

Terapia con estatinas en los síndromes coronarios agudos

Therapy with statins for acute coronary syndromes

Dr. Augusto Lavalle Cobo,¹ Dr. Alberto Cafferata²

¹Coordinador, Servicio de Cardiología, Sanatorio Finochietto, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

²Presidente, Sociedad Argentina de Lípidos, Córdoba. Prevención Cardiovascular, Sanatorio Finochietto, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Los síndromes coronarios agudos constituyen una de las formas de presentación clínica de la aterosclerosis a nivel de la vasculatura coronaria. El tratamiento con estatinas ha demostrado estabilizar estas placas y reducir eventos, tanto en prevención primaria como secundaria.

En las etapas iniciales de un síndrome coronario agudo existen algunas cuestiones que difieren con respecto al estudio y tratamiento crónico de estos pacientes. En primer lugar, se recomienda la determinación de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en las primeras horas de ingresado el paciente; luego de 48 horas, los niveles disminuyen, por lo que se debe utilizar la medición de apolipoproteína B.

En lo que respecta al tratamiento, la información sugiere el uso de estatinas de alta potencia en altas dosis y, de requerir una angioplastia como estrategia de reperfusión, deberían ser administradas antes. En los últimos años han surgido estudios que demuestran beneficio en algunos grupos de pacientes con la terapia combinada con estatinas y otros fármacos (ezetimibe, alirocumab). En esta revisión se presenta el impacto clínico del tratamiento con estatinas en el marco de un síndrome coronario agudo.

PALABRAS CLAVE: estatinas, síndrome coronario agudo, infarto, ezetimibe, alirocumab

Abstract

Acute coronary syndromes are one of the clinical presentations of atherosclerosis in coronary arteries. Treatment with statins is effective in stabilizing the plaques and reducing the risk of cardiovascular events, in primary and secondary prevention.

Treatment of early stages of acute coronary syndromes differ, in some aspects, from chronic evaluation and treatment of these patients. In the first place, the determination of low-density lipoprotein cholesterol is recommended during the first hours after admission; after 48 hours, levels fall, the measurement of apolipoprotein B is recommended.

In terms of treatment, evidence suggests the use of high doses of potent statins and, if the patient needs angioplasty as a reperfusion procedure, these drugs should be given first. Some studies have recently shown benefits from combination therapy with statins and other drugs (ezetimibe, alirocumab) in some groups of patients. The aim of this review is to assess the clinical effects of treatment with statins in patients with acute coronary syndromes.

KEYWORDS: statins, acute coronary syndromes, myocardial infarction, ezetimibe, alirocumab

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis coronaria es un proceso que se caracteriza por la infiltración del endotelio vascular por lípidos, células inflamatorias y otras sustancias

que circulan en sangre, con la consecuente formación de placas que reducen la luz del vaso. Habitualmente es un proceso lento, con años de evolución. Los síndromes coronarios agudos (SCA) se caracterizan por el accidente de estas placas, que desencadena respuestas que involucran la reactividad plaquetaria, el tono vasomotor (vasoespasmos) y fenómenos protrombóticos. Tanto en prevención primaria como secundaria, el tratamiento hipolipemiante con estatinas ha demostrado disminuir la progresión de las mencionadas placas y la incidencia de eventos clínicos.

Recibido en julio de 2018 – Aceptado en agosto de 2018
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Dr. Augusto Lavalle Cobo. E-mail: alavalle@sanatoriofinochietto.com

El objetivo de la presente revisión es evaluar el papel de las estatinas cuando son utilizadas en las primeras etapas de un SCA.¹

COLESTEROL PLASMÁTICO EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Se han comunicado resultados disímiles con respecto a los niveles de colesterol basal medio que presentan los pacientes con SCA durante la internación (comienzo de síntomas, tratamiento previo, entre otros). Las recomendaciones sobre su determinación en las distintas guías surgen de estudios clínicos diseñados para evaluar la respuesta al tratamiento y no las variaciones del colesterol. En lo que respecta a este último punto, en este campo tenemos el estudio de Siniawski y colaboradores, que analizó los cambios en los niveles plasmáticos de colesterol total (CT), colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos (TG), apolipoproteína A1 (apoA) y apoB que se produjeron durante las primeras 48 horas de internación en unidad coronaria en esta población de pacientes. Se observó una reducción significativa de CT, LDLc y colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (colesterol no HDL), con poca variación en los niveles de apoB durante los primeros días de internación, lo que sugiere estabilidad en el número de partículas aterogénicas, pero con reducción en su tamaño, posiblemente debido a cambios en el metabolismo y la regulación hepática del colesterol inducidos como respuesta de fase aguda.²

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS

El efecto principal de las estatinas consiste en la disminución de la síntesis de colesterol hepático a partir de la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzima A reductasa.³ Por otra parte, las estatinas también presentan efectos pleiotrópicos (del griego, “muchos cambios”) que son todos los cambios no relacionados con la reducción del colesterol que producen estas drogas. Entre estos se destacan efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, estabilizadores de placa, antitrombóticos y antiagregantes; además, mejoran la función endotelial.^{4,5} En las primeras horas de un

SCA el beneficio se explica por estos efectos más que por el impacto en los niveles de colesterol.

Estatinas y eventos clínicos

Para evaluar el impacto de los efectos de las estatinas mencionados en el apartado anterior se realizaron distintos ensayos clínicos en este escenario, los cuales podemos dividir entre aquellos que estudiaron variaciones sin evaluar si presentaban o no reducción de eventos, y aquellos que tenían como objetivo el impacto clínico definido como los eventos vasculares, la mortalidad, o ambos. Entre los primeros se observó reducción de los niveles de proteína C-reactiva (marcador de inflamación)⁶ y aumento de la dilatación mediada por flujo⁷ en el grupo que recibió estatinas.

Entre los segundos comenzaron a estudiarse, en primer lugar, el uso de estatinas de moderada potencia, en comparación con placebo; entre estos podemos mencionar el estudio FLORIDA, que comparó en una población pequeña (540 pacientes) el uso de 80 mg de fluvastatina (mediana de inicio: 8 días del evento índice) con placebo. La reducción del LDLc fue del 21% y no hubo diferencias significativas en términos de mortalidad, infarto agudo de miocardio (IAM) o isquemia determinada por electrocardiograma (ECG).⁸ Tampoco hubo beneficio clínico en un estudio con mayor número de pacientes que evaluó pravastatina 20 a 40 mg.⁹ También fueron evaluadas altas dosis de estatinas de mayor potencia, como en el estudio MIRACLE, con 80 mg de atorvastatina; esta investigación mostró una reducción en el evento combinado primario (MACE, por su sigla en inglés = mortalidad, IAM e internación por isquemia sintomática comprobable), riesgo relativo (RR): 0.84 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.7 a 1; p = 0.048), a expensas de una disminución de las internaciones por isquemia sintomática, sin beneficio en mortalidad e IAM.¹⁰

El último grupo de comparación fue el de estatinas en altas dosis contra dosis moderadas. El estudio *A to Z* tuvo estas características, con un diseño no aplicable en la actualidad. En dicha investigación se aleatorizaron 4497 pacientes a recibir simvastatina 40 mg durante un mes, seguidos por 80 mg de la misma estatina, contra 4 meses de placebo

seguidos por 20 mg de simvastatina. El estudio no alcanzó a demostrar beneficio en el objetivo primario (MACE); lo más importante fue que de este trabajo surge la primera advertencia sobre el aumento del riesgo de miopatías con la dosis de 80 mg de simvastatina.¹¹ Posteriormente, se publicó el estudio PROVE-IT, que comparó 80 mg de atorvastatina contra 40 mg de pravastatina, en poco más de 4000 pacientes. El grupo que recibió atorvastatina tuvo una reducción del riesgo de mortalidad, IAM o revascularización de urgencia de un 25% ($p < 0.001$) a los 2 años de seguimiento, beneficio que comenzó a manifestarse a los 30 días de seguimiento.¹²

De lo mencionado anteriormente se desprende que los pacientes con SCA deben recibir dosis altas de estatinas de alta potencia.

Surge el interrogante de si existe alguna diferencia entre las dos estatinas que se engloban en este grupo: atorvastatina y rosuvastatina. No hay a la fecha estudios que comparen eventos clínicos entre ambas.

El estudio LUNAR comparó el impacto en la reducción del LDLc en esta población de pacientes.¹³ Este fue un estudio abierto, con un seguimiento a 12 semanas, y comparó tres ramas de tratamiento, dos con rosuvastatina, 20 y 40 mg, respectivamente, y la última con atorvastatina 80 mg. El resultado observado fue mayor reducción de los valores de LDLc y aumento de los de HDLc con rosuvastatina 40 mg, mientras que las otras dos ramas tuvieron resultados similares entre sí.

Efecto relacionado con el tiempo de administración

Otro punto a considerar es el momento de administración de la estatina. Es sabido que cuanto más temprana es la indicación de un fármaco mayor es la adhesión a largo plazo al tratamiento. En los estudios comentados anteriormente la media de inicio variaba entre 48 horas y 10 días.

Actualmente, el promedio de internación de un paciente con SCA varía entre 3 y 5 días, dependiendo del tipo de SCA y el tipo de reperfusión, en caso de utilizarse. Es por ello que una forma de evaluar el impacto del inicio temprano de la terapia con

estatinas es a partir del análisis de poblaciones en las que se realizó angioplastia coronaria (ATC). Un metanálisis de Navarese y colaboradores, que incluyó 20 estudios con 8750 pacientes, mostró una reducción de MACE del 65% (odds ratio [OR]: 0.35; IC 95%: 0.2 a 0.59; $p = 0.0001$), en una población con un tiempo promedio de administración de estatinas de 0.53 días en el grupo que las recibió antes de la ATC, y de 3.18 días luego de la ATC.¹⁴

Recientemente se publicó el estudio SECURE-PCI que comparó 4000 pacientes divididos en dos grupos, uno que recibió una carga de 80 mg de atorvastatina antes de una intervención percutánea coronaria, seguida de otra dosis de 80 mg a las 24 horas, contra un grupo placebo. No hubo diferencia significativa a los 30 días entre ambos grupos. Al igual que en el metanálisis de Navarese, sí hubo un beneficio en términos de reducción de MACE en el subgrupo que recibió angioplastia como estrategia de revascularización (HR: 0.72; IC 95%: 0.54 a 0.96; $p = 0.02$).¹⁵

Combinación de estatinas con otros hipolipemiantes

En los apartados previos se revisó el impacto de las estatinas como monoterapia en el tratamiento de pacientes con SCA. Sin embargo, el riesgo que estos enfermos tienen de presentar un nuevo evento sigue siendo importante. Esta situación ha llevado al estudio de otras drogas en tratamiento combinado con estatinas.

Ezetimibe

Este fármaco actúa inhibiendo la absorción intestinal de colesterol a partir de la inhibición de una proteína transportadora de colesterol ubicada en las vellosidades intestinales (NPC1L1). Su efecto en los pacientes con SCA fue evaluado en el estudio IMPROVE-IT.

La investigación incluyó 18 144 pacientes internados por SCA en los 10 días previos. Fueron aleatorizados a recibir simvastatina 40 mg vs. simvastatina 40 mg más ezetimibe 10 mg. Es importante destacar que para poder ser incluidos los participantes debían presentar cifras de LDLc menores de 125 mg/dl o de 100 mg/dl si estaban recibiendo medicación hipolipemiante. El criterio principal de

valoración fue el parámetro que combinó muerte cardiovascular, evento coronario mayor o accidente cerebrovascular (ACV) no fatal. Los valores de LDLc alcanzados fueron de 53.7 mg/dl en el grupo que recibió ezetimibe frente a 69.5 mg/dl en el que fue tratado con estatinas como monoterapia ($p < 0.001$).

En lo que respecta al criterio primario, el grupo asignado a terapia combinada presentó menos eventos, en comparación con los pacientes tratados con simvastatina sola (HR: 0.936; IC 95%: 0.89 a 0.99). Un dato importante es que el subgrupo con más beneficio clínico fue el de personas con diabetes. No hubo diferencias significativas en los eventos adversos.¹⁶

Alirocumab

Este fármaco forma parte del grupo farmacológico de los inhibidores de la proteína PCSK9 (anticuerpos monoclonales) que interviene en la regulación de los receptores de LDLc (aumenta su reciclaje). En el contexto de un SCA fue evaluado en el estudio ODYSSEY OUTCOMES, que aún no se encuentra publicado, pero cuyos resultados ya han sido presentados. Este trabajo incorporó a 18 924 pacientes con antecedentes de SCA entre 1 y 12 meses antes de la inclusión, con valores de LDLc > 70 mg/dl pese al tratamiento intensivo con estatinas. Los participantes fueron aleatorizados a recibir alirocumab vs. placebo, en pacientes con estatinas de alta potencia en dosis altas. Tras un seguimiento medio de 2.8 años se comprobó una reducción del 15% del objetivo primario consistente en muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal o internación por angina inestable (HR: 0.85; IC 95%: 0.78 a 0.93; $p = 0.0003$). El efecto fue más pronunciado en pacientes con valores basales de LDLc > 100 mg/dl. Por otra parte, el perfil de seguridad fue coincidente con el de ensayos previos, sin evidencias de eventos significativos.

CONCLUSIÓN

Existen amplias recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas en pacientes en prevención secundaria. Sin embargo, con alguna excepción, las guías de tratamiento de SCA no suelen realizar indicaciones para el uso de estos fármacos en etapas agudas.

Deben utilizarse estatinas de alta potencia en altas dosis en forma temprana.

Estudios como el IMPROVE-IT y el ODYSSEY OUTCOMES demuestran que el tratamiento combinado de estatinas con ezetimibe y alirocumab, respectivamente, puede ser beneficioso en ciertos grupos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581-90.
2. Siniawski D, Masson W, Navarro Estrada JL, Giacomina M, Jaimovich G, Parcerisa F, et al. Changes in the lipid profile of patients with acute coronary syndrome within the first days of hospitalization. *Rev Argent Cardiol* 2010; 78:238-44.
3. Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3 dimensional view. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4:3-8.
4. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109:III39-43.
5. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45:89-118.
6. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration on C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators. *Circulation* 1999; 100(3):230-5.
7. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99(25):3227-33.
8. Liem AH, Van Boven AJ, Veeger NJ, Withagen AJ, Robles de Medina RM, Tijssen JG, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute

myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002; 23:1931-7.

9. 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.

10. 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 trial. *JAMA* 2001; 285:1711-8.

11. de Lemon 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; 292:1307-16.

12. 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.

13. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, Miller E, Raichlen J. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR Study). *Am J Cardiol* 2012; 109(9):1239-46.

14. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, 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):1753-64.

15. Berwanger O, Vieira Santucci E, Melo de Barros e Silva PG, de Andrade Jesuino I, Petri Damiani L, Mazza Barbosa L, et al. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome. *JAMA* 2018; 319(13):1331-40.

16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-97.