa ($p=0,02$). Al discriminar los puntos finales en esta población se observó sorpresivamente una disminución significativa solo de la tasa de infartos espontáneos (no asociados al procedimiento), dato que hasta el momento no se había evidenciado en ningún ensayo clínico.

- En un análisis post hoc realizado por los investigadores, se evidenció una RRR del 46% del punto final primario en los pacientes con SCACEST que recibieron AC ($p=0,01$).

Está claro que estas afirmaciones deben ser tomadas con cautela al corresponder a hallazgos realizados en análisis secundarios exploratorios y análisis de subgrupos no pre-especificados.

Otro dato a destacar es que este estudio es el primero en evaluar una estrategia de dosis de carga de estatinas en todo el espectro de pacientes que cursan un SCA. Como vimos anteriormente, los beneficios del efecto lipídico de las estatinas aparecen tardíamente en la evolución de un SCA, por lo tanto, este estudio buscó poner en el centro de la escena sus efectos inmediatos, basados en su actividad antiinflamatoria y su potencial beneficio en una situación donde la actividad del sistema inflamatorio se encuentra exacerbada. Aunque no se obtuvieron resultados favorables de esta intervención, los datos disponibles sugieren que podría ser necesario profundizar la investigación en estas poblaciones. Este estudio debe interpretarse más como un importante generador de hipótesis para estudios ulteriores que aporten información significativa respecto del rol de las estatinas, que un resultado definitivo.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS.

La inflamación es uno de los principales determinantes en la génesis de la aterosclerosis y los accidentes de placa. Las estatinas al actuar sobre objetivos terapéuticos claves en los procesos de activación de la respuesta inmune poseen un papel protagónico en el control de la respuesta inflamatoria vascular. Estas poseen un rol indiscutible en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, y la mayor parte del beneficio de su utilización actualmente se centra en su efecto lipídico, pero en los últimos años se ha acumulado evidencia que pone de manifiesto la importancia de su actividad antiinflamatoria a nivel vascular.

En el SCA, los estudios demuestran en su mayoría, un beneficio clínicamente relevante luego

del primer mes post SCA. En este sentido no quedan dudas de que el beneficio a largo plazo puede relacionarse de forma directa con el efecto hipolipemiante de las estatinas, sin embargo, algunas aclaraciones pueden ser hechas en este sentido.

Existe la posibilidad, debido al número reducido de pacientes incluidos en los estudios individuales, que estos no tuvieran el poder suficiente para detectar diferencias a corto plazo en la incidencia de eventos cardiovasculares.

No todas las estatinas son iguales. Existen diferencias demostradas en la potencia antiinflamatoria de ellas, que se ponen de relieve, por ejemplo, en los niveles de descenso de PCR sérica, esto también puede ser un factor relevante a la hora de interpretar los diferentes estudios.

En cuanto al metaanálisis presentado previamente cabe aclarar que, aunque reúne un número importante de pacientes, no fueron recabados datos individuales de los estudios, por lo tanto, su interpretación debe ser cuidadosa.

En cuanto a la AC, los beneficios en términos de IAM periprocedimiento impresionan ser lo suficientemente robustos como para aplicar esta estrategia en la práctica clínica diaria, aunque la mayor parte de los estudios carezcan de beneficios en términos de los denominados puntos finales duros.

Aunque, como hemos visto, todavía no exista una clara indicación de las estatinas en el contexto del SCA y la AC, existen múltiples aspectos que aún no han sido aclarados y que podrían aportar información valiosa a la hora de determinar su verdadera utilidad en la práctica clínica diaria. En este sentido, el estudio con inhibidores de PCSK9, puede ser una importante fuente de información adicional.

Finalmente, cuando se probaron estrategias generalizadas en el contexto del SCA como en el estudio PCI-SECURE, se evidenciaron beneficios en relación a la población que recibió tratamiento

20

intervencionista, y como hemos visto previamente Navarese et al, relacionaron estos beneficios con la precocidad de la dosificación de estatinas en estos pacientes.

Parece razonable, o al menos posible, entonces, plantear el concepto de “dosis de carga” (asimilable al concepto actual utilizado para aspirina) de estatinas como estrategia generalizada en pacientes que cursan un SCA y en los cuales se planea una estrategia intervencionista, aunque para que esto sea una realidad falta un largo camino por recorrer en la investigación clínica de estas drogas.

CONCLUSION.

El inicio precoz de la estatinas en el contexto del SCA es seguro y puede aportar beneficios en términos de adherencia a largo plazo.

Actualmente, basándonos en su actividad antiinflamatoria, no existe una indicación clara para iniciar estatinas en el contexto del SCA de forma indiscriminada, aunque si parecería existir un beneficio a favor de su utilización en pacientes sometidos a AC, en la prevención del IAM periprocedimiento y la nefropatía por contraste.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
3. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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 Nov 13;376(9753):1670-81.
4. Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10ma. ed. Barcelona: Elsevier España, 2014. 5. Vilariño J, Esper R, Badimón J. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2004;4(G):13-24.
6. Sager HB, Nahrendorf M. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;60(3):185-93.
7. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):229-243.
8. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacol Res*. 2014;88:12-9.
9. Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimón L. [Cellular and molecular biology of atherosclerotic lesions]. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54(2):218-31.
10. Libby P: History of discovery: Inflammation in atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2012 32:2045-2051.
11. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al: Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: Molecular, cellular, and vascular behavior, *J Am Coll Cardiol* 2007 49(25):2379-93
12. Mitchell RN, Libby P: Vascular remodeling in transplant vasculopathy, *Circ Res*. 2007. 100(7):967-978
13. Libby P: Mechanisms of acute coronary syndromes, *N Engl J Med*. 2013 May 23;368(21):2004-13
14. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2014;114(12):1867-79
15. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993;69:377-381
16. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:319-326.
17. Kataoka Y, Wolski K, Uno K, Puri R, Tuzcu EM, Nissen SE, Nicholls SJ. Spotty calcification as a marker of accelerated progression of coronary atherosclerosis: insights from serial intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1592-1597.
18. Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, et al: Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events, *Circulation* 2006. 113(19):2278-84.
19. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-140.
20. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta analysis. *JAMA* 2005; 294: 1799-1809.
21. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.
22. Andresdottir MB, Sigfusson N, Sigvaldason H, Gudnason V. Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: the Reykjavik Study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 844-851.
23. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
24. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 21;377(12):1119-1131.
25. Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll*

- Cardiol. 1993;22(3):933-940.
26. Pfohl M, Schreiber I, Liebich HM, Häring HU, Hoffmeister HM. Upregulation of cholesterol synthesis after acute myocardial infarction--is cholesterol a positive acute phase reactant? *Atherosclerosis*. 1999;142(2):389-393.
 27. Nusca A, Melfi R, Patti G, Sciascio GD. Statin loading before percutaneous coronary intervention: proposed mechanisms and applications. *Future Cardiol*. 2010;6(5):579-589.
 28. Heusch G, Kleinbongard P, Böse D et al.: Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation* 2009;120(18),1822–1836
 29. Ioannidis JPA, Karvouni E, Kastrisis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1406 –1411.
 30. Rahel BM, Visseren FL, Suttorp MJ, Plokker TH, Kelder JC, de Jongh BM. Preprocedural serum levels of acute-phase reactants and prognosis after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Res*. 2003;60(1):136-140.
 31. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuffi AG. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(5):1512-1521.
 32. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*. 2014 Oct;88:3-11.
 33. Mazón Ramos, P. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas *Rev Esp Cardiol Supl*. 2015;15(A):22-27
 34. Tuñóna, J, Egidob, J. Disfunción endotelial, inflamación y estatinas: nuevas evidencias *Rev Esp Cardiol* 2004;57(10):903-905
 35. Berthold HK, Berneis K, Mantzoros CS, Krone W, Gouni-Berthold I. Effects of simvastatin and ezetimibe on interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein. *Cardiovasc J Suppl*. 2013;47(1):20-27.
 36. Singh M, Bedi US. Is atherosclerosis regression a realistic goal of statin therapy and what does that mean? *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(1):294.
 37. Chambless LE, Zhong MM, Arnett D, Folsom AR, Riley WA, Heiss G. Variability in B-mode ultrasound measurements in the atherosclerosis risk communities (ARIC) study. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22(5):545–54.
 38. Nissen SE. Application of intravascular ultrasound to characterize coronary artery disease and assess the progression or regression of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2002;89:24B–31B.
 39. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2004;164:1285–1292.
 40. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al; REVERSAL Investigators.. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071-1080.
 41. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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(9493):1267-1278.
 42. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group.. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-2207.
 43. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L. et al; HOPE-3 Investigators.. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2021-2031.
 44. Squizzato A, Suter MB, Nerone M, Giugliano RP, Dentali F, Maresca AM, et al. PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta analysis. *Intern Emerg Med*. 2017;12(7):1043-1053.
 45. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373-2384.
 46. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized, phase 3 study. *Int J Cardiol* 2014;176:55–61.
 47. Koren MJ, Scott R, Kim JB et al Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:1995–2006.
- 24
48. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: The MENDEL-2 randomized, controlled, phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2531–2540.
 49. Sullivan D, Olsson AG, Scott R et al Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012:

50. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2541–2548
51. Liu PY, Lee PT, Chang WT, Tai YL, Chao TH, Lee CH, et al. Evidence of pleiotropy by statins: leukocyte Rho kinase (ROCK) activity and pretreated statin before percutaneous coronary interventions are clinical vascular outcome predictors. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):250-253.
52. Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(12):1082.
53. Galve, E. Oristrell, G. García-Dorado, D. Estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo. Más allá de las lipoproteínas de baja densidad. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2015;15(A):28-33.
54. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, Withagen AJ, Robles de Medina RM, Tijssen JG, et al. FLuvastatin On Risk Diminishment after Acute myocardial infarction study group. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2002;23(24):1931-1937.
55. 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:e2.
56. Schwart 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 trial. *JAMA*. 2001;285:1711-1718.
57. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-1317.
58. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive vs moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
59. 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;294:2437-2345.
60. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;25;166(17):1814-1821.
61. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G; ARMYDA Investigators.. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2004;110(6):674-678.
62. 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.
63. 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 interventions: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:558-65.
64. 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;49:1272-1278.
65. Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, Ko YG, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:332-339.
66. Lyu T, Zhao Y, Zhang T, Zhou W, Yang F, He Q, et al. Effect of statin pretreatment on myocardial perfusion in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2013;36(9):E 17-24.
67. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation*. 2011;123(15):1622-1632.
68. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1753-1764.
69. Patti G, Ricottini E, Nusca A, Colonna G, Pasceri V, D'Ambrosio A, et al. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty--contrast-induced nephropathy] trial. *Am J Cardiol*. 2011;108(1):1-7.

70. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(1):71-79.
71. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al; ESC Scientific Document Group 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018. 72. Berwanger O, Santucci EV, De Barros E, Silva PGM, Jesúino IA, Damiani LP, et al; SECURE-PCI Investigators. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(13):1331-1340.

Figura 1 Esquema de la evolución de la placa aterosclerótica. 1. Acumulación de partículas en la íntima 2. El estrés oxidativo, puede inducir la elaboración local de citocinas. 3. Las citocinas aumentan la expresión de moléculas de adherencia en los leucocitos, favoreciendo su fijación, y de moléculas de quimiotaxina, que dirigen su migración hacia la íntima. 4. Cuando los monocitos de la sangre penetran en la pared arterial en respuesta a las citocinas quimiotácticas, como la proteína quimiotáctica de los monocitos 1 (MCP-1). 5. Los receptores de antioxidantes intervienen en la captación de partículas de lipoproteína modificada y fomentan el desarrollo de las células espumosas. Las células espumosas macrófágicas son una fuente de mediadores tales como nuevas citocinas y moléculas efectoras como el ácido hipocloroso, el anión superóxido (O₂⁻) y las metaloproteinasas de la matriz. 6. Las células musculares lisas (CML) migran desde la media a la íntima. 7. A continuación, pueden dividirse y elaborar matriz extracelular, favoreciendo su acumulación en la placa aterosclerótica en crecimiento. De esta forma, la estría adiposa puede evolucionar hacia la lesión fibroadiposa. 8. En las últimas fases puede haber calcificación, mientras la fibrosis continúa, acompañada a veces de la muerte de las, llevando a la formación de una cápsula fibrosa acelular que rodea a un núcleo central rico en lípidos y en el que también puede haber células muertas o en vías de necrosis y sus restos. IL, interleucina; LDL, lipoproteína de baja densidad. (tomada de Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10ma. ed. Barcelona: Elsevier España, 2014.)

Tabla 1 Características de la placa aterosclerótica asociada con ruptura y trombosis.

↓ Capa fibrosa.
↑ Core lipídico/necrótico
↑ Células inflamatorias en la túnica íntima
↓ Células musculares lisas
Remodelado excéntrico

Calcificaciones puntiformes

Adaptada de Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. Circ Res. 2014;114(12):1867-79.

Figura 2 Mecanismo de acción de las estatinas interfiriendo en la prenilación de las proteínas G, necesaria para su anclaje a la membrana celular y para la migración, diferenciación y proliferación celular. Tomado de: Mazón Ramos, P. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas Rev Esp Cardiol Supl. 2015;15(A):22-27

Tabla 2 Características farmacológicas de las diferentes estatinas

	Descenso de LDL C (%)	Absorción oral (%)	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas (%)	Vida 1/2 (h)	Dosis (mg)
Pravastatina	<50	35	18	50	1.8	10-40
Lovastatina	<50	30	5	>98	1.1	10-40
Simvastatina	<50	60-85	<5	>95	3	10-40
Fluvastatina	<50	98	30	>98	3	80
Atorvastatina	>50	30	12	>98	14	10-80
Rosuvastatina	>50	50	20	90	20	5-40
Pitavastatina	<50	80	60	96	11	1-4

Elaboración propia con base en: Sirtori CR. The pharmacology of statins. Pharmacol Res. 2014 Oct;88:3-11. Y Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circ Res. 2017 Jan 6;120(1):229-243.)

Tabla 3 Efectos clínicos de las estatinas independientes de su actividad hipocolesterolemizante.

Enfermedad renal	Disminuye [Cr].
Neumonía	Disminuye incidencia y mortalidad.
Tromboembolismo venoso	Disminuye incidencia.
Esclerosis múltiple	Disminuye el grado de atrofia cerebral.
Osteoporosis	Disminuye la incidencia de fractura de cadera
Gastrointestinal	Disminuye la incidencia de colelitiasis y pancreatitis.
Disfunción eréctil	Mejora la función en no respondedores a sildenafil.
Enfermedad periodontal	Disminuye inflamación periodontal.
Artritis reumatoidea	Mortalidad y calidad de vida.

Elaboración propia con base en Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circ Res. 2017 Jan 6;120(1):229-243.

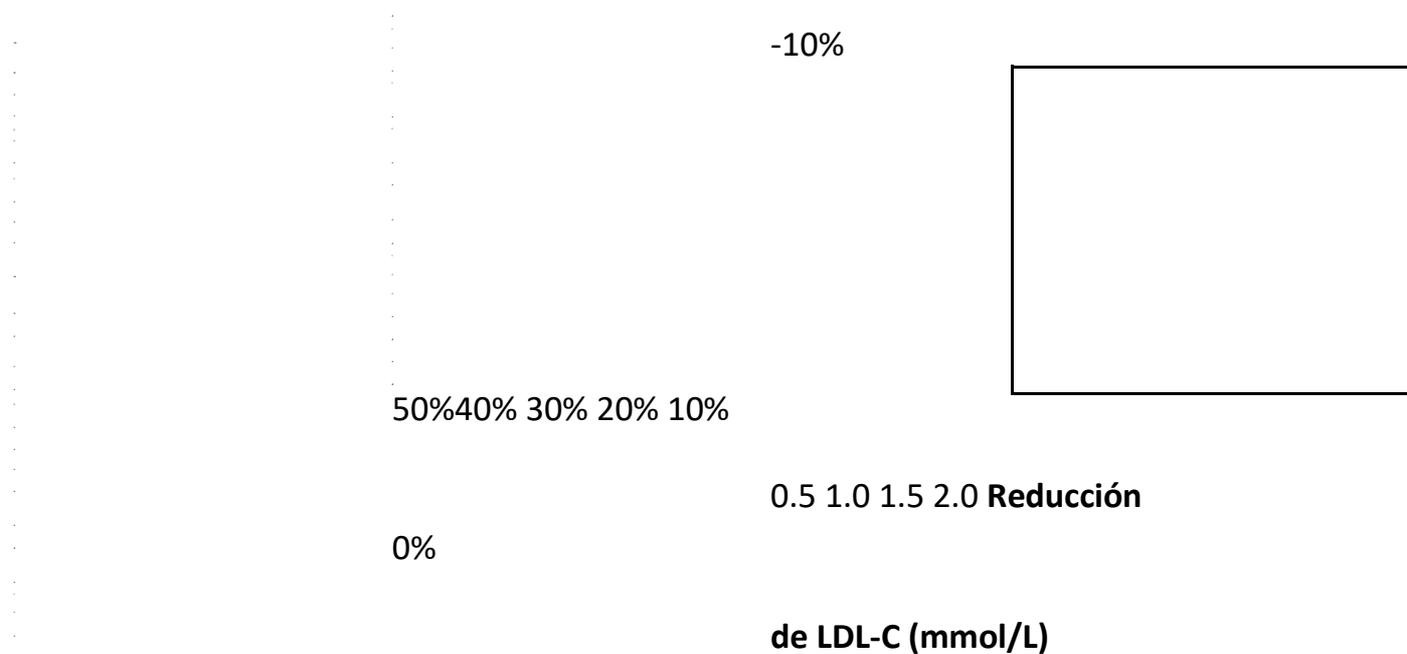


Figura 3 Reducción de eventos CV mayores en función del descenso de [LDL-C]. Tomado de Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.

Tabla 4 HR para reducción de ECV según meta alcanzada (Estudio JUPITER)

--

LDL (no PCR)	0,45 (IC 95% 0,34 - 0,60)	p<0,0001
PCR (no LDL)	0,38 (IC 95% 0,26 - 0,56)	p<0,0001
LDL + PCR (<2ng/ml)	0,35 (IC 95% 0,23 - 0,54)	p<0,0001
LDL + PCR (<1 ng/ml)	0,21 (IC 95% 0,09 - 0,52)	p<0,0001

Elaboración propia en base a: Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ; JUPITER Study Group.. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008 Nov 20;359(21):2195-207

Tabla 5 Características de los 13 ensayos clínicos randomizados (ECR) incluidos en el metaanálisis de estatinas y SCA.

Título	N° Pacientes	Intervención (mg)	Inicio de la intervención (días post IAM)	Seguimiento (días)
PROVE IT TIMI 22	4162	Atorvastatina 80 Vs Pravastatina 40	10	30,90,120,730
PAIS	99	Pravastatina 40 Vs Placebo	2	90
A to Z	4497	Simvastatina 40 (1 mes), luego simvastatina 80 (4 meses Vs Placebo (4 meses), luego simvastatina 20	5	30,120,240,730
FLORIDA	540	Fluvastatina 80 Vs placebo	14	42,365
MIRACL	3086	Atorvastatina 80 Vs placebo	4	112
PACT	3408	Pravastatina 20/40 Vs placebo	1	30
L-CAD	135	Pravastatina 20/40 Vs placebo	1	730
LAMIL	69	Pravastatina 10/20 Vs placebo	2	180
ESTABLISH	70	AC + atorvastatina 20 Vs tratamiento habitual	1	180
PTT	77	Pravastatina 40 Vs Placebo	1	180
Colivicchi et al	83	Atorvastatina 80 Vs tratamiento habitual	12	360
LIPS	1677	Fluvastatina 80 Vs placebo	2	1460
RECIFE	60	Pravastatina 40 Vs Placebo	10	62

Adaptada de Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25;166(17):1814-21.

