
ADMINISTRACION PRECOZ DE ESTATINAS EN EL SINDROME CORONARIO AGUDO

Teresa Mabel Canteros, Noelia Soledad Chamorro, Cecilia Gabriela Coronel
Dr. Silvio Gustavo Kippes

RESUMEN

En la actualidad está demostrado el beneficio de la terapia hipolipemiente con estatinas en la prevención primaria como en la secundaria de la enfermedad isquémica miocárdica, en términos de tratamientos a largo plazo. Hasta hace poco, las estatinas no habían sido consideradas como tratamiento de primera línea durante el Síndrome coronario Agudo, porque los estudios excluían pacientes que habían experimentado episodios recientes de angina inestable o infarto, paradójicamente, las tasas más altas de muerte se registran tempranamente luego de dichos eventos. En el mismo orden, se descubrió que las estatinas no solo reducen las cifras de colesterol sino que tienen efectos pleiotrópicos, que se observan antes que el efecto hipolipemiente, estos podrían explicar los efectos benéficos de las estatinas a corto plazo. De todos modos no hay aún ningún estudio que demuestre beneficios en la terapia precoz con estatinas en el síndrome coronario agudo en puntos finales duros como reducción de muertes o infartos, aunque las investigaciones avanzan en la dirección esperada. Palabras claves: estatinas, síndrome coronario agudo

SUMMARY

At the moment it is demonstrated the benefits of blood cholesterol lowering with statins as primary and secondary prevention in coronary artery disease, as a long-term strategy. Until recently, statins have not been considered as first line treatment during the acute coronary syndrome, because previous trials excluded patients who had experienced recent unstable angina or acute myocardial infarction, however, it is within the early period after an acute coronary syndrome that patients experience the highest rate of death and recurrent ischemic events. By the way, it is known that statin in conjunction with lowering cholesterol, they have pleiotropic effects, each of these mechanisms might be expected to have a favourable impact in short term. Anyway there is not any trial that shows benefits as short-term strategy with statins therapy in the acute coronary syndrome in hard end points as death or myocardial infarction, although the investigations advances in that way.

Keywords: statins, acute coronary syndrome

INTRODUCCION

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en varones mayores de 45 años y en mujeres mayores de 65 años. En la última década, el avance de las investigaciones científicas ha puesto de manifiesto la utilidad de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas) en la prevención primaria en pacientes con factores de riesgo como en la prevención secundaria de dicha enfermedad.^(1,2)

Desde que han sido introducidas al mercado, la utilidad de las estatinas ha sido vinculada fundamentalmente a su capacidad hipolipemiente. La disminución del colesterol con estos fármacos es una estrategia utilizada a largo plazo para disminuir las muertes y los eventos cardiovasculares isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria estable, cuyos efectos significativos son visibles luego de aproximadamente dos años de tratamiento.

Hasta hace poco no se habían considerado como tratamiento de primera línea durante el síndrome coronario agudo, debido a que los estudios de investigación excluían pacientes que habían experimentado recientemente episodios de angina inestable o infarto agudo de miocardio, sin embargo las tasas más altas de

muerte y recurrencia de eventos isquémicos se dan tempranamente luego de sufrir dicho síndrome.⁽³⁾

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es analizar el papel de las estatinas, especialmente de su administración precoz, en el síndrome coronario agudo.

MATERIALES Y METODO

Para la confección de esta revisión se ha utilizado bibliografía de clínica médica y ensayos clínicos controlados que fueron extraídos de las bases de datos MedLine y Cochrane, por métodos de búsqueda electrónica, utilizando las palabras claves: statins, acute coronary syndrome. La búsqueda se restringió a artículos publicados en el período de enero de 1994 hasta agosto de 2005.

DESARROLLO

Durante la última década quedó demostrada la utilidad de las estatinas en prevención primaria como secundaria, esto les mereció un lugar en las directrices internacionales del tratamiento de la cardiopatía isquémica.

Como ejemplo podemos citar el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), publicado en el año 1994, el cual evaluó el efecto de

la simvastatina comparada con placebo, en 1444 pacientes hipercolesterolémicos con antecedentes de cardiopatía isquémica; se siguió por un periodo de 5,4 años y se observó una reducción significativa de la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, la necesidad de revascularización coronaria y los accidentes cerebrovasculares. Posteriormente se publicaron otros estudios que arrojaron resultados similares.⁽¹⁾

Hasta el año 1995, el tratamiento con las estatinas estaba fundamentalmente relacionado con su efecto hipolipemiente. Se han publicado múltiples estudios que hacen referencia a otros efectos de la estatinas, denominados efectos pleiotrópicos, que se observan mucho más tempranamente que el clásico efecto hipolipemiente, esto podría jugar un papel importante en la utilidad de dichos fármacos en el síndrome coronario agudo.

Los efectos pleiotrópicos incluyen:⁽⁴⁻⁶⁾

1. Mejora de la función endotelial (se observa a 2 – 6 semanas)
2. Inhibición de la activación plaquetaria (4 semanas)
3. Reducción de la adhesividad de los monocitos (6 semanas)
4. Reducción de la proteína C reactiva (6 - 8 semanas)
5. Limitación de la formación plaquetaria de trombos (10 semanas)

Los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), aún en ausencia de hiperlipidemia, están asociados a un aumento en el riesgo de padecer eventos coronarios. La terapia con lovastatina reduce los niveles de PCR en un 14,8 % ($p < 0.001$), según lo demostraron Ridker y col. en un estudio randomizado ($n=5742$) en el cual se siguió a los pacientes por 5 años y se comparó los efectos en la prevención de eventos coronarios agudos de la simvastatina vs placebo.⁽⁶⁾

Analizando ahora específicamente los beneficios de la administración precoz de estatinas en el síndrome coronario agudo, podemos citar a Stenestrand y col. que en el año 2001 publicaron el estudio prospectivo de cohorte RISK – HIA, en el cual evaluaron la asociación entre el tratamiento con estatinas iniciado antes del alta hospitalaria, y la mortalidad a un año tras el infarto agudo de miocardio. Se incluyeron entre 1995 y 1998, un total de 19.599 pacientes, de los cuales 5.528 recibieron tratamiento con estatinas y fueron comparados con 14.071 que no las recibieron. La mortalidad al año post infarto fue del 9,3% (1307 muertes) en el grupo sin estatinas y del 4,0% (219 muertes) en el grupo de las estatinas. En el análisis de regresión, ajustando todos los posibles factores de confusión, seguía demostrándose que el tratamiento temprano con es-

tatinas se acompañaba de una menor mortalidad anual (reducción del 25%; $p=0,0001$). Ese beneficio se observó uniformemente en todos los subgrupos analizados, en función de edad, sexo y características clínicas basales.⁽⁷⁾

Aronow y col. en un estudio observacional retrospectivo, analizaron los datos de los estudios GUSTO IIb y PURSUIT, incluyendo un total de más de 20.000 pacientes y compararon la mortalidad de los dados de alta con estatinas ($n = 3.653$) respecto del resto ($n=17.156$). El estudio GUSTO IIb agrupó pacientes afectados del síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST, mientras que en el estudio PURSUIT todos los pacientes presentaban síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. EL tratamiento con estatinas se asoció con una mayor supervivencia tanto a los 3 días del alta hospitalaria (mortalidad: 0,5% y 1,0%; $p=0,001$) como a los 6 meses (mortalidad 1,7% y 3,5%; $p=0,0001$), no pudiéndose atribuir ello a un efecto estrictamente hipolipemiente. Es importante destacar que el beneficio del tratamiento hipolipemiente temprano se observó en todos los grupos analizados independientemente de la edad, sexo, antecedentes de dislipemia o diabetes, angina inestable e infarto con o sin elevación del segmento ST.⁽⁸⁻⁹⁾

El primer estudio randomizado a doble ciego que analiza prospectivamente el beneficio del tratamiento con estatinas en los pacientes con síndrome coronario agudo, se denomina Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study (MIRACL). El objetivo principal de dicho estudio fue determinar si el tratamiento con dosis elevadas de atorvastatina (80mg/día) iniciado entre las 24 y 96 hs después de un Síndrome Coronario Agudo (angina inestable o infarto sin onda Q) se asociaba a una reducción de la mortalidad o eventos isquémicos no fatales. Se incluyeron un total de 3086 pacientes de los cuales 1538 fueron tratados con atorvastatina y 1548 con placebo, fueron seguidos durante 16 semanas. El objetivo primario del estudio (mortalidad, infarto no fatal, paro cardíaco resucitado o isquemia miocárdica sintomática recurrente) se observó en 288 pacientes (14,8%) tratados con atorvastatina y en 269 (17,4%) tratados con placebo ($p=0,048$). El principal efecto beneficioso del tratamiento con estatinas fue la reducción de la isquemia recurrente que requería rehospitalización urgente (6,2% y 8,4%; $p=0,02$), pero no se tradujo en menos infarto ni en menos revascularizaciones. Igualmente los pacientes tratados con atorvastatina presentaron una menor incidencia de accidentes cerebrovasculares (12 y 24 eventos, $p=0,045$), representando una inesperada reducción del 50% de los ictus. Durante la realización del

estudio se perdió el seguimiento de 12 pacientes.⁽³⁾

CONCLUSION

En la actualidad existen múltiples estudios que demuestran la eficacia del tratamiento hipolipemiente con estatinas, tanto en la prevención primaria de pacientes con factores de riesgo como en la prevención secundaria, siempre hablando en términos de tratamientos a largo plazo. Surge entonces la necesidad de evaluar los efectos de una administración precoz de estos fármacos en el síndrome coronario agudo.

Siguiendo los avances, se sabe ahora que las estatinas no solo reducen las cifras del colesterol LDL, sino que también mejoran la función endotelial, inhiben la activación plaquetaria, reducen la adhesividad de los monocitos, reducen los niveles de PCR (relacionados con la inflamación) y limitan la formación plaquetaria de trombos, todos estos denominados efectos pleitrópicos que se observan más tempranamente que el efecto hipolipemiente.

Aunque otros estudios habían demostrado la utilidad de las estatinas en la fase aguda de la cardiopatía isquémica, el estudio MIRACL es el primero randomizado a doble ciego. Este no halló beneficios sobre un punto final duro como muerte o infarto, aunque las tendencias *no significativas* fueron en esta dirección. En este estudio quedó demostrado el efecto beneficioso de la atorvastatina en reducir la tasa de angina recurrente que requería hospitaliza-

ción, lo cual es favorable en términos económicos y de calidad de vida.

Puede decirse entonces que no existe suficiente evidencia aún para recomendar la administración precoz de una estatina en los pacientes con Síndrome Coronario Agudo.

BIBLIOGRAFIA

1. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K y col. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
2. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Diagnóstico clínico y tratamiento. 38ª Ed. México: Editorial Manual Moderno, 2004: 325-336.
3. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD y col. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study *JAMA* 2001; 285 (13):1711-1718.
4. Undas A, Celinska-Lowenhoff M, Domagala TB y col. Early antithrombotic and anti-inflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost.* 2005; 94 (1):193-199.
5. Li XP, Zhaos P, Li J, Li JD, Xie XM, Perg J. The effect of early fluvastatin therapy on inflammatory factors in acute coronary syndrome. 2005;44(3)184-187.
6. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D y col. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005; 6 352 (1):20-28.
7. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-436.
8. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT y col. effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357: 1063-1068.
9. Saab FA, Eagle KA, Kline Rogers E, Fang J, Otter R, Mukherjee D. Comparison of outcomes in acute coronary syndrome in patients receiving statins within 24 hs of onset versus at later times 2004 1;94(9) 1166-1668