

Rosuvastatina y salud cardiovascular

Beneficio clínico de las estatinas: ¿hemos cubierto todo el espectro?

Lina Badimon^{a-c,*} y Gemma Vilahur^{a,b}

^aCardiovascular Research Center, CSIC-ICCC, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Barcelona, España

^bCIBERobn CB06/03 Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III

^cCardiovascular Research Chair, UAB, Barcelona, España

Palabras clave:

Estatinas
Lipoproteínas
Isoprenoides
Aterosclerosis
Isquemia
Cardiovascular

Keywords:

Statins
Lipoproteins
Isoprenoids
Atherosclerosis
Ischemia
Cardiovascular

RESUMEN

Las estatinas, fármacos hipolipemiantes de elección, tienen demostrados efectos beneficiosos en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad arterial coronaria, con lo que se reduce la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, numerosas evidencias científicas, tanto preclínicas como clínicas, permiten sostener que las estatinas presentan una variedad de efectos antiaterogénicos y cardioprotectores más allá de su efecto en el metabolismo lipídico. Estos efectos, mediados en gran medida por su capacidad para bloquear la síntesis de importantes intermediarios isoprenoides, han abierto nuevas perspectivas al uso terapéutico de estos fármacos.

En este artículo se revisan en profundidad las propiedades protectoras de las estatinas, dependientes e independientes de la reducción del colesterol, y se analiza la utilidad de las estatinas en distintos escenarios clínicos de enfermedad arterial, como el síndrome coronario agudo, los procesos de revascularización, la insuficiencia cardíaca, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad arterial periférica.

The Clinical Benefits of Statins: Have We Covered the Full Spectrum?

ABSTRACT

Statins, the cholesterol-lowering drugs of choice, have been shown to have beneficial effects in both the primary and secondary prevention of coronary artery disease, thereby reducing cardiovascular morbidity and mortality. However, evidence from both preclinical and clinical research supports the view that statins have a variety of antiatherogenic and cardioprotective effects that go beyond their influence on lipid metabolism. These effects, which are largely mediated by the drugs' ability to block the synthesis of important isoprenoid intermediates, have provided new insights into their therapeutic use. This article presents a comprehensive review of the protective properties of statins, whether or not dependent on reducing the cholesterol level, and discusses the use of statins in different clinical presentations of arterial disease, including acute coronary syndrome, revascularization, heart failure, stroke and peripheral arterial disease.

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular. Por ello, el empleo de estatinas (inhibidores de la síntesis de colesterol *de novo*) se ha convertido en la piedra angular para la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. De hecho, numerosos estudios ponen de relieve que, cuanto más baja es la concentración de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) alcanzada tras la terapia con estatinas, mayor es la reducción de riesgo cardiovascular¹. Sin embargo, las estatinas no sólo reducen los valores plasmáticos de cLDL, sino que también se ha demostrado

que incrementan los de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y disminuyen las concentraciones de triglicéridos, con lo que se convierten también en fármacos esenciales para el tratamiento de pacientes con síndrome metabólico, obesidad o diabetes mellitus (DM)². Por otro lado, una gran cantidad de evidencia experimental y clínica pone de manifiesto la presencia de efectos beneficiosos derivados del uso de estatinas más allá de la reducción de colesterol sérico y mediados en gran medida por su capacidad de bloquear la síntesis de importantes intermediarios isoprenoides.

En este artículo se revisan en profundidad las propiedades protectoras de las estatinas, dependientes e independientes de la reducción

* Autor para correspondencia: Cardiovascular Research Center (CSIC-ICCC), Sant Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, España.
Correo electrónico: lbadimon@csic-iccc.org (L. Badimon).

del colesterol, y se analiza el impacto clínico de las estatinas en la enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y arterial periférica.

ISOPRENOIDES: EFECTOS DE LAS ESTATINAS INDEPENDIENTES DEL COLESTEROL

La fuerte asociación entre concentración de colesterol y enfermedad cardiaca coronaria ha permitido asumir que los efectos beneficiosos derivados del tratamiento con estatinas se deben, en su gran mayoría, a la reducción de colesterol³ (fig. 1). Además, con las estatinas también se ha demostrado que reducen la progresión de la placa aterosclerótica, causa subyacente a la presentación clínica de la enfermedad arterial coronaria.

En el estudio ASTEROID⁴, en el que se probó una dosis intensiva de rosuvastatina (40 mg/día) en pacientes con enfermedad coronaria no estenótica evaluada por ultrasonido intravascular, se obtuvo un 6,8% de reducción del volumen de la placa ateromatosa, con buen nivel de seguridad y pocos efectos adversos. De igual modo, el estudio REVERSAL⁵, que se realizó en pacientes con enfermedad coronaria sintomática (estenosis coronaria > 20%), mostró que un tratamiento intensivo con atorvastatina (80 mg/día) detenía la progresión de la placa aterosclerótica y hasta reducía el volumen de ateroma en un 0,4%.

Sin embargo, múltiples estudios experimentales^{6,7} han demostrado que las estatinas también tienen propiedades beneficiosas para la estabilidad de la placa aterosclerótica y tal vez produzcan una posible regresión, al disminuir la respuesta inflamatoria y la activación plaquetaria, promover la fibrinólisis, mejorar la función endotelial y

modular la proliferación de células musculares lisas (CML) (fig. 2)^{8,9}. De hecho, múltiples estudios clínicos señalan que los beneficios cardiovasculares observados tras el tratamiento con estatinas no derivan exclusivamente de su capacidad de reducir las concentraciones de lípidos en plasma, sino también de efectos independientes de la reducción de la síntesis hepática de colesterol, los llamados «efectos pleiotrópicos». Posiblemente muchos de dichos efectos adicionales a la reducción de colesterol plasmático no son propiamente pleiotrópicos (no se deben, como la palabra indica, a múltiples efectos fenotípicos; así, un gen pleótopo sería aquel que afecta a varios rasgos diferentes a la vez), sino que en unos casos son el resultado de la reducción de colesterol en las membranas celulares de órganos diana periféricos y en otros, resultado de la inhibición de la cadena metabólica de la HMG-CoA reductasa interferida por acción de las estatinas, como veremos a continuación.

Estudios realizados con fármacos hipolipemiantes anteriores a las estatinas demuestran una mejora significativa en la mortalidad total o debida a enfermedad de la arteria coronaria pasados 7-10 años, a pesar de reducir considerablemente el cLDL sérico en cuestión de meses^{10,11}. Por el contrario, estudios realizados con estatinas demuestran la aparición de beneficios con mucha anterioridad, incluso dentro del primer año de tratamiento^{12,13}. Es más, algunos análisis de subgrupos en los ensayos con estatinas revelan que, a pesar de concentraciones séricas de colesterol comparables entre pacientes tratados con estatinas y el grupo placebo, los tratados con estatinas tienen un riesgo de enfermedad coronaria significativamente menor que los sujetos de edades similares en el grupo placebo^{14,15}.

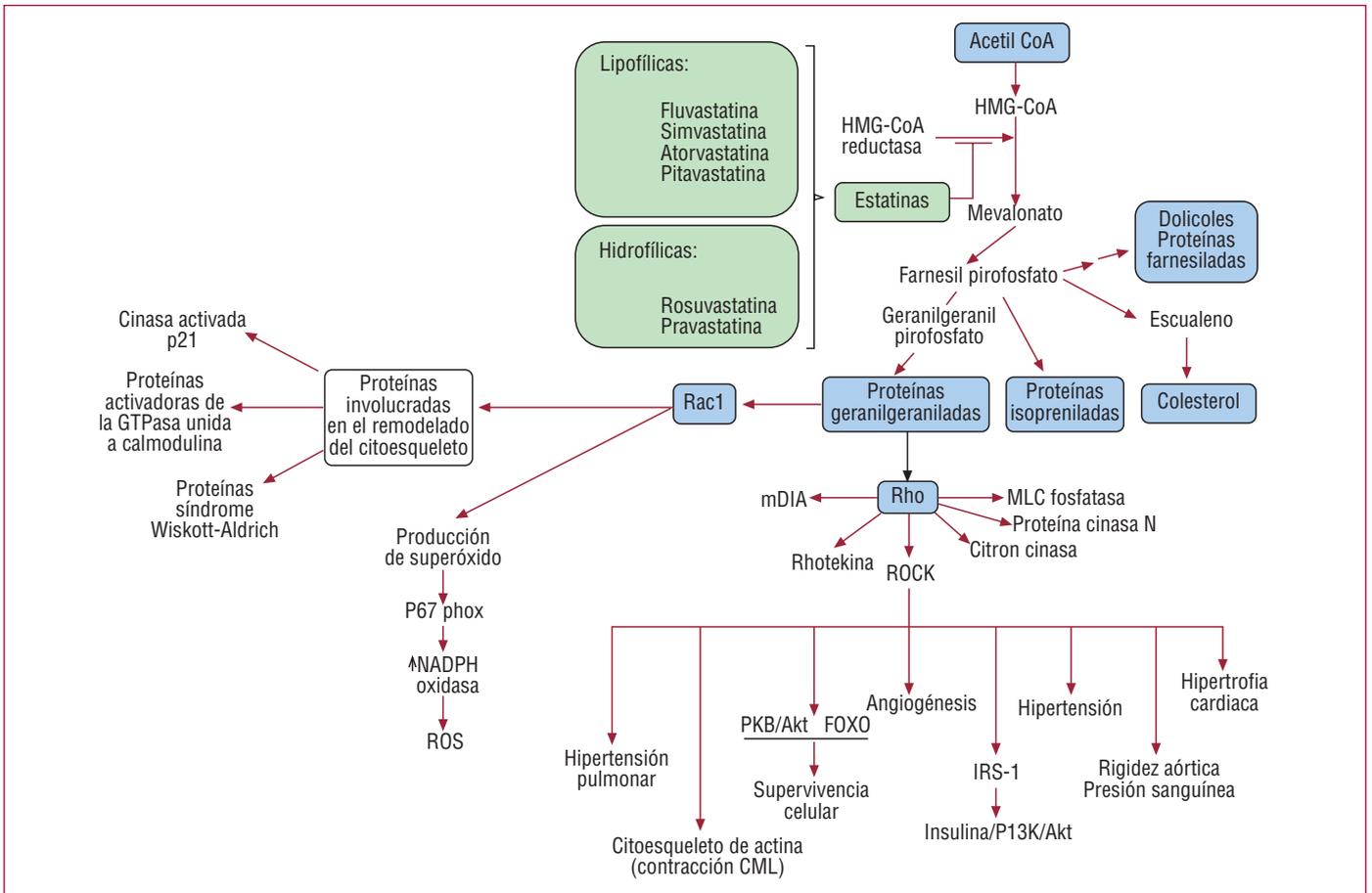


Figura 1. Efecto de las estatinas en la vía de la síntesis de colesterol e isoprenooides. Las estatinas, mediante la inhibición de la hidroximetil-glutaril coenzima-A reductasa, impiden la síntesis del colesterol e importantes isoprenooides intermediarios clave para la prenilación de importantes proteínas de señalización intracelular. Concretamente, la prenilación (geranil-geranilación) de la guanosina trifosfatasa pequeña Rho y su blanco, la Rho-cinasa, desempeña un papel importante en la regulación de diversos procesos vasculares y cardíacos, mientras que la geranil-geranilación de Rac-1 está involucrada en la creación de especies reactivas de oxígeno y remodelado del citoesqueleto. HMG-CoA: hidroximetil-glutaril coenzima-A; ISR-1: sustrato receptor de la insulina; MLC-fosfatasa: fosfatasa de miosina de cadena ligera; ROS: especies reactivas de oxígeno.

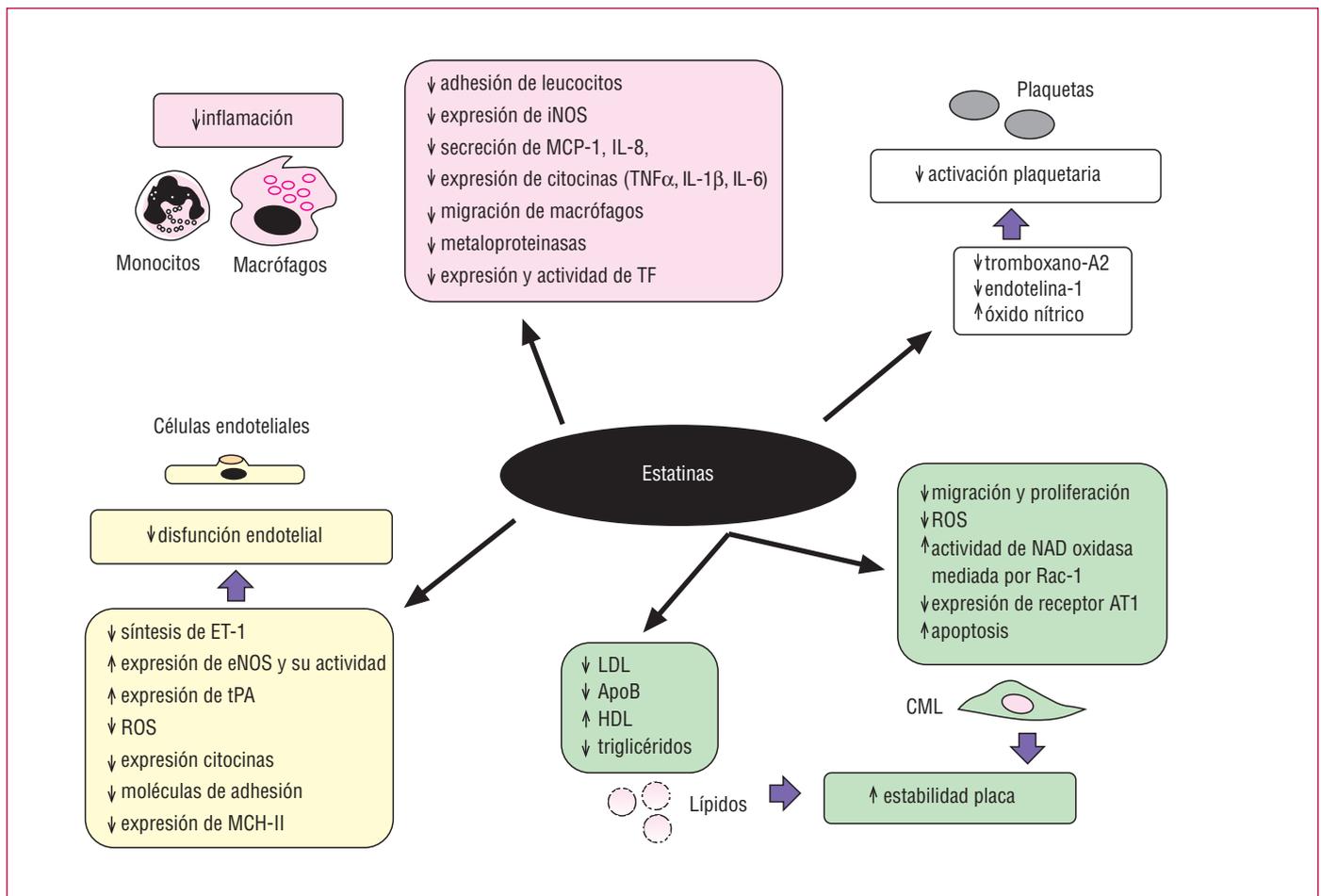


Figura 2. Propiedades ateroprotectoras y aterotrombóticas asociadas al tratamiento con estatinas. Las estatinas, mediante mecanismos dependientes e independientes del colesterol, mejoran la función endotelial, disminuyen la inflamación, reducen la activación plaquetaria, promueven la fibrinólisis e inducen la estabilización de la placa ateroesclerótica.

La tabla 1 resume los ensayos clínicos que han corroborado la capacidad de las estatinas de ejercer efectos cardioprotectores y vasculoprotectores más allá de la reducción del colesterol. Ciertamente, queda aún por demostrar que los efectos beneficiosos no lipídicos derivados del tratamiento con estatinas se traducen en resultados clínicamente significativos. Sin embargo, como se ilustra en la figura 1, las estatinas, mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa, también impiden la síntesis de importantes isoprenoides intermedios como el farnesil pirofosfato (FPP) y el geranilgeranil pirofosfato (GGPP)⁸.

Los isoprenoides son importantes moléculas de anclaje lipídico que favorecen modificaciones postraslacionales de una variedad de proteínas reguladoras clave en procesos de señalización intracelular. De hecho, la prenilación de estas proteínas es necesaria para su anclaje a la membrana celular y para que puedan así ejercer su mecanismo de acción. Entre estas proteínas encontramos la proteína G, la lamina nuclear y las proteínas pequeñas de unión a GTP Ras y parecidas a Ras, como Rho, Rab, Ral, Rap, CDC42²⁷. Los mayores sustratos de la prenilación son Rho y Ras; estas son proteínas pequeñas de unión a GTP que cambian de la forma inactiva (unión-GDP) al estado activo (unión-GTP) (fig. 1). En las células endoteliales, la traslocación de Ras del citoplasma a la membrana plasmática depende de la farnesilación, mientras que la traslocación de Rho depende de la geranilación (fig. 1). Por todo ello, es muy factible que, además de reducir el colesterol, las estatinas tengan una serie de propiedades antiateroscleróticas y antitrombóticas a través de estos efectos en las proteínas de membrana celular.

PROPIEDADES ATEROPROTECTORAS Y TROMBOPROTECTORAS DE LAS ESTATINAS

Mejora en la función endotelial

La hiperlipemia, así como otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, síndrome metabólico, DM, hipertensión), causa una disfunción endotelial caracterizada por una disminución en la disponibilidad de óxido nítrico (NO). El NO se forma a partir de la conversión del aminoácido L-arginina en L-citrulina en una reacción catalizada por la isoforma NO-sintasa endotelial (eNOS), una enzima que se expresa de manera constitutiva en el endotelio, cuya actividad está regulada por el calcio y la calmodulina y que se encuentra principalmente en las caveolas (fig. 3). En las caveolas, la eNOS se encuentra unida a la caveolina que inhibe su actividad. Sin embargo, la elevación de calcio intracitoplásmico facilita la unión de la calmodulina a la eNOS, desplazando a la caveolina y permitiendo así su activación y la consiguiente síntesis de NO. Una vez sintetizado, el NO se difunde desde las células endoteliales hacia las CML, donde activa la enzima guanilato ciclasa que cataliza la transformación de GTP a GMPc²⁸. El aumento de GMPc induce la fosforilación de la cinasa de la cadena ligera de la miosina, lo que conlleva la estabilización de la forma inactiva de la miosina y, por ende, la vasodilatación. El NO, además de ser un potente vasodilatador, desempeña otras funciones ateroprotectoras, pues es un potente antiagregante plaquetario, un inhibidor de la proliferación de las CML, un inhibidor de la adhesión de células inflamatorias y un modulador del estrés oxidativo.

Tabla 1

Estudios que sustentan beneficios clínicos derivados del tratamiento con estatinas en el sistema cardiovascular independientes de la reducción del colesterol

Estudio clínico	Estatinas	Población	Observaciones
POSCH ¹¹	Operación parcial de <i>bypass</i> de íleon	Pacientes que ya han sufrido un infarto agudo miocárdico	Beneficios observados a los 5 años en el grupo de las estatinas frente a 7 años en el grupo de agentes reductores lipídicos no estatinicos
WOSCOPS ¹⁵ , CARE ¹⁶	Pravastatina	Enfermedad coronaria estable	A pesar de cifras de colesterol comparables, las estatinas redujeron en un 47% el riesgo de sufrir eventos recurrentes frente a placebo
PROVE IT ¹⁷	Atorvastatina 80 frente a pravastatina 40	Síndrome coronario agudo	Los pacientes tratados con estatinas que alcanzaron valores de PCR < 2 mg/l muestran una mejora en «supervivencia libre de eventos»
REVERSAL ⁵	Atorvastatina frente a pravastatina	Enfermedad coronaria estable	El tratamiento intensivo con atorvastatina reduce las cifras de PCR en un 36,4% en comparación con el 5,2% del grupo de pravastatina y enlentece la progresión de la placa de ateroma
JUPITER ¹⁸	Rosuvastatina	Prevención primaria	Las estatinas reducen los valores de PCR en prevención primaria y reducen la morbimortalidad cardiovascular
Landmesser et al ¹⁹	Simvastatina	Insuficiencia cardiaca	En pacientes con insuficiencia cardiaca, la simvastatina (pero no la ezetimiba) mejoró la función endotelial y redujo el estrés oxidativo
Fichtlscherer et al ²⁰	Atorvastatina	Enfermedad coronaria estable	Atorvastatina 40 mg mejora la función endotelial en mayor medida que 10 mg ezetimiba/20 mg simvastatina a pesar de reducciones similares de LDL
ENHANCE ²¹	Simvastatina	Hipercolesterolemia familiar	10 mg de ezetimiba/80 mg de simvastatina no alcanzan una mayor reducción del grosor de la íntima-media carotídea de los pacientes con hipercolesterolemia familiar a pesar de reducciones crecientes de LDL y PCR en comparación con el grupo de monoterapia con simvastatina 80 mg
IMPROVE-IT (actualmente en curso) ²²	Simvastatina	Síndrome coronario agudo	10 mg de ezetimiba/80 mg de simvastatina frente a simvastatina en pacientes con SCA
CORONA ²³	Rosuvastatina	Insuficiencia cardiaca	10 mg de rosuvastatina en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica avanzada reducen la hospitalización
GISSI-HF ²⁴	Rosuvastatina	Insuficiencia cardiaca	El tratamiento con rosuvastatina no reduce la morbimortalidad por insuficiencia cardiaca
Fauchier et al ²⁵	Estatina no determinada	Ritmo sinusal	Las estatinas reducen la incidencia de fibrilación auricular en pacientes con historia de fibrilación auricular o cirugía cardiaca tras SCA
ASCOT-LLA ¹⁴	Atorvastatina	Hipertensión y tres o más factores de riesgo	Una disminución del 27% de infarto cerebral fatal y no fatal en el grupo de atorvastatina frente a placebo
CARDS ²⁶	Atorvastatina	Pacientes diabéticos	Reducción del 48% del riesgo de sufrir infarto cerebral en pacientes con diabetes y al menos un factor de riesgo cardiovascular

Las estatinas se han demostrado capaces de restaurar la función endotelial mediante mecanismos dependientes o independientes del colesterol (fig. 3). Por un lado, diversos estudios previos han demostrado que la presencia de elevadas cantidades de colesterol no esterificado en la membrana puede alterar los aminoácidos de las membranas plasmáticas que facilitan el paso/transporte de L-arginina a través de las células endoteliales. Por ello, las estatinas, al disminuir las concentraciones de colesterol, pueden restaurar el transporte normal de L-arginina (fig. 3). Más allá de la reducción del colesterol sérico, las estatinas aumentan la activación de la eNOS a través de diversos mecanismos, como una reducción de la caveolina-1, una mayor abundancia e incremento de Hsp90, que actúa como una chaperona molecular para facilitar la activación a largo plazo de la eNOS²⁹, la estabilización del ARNm de eNOS^{30,31} y la disminución en la producción de radicales libres que interactúan con el NO³² (fig. 3).

Las estatinas también se han demostrado capaces de activar la serina/treonina cinasa Akt (proteincinasa B) en la célula endotelial, con lo que aumenta la fosforilación de la eNOS (activación)³³. Por otro lado, las estatinas también interfieren con la actividad de la eNOS vía inhibición de isoprenoides. De hecho, las estatinas isoprenilán, vía GGPP, la Rho-GTPasa e impiden su traslocación a la membrana celular, con lo que regulan a la baja la actividad de la eNOS³⁴ (fig. 3). A estos efectos cabe añadir que el ácido mevalónico puede actuar, además, de forma directa inhibiendo la síntesis de NO, en un proceso dependiente de la inhibición de la genilgeranil transferasa (fig. 3).

Reducción de la respuesta inflamatoria

Estudios básicos³⁵ y en modelos animales³⁶ realizados en nuestro grupo y otros han demostrado la capacidad antiinflamatoria de las estatinas inhibiendo la síntesis de citocinas proinflamatorias, impidiendo la adhesión de leucocitos en la superficie endotelial y la formación de células espumosas (macrófagos cargados de lípidos) y disminuyendo las concentraciones circulantes de proteína C reactiva de alta sensibilidad (asPCR)³⁷.

La asPCR es un biomarcador de inflamación reconocido como un factor determinante de riesgo cardiovascular independiente del colesterol. En línea con esto, en el análisis *post-hoc* de ensayos clínicos con estatinas en prevención primaria, el estudio AFCAPS/TexCAPS³⁸ (lovastatina frente a placebo) observó que muchos sujetos con cLDL normal o bajo no mostraban beneficios significativos cuando recibían tratamiento con la estatina si a su vez los valores de asPCR también eran bajos. Por el contrario, en quienes el marcador de inflamación se encontraba elevado, había mayor disminución del riesgo si se trataba con lovastatina, a pesar de haber tenido cifras basales de cLDL normales o bajas.

Estos y otros antecedentes similares dieron lugar al estudio JUPITER²¹, que incorporó a cerca de 18.000 sujetos sin historia previa de enfermedad cardiovascular con cLDL normal o bajo (< 130 mg/dl) y con asPCR aumentada (> 2 mg/l) que fueron designados al azar a recibir rosuvastatina 20 mg/día o placebo. En la rama tratada con rosuvastatina, los valores de cLDL se redujeron un 50%, los triglicéridos bajaron un 17% y hubo un leve aumento del cHDL (4%) respecto del

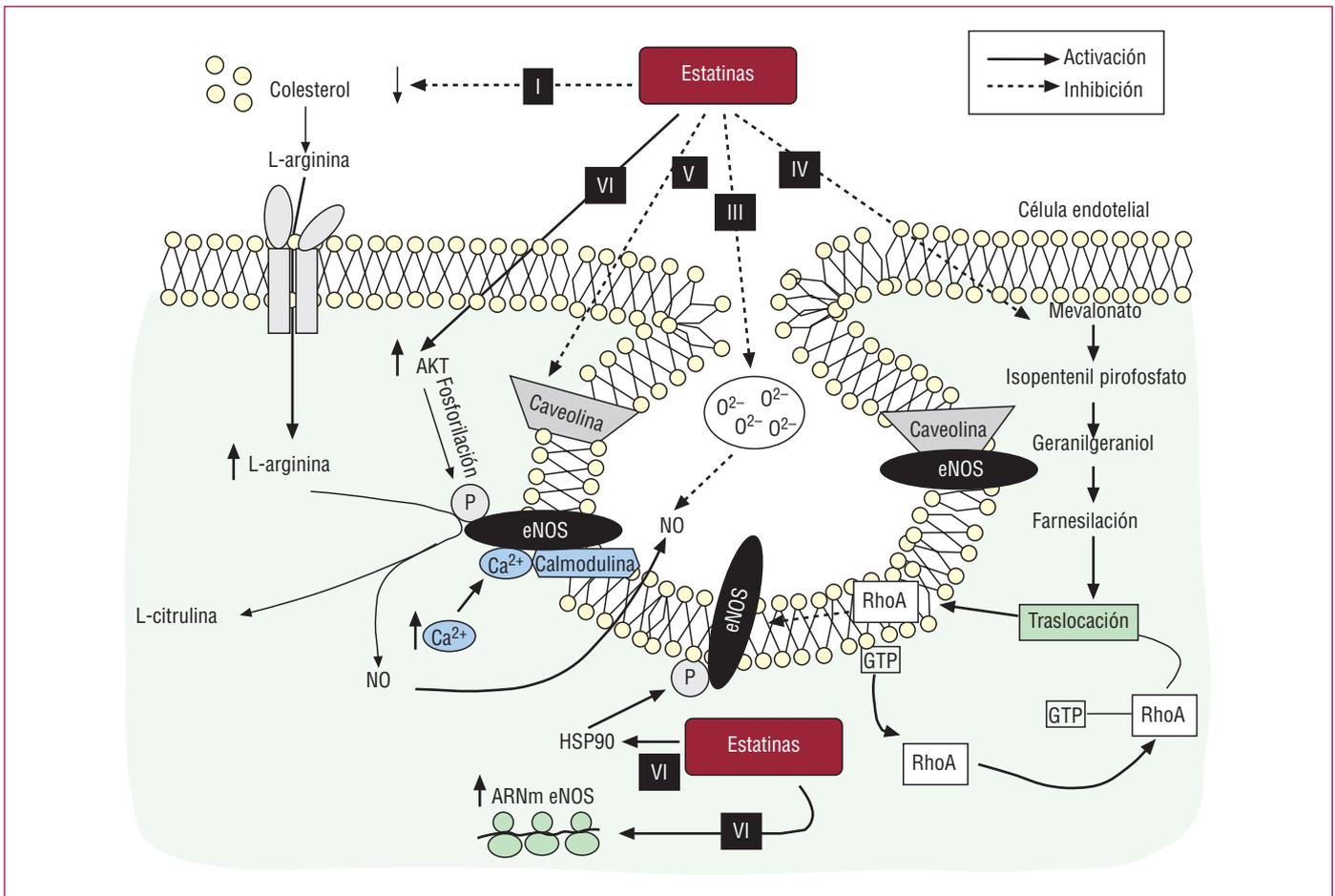


Figura 3. Mecanismos de regulación de la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) por parte de las estatinas. I: mecanismos dependientes del colesterol; las estatinas, al disminuir las concentraciones de colesterol, restauran el transporte de L-arginina a través de la membrana citoplásmica. II-V: mecanismos independientes del colesterol; mayor estabilización del ARNm de eNOS (II), disminución en la producción de radicales libres (III), inhibición de isoprenoides y la consiguiente traslocación de Rho-GTPasa, un inhibidor de eNOS (IV), reducción de la caveolina-1 (V), activación de la serina/treoninquinasa Akt, con lo que aumenta la fosforilación (activación) de eNOS (VI), e incremento de Hsp90, que actúa como una chaperona molecular para facilitar la activación a largo plazo de la eNOS (VII). Akt: proteínquinasa B; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; GPD: guanosindifosfato; GTP: guanosintrifosfato; HSP90: proteína de choque térmico de 90 kDa.

basal a los 12 meses. Asimismo, los valores de asPCR descendieron un 37% en el mismo periodo. El estudio se terminó anticipadamente, a los 1,9 años de seguimiento, debido a los inequívocos beneficios del tratamiento con rosuvastatina. El objetivo final primario (infarto de miocardio [IM] no fatal, ictus no fatal, hospitalización por angina inestable, revascularización y muerte de causa cardiovascular) disminuyó casi la mitad. También hubo una reducción similar en la combinación de los eventos graves IM, infarto cerebral o muerte cardiovascular. El estudio JUPITER provee así datos cruciales sobre la utilidad de las estatinas en prevención primaria en quienes presentan valores aumentados de un biomarcador de inflamación como es la PCR, pero que a juzgar por su concentración de cLDL, no tienen indicación de tratamiento con estatinas.

Cabe destacar que la administración de ezetimiba en combinación con simvastatina también ha mostrado reducción de las concentraciones de PCR, lo que respalda la idea de que las reducciones de la PCR se producen principalmente a través de la disminución de lípidos³⁹. De hecho, es difícil disociar los efectos antiinflamatorios derivados de las estatinas de la reducción en los valores de cLDL, un potente y conocido inductor de la inflamación vascular. Sin embargo, se ha observado que las estatinas son capaces de ejercer un efecto antiinflamatorio a las pocas horas de su administración, a diferencia de lo que ocurre con sus efectos reductores de lípidos, que aparecen tras 1-2 semanas de tratamiento. De hecho, su efecto inhibitorio en la

preiniciación de Ras, Rho y Rab, que a su vez modula al factor de transcripción nuclear- κ B (NF- κ B), regula la respuesta inflamatoria⁴⁰.

Disminución del riesgo trombótico

Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos mediante la superposición del trombo en la zona de rotura de la placa aterosclerótica y la consiguiente reducción del flujo sanguíneo al miocardio^{41,42}. La hipercolesterolemia *per se* se asocia con un aumento en la reactividad de las plaquetas⁴³. Esta mayor sensibilidad está vinculada a modificaciones en el contenido de colesterol de las membranas de las plaquetas (un aumento en la relación colesterol/fosfolípido)⁴⁴, aumento en la biosíntesis de tromboxano-A₂ (TXA₂; un potente agonista plaquetario)⁴⁵, una mayor densidad plaquetaria de los receptores α_2 -adrenérgicos⁴⁶, y un aumento del calcio citosólico⁴⁷. De hecho, algunos pacientes hipercolesterolémicos tratados con estatinas han mostrado un menor contenido de colesterol en las membranas de plaquetas y hematíes, lo que indica una disminución en el potencial trombogénico de estas células⁴⁴.

Sin embargo, ciertos estudios preclínicos y cultivos celulares señalan que algunos de los efectos pueden ser independientes de la reducción del colesterol. En este sentido, en un modelo porcino de hipercolesterolemia, hemos demostrado que el tratamiento con pra-

vastatina durante 50 días reduce el riesgo de trombosis desencadenado por pared vascular lesionada (evaluado mediante un sistema de perfusión *ex vivo* y la cámara Badimon)⁴⁸. Es más, hemos observado que estos efectos antitrombóticos van asociados a una disminución en la traslocación de RhoA a la membrana plaquetaria y una menor expresión de factor tisular, un potente factor trombogénico, en la pared vascular⁴⁸. De igual modo, estudios *in vitro* e *in vivo* ha demostrado la capacidad de las estatinas de inhibir la expresión de factor tisular en macrófagos^{49,50}.

Así pues, parece que las estatinas reducen la reactividad plaquetaria mediante mecanismos independientes del colesterol. En este aspecto, el estudio clínico JUPITER²¹ demostró que el tratamiento con rosuvastatina se asociaba a una reducción de tromboembolia venosa, un efecto que, probablemente, no está vinculado a la reducción de colesterol debido a que la hipercolesterolemia no es un factor de riesgo de tromboembolia venosa⁵¹. Igualmente, se ha demostrado, tanto en modelos murinos⁵² como en pacientes hipercolesterolémicos⁵³, que las estatinas regulan al alza la eNOS plaquetaria⁵² (antiagregante plaquetario). Por otro lado, las estatinas en general y la atorvastatina, en particular, se han demostrado capaces de inhibir la expresión del receptor de la trombina PAR-1 (receptor activado por proteasas tipo 1) en la superficie de las plaquetas⁵⁴. La trombina no es sólo uno de los más potentes inductores de la agregación plaquetaria, sino que aumenta el reclutamiento y el tráfico de células inflamatorias y es un potente mitógeno para células endoteliales, fibroblastos y CML, con lo que desempeña un papel clave en todo el proceso de remodelado vascular⁵⁵.

El estudio PARIS⁵⁶ demostró, en pacientes con síndrome metabólico, que el tratamiento con cualquier estatina se asociaba a una inhibición significativa de la actividad del receptor plaquetario PAR-1 (cuarta semana de tratamiento), así como de su número en la superficie plaquetaria (sexta semana de tratamiento)⁵⁶. Finalmente, también se ha demostrado que las estatinas reducen el riesgo trombótico al disminuir las interacciones entre las células endoteliales y las plaquetas vía CD40-CD40 ligando⁵⁷.

Efecto inmunomodulador

Diversas evidencias científicas también apuntan a que las estatinas, por vías dependientes e independientes del colesterol, pueden modular la respuesta inmunitaria; estos efectos incluyen la diferenciación, la proliferación y la actividad secretora de las células inmunitarias, principalmente los monocitos/macrófagos y las células T⁵⁸. Por un lado, las estatinas inhiben la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH-II) en los macrófagos, células endoteliales y CML estimuladas con interferón gamma, y también inhiben el promotor del transactivador de clase II (CIITA) que regula la transcripción del CMH-II y la síntesis de las proteínas del CMH-II⁵⁸. La expresión del CMH-II en la superficie de las células presentadoras de antígenos desempeña un papel clave en la activación de las células T⁵⁸.

Recientemente se ha descubierto otro potencial efecto inmunosupresor derivado del tratamiento con estatinas que incluye el bloqueo selectivo del antígeno asociado a la función linfocitaria tipo 1 (LFA-1)⁵⁹. El LFA-1, también llamado CD11a/CD18, se expresa en la superficie de los leucocitos, y cuando se activa se une a la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), con lo que se facilita la adhesión y la extravasación leucocitaria. A su vez, el LFA-1 es también un coestimulador de la célula T.

Potencial angiogénico: movilización de células progenitoras circulantes (CPC)

Las estatinas estimulan la angiogénesis al aumentar la proliferación, la migración y la supervivencia de células endoteliales progenitoras (CEP) circulantes⁶⁰. Las CEP son capaces de aumentar la

neovascularización inducida por la isquemia⁶¹, acelerar el proceso de reendotelización tras lesión por balón⁶² y mejorar la función cardíaca tras daño isquémico⁶³. Un estudio en pacientes con enfermedad coronaria estable demostró que la administración de estatinas durante 4 semanas aumentaba el número de CEP circulantes y mejoraba la función cardíaca⁶⁴. De hecho, estos resultados corroboran estudios anteriores que habían demostrado la capacidad de las estatinas de movilizar las CEP de la médula ósea, con lo que se acelera la formación de vasos a través de la activación de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K)/proteincinasa Akt y eNOS⁶⁵. Estos efectos angiogénicos se observaron en situaciones de concentraciones bajas de estatinas tras un mínimo de 4 semanas de tratamiento y de manera independiente de las cifras de colesterol.

En situaciones de concentraciones altas, el efecto de las estatinas es más controvertido: mientras algunos estudios demuestran un efecto antiangiogénico⁶⁶, otros concluyen iguales propiedades angiogénicas⁶⁷. En este aspecto, un estudio reciente en pacientes obesos con síndrome metabólico (factores ambos que alteran la cantidad/funcionalidad de CEP)⁶⁸ ha demostrado que la monoterapia con dosis altas de simvastatina es capaz de recuperar la cantidad de CEP circulantes⁶⁹.

BENEFICIOS CLÍNICOS DE LAS ESTATINAS EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Síndrome coronario agudo

Los ensayos clínicos con estatinas han puesto de manifiesto su utilidad en la prevención a largo plazo de recurrencias mortales y no mortales en los pacientes con cardiopatía isquémica previamente establecida^{70,71}. Inicialmente, no se consideraba a las estatinas un tratamiento de primera línea durante el síndrome coronario agudo (SCA) porque los estudios no incluían a pacientes que habían sufrido episodios recientes de angina inestable o infarto, que son precisamente los que presentan las tasas más altas de muerte temprana tras sufrir un evento. Sin embargo, diversos datos obtenidos a partir de grandes registros han señalado que el inicio temprano del tratamiento con estatinas tras sufrir SCA va asociado a mayor supervivencia dentro del primer año¹². Es más, como hemos visto en la primera parte de la revisión, las estatinas tienen propiedades cardioprotectoras y vasculoprotectoras que sustentan su posible beneficio clínico en la fase aguda del SCA.

Todas estas observaciones propiciaron la realización de ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con SCA (los ensayos MIRACLE⁷², PROVE-IT-TIMI 22⁷³ y A to Z⁷⁴) a fin de evaluar un posible efecto beneficioso derivado del tratamiento con estatinas. Primeramente, en el ensayo clínico MIRACLE se evaluó el efecto de un tratamiento temprano y agresivo con estatinas en pacientes con SCA. Para tal fin, se distribuyó de manera aleatoria a los pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio a recibir atorvastatina 80 mg/día o placebo en las primeras 24-96 h tras la presentación. El estudio concluyó que el tratamiento temprano con estatinas reducía la recurrencia de eventos isquémicos y procesos de revascularización, aunque no confería beneficio en términos de IM e infarto cerebral. Es más, quedaba aún determinar las dosis necesarias para conseguir un beneficio óptimo.

Esta cuestión fue abordada por el ensayo clínico PROVE-IT-TIMI 22⁷³, que incluyó a pacientes hospitalizados los primeros 10 días tras SCA, a los que se distribuyó aleatoriamente para recibir pravastatina 40 mg/día o un tratamiento intensivo con atorvastatina 80 mg/día. Tras 2 años de seguimiento, en los pacientes sometidos a un tratamiento agresivo con atorvastatina, se observó una reducción del 16% del riesgo de sufrir muerte por cualquier causa, IM, angina inestable, infarto cerebral o revascularización. Sin embargo, el tratamiento intensivo también se asoció a aparición hasta 3 veces mayor de mialgias y elevación de las creatinincinasas⁷³.

Tabla 2

Estudios clínicos que han abordado el uso de estatinas en el marco de la intervención coronaria percutánea

Estudio clínico	Estatinas, dosis	Comienzo de administración	Enfermedad	Pacientes, n	Pretratamiento	Procedimiento	Observaciones
ARMYDA-3 ⁸¹	Atorvastatina 80 mg/kg	12 h antes ICP	Angina crónica estable	153	No	ICP electiva	Disminuye la incidencia de IM posprocedimiento
Briguori et al ⁸²	Elección de la estatinas a discreción del médico	3 días antes de ICP	Angina estable	451	No	ICP electiva	Disminuye la incidencia de IM
NAPLES II ⁸³	Atorvastatina 80 mg/día (dosis de carga)	Día anterior ICP	Angina estable	668	No	ICP electiva	Disminuye la incidencia de IM periprocedimiento
Veselka et al ⁸⁴	Atorvastatina 80 mg/día	Durante los 2 días antes del procedimiento	Enfermedad coronaria estable	200	No	ICP electiva	Disminuye la incidencia de IM
ARMYDA-ACS ⁸⁵	Atorvastatina 80 mg/día (dosis de carga)	12 h antes del procedimiento	Angina inestable, SCASEST	171	No	ICP urgencia (< 48 h)	Disminuye la incidencia de eventos cardiacos mayores combinados (MACE) a 30 días
ARMYDA RECAPTURE ⁸⁶	Atorvastatina 80 mg/kg	12 h antes del procedimiento	Angina estable, SCASEST	383	Sí	ICP urgencia	Disminuye la incidencia de MACE a 30 días
Yun et al ⁸⁷	Rosuvastatina 40 mg/día (dosis de carga)	Justo antes del procedimiento	SCASEST	445	No	ICP urgencia	Disminuye la incidencia de IM periprocedimiento

Finalmente, el estudio A to Z⁷⁴ comparó la eficacia obtenida tras un abordaje con estatinas intensivo y agudo (comienzo tras SCA con simvastatina 40 mg/día, y al mes se pasaba a simvastatina 80 mg/día) con una aproximación moderada y algo más tardía (comienzo el cuarto mes con dosis de 20 mg/día simvastatina). Tras 2 años de estudio, no se observó ningún beneficio clínico durante los primeros 4 meses, a pesar de que sí se detectó una marcada y esperada reducción del colesterol en el grupo de simvastatina 40 mg/día. De todos modos, cabe mencionar que sí se detectó una tendencia ($p = 0,14$) hacia una disminución de muerte cardiovascular, IM no fatal, readmisión por SCA e infarto cerebral. Sin embargo, como en PROVE-IT-TIMI 22, no fue posible detectar diferencias en mortalidad. En cuanto a los posibles mecanismos involucrados en estos efectos beneficiosos, tanto en el estudio MIRACLE⁷⁵ como en el PROVE-IT-TIMI 22¹⁷ se detectó una notable mejora en los marcadores de inflamación y oxidación (disminución de la PCR, CD40-ligando y en el contenido de fosfolípidos oxidados en las apolipoproteínas B-100). En contraposición, sin embargo, el estudio FACS acaba de demostrar que la administración de fluvastatina a pacientes con SCA inestable, a pesar de que reduce la recurrencia de eventos isquémicos, no modifica ningún marcador serológico de inflamación (PCR, interleucina 6)⁷⁶.

Intervenciones de revascularización

Se ha demostrado que los procesos de revascularización producen daño miocárdico (reflejado en un aumento de la creatinasa y la troponina I) en un 10-40% de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) e inducen adhesión/activación plaquetaria y respuesta inflamatoria. Ello ha permitido hipotetizar que los efectos beneficiosos de las estatinas detectados tempranamente tras SCA podrían aplicarse también a pacientes sometidos a ICP.

Varios trabajos experimentales muestran que el tratamiento con estatinas disminuye el tamaño del infarto cuando ésta se administra con anterioridad a la lesión isquémica⁷⁷. En este contexto, Bulhak et al⁷⁸ mostraron que la administración de rosuvastatina con anterioridad al daño isquémico reduce el tamaño del infarto a través de un mecanismo independiente de la disminución del colesterol, pero que involucra al NO. Weinberg et al⁷⁹ observaron además que este efecto protector de la rosuvastatina desaparecía tras una oclusión coronaria permanente.

Por el contrario, es escasa la evidencia científica de que hay beneficio con las estatinas cuando estas se administran en la reperfusión.

En este contexto, hemos demostrado recientemente en un modelo porcino de infarto agudo de miocardio que la administración temprana de rosuvastatina tras la reperfusión confiere cardioprotección al reducir el tamaño de infarto (un 36% menor), disminuir la muerte celular por apoptosis, reducir el infiltrado inflamatorio en el área de lesión y mejorar significativamente la función cardiaca (incremento del 12%)⁸⁰. Es más, hemos descrito que estos efectos protectores de la rosuvastatina son independientes de la reducción del colesterol y se asocian a una menor traslocación de RhoA a la membrana plasmática a nivel cardiaco, así como a la activación de las cinasas cardioprotectoras (RISK cinasas: PI3K/Akt, PKC, Erk)⁸⁰. De hecho, la adición de geranylgeranyl pirofosfato (GGPP) anula esta protección⁷⁸. Sobre la base de las observaciones preclínicas, se han realizado estudios clínicos que permitan recomendar el uso de estatinas en procedimiento de ICP tanto electivos como de urgencia. En la tabla 2 se detallan los estudios clínicos aleatorizados que han abordado el uso de estatinas en el marco de la ICP. Los resultados de estos ensayos clínicos permiten extraer la conclusión de que el tratamiento con estatinas con anterioridad a una ICP electiva reduce el daño miocárdico periprocedimiento. Es más, la administración de dosis altas de estatinas con anterioridad al procedimiento coronario también mejora el pronóstico de los pacientes con SCA. Estas evidencias han aconsejado la utilización habitual de dosis altas de estatinas como terapia farmacológica coadyuvante antes de los procesos de revascularización.

Insuficiencia cardiaca

En estudios experimentales, se ha demostrado que las estatinas previenen importantes factores causales del desarrollo de insuficiencia cardiaca. Así, se ha demostrado que bloquean el desarrollo de la hipertrofia cardiaca vía Rho y Ras, inhiben la activación de las metaloproteasas, ejercen efectos antifibróticos y antiapoptóticos, inhiben la inducción de hipertrofia derivada de la angiotensina II y promueven la movilización de células progenitoras, con lo que se induce angiogénesis⁸⁸. Si a estos efectos se suma la capacidad de las estatinas de aumentar la biodisponibilidad de NO, también cabría esperar que las estatinas ejercieran efectos beneficiosos en el marco de la insuficiencia cardiaca.

En cuanto a prevención primaria de insuficiencia cardiaca, recientes estudios epidemiológicos indican que las estatinas pueden prevenir la aparición de insuficiencia cardiaca en pacientes dislipémicos no diagnosticados para enfermedad cardiovascular⁸⁹. En cuanto a

prevención secundaria, varios ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con estatinas tras SCA previene el desarrollo de insuficiencia cardiaca y se asocia con mejor pronóstico^{71,73,90,91}. Sin embargo, hasta 2007 no empezaron a publicarse ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de estatinas en insuficiencia cardiaca con el fin de reducir la morbimortalidad total y cardiovascular. El estudio CORONA incluyó a pacientes con insuficiencia cardiaca de causa cardiovascular sin tratamiento previo con estatinas a los que se administró rosuvastatina. Tras 3 años de seguimiento, no se detectó una reducción en la mortalidad total por cualquier causa, aunque sí se redujo el número de hospitalizaciones debidas a insuficiencia cardiaca. El estado ya avanzado de insuficiencia cardiaca (en CORONA los pacientes tenían una media de 72 años con un grado de insuficiencia cardiaca de moderado a severo) podría explicar el porqué de estos hallazgos «negativos».

En contrapartida, ensayos clínicos de menor tamaño y metaanálisis que incluyen estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico y no isquémico han demostrado la capacidad de las estatinas de disminuir la mortalidad⁸². Estas observaciones motivaron la realización de un segundo ensayo clínico aleatorizado a gran escala en pacientes con insuficiencia cardiaca, el GISSI-HF⁸³, que incluyó a pacientes con insuficiencia cardiaca de causas diversas (no sólo cardiovascular) y también sin previo tratamiento con estatinas. Al igual que en el estudio CORONA, se les administró rosuvastatina y, tras 5 años de seguimiento, tampoco se observó ningún efecto beneficioso en la mortalidad total. Estos resultados podrían estar relacionados con el hecho de que las estatinas reducen la síntesis de la coenzima ubiquinona (coenzima Q10), un componente esencial de la cadena respiratoria mitocondrial, y la producción de selenocisteína-tRNA, factor clave que controla la expresión de todas las selenoproteínas⁸⁴. De hecho, tanto la inhibición de la ubiquinona como la de las selenoproteínas estarían vinculadas a la miopatía por estatinas. Es más, no cabe olvidar que concentraciones reducidas de colesterol se asocian a peor pronóstico en estadios avanzados de insuficiencia cardiaca. Por todo ello, no está indicado el uso sistemático de estatinas en pacientes con insuficiencia cardiaca y es preferible optimizar primero las intervenciones que han mostrado reducciones significativas de eventos clínicos, como usar inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueadores beta, bloqueadores del receptor de aldosterona y digoxina.

Accidente cerebrovascular

Se ha considerado al colesterol uno de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular prominentes. En contraste, hasta la fecha no ha sido posible establecer esta misma relación entre los valores de colesterol y la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV). Sin embargo, en prevención primaria diversos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con estatinas en pacientes con enfermedad arterial coronaria y cifras normales/moderadas de colesterol disminuye la incidencia de ACV de origen isquémico^{16,70}.

El estudio CARE (The Cholesterol and Recurrent Events) observó, tras 5 años de seguimiento, que el tratamiento con pravastatina de los pacientes que habían sufrido un IAM y tenían cifras de colesterol < 240 mg/dl se asoció a una reducción del riesgo de ictus y accidente isquémico transitorio (AIT) en un 32% en comparación con los pacientes que recibieron placebo⁹².

Asimismo, un estudio aleatorizado prospectivo que incluyó a más de 20.000 pacientes seguidos durante 5 años mostró una reducción en la mortalidad (17%), la presencia de ACV (25%) y los IM (38%) en pacientes en alto riesgo tratados con simvastatina 40 mg/día en comparación con placebo. Estos efectos beneficiosos fueron independientes de los valores de colesterol⁹⁰. Sin embargo, por el contrario, tanto en el estudio WOSCOPS⁹³ como en el ALLHAT⁹⁴ no se detectaron reducciones significativas en el número de ACV tras la intervención con estatinas.

En cuanto a prevención secundaria, un subanálisis del Heart Protection Study (que incluyó a 1.820 pacientes) observó una reducción del riesgo relativo de sufrir un evento de un 4,9% en pacientes tratados con simvastatina 40 mg/día, independientemente de las cifras basales de colesterol⁹⁰. Posteriormente, el estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) se diseñó con la intención de determinar si una dosis diaria de 80 mg/día de atorvastatina podría reducir el riesgo de ACV en pacientes sin historia previa de enfermedad coronaria que habían tenido un ACV o un AIT en los 6 meses previos al reclutamiento y tenían el cLDL entre 100 y 190 mg/dl. Durante un periodo de seguimiento promedio de 5 años, se detectó una reducción del 16% del riesgo relativo de presentar un ACV fatal o no fatal en los pacientes tratados con estatina, sin variaciones en la mortalidad total a pesar de un discreto aumento en la incidencia de ACV hemorrágicos⁹⁵. A pesar de una mayor reducción en los valores de cLDL en los pacientes tratados con estatinas (73 mg/dl en el grupo atorvastatina frente a 129 mg/dl en el grupo placebo), no se pudo determinar si este efecto beneficioso detectado se derivó de la reducción del colesterol o de los efectos pleiotrópicos de las estatinas. Es más, queda aún por determinar si dosis menores de atorvastatina serían igualmente efectivas, así como realizar estudios que evalúen la utilidad de las estatinas en subgrupos específicos. Aun así, las estatinas se utilizan frecuentemente a nivel clínico en la prevención secundaria de ACV, principalmente con base en recomendación de expertos y las guías clínicas tanto europeas como norteamericanas.

Enfermedad arterial periférica

Los pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) se encuentran dentro de la categoría de pacientes con alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares; por ello no es de extrañar que las estatinas hayan demostrado su capacidad para reducir los eventos vasculares y mejorar los síntomas asociados a la EAP. Por un lado, el estudio 4S⁷¹ demostró la capacidad de la simvastatina de reducir en un 38% la aparición de nuevos eventos de claudicación intermitente en pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad coronaria. Asimismo, el Heart Protection Study⁹⁰ demostró que una reducción del 25% en los valores de LDL se asoció a una reducción en la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con EAP. Estos hallazgos confirman el beneficio clínico con estatinas en pacientes con EAP.

En cuanto a la mejora sintomática de la EAP, el estudio SISOPAD⁹⁶ observó un aumento significativo en el índice tobillo/brazo en reposo, así como de la presión sistólica, una reducción significativa en los valores plasmáticos de fibrinógeno y una mejora general de la viscosidad de la sangre tras 1 año de tratamiento con simvastatina en 283 pacientes (media de edad, 61 años) con presencia de EAP de segundo grado (clasificación de Leriche-Fontaine). Posteriormente se han corroborado dichos efectos beneficiosos derivados del tratamiento con estatinas en pacientes con hipercolesterolemia⁹² y se ha demostrado que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo cardiovascular de manera más marcada en los pacientes con EAP que presentan cifras basales más elevadas de asCRP⁹³. Estos hallazgos han permitido proponer que dichos efectos beneficiosos pueden derivar de la capacidad de las estatinas de estabilizar las lesiones ateroscleróticas, mejorar la función endotelial y ejercer efectos antiinflamatorios (fig. 2).

CONCLUSIONES

En resumen, la amplia evidencia mecanística y de múltiples ensayos clínicos indica que las estatinas ejercen efectos beneficiosos vasculares más allá de la reducción del colesterol, derivados en parte de la inhibición de las síntesis de isoprenoides. Así, se ha demostrado que las estatinas estabilizan las placas ateroscleróticas, mejoran la

función endotelial, disminuyen el grado de inflamación y reducen el riesgo de trombosis, todos ellos factores de riesgo vascular. Por ello, no es de extrañar que se comience a reconocer la posible relevancia clínica de estos efectos «adicionales a la reducción de colesterol» en las enfermedades cardiovascular, cerebrovascular y arterial periférica. Hasta la fecha, al agrupar la evidencia clínica, se sabe que el uso de estatinas disminuye el riesgo de recurrencia de accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares y las complicaciones tras procesos de revascularización y en EAP. Sin embargo, hay menos información en prevención primaria, donde sólo con rosuvastatina se ha demostrado reducción de morbimortalidad, así como en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Los diversos estudios en curso tal vez puedan ayudarnos a clarificar estos aspectos.

FINANCIACIÓN

Este artículo ha sido posible, en parte, gracias a la financiación del CIBERobn CB06/03 Instituto de Salud Carlos III, SAF2006-10091, Fundación Lilly y la Cátedra de Investigación Cardiovascular – Fundación Jesús Serra. GV es investigadora Ramón y Cajal (MICINN).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1658-69.
- Davidson M. A review of the current status of the management of mixed dyslipidemia associated with diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102:L19-27.
- Badimon L, Badimon JJ, Vilahur G, Segales E, Llorente V. Pathogenesis of the acute coronary syndromes and therapeutic implications. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32:225-31.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556-65.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
- Undas A, Brozek J, Musial J. Anti-inflammatory and antithrombotic effects of statins in the management of coronary artery disease. *Clin Lab*. 2002;48:287-96.
- Schafer K, Kaiser K, Konstantinides S. Rosuvastatin exerts favourable effects on thrombosis and neointimal growth in a mouse model of endothelial injury. *Thromb Haemost*. 2005;93:145-52.
- Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis*. 2009;203:325-30.
- Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2005;96:F24-33.
- 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;251:365-74.
- Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*. 1990;323:946-55.
- Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*. 2001;285:430-6.
- 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;285:1711-8.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
- 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. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20-8.
- Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*. 2003;108:2292-7.
- Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation*. 2005;111:2356-63.
- Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, Rossig L, Heeschen C, Dimmeler S, et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for 'pleiotropic' functions of statin therapy. *Eur Heart J*. 2006;27:1182-90.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373:1175-82.
- Califf RM, Likhnygina Y, Cannon CP, Stepanavage ME, McCabe CH, Musliner TA, et al. An update on the IMPROVED reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J*. 2010;159:705-9.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248-61.
- Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:635-41.
- Fauchier L, Pierre B, De Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:828-35.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
- Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev*. 1997;11:2295-322.
- Dasgupta HBJ, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J*. 2000;206-211.
- Feron O, Dessy C, Desager JP, Balligand JL. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation*. 2001;103:113-8.
- Martinez-Gonzalez J, Raposo B, Rodriguez C, Badimon L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition prevents endothelial NO synthase downregulation by atherogenic levels of native LDLs: balance between transcriptional and posttranscriptional regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:804-9.
- Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998;97:1129-35.
- Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Ahlborn K, Linz W, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. 2001;37:1450-7.
- Fuhrman B, Koren L, Volkova N, Keidar S, Hayek T, Aviram M. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis*. 2002;164:179-85.
- Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem*. 1998;273:24266-71.
- Martinez-Gonzalez J, Alfon J, Berrozpe M, Badimon L. HMG-CoA reductase inhibitors reduce vascular monocyte chemotactic protein-1 expression in early lesions from hypercholesterolemic swine independently of their effect on plasma cholesterol levels. *Atherosclerosis*. 2001;159:27-33.
- Alfon J, Guasch JF, Berrozpe M, Badimon L. Nitric oxide synthase II (NOS II) gene expression correlates with atherosclerotic intimal thickening. Preventive effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis*. 1999;145:325-31.
- Klingenberg R, Hansson GK. Treating inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: emerging therapies. *Eur Heart J*. 2009;30:2838-44.
- 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;279:1615-22.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
- Hernandez-Presa MA, Ortega M, Tunon J, Martin-Ventura JL, Mas S, Blanco-Colio LM, et al. Simvastatin reduces NF-kappaB activity in peripheral mononuclear and in plaque cells of rabbit atheroma more markedly than lipid lowering diet. *Cardiovasc Res*. 2003;57:168-77.
- Badimon L, Vilahur G, Padro T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1161-78.
- Badimon L, Vilahur G. Platelets, arterial thrombosis and cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24 Suppl 1:30-9.
- Ravindran R, Krishnan LK. Increased platelet cholesterol and decreased percentage volume of platelets as a secondary risk factor for coronary artery disease. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2007;36:45-51.

44. Puccetti L, Bruni F, Bova G, Cercignani M, Palazzuoli A, Console E, et al. Effect of diet and treatment with statins on platelet-dependent thrombin generation in hypercholesterolemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001;11:378-87.
45. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, Barbagallo CM, Ganci A, Giammarresi C, et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:247-51.
46. Baldassarre D, Mores N, Colli S, Pazzucconi F, Sirtori CR, Tremoli E. Platelet alpha 2-adrenergic receptors in hypercholesterolemia: relationship between binding studies and epinephrine-induced platelet aggregation. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;61:684-91.
47. Le Quan Sang KH, Levenson J, Megnien JL, Simon A, Devynck MA. Platelet cytosolic Ca²⁺ and membrane dynamics in patients with primary hypercholesterolemia. Effects of pravastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:759-64.
48. Casani L, Sanchez-Gomez S, Vilahur G, Badimon L. Pravastatin reduces thrombogenicity by mechanisms beyond plasma cholesterol lowering. *Thromb Haemost*. 2005;94:1035-41.
49. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation*. 2001;103:276-83.
50. Eagle KA GR, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery; American Society for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:e213-310.
51. Perez A, Bartholomew JR. Interpreting the JUPITER trial: statins can prevent VTE, but more study is needed. *Cleve Clin J Med*. 2010;77:191-4.
52. 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;31:2442-9.
53. Haramaki N, Ikeda H, Takenaka K, Katoh A, Sugano R, Yamagishi S, et al. Fluvastatin alters platelet aggregability in patients with hypercholesterolemia: possible improvement of intraplatelet redox imbalance via HMG-CoA reductase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1471-7.
54. Serebruany VL, Midei MG, Malinin AI, Oshrine BR, Lowry DR, Sane DC, et al. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med*. 2004;164:2051-7.
55. Martorell L, Martinez-Gonzalez J, Rodriguez C, Gentile M, Calvayrac O, Badimon L. Thrombin and protease-activated receptors (PARs) in atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2008;99:305-15.
56. Serebruany VL, Miller M, Pokov AN, Malinin AI, Lowry DR, Tanguay JF, et al. Effect of statins on platelet PAR-1 thrombin receptor in patients with the metabolic syndrome (from the PAR-1 inhibition by statins [PARIS] study). *Am J Cardiol*. 2006;97:1332-6.
57. Mosheimer BA, Kaneider NC, Feistritz C, Djanani A, Sturn DH, Patsch JR, et al. CD40-ligand-dependent induction of COX-2 gene expression in endothelial cells by activated platelets: inhibitory effects of atorvastatin. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:105-10.
58. Palinski W, Tsimikas S. Immunomodulatory effects of statins: mechanisms and potential impact on arteriosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1673-81.
59. Frenette PS. Locking a leukocyte integrin with statins. *N Engl J Med*. 2001;345:1419-21.
60. Levadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest*. 2001;108:399-405.
61. Murohara T, Ikeda H, Duan J, Shintani S, Sasaki K, Eguchi H, et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J Clin Invest*. 2000;105:1527-36.
62. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, Kirchmair R, Silver M, Murayama T, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2002;105:3017-24.
63. Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, Yamaguchi JI, Uchida S, Masuda H, et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103:634-7.
64. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, Aicher A, Martin H, Zeiher AM, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2001;103:2885-90.
65. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest*. 2001;108:391-7.
66. Park HJ, Kong D, Iruela-Arispe L, Begley U, Tang D, Galper JB. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res*. 2002;91:143-50.
67. Sata M, Nishimatsu H, Suzuki E, Sugiura S, Yoshizumi M, Ouchi Y, et al. Endothelial nitric oxide synthase is essential for the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin to promote collateral growth in response to ischemia. *FASEB J*. 2001;15:2530-2.
68. Cubbon RM, Kahn MB, Wheatcroft SB. Effects of insulin resistance on endothelial progenitor cells and vascular repair. *Clin Sci (Lond)*. 2009;117:173-90.
69. Westerweel PE, Visseren FL, Hajer GR, Olijhoek JK, Hofer IE, De Bree P, et al. Endothelial progenitor cell levels in obese men with the metabolic syndrome and the effect of simvastatin monotherapy vs. simvastatin/ezetimibe combination therapy. *Eur Heart J*. 2008;29:2808-17.
70. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
71. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
72. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Sasiela WJ, Szarek M, et al. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation*. 2004;110:386-91.
73. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
74. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
75. Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, Sasiela WJ, Szarek M, Olsson AG, et al. High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation*. 2004;110:1406-12.
76. Ostadal P, Alan D, Vejvoda J, Kukacka J, Macek M, Hajek P, et al. Fluvastatin in the first-line therapy of acute coronary syndrome: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (the FACS-trial). *Trials*. 2010;11:61.
77. Bulhak AA, Gourine AV, Gonon AT, Sjoquist PO, Valen G, Pernow J. Oral pretreatment with rosuvastatin protects porcine myocardium from ischaemia/reperfusion injury via a mechanism related to nitric oxide but not to serum cholesterol level. *Acta Physiol Scand*. 2005;183:151-9.
78. Bulhak A, Roy J, Hedin U, Sjoquist PO, Pernow J. Cardioprotective effect of rosuvastatin *in vivo* is dependent on inhibition of geranylgeranyl pyrophosphate and altered RhoA membrane translocation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H3158-63.
79. Weinberg EO, Scherrer-Crosbie M, Picard MH, Nasser BA, MacGillivray C, Gannon J, et al. Rosuvastatin reduces experimental left ventricular infarct size after ischemia-reperfusion injury but not total coronary occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H1802-9.
80. Vilahur G, Casani L, Pena E, Duran X, Juan-Babot O, Badimon L. Induction of RISK by HMG-CoA reductase inhibition affords cardioprotection after myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2009;206:95-101.
81. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation*. 2006;114:1455-61.
82. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, Violante A, Focaccio A, Balestrieri P, et al. Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25:1822-8.
83. 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.
84. Veselka J, Zemanek D, Hajek P, Maly M, Adlova R, Martinkovicova L, et al. Effect of two-day atorvastatin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention: a single-center, prospective, and randomized study. *Am J Cardiol*. 2009;104:630-3.
85. 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;49:1272-8.
86. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:558-65.
87. Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Rhee SJ, Park EM, Lee EM, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2009;137:246-51.
88. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Suematsu N, Kinugawa S, Ide T, et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105:868-73.
89. Wojnicz R, Wilczek K, Nowalany-Kozielska E, Szygula-Jurkiewicz B, Nowak J, Polonski L, et al. Usefulness of atorvastatin in patients with heart failure due to inflammatory dilated cardiomyopathy and elevated cholesterol levels. *Am J Cardiol*. 2006;97:899-904.
90. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
91. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med*. 1998;129:681-9.

92. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation*. 1999;99:216-23.
93. Barringer TA 3rd. WOSCOPS. West of Scotland Coronary Prevention Group. *Lancet*. 1997;349:432-3.
94. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998-3007.
95. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
96. Novo S, Strano A. Lipid lowering drugs in the treatment of peripheral arterial disease of the lower limbs: results of the SISOPAD (Simvastatin Italian Study on Peripheral Arterial Disease). En: *Proceedings of the 7th Annual Meeting of the Mediterranean League of Angiology and Vascular Surgery*; 1996; Limassol: Printers AEAP; 1996. p. 73-4.