

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume **72**

Número
Number **1**




Enero-Marzo
January-March **2002**

Artículo:




Estatinas postinfarto: Un beneficio incuestionable, una estrategia terapéutica

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com

REVISIÓN DE TEMAS CARDIOLÓGICOS

*Estatinas postinfarto. Un beneficio incuestionable.
Una estrategia terapéutica perfeccionable*

Enrique Galve*

Resumen

La enfermedad aterosclerótica se relaciona etiopatogénicamente con la presencia de hipercolesterolemia. Nunca los médicos habían dispuesto de una generación de fármacos hipocolesterolemiantes con un grado semejante de eficacia, potencia y seguridad comparable a las estatinas. El campo que más ha sido explorado con estatinas ha sido el postinfarto de miocardio, y ello porque los pacientes de este tipo son sujetos de alto riesgo para futuros eventos cardiovasculares y, como consecuencia, son los que más pueden beneficiarse de una intervención. De esta forma, se han realizado tres grandes estudios con estatinas, los cuales han demostrado de modo concluyente una reducción significativa de eventos cardiovasculares y mortalidad tras un infarto.

Sin embargo, pese a que la evidencia acerca de la necesidad de implementar el tratamiento con estatinas es consistente, aún existe un conjunto de relevantes cuestiones por resolver y actualmente bajo estudio. La primera de ellas es sobre el valor de las propiedades pleiotrópicas de las estatinas (aquellas ajenas al simple proceso de reducir los niveles de colesterol), tan importantes para lograr la estabilización de la placa. Por otra parte, no se sabe con exactitud cuán precozmente debe comenzarse el tratamiento con estatinas tras un infarto. Otro punto que se ignora es el objetivo en la reducción de los lípidos (el nivel de colesterol total y LDL que se debe alcanzar). De hecho, prosigue el debate sobre si se deben tratar también aquellos pacientes con niveles no elevados de colesterol e incluso aque-

Summary

STATINS POSTINFARCTION. A CONVINCING BENEFIT.
A THERAPEUTIC STRATEGY TO IMPROVE

Atherosclerotic disease is etiopathogenically related to the presence of hypercholesterolemia. Physicians have never had until now a generation of lipid-lowering drugs with a comparable degree of efficacy, potency and safety as statins. The most explored field with statins has been the post myocardial infarction period, since this type of patients is at high risk of new cardiovascular events and, as a consequence, can obtain a marked benefit from intervention. Accordingly, three large-scale clinical trials with statins have conclusively demonstrated a significant reduction in cardiovascular events and in mortality after myocardial infarction.

Nevertheless, although there is convincing evidence that statins should be implemented after myocardial infarction, there are still a number of relevant questions open and under study. The first of them is the value of the so-called pleiotropic properties of statins (additional properties independent from cholesterol lowering), so important for plaque stabilization. In addition, there is uncertainty about how early treatment with statins has to be started after the acute phase. Another point we do not know is the goal of lipid intervention (the level of total or LDL-cholesterol to be achieved). In fact, there is still a debate on whether patients with average levels of cholesterol or even with low levels are to be treated. Finally, but related to the previous question, it would be very interesting to determine whether high

* Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, España

Correspondencia:

Enrique Galve. Servei de Cardiologia. Hospital General Vall d'Hebron. Pg Vall d'Hebron 119-129. 08035. Barcelona. España. Teléfono 34.93.274.61.34. FAX 34.93.274.60.63. Correo electrónico: egalveb@meditex.es

Recepción: 26 de junio de 2001

Aceptado: 3 de octubre de 2001

llos con niveles bajos. Y finalmente, en relación con la cuestión anterior, sería de gran interés saber si es necesario emplear niveles elevados de estatinas, o las dosis bajas ya son igualmente eficaces.

En conclusión, las estatinas marcan un hito en el tratamiento hipocolesterolemiante de los pacientes postinfarto. La mayoría de estos pacientes deberían, probablemente, ser tratados. La investigación en marcha se dirige actualmente a delimitar del modo más preciso la forma como deben prescribirse las estatinas en estos pacientes para prolongar su vida.

Palabras clave: Fármacos hipolipemiantes. Infarto de miocardio. Colesterol.

Key words: Anticholesterolemic agents. Myocardial infarction. Cholesterol.

Introducción

La enfermedad aterosclerosa está íntimamente ligada, en su etiopatogenia, a la presencia de hipercolesterolemia. En los 356,222 varones analizados en el estudio MRFIT¹ hubo una clara y estrecha relación lineal entre los niveles de colesterol y la mortalidad en los 6 años siguientes. Los cambios en la dieta y en los hábitos de vida forman parte de las primeras medidas para lograr la reducción de los niveles de lípidos plasmáticos. No obstante, en muchos pacientes estas medidas higienicodietéticas no son suficientes, lo que obliga a dar paso a la farmacoterapia. Desde la década de los 70 han ido apareciendo todo un conjunto de estrategias farmacológicas, especialmente con fibratos y resinas secuestradoras de ácidos biliares, que ya en su momento demostraron eficacia a la hora de reducir el desarrollo de enfermedad coronaria clínica.²⁻⁵ El advenimiento de un nuevo grupo representado por los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA), más conocidos como estatinas, ha supuesto un cambio radical, por su elevada eficacia hipolipemiente y por los resultados alcanzados, nunca obtenidos hasta la fecha por ningún grupo farmacológico hipolipemiente.

Las estatinas disponen ya de datos de eficacia en prevención primaria. Se han publicado dos grandes estudios. El primero de ellos es el WOSCOPS,⁶⁻⁷ realizado en una población escocesa de 6,595 hombres, con un colesterol medio de 272 mg/dL, randomizados a pravastatina *versus* placebo y seguidos durante 4.9 años. Se registraron 248 eventos coronarios (muerte coronaria o infarto de miocardio) en el grupo placebo y 174 en

doses of statins, are necessary or can low doses be equally efficacious.

In conclusion, statins are a landmark in cholesterol-lowering interventions after myocardial infarction. Probably, the majority of survivors should be treated. At present, active research is focused on delineating more precisely the manner in which these drugs are to be used to prolong life in these patients.

(Arch Cardiol Mex 2001; 72:58-67).

el grupo pravastatina, lo que significa una reducción relativa del 31% ($p < 0.001$). La reducción de mortalidad total con pravastatina rozó la significación estadística ($p = 0.051$). El segundo estudio es el AFCAPS/TexCAPS,⁸ que comparaba lovastatina (dosis diaria de 20-40 mg) *versus* placebo en 5,608 hombres y 997 mujeres. Los niveles medios de colesterol total y colesterol LDL en el momento de inclusión eran respectivamente de 221 y 150 mg/dL. Tras un seguimiento medio de 5,2 años, la lovastatina redujo la incidencia de eventos coronarios mayores (infarto, angina inestable o muerte súbita) de 183 a 116 sucesos, una disminución del 37% ($p < 0.001$).

En cuanto a la prevención secundaria, los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio constituyen un modelo óptimo para poder demostrar la eficacia de cualquier intervención farmacológica en relación a los lípidos. Esto es así porque se trata de pacientes en los que la presencia de enfermedad aterosclerosa a nivel coronario queda ya perfectamente establecida a partir del suceso de infarto (a diferencia de otros tipos de enfermedad coronaria, como la angina en que, por tratarse de un diagnóstico preferentemente clínico, está sujeto a interpretaciones más subjetivas), asimismo porque se trata de pacientes que ya eran dislipémicos en una importante proporción antes del infarto de referencia, y finalmente porque además se trata de sujetos que por definición son de riesgo para sufrir nuevos episodios cardiovasculares, bien sea reinfarto, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o muerte. Por consiguiente, la intervención farmacológica dirigida a reducir los niveles de lípidos en este grupo de pa-

cientes tiene grandes posibilidades de demostrar una eficacia relevante.

Así pues, esta revisión está dirigida a revisar los principales estudios con estatinas postinfarto, analizar sus resultados y extraer de los mismos las consecuencias clínicas que debemos aplicar a nuestros pacientes.

Los tres grandes estudios postinfarto con estatinas (Tablas I y II).

El estudio 4S⁹

El primer gran estudio con estatinas postinfarto fue el 4S, acrónimo de Scandinavian Simvastatin Survival Study, que incluyó 4,444 pacientes randomizados a simvastatina 20-40 mg/día o placebo durante un período medio de 5.4 años. Se aceptaron para inclusión pacientes que habían presentado un infarto de miocardio o angina pectoris. Los niveles de colesterol iniciales estaban entre 213 y 309 mg/dL (los niveles promedio iniciales de los pacientes que se incluyeron fueron para el colesterol total de 263 mg/dL y para el colesterol LDL de 190 mg/dL). El tratamiento con simvastatina se asoció a unos descensos del colesterol total y LDL del 25 y 35% respectivamente, así como a un aumento del colesterol HDL del 8%. En cuanto a mortalidad total, en el grupo placebo fallecieron 256 pacientes (12%), mientras que en el grupo simvastatina fallecieron 182 (8%). El riesgo relativo de muerte para

la simvastatina fue de 0,70 (IC del 95%: 0.58-0.85, $p = 0.0003$). También se obtuvieron reducciones estadísticamente significativas para la mortalidad exclusivamente coronaria, para la mortalidad cardiovascular en general, mientras que no había ninguna diferencia para la mortalidad no cardiovascular. Un aspecto a destacar fue la seguridad del tratamiento: aparte del dato ya mencionado de que el tratamiento con simvastatina no se asociaba a aumentos de mortalidad no cardiovascular, únicamente se detectó un único caso de rhabdomiolisis (reversible) en toda la serie de pacientes que recibieron simvastatina, no hubo diferencias en la incidencia de neoplasias entre simvastatina y placebo, mientras que un aumento de transaminasas superior a 3 veces el valor basal se detectó en 33 pacientes con placebo y en 49 con simvastatina.

El impacto del estudio 4S en los hábitos de prescripción fue fulminante en todo el mundo. A modo de ejemplo, un análisis del uso de estatinas postinfarto en Ontario demostró un aumento de 3.6 veces de la prescripción en este tipo de pacientes tras la publicación del estudio.¹⁰

El estudio CARE¹¹

CARE es el acrónimo de Cholesterol and Recurrent Events, un estudio norteamericano con pravastatina *versus* placebo en pacientes que habían presentado un infarto agudo de miocardio y tenían niveles de colesterol total plasmático por

Tabla I. Principales resultados de los grandes estudios con estatinas postinfarto.

Estudio	Población	n	Estatina y dosis	Colesterol total medio inicial (mg/dL)	Colesterol LDL medio inicial (mg/dL)	Tiempo de seguimiento (años)
4S ⁹	Angina o IAM	4.444	Simvastatina 20-40 mg/día	263	190	5.5
CARE ¹¹	IAM	4.149	Pravastatina 40 mg/día	209	139	5
LIPID ¹²	Angina inestable o IAM	9.014	Pravastatina 40 mg/día	218	150	6

IAM = infarto de miocardio

Tabla II. Principales resultados de los grandes estudios con estatinas postinfarto.

Estudio	Medida de eficacia	Eventos en grupo estatina	Eventos en grupo placebo	RR con estatina	p
4S ⁹	Mortalidad total	182	256	30%	0.0003
CARE ¹¹	Mortalidad coronaria o IAM	212	274	24%	0.0003
LIPID ¹²	Mortalidad coronaria	287	373	24%	< 0.001

RR = Reducción de riesgo

debajo de 240 mg/dL. Se incluyeron 4,159 pacientes. El seguimiento fue de 5 años. El colesterol total inicial medio era de 209 mg/dL y el colesterol LDL de 139 mg/dL.

Los resultados del estudio fueron los siguientes: En cuanto a la medida principal de eficacia (mortalidad cardiovascular o infarto de miocardio no mortal), su frecuencia fue del 10.2% para pravastatina y del 13.2% para placebo, una reducción en cifras porcentuales absolutas del 3% y relativas del 24% (IC del 95%: 9 y 36%; $p = 0.003$). Asimismo, el grupo asignado a pravastatina necesitó un 26% menos de cirugía de revascularización miocárdica, un 23% menos de angioplastia, y presentó un 31% menos de accidentes cerebrovasculares. No hubo diferencias, empero, en la mortalidad total.

Un aspecto destacable de los resultados de este estudio es que el beneficio de la toma de pravastatina dependió de los niveles iniciales de colesterol LDL. Mientras que los pacientes con colesterol LDL por encima de 150 mg/dL tuvieron una reducción de sucesos coronarios del 35%, los que tenían el colesterol LDL entre 125 y 150 mg/dL mostraron una reducción en sucesos coronarios del 26%, mientras que los que tenían niveles iniciales por debajo de colesterol LDL no tuvieron ningún beneficio de la toma de pravastatina a lo largo del estudio ($p = 0.03$ para la interacción entre colesterol LDL basal y reducción de riesgo).

En términos de seguridad, la mortalidad por causas extracardíacas fue la misma en ambos grupos, no habiendo tampoco diferencias en cuanto a toxicidad hepática o muscular.

El estudio LIPID¹²

El más reciente de los 3 grandes estudios postinfarto es un ensayo australiano-neozelandés que se inició en 1989. Incluyó pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio o habían sido ingresados por angina inestable entre los 3 y 36 meses previos. El fármaco ensayado fue pravastatina 40 mg al día *versus* placebo. Se incluyeron 9,014 pacientes (el ensayo postinfarto de mayor reclutamiento hasta la fecha). El seguimiento fue de 6.1 años. Los pacientes se reclutaron con niveles iniciales de colesterol total entre 155 y 271 mg/dL, resultando el colesterol total inicial medio de 218 mg/dL y el colesterol LDL de 150 mg/dL.

La medida principal de eficacia de este estudio se fijó, en función de su potencia estimada, en la

mortalidad coronaria. Los niveles de colesterol descendieron en el grupo de pravastatina desde los 218 mg/dL iniciales de media hasta 179 mg/dL (un 18% más que en el grupo placebo, $p < 0.001$). El colesterol LDL descendió un 25% más que con placebo. En cuanto a los resultados clínicos, la mortalidad coronaria fue del 6.4% con pravastatina y del 8.3% con placebo (una reducción de riesgo del 24%, IC del 95%: 12 y 35%; $p < 0.001$). Inclusive la mortalidad total, que no había sido contemplada como medida principal de eficacia, se redujo significativamente (del 14.1% con placebo al 11% con pravastatina; $p < 0.001$), así como la mortalidad cardiovascular (del 9.6% al 7.3%; $p < 0.001$).

En cuanto a la seguridad, hubo menos muertes por neoplasia y suicidio entre los pacientes asignados a pravastatina, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a hepatopatía o elevación de enzimas musculares.

Conclusiones de los 3 estudios

Los 3 estudios son coincidentes en señalar una significativa e importante reducción de morbimortalidad cardiovascular y, muy concretamente, coronaria con la administración de estatinas postinfarto. El beneficio también se extendió a otros territorios, como el cerebrovascular. Las diferencias entre los 3 estudios son debidas fundamentalmente a los criterios de inclusión que siguieron: si los niveles de colesterol al comienzo del estudio eran más elevados, como es el caso del 4S, se conseguían resultados más espectaculares, puesto que mejoraba significativamente la mortalidad total, a diferencia de un estudio como el CARE, en que al partir de niveles más bajos de colesterol, sólo se pudo obtener reducción significativa en la mortalidad coronaria (el estudio era, de entrada, menos potente). El estudio LIPID tenía unos niveles intermedios de colesterol entre el 4S y el CARE.

Los 3 estudios también son coincidentes al señalar la seguridad del tratamiento, puesto que los efectos secundarios fueron escasos y la necesidad de retirada del estudio por intolerancia fue remota.

¿En qué momento debe iniciarse el tratamiento?

Pese a la unanimidad de resultados de los 3 grandes estudios, queda sin embargo por determinar un conjunto de aspectos, el primero de los cuales es si el tratamiento con estatinas debe iniciar-

se ya en la fase hiperaguda del infarto o demorarse.

En este sentido los 3 estudios no nos son de ayuda, puesto que en sus criterios de inclusión eliminaban de forma explícita el reclutamiento de pacientes en fase aguda, y sólo podían incorporarse a los estudios pacientes a partir de 3-6 meses después del infarto.

La razón por la cual se excluyó el estudio de pacientes en esta fase es que, como está bien descrito, los niveles de lípidos en la fase hiperaguda del infarto no son muy fiables. Se sabe que cuando el paciente llega al hospital con un síndrome coronario agudo, sólo una determinación de niveles de colesterol durante las primeras 12-24 horas refleja los niveles previos a la inestabilización. A partir de ese momento los niveles empiezan a descender abruptamente, no sabiéndose con precisión cuáles son las causas, aunque se sospecha que razones como el ayuno riguroso a que son sometidos los pacientes en esta primera fase, así como otras circunstancias como el encamamiento, pueden jugar un papel. De cualquier forma, ha sido una práctica común desde siempre, teniendo en cuenta la escasa garantía que supone determinar los lípidos en esta fase aguda, aconsejar que una vez superado el infarto de miocardio, el paciente se someta a dieta hipocolesterolemizante como norma, se espere 3 meses, y en base a los niveles de lípidos en ese momento se tome una determinación sobre la conveniencia de tratamiento hipolipemizante. Esa es la explica-

ción, sin duda, de por qué los grandes estudios se han enfocado más allá de los 3 meses para incluir los pacientes.

El problema con que nos enfrentamos es que seguimos sin saber si debemos empezar el tratamiento más precozmente. Afortunadamente, este problema se está abordando con nuevos estudios. El primero de ellos es el estudio MIRACL,^{13,14} realizado con atorvastatina 80mg/día versus placebo en pacientes que ingresaban con síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto agudo de miocardio). Se incluyeron 3,000 pacientes que se siguieron durante 4 meses. El tratamiento se inició entre 24 y 96 horas tras el accidente coronario. La medida principal de eficacia era compuesta (muerte, infarto de miocardio no fatal, reingreso por angina inestable). Un 14.8% de los asignados a atorvastatina *versus* un 17.4% de los asignados a placebo presentaron eventos ($p = 0.048$). El RR (riesgo relativo) para atorvastatina resultó de 0.84 (IC del 95%: 0.70-1.00). El análisis pormenorizado de los resultados revela que la atorvastatina obtuvo su beneficio principalmente mediante la reducción de isquemia miocárdica recurrente, candidata a rehospitalización urgente (reducción del 26%, $p = 0.02$). La atorvastatina redujo también la incidencia de accidentes cerebrovasculares ($p = 0.045$). Estos resultados favorables contrastan, sin embargo, con los del estudio FLORIDA,¹⁵ un ensayo de menor magnitud ($n = 550$), también en pacientes con infarto agudo de miocardio, que eran aleatorizados dentro de la primera semana a tratamiento con fluvastatina versus placebo durante 1 año, y que no encontró diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a accidentes coronarios o isquemia recurrente. Disponemos asimismo de los resultados de tres estudios no randomizados. El primero de ellos efectuado en Suecia,¹⁶ que examinó la evolución de los pacientes ingresados en 58 hospitales suecos en función de si se les prescribían estatinas al alta. Al cabo de 1 año, los pacientes que recibieron estatinas precozmente presentaron una mortalidad del 9.3%, mientras que los que no recibieron estatinas la mortalidad fue del 4.0%. Existe un segundo estudio que también consiste en un registro de pacientes ingresados por infarto de miocardio en 54 hospitales en Alemania.¹⁷ En una comparación entre el uso de estatinas desde los 3 primeros días del infarto entre un primer período 1994-1998 frente a un segundo período desde 1998 en adelante, resultó que en el primer período los pacientes recibieron estatinas en un 8% de casos, mientras que en el segundo recibieron

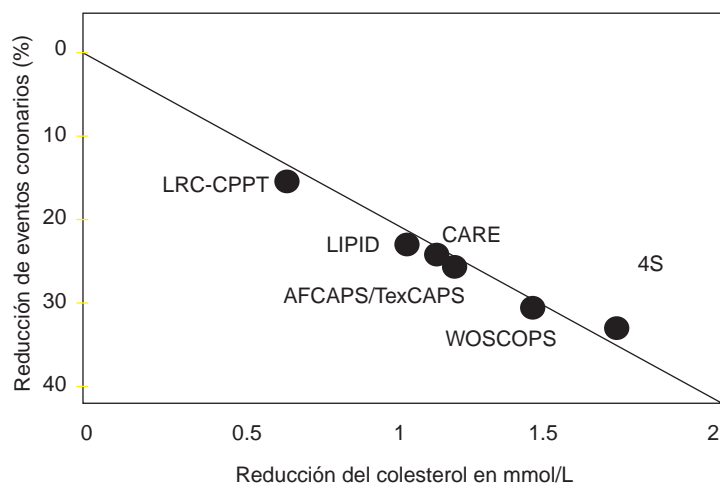


Fig. 1. Relación entre la magnitud de reducción del nivel de colesterol total y la correspondiente disminución de eventos coronarios. Se incluyen estudios con diversos hipolipemizantes y en prevención primaria y secundaria. Es muy llamativa la correlación lineal que existe entre ambos parámetros.

estatinas en un 76% de casos ($p < 0.001$). Lo llamativo del estudio es que la mortalidad hospitalaria durante el primer período fue del 15.2%, mientras que durante el segundo período fue tan sólo del 13.2% ($p < 0.001$). Finalmente, se ha publicado muy recientemente un estudio observacional en sujetos con síndrome coronario agudo pertenecientes a los ensayos GUSTO IIb y PURSUIT, en el que se ha puesto en evidencia que los pacientes dados de alta con hipolipemiantes tras un episodio de síndrome coronario agudo presentaron (incluso después de los ajustes necesarios de factores de confusión) una mortalidad aproximadamente un 33% inferior en los 6 meses siguientes ($p = 0.023$).¹⁸ Estos tres estudios tienen las limitaciones propias de tratarse sólo de registros no randomizados, lo que no excluye diferencias entre las poblaciones que jugaran un papel a la hora de decidir la prescripción. La respuesta definitiva vendrá dada por dos grandes estudios prospectivos randomizados y controlados en marcha, el A to Z, que incluye 4,500 pacientes y compara en una primera fase (4 primeros meses postinfarto) simvastatina versus placebo, para en una segunda fase comparar dosis altas y bajas (20 *versus* 80 mg) de simvastatina. El segundo estudio en marcha es el PRINCESS en pacientes con infarto agudo de miocardio que son randomizados a cerivastatina 0.4 mg/día *versus* placebo durante 3 meses, para luego continuar hasta los 18 meses con cerivastatina los 2 brazos de tratamiento. Este segundo estudio se ha visto interrumpido como consecuencia de la retirada de la cerivastatina del mercado por el riesgo de rhabdomiólisis, pero en el momento de interrupción ya se habían randomizado 2,000 enfermos, cuyos resultados al menos durante la primer fase (los 3 primeros meses de cerivastatina *versus* placebo) serán de gran interés. Como es habitual en estos últimos estudios, el tratamiento se inicia en las primeras 48 horas postinfarto. Existe también un tercer estudio australiano denominado PACT (Ensayo de Pravastatina en el Síndrome Coronario Agudo), que pretende incluir 10,000 pacientes. Los resultados de estos estudios se conocerán entre el 2002 y el 2003.

La importancia de los efectos pleiotrópicos de las estatinas

Es improbable que exista una explicación simple y única para justificar los efectos beneficiosos de las estatinas en la enfermedad aterosclerosa.¹⁹ Se denominan efectos pleiotrópicos de las estatinas a todo un conjunto de propiedades inherentes a estos fármacos que van más allá del simple efecto

hipocolesterolemiante. Todos ellos se están perfilando mediante estudios clínicos y en el laboratorio. Se ha demostrado que las estatinas inhiben la proliferación celular²⁰ y restauran la función endotelial.²¹⁻²⁷ También se sabe que la hipercolesterolemia es, de por sí, un factor que favorece el depósito de plaquetas²⁸ y que las estatinas son capaces de inhibir la reactividad plaquetar.²⁹ Por otro lado, se han verificado en las estatinas un conjunto de propiedades antioxidantes.^{30,31} Finalmente, se sabe que la reducción de los niveles de colesterol se asocia a una reducción de las células inflamatorias dentro de las placas ateroscleróticas.³² En un estudio de casos-controles, Ridker et al³³ evaluaron la influencia de la terapéutica a largo plazo con pravastatina sobre marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR). Estudiaron 472 participantes del estudio CARE que no presentaron accidentes coronarios recurrentes durante el seguimiento. El tratamiento con pravastatina produjo reducciones significativas de la PCR en comparación con el placebo. Resulta interesante resaltar que los efectos de la pravastatina sobre la PCR no guardaban relación con la magnitud del efecto hipolipemiante observado.³³ En resumen, estas propiedades de las estatinas podrían tener un papel sobre la placa aterosclerosa complicada, pues actuarían ayudando a su estabilización.¹⁹ Trasladar una serie de propiedades que, en principio, parecen muy teóricas, al terreno práctico clínico es una de las interrogantes abiertas y en las que los nuevos estudios pueden tener un notable papel. Por ejemplo, en relación a la hipótesis del estudio PRINCESS, es muy difícil aceptar que la capacidad hipocolesterolemiante de las estatinas ha de ser la responsable de una disminución de los eventos cardiovasculares en un tan corto período de tiempo (este estudio pretende obtener un resultado positivo con tan sólo 3 meses de tratamiento con estatinas). Pero si lo obtuviese (lo que, según los resultados del MIRACL,¹⁴ entra en lo posible), ello reforzaría el papel de las propiedades pleiotrópicas, las que de alguna manera estabilizan la placa.

¿Todos los pacientes deben recibir estatinas postinfarto, incluso aunque sus niveles de colesterol sean normales?

Esta es otra de las cuestiones que restan por dilucidar. El papel de las estatinas en pacientes con niveles medios o altos de colesterol total y/o LDL es totalmente incuestionable. Sin embargo, el clí-

nico sigue preguntándose si también debe ofrecer el tratamiento a sujetos con niveles normales o incluso bajos. Si, de nuevo, volvemos a las propiedades pleiotrópicas de las estatinas, si aceptamos el papel que juegan, también podríamos aceptar que sujetos con niveles de colesterol normal pueden beneficiarse de las mismas. Pero este concepto debe ser demostrado para poder aplicarse, y aún no disponemos de estudios que lo sustenten. Pero puede que lleguemos a saberlo pronto, puesto que los estudios en marcha permiten la inclusión de los pacientes con cualquier nivel de colesterol, es decir, también con colesterol bajo. Cuando dispongamos de los resultados, podremos efectuar un análisis de subgrupos y verificar el beneficio que se les otorga. Es posible que el análisis de subgrupos en cada uno de los estudios reduzca de tal modo el número de pacientes limitando la potencia para poder demostrar un beneficio. Empero, como son muchos los estudios que se han ido realizando postinfarto, un meta-análisis de todos ellos quizás acabe permitiendo decidir sobre este importante aspecto.

¿Qué dosis de estatinas deben recibir los pacientes?

Por el momento sólo disponemos de los resultados de los estudios publicados, que en general han empleado dosis relativamente convencionales de estatinas (pravastatina 40 mg/día, simvastatina 20-40 mg/día), las cuales han demostrado ser eficaces y seguras. No obstante, ya existen datos de eficacia de dosis mucho más elevadas, como es el caso de los 80 mg de atorvastatina empleados en el estudio MIRACL.¹⁴ Para decidir la dosis óptima tendremos que esperar estudios en curso, como el estudio SEARCH³⁴ que está comparando 20 mg *versus* 80 mg de simvastatina en 12,000 pacientes postinfarto, el estudio TNT que compara 80 mg de atorvastatina *versus* 10 mg, o el estudio IDEAL³⁵ que está comparando en Escandinavia atorvastatina 80 mg *versus* un régimen muy parecido al empleado en el 4S: 20 mg de simvastatina con opción de aumentar a 40 mg en los pacientes que no logran descender los niveles de colesterol total a menos de 5 mmol/L.

Una vez comenzado el tratamiento, ¿Hasta qué nivel deben descender los niveles de colesterol?

Podemos seguir las normas que indican las Sociedades Nacionales o Internacionales, o revisar

la literatura que concierne exclusivamente a los pacientes postinfarto. La primera duda surge entre dos opciones: la primera opción sería que reducir el colesterol es bueno en todo momento, y el beneficio que se obtendría sería lineal y no tendría un límite concreto, es decir, cuánto más bajo, siempre mejor; la segunda opción, contrapuesta a la anterior, es que la reducción del colesterol sería buena hasta un umbral (un nivel concreto de colesterol), más allá del cual ya no se obtendría beneficio.

La disyuntiva tiene importantes implicaciones. En primer lugar, porque perseguir reducciones muy importantes obliga a dar dosis también importantes de estatinas. Si prescribimos dosis altas podemos tener efectos secundarios más importantes y, por otra parte, el costo es también mucho más elevado.³⁶

En relación a estos aspectos, el estudio CARE,¹¹ que demostró beneficio de las estatinas postinfarto hasta un umbral de colesterol LDL de 125 mg/dL es un estudio de capital importancia porque nos marca un camino a seguir. En el estudio WOSCOPS,⁷ en prevención primaria, no se observó beneficio al disminuir los niveles de colesterol LDL por debajo de un 24%. Por otra parte, Gould et al³⁷ encontraron, efectuando un meta-análisis de un conjunto de ensayos con estatinas, tanto en prevención primaria como secundaria, que existía una relación lineal entre el porcentaje de reducción de colesterol y la disminución del riesgo de eventos coronarios, sin que existiese un umbral. Otros estudios, cuando han examinado el beneficio relativo a la reducción conseguida, han encontrado una relación totalmente lineal, es decir, sin que exista un límite a partir del cual parezca que reducciones más intensas lleguen a dejar de acompañarse de beneficio. Por tanto, en este sentido los resultados son contradictorios y no es posible extraer una conclusión definitiva. También debe destacarse en este sentido estudios epidemiológicos como los realizados en extremo oriente, los cuales tampoco han encontrado un umbral a partir del cual un colesterol aún más bajo deje de asociarse a una menor incidencia de enfermedad coronaria. A destacar, por ejemplo, el caso de algunas comunidades rurales en China Popular, con niveles medios de colesterol no HDL tan bajos como 1 mmol/L (39 mg/dL), en que la mortalidad por enfermedad coronaria es menos del 1% de la mortalidad total de la población.³⁸

Implementación de las estatinas

Pese a la evidencia que emana de los estudios publicados durante la década de los 90, la prescripción por parte de los médicos del tratamiento con estatinas postinfarto de miocardio dista de ser óptima. En un estudio efectuado en Gales³⁹ se puso en evidencia que, aunque el 83% de los pacientes con colesterol ≥ 5 mmol/L eran dados de alta con hipolipemiantes, al cabo de 1 año un 45% de los pacientes seguían con colesterol ≥ 5 mmol/L, lo que reflejaba, sobre todo, que los pacientes estaban tratados con dosis de estatinas inferiores a las utilizadas en los estudios que habían demostrado eficacia.

Tan importante es encontrar evidencias sustentadas mediante rigor científico, lo cual se basa esencialmente en ensayos clínicos, como después garantizar la adhesión de médicos y pacientes al tratamiento recomendable.

Conclusiones

Las estatinas han demostrado fehaciente e inequívocamente su eficacia en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular cuando se administran a los pacientes que han presentado un

infarto de miocardio. Por otra parte, existen datos clínicos y de laboratorio que nos sugieren que proporcionan beneficio por propiedades que no son solamente las de reducir los niveles de colesterol (efectos pleiotrópicos). La investigación en este campo no ha terminado, bien al contrario, está muy activa porque aún nos falta conocer detalles de cómo se debe realizar este tratamiento preventivo. Las grandes preguntas que restan por contestar son cuándo debe empezarse el tratamiento (aunque la respuesta más probable sea que inmediatamente al diagnóstico del síndrome coronario agudo), si también los pacientes normocolesterolémicos deben ser tratados (al menos en la fase aguda y subaguda), hasta qué nivel hemos de reducir el colesterol, cuál es la estatina más eficaz y cuál es la dosis recomendable. Para finalizar, debemos cuidar que los conocimientos derivados de los ensayos clínicos y las recomendaciones de las Sociedades Científicas encuentren debida respuesta en los hábitos de prescripción, evitando la paradoja de que la medicina basada en la evidencia sea únicamente un objeto de estudio académico que no se traslade a la práctica médica diaria.

Referencias

1. STAMLER J, WENTWORTH D, NEATON JD: *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA 1986; 256: 2823-2828.
2. Committee of Principal Investigators: *A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate*. Br Heart J 1978; 40: 1069-1118.
3. Lipid Research Clinics Program: *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease*. JAMA 1984; 251: 351-364.
4. Lipid Research Clinics Program: *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering*. JAMA 1984; 251: 365-374.
5. FRICK MH, ELO O, HAAPA K, HEINONEN OP, HEINSALMI P, HELO P, ET AL: *Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease*. N Engl J Med 1987; 317: 1237-1245.
6. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I, ISLES CG, LORIMER AR, MACFARLANE PW, ET AL: *For The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307.
7. West of Scotland Coronary Prevention Study Group: *Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)*. Circulation 1998; 97: 1440-1445.
8. DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S, WHITNEY E, SHAPIRO DR, BEERE PA, ET AL: *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. JAMA 1998; 279: 1615-1622.
9. Scandinavian Simvastatin Survival Group: *Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet 1994; 344: 1383-1389.
10. JACKEVICIUS CA, ANDERSON GM, LEITER L, TU JV: *Use of statins in patients after acute myocardial infarction: Does evidence change practice?*. Arch Intern Med 2001; 161: 183-188.
11. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA, ROULEAU JL, RUTHERFORD JD, COLE TG, ET AL: *The effect of*

- pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.* N Engl J Med 1996; 335: 1001-1009.
12. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels.* N Engl J Med 1998; 339: 1349-1357.
 13. SCHWARTZ GG, OLIVER MF, EZEKOWITZ MD, GANZ P, WATERS D, KANE JP, ET AL: *Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 1998; 81: 578-581.
 14. 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: 1758-1760.
 15. VAN BOVEN AJ: *FLORIDA (Fluvastatin on Risk Diminishing after Acute Myocardial Infarction).* Clin Cardiol 2001; 24: 87-88.
 16. STENESTRAND U, WALLENTIN L: *Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival.* JAMA 2001; 285: 430-436.
 17. SCHIELE R, GITT AK, HEER T, WIENBERGER H, LUDWIGSHAFEN HC: *Early statin use in acute myocardial infarction is associated with a reduced hospital mortality: results of MITRA-2.* Circulation 2000; 102: II-435 (Abstract).
 18. ARONOW HD, TOPOL EJ, ROE MT, HOUGHTALING PL, WOLSKI KE, LINCOFF AM, ET AL: *Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study.* Lancet 2001; 357: 1063-1068.
 19. ARCHBOLD RA, TIMMIS AD: *Cholesterol lowering and coronary artery disease: mechanisms of risk reduction.* Heart 1998; 80: 543-547.
 20. CORSINI A, BERNINI F, QUARATO P, DONETTI E, BELLOSTA S, FUMAGALLI R, ET AL: *Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors.* Cardiology 1996; 87: 458-468.
 21. SCHMIEDER RE, SCHOBEL HP: *Is endothelial dysfunction reversible?* Am J Cardiol 1995; 76: 117A-121A.
 22. O'DRISCOLL G, GREEN D, TAYLOR RR: *Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month.* Circulation 1997; 95: 1126-1131.
 23. EGASHIRA K, HIROOKA Y, KAI H, SUGIMACHI M, SUZUKI S, INOU T, ET AL: *Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia.* Circulation 1994; 89: 2519-2524.
 24. LAUFS U, ENDRES M, CUSTODIS F, GERTZ K, NICKENIG G, LIAO JK, ET AL: *Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription.* Circulation 2000; 102: 3104-3110.
 25. LAUFS U, GERTZ K, HUANG P, NICKENIG G, BOHM M, DIRNAGL U, ET AL: *Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice.* Stroke 2000; 31: 2442-2449.
 26. DUPUIS J, TARDIF JC, CERNACEK P, THÉROUX P: *Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE trial.* Circulation 1999; 99: 3227-33.
 27. TREASURE CB, KLEIN JL, WEINTRAUB WS, TALLEY JD, STILLABOWER ME, KOSINSKI AS, ET AL: *Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease.* N Engl J Med 1995; 332: 481-487.
 28. BADIMON JJ, BADIMON L, TURITTO VT, FUSTER V: *Platelet deposition at high shear rates is enhanced by high plasma cholesterol levels. In vivo study in the rabbit model.* Arterioscler Thromb 1991; 11: 395-402.
 29. LACOSTE L, LAM JY, HUNG J, LETCHACOVSKI G, SOLYMOSS CB, WATERS D: *Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction.* Circulation 1995; 92: 3172-3177.
 30. HOFFMAN R, BROOK GJ, AVIRAM M: *Hypolipidemic drugs reduce lipoprotein susceptibility to undergo lipid peroxidation: in vitro and ex vivo studies.* Atherosclerosis 1992; 93: 105-113.
 31. CHEN L, HAUGHT WH, YANG B, SALDEEN TG, PARATHASARATHY S, MEHTA JL: *Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanisms of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine.* J Am Coll Cardiol 1997; 30: 569-575.
 32. WILLIAMS JK, SUKHOVA GK, HERRINGTON DM, LIBBY P: *Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys.* J Am Coll Cardiol 1998; 31: 684-691.
 33. RIDKER PM, RIFAI N, PFEFFER MA, SACKS F, BRAUNWALD E: *Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators.* Circulation 1999; 100: 230-235.
 34. MACMAHON M, KIRKPATRICK C, CUMMINGS CE, CLAYTON A, ROBINSON PJ, TOMIAK RH, ET AL: *A pilot study with simvastatin and folic acid/vitamin B12 in preparation for the study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH).* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2000; 10: 195-203.

35. PEDERSEN TR: *Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy after AMI*. Am Heart J 1999; 138: S177-S182.
36. RUSSELL MW, HUSE DM, MILLER JD, KRAEMER DF, HARTZ SC: *Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition in Canada*. Can J Clin Pharmacol 2001; 8: 9-16.
37. GOULD AL, ROSSOUW ER, SANTANELLO NC HEYSE JF, FURBERG CD: *Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials*. Circulation 1998; 97: 946-952.
38. CHEN Z, PETO R, COLLINS R, MACMAHON S, LU J, LI W: *Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations*. BMJ 1991; 303: 276-282.
39. COZMA LS, OGUNKO A, REES A: *Secondary prevention of hypercholesterolemia: results of an audit conducted in South Wales*. Heart 2000; 84: e3.

