

Efecto de dosis máximas de atorvastatina en la inflamación, la trombogénesis y la función fibrinolítica en pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo

Antonio Tello^a, Francisco Marín^a, Vanessa Roldán^b, Ana García-Herola^c, Sofía Lorenzo^d, Vicente E. Climent^a, Luis de Teresa^c y Francisco Sogorb^a

^aServicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

^bUnidad de Hematología. Hospital de San Vicente. Alicante. España.

^cServicio de Medicina Interna. Hospital de San Vicente. Alicante. España.

^dServicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Introducción y objetivos. Se ha indicado que la utilización de dosis altas de estatinas podría reducir la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en comparación con las dosis convencionales. Nuestro objetivo fue estudiar el efecto del incremento de la dosis de atorvastatina (80 mg/día) en diferentes marcadores del sistema inflamatorio (proteína C reactiva [PCR]), hemostático (fragmento F₁₊₂ de la protrombina [F₁₊₂]) y fibrinolítico (activador tisular del plasminógeno antigénico [t-PA] y su inhibidor [PAI-1]).

Pacientes y método. Se estudió a 27 pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo que presentaban cifras lipídicas superiores a las recomendadas a pesar del tratamiento con 40 mg/día de atorvastatina. Se compararon con 21 sujetos normocolesterolémicos sin enfermedad arteriosclerótica conocida. Se revaluó a 24 pacientes a los 3 meses del incremento de la dosis.

Resultados. Los pacientes presentaron cifras elevadas de PCR, F₁₊₂, t-PA, y PAI-1 en comparación con el grupo control (en todos, las variables tuvieron un valor de $p < 0,05$). Tras incrementar la dosis de atorvastatina se observó una reducción de las cifras de PCR, F₁₊₂ y PAI-1 ($p < 0,05$). Se observó una correlación positiva entre los porcentajes de reducción de colesterol y del F₁₊₂ ($r = 0,46$; $p = 0,023$), sin que se hallara otra correlación significativa entre los demás parámetros.

Conclusiones. Al incrementar las dosis de atorvastatina a 80 mg/día se consigue una reducción de los estados inflamatorios, trombogénicos e hipofibrinolíticos en un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo y cifras elevadas de lípidos a pesar del tratamiento con dosis de 40 mg/día de atorvastatina.

Palabras clave: *Hipercolesterolemia. Proteína C reactiva. Fibrinólisis. Trombosis.*

Correspondencia: Dr. F. Marín.
Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, s/n. 03002 Alicante. España.
Correo electrónico: fcomarino@hotmail.com

Recibido el 18 de octubre de 2004.
Aceptado para su publicación el 13 de mayo de 2005.

Effect of Maximum Dose of Atorvastatin on Inflammation, Thrombogenesis and Fibrinolysis in High-Risk Patients With Ischemic Heart Disease

Introduction and objectives. It has been suggested that high doses of statins can be more effective in reducing the incidence of new cardiovascular events than conventional doses. The present study analyzed the effect of increasing the atorvastatin dose to 80 mg/day on indices of inflammation (C-reactive protein or CRP), thrombogenesis (prothrombin fragment [F₁₊₂]) and fibrinolysis (tissue-type plasminogen activator antigen, t-PA, and its inhibitor PAI-1) in high-risk patients with ischemic heart disease.

Patients and method. We studied 27 patients with high-risk coronary heart disease who had lipid levels above those recommended despite treatment with atorvastatin at 40 mg/day. At baseline, patients were compared with 21 normocholesterolemic subjects without arteriosclerotic disease. Twenty-four patients were reevaluated 3 months after the atorvastatin dose was increased to 80 mg/day.

Results. The CRP, F₁₊₂, t-PA and PAI-1 levels were significantly higher in patients than control subjects (all $P < .05$). After the atorvastatin dose was increased, significant reductions in CRP, F₁₊₂, and PAI-1 levels were observed ($P < .05$). There was a significant positive correlation between the reduction in cholesterol level and that in F₁₊₂ ($r = 0.43$; $P = .023$). No other significant correlations were found.

Conclusions. In a group of patient with high-risk heart disease and elevated lipid levels, increasing the atorvastatin dose led to significant improvements in inflammatory, thrombogenic, and hypofibrinolytic states.

Key words: *Hypercholesterolemia. C-reactive protein. Fibrinolysis. Thrombosis.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

PCR: proteína C reactiva.
 F₁₊₂: fragmento 1+2 de la protrombina.
 t-PA: activador tisular del plasminógeno.
 PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno.
 cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

INTRODUCCIÓN

El uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) en el tratamiento de la dislipemia ha demostrado que conlleva una mayor supervivencia y una reducción significativa en la aparición de eventos cardíacos, tanto en prevención primaria como secundaria¹⁻⁵. Ante estos hallazgos clínicos hay una clara recomendación relativa al control de las cifras lipídicas⁶. Sin embargo, los efectos beneficiosos de las estatinas parecen ir más allá de la reducción de las cifras de colesterol; son los denominados efectos pleiotrópicos, que mejoran la función endotelial, proporcionan efectos antiinflamatorios, promueven la angiogénesis y la vasculogénesis, condicionan efectos antioxidantes, estabilizan la placa de ateroma y reducen la respuesta trombogénica^{7,8}.

La enfermedad arteriosclerótica ha sido redefinida como una enfermedad inflamatoria crónica en la que, además del depósito de lípidos, se producen otras anomalías que van desde la disfunción de la célula endotelial hasta la formación de la placa y, sobre todo, la pérdida de la estabilidad de ésta, condicionando, al fin, el desarrollo de un síndrome coronario agudo^{9,10}. Hay cada vez mayores evidencias sobre la estrecha interrelación entre los sistemas hemostático e inflamatorio¹¹.

En los últimos años se ha sugerido que la utilización de dosis altas de estatinas permite alcanzar y mantener unas cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) menores, con una mayor reducción de aparición de nuevos eventos cardiovasculares¹²⁻¹⁴. Sin embargo, más allá del beneficio en la reducción del estado inflamatorio¹⁵, hay pocos datos sobre los efectos pleiotrópicos de las altas dosis de estatinas.

El objetivo de este estudio ha sido analizar el efecto del incremento de la dosis de atorvastatina, hasta 80 mg/día, sobre los marcadores de inflamación (proteína C reactiva [PCR]), la trombogénesis (fragmento 1+2 de la protrombina [F₁₊₂]) y la función fibrinolítica (activador tisular del plasminógeno antigénico [t-PA] y su inhibidor [PAI-1]) en pacientes con cardiopatía isquémica estable de alto riesgo.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Se incluyó a un total de 27 pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo seleccionados en la Consulta de Prevención Secundaria del Hospital General Universitario de Alicante. Los criterios de inclusión fueron: *a*) presentar una enfermedad coronaria difusa (enfermedad de 2 o más vasos) y no considerar la cirugía de revascularización coronaria por malos lechos distales; *b*) presentar angina de esfuerzo limitante tras cirugía de revascularización, o *c*) presentar enfermedad coronaria prematura (edad \leq 45 años) con \geq 3 factores de riesgo cardiovascular, en particular la continuación del hábito tabáquico^{14,16}. Todos los pacientes debían presentar, además, cifras lipídicas superiores a las recomendadas (cLDL \leq 100 mg/dl)⁶ a pesar del tratamiento con atorvastatina en dosis de 40 mg/día. En todos los pacientes no se había modificado el tratamiento hipolipemiente en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio y se les había recomendado de forma insistente la realización de una dieta hipolipemiente.

Los criterios de exclusión fueron: *a*) inestabilidad hemodinámica o deterioro de la clase funcional en los últimos 3 meses; *b*) síndrome coronario agudo o revascularización coronaria en el año previo al estudio; *c*) fibrilación auricular crónica o paroxística; *d*) valvulopatía con severidad superior a ligera; *e*) insuficiencia renal o hepática; *f*) enfermedad neoplásica o inflamatoria; *g*) disfunción tiroidea, y *h*) tratamiento anticoagulante.

El grupo de pacientes fue estudiado en el momento de la inclusión y a los 3 meses de incrementar las dosis de atorvastatina a 80 mg/día. En todos los casos se realizó un estrecho seguimiento clínico y analítico (con especial interés en las cifras de aspartato aminotransferasa, alanina-aminotransferasa y creatinina, a las 4 y 12 semanas de incrementar la dosis de atorvastatina).

Se consideró como efecto secundario de este tratamiento tener una determinación de enzimas hepáticas 3 veces superior al límite alto de la normalidad de nuestro laboratorio, y una cifra 3 veces superior de creatinina si se acompañaba de mialgias; estos pacientes fueron retirados del estudio. Todos los pacientes tuvieron la posibilidad de abandonar voluntariamente el estudio en cualquier momento.

Como grupo control se estudió a 21 sujetos normo-colesterolémicos sin enfermedad arteriosclerótica conocida con edad y sexo similares a los del grupo de pacientes. Todos los pacientes y los controles fueron informados del objetivo del trabajo, y fue necesaria la firma de su consentimiento para la inclusión en el estudio. Dicho estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Alicante, el cual había sido diseñado según la Declaración de Helsinki.

Análisis de las muestras de sangre

La extracción venosa se realizó a primera hora de la mañana, tras 12 h de ayuno, con un reposo previo del paciente de al menos 20 min. Las muestras fueron extraídas sin traumatismo ni éxtasis por personal especializado. Se obtuvo plasma citratado (con jeringas precargadas con citrato trisódico, 0,011 mol/l de concentración final) y suero. El plasma y el suero fueron centrifugados a 4 °C y 2.200 g durante 15 min y almacenados a -80 °C hasta su procesamiento posterior.

El análisis de colesterol total, cLDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos se realizó en una muestra de suero mediante el método colorimétrico enzimático (Hitachi® 917). Se realizó la determinación cuantitativa de PCR en suero por nefelometría cinética mediante un sistema inmunológico (IMMAGE®, Beckman).

Se determinó el F₁₊₂ como marcador de trombogénesis en el plasma citratado mediante método ELISA (Dade Behring®). Se valoró la función fibrinolítica con la determinación en plasma citratado de las concentraciones de t-PA y PAI-1, ambos antigénicos, mediante ELISA (American Diagnostica®).

Análisis estadístico

Se estudió si las variables analizadas seguían una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables que siguieron una distribución normal se describen como media \pm desviación estándar. Las variables que no siguieron una distribución normal se expresan como mediana (percentiles 25-75). Las variables que no seguían una distribución normal

fueron transformadas de forma logarítmica previamente al análisis estadístico. Las variables cualitativas se expresan como porcentajes. Para el análisis de asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de la χ^2 . Para el análisis de asociación entre una variable cualitativa y otra cuantitativa se utilizó la prueba de la t de Student. Para el análisis de correlación entre 2 variables cuantitativas se utilizó la prueba de Pearson. Para el análisis de 2 variables emparejadas se empleó la prueba de la t de Student para datos emparejados. Para el estudio de las posibles variables de confusión y de la importancia de las variables independientes sobre las variables cuantitativas estudiadas se realizó un análisis multivariable mediante un modelo de regresión lineal (método Enter). Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 11.0. Se consideró que había asociación estadística cuando el nivel de significación era $> 95\%$.

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes y controles, así como los valores del perfil lipídico en el momento de la inclusión en el estudio, se muestran en la tabla 1.

El grupo de pacientes de alto riesgo mostró unos valores mayores de PCR y F₁₊₂, así como de t-PA y PAI-1 antigénicos, respecto al grupo control (tabla 1). Se observó una correlación significativa inversa entre los valores de F₁₊₂ y la concentración de cHDL ($r = -0,52$; $p = 0,007$) (fig. 1). Por el contrario, los valores de PCR no se correlacionaron con el resto de variables analizadas (edad, perfil lipídico, t-PA y PAI-1 antigénicos).

TABLA 1. Características clínicas, perfil lipídico y marcadores biológicos de pacientes y controles

	Pacientes (n = 27)	Controles (n = 21)	p
Varones (%)	19 (70,4)	14 (66,7)	0,784
Edad (años)	57,0 \pm 10,3	51,3 \pm 10,7	0,069
Hipertensión (%)	22 (81,5)	5 (27,8)	< 0,001
Diabetes mellitus (%)	7 (25,9)	1 (5,6)	0,080
Tabaquismo (%)			
Activo	5 (18,5)	8 (38,1)	0,001
Ex fumador	7 (25,9)	13 (61,9)	
No	15 (55,9)	-	
Colesterol (mg/dl)	236,7 \pm 45,2	193,1 \pm 24,0	< 0,001
cHDL (mg/dl)	42 (36-49)	48 (42-55)	0,022
cLDL (mg/dl)	160,8 \pm 47,3	125,0 \pm 27,1	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	187,8 \pm 122,5	100,4 \pm 35,1	0,005
PCR (mg/dl)	0,30 (0,15-0,60)	0,10 (0,03-0,35)	0,002
F ₁₊₂ (nmol/dl)	0,50 (0,42-0,63)	0,32 (0,27-0,42)	0,013
t-PA _{ag} (ng/ml)	14,0 \pm 7,8	9,3 \pm 5,4	0,024
PAI-1 _{ag} (ng/ml)	63,6 \pm 23,1	43,0 \pm 26,0	0,006

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; F₁₊₂: fragmento 1+2 de la protrombina; t-PA_{ag}: activador tisular del plasminógeno antigénico; PAI-1_{ag}: inhibidor del activador tisular del plasminógeno antigénico; PCR: proteína C reactiva.

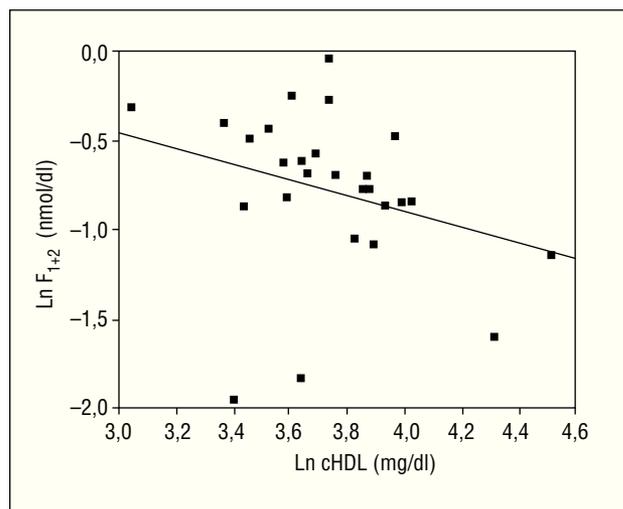


Fig. 1. Correlación entre los valores de F_{1+2} y la concentración de cHDL (Spearman, $r = -0,52$; $p = 0,007$; $n = 27$ pacientes). F_{1+2} : fragmento 1+2 de la protrombina; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

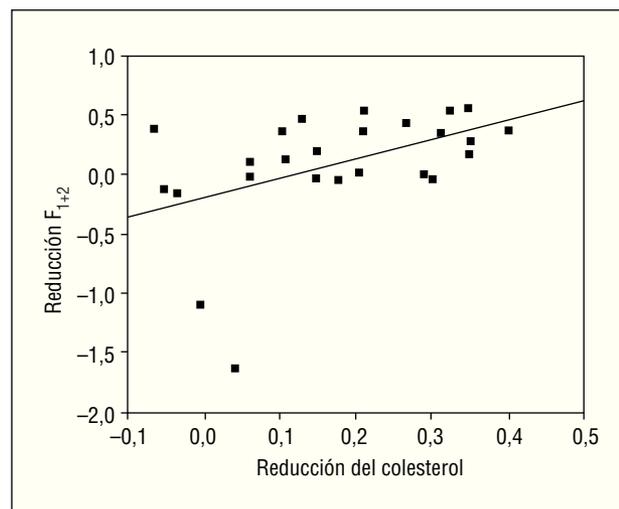


Fig. 2. Correlación entre la reducción de la concentración de F_{1+2} y del colesterol total (Spearman, $r = 0,46$; $p = 0,023$; $n = 24$ pacientes). El porcentaje de reducción se expresa en tanto por 1,00. F_{1+2} : fragmento 1+2 de la protrombina.

En el análisis de regresión lineal sólo se encontró una asociación significativa de los valores de PCR con la edad y la presencia de hipertensión arterial ($r^2 = 0,245$;

$p = 0,001$) (tabla 2), sin que se hallara otra asociación entre los demás parámetros (marcadores estudiados con el sexo, la edad y los factores de riesgo cardiovascular).

TABLA 2. Análisis multivariable mediante regresión lineal de las variables asociadas con la concentración de proteína C reactiva ($r^2 = 0,245$; $p = 0,001$)

Variables	Coefficiente β	p
Edad	0,253	0,047
Hipertensión arterial	-0,245	0,046
Colesterol total	0,052	0,766
cLDL	0,205	0,239
Triglicéridos	0,209	0,065

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. En el modelo sólo se incluyen las variables que en el análisis univariable presentaron un valor de $p < 0,150$.

TABLA 3. Perfil lipídico y marcadores biológicos de los pacientes, con 40 mg de atorvastatina y tras 3 meses de incrementar la dosis a 80 mg (n = 24)

	40 mg	80 mg	p
Colesterol (mg/dl)	234,5 \pm 51,2	193,4 \pm 44,0	< 0,001
cHDL (mg/dl)	42 (36-49)	48 (42-55)	0,807
cLDL (mg/dl)	159,8 \pm 50,8	121,3 \pm 46,2	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	177,0 \pm 118,9	150,6 \pm 79,7	0,095
PCR (mg/dl)	0,32 (0,16-0,64)	0,14 (0,09-0,31)	0,009
F_{1+2} (nmol/dl)	0,50 (0,42-0,64)	0,42 (0,30-0,45)	0,011
t-PA _{ag} (ng/ml)	14,5 \pm 7,9	10,2 \pm 5,8	0,056
PAI-1 _{ag} (ng/ml)	65,8 \pm 22,4	45,6 \pm 22,2	< 0,001

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; F_{1+2} : fragmento 1+2 de la protrombina; t-PA_{ag}: activador tisular del plasminógeno antigénico; PAI-1_{ag}: inhibidor del activador tisular del plasminógeno antigénico; PCR: proteína C reactiva.

Incremento de la dosis de atorvastatina

Dos pacientes abandonaron voluntariamente el estudio antes de incrementar la dosis de atorvastatina y en 1 paciente no se dispone de muestra a los 3 meses del estudio; por tanto, completó el seguimiento un total de 24 pacientes. Ningún paciente presentó eventos cardiovasculares durante la evolución. El tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes y no se produjeron efectos adversos durante los 3 meses de seguimiento. No se modificó el tratamiento farmacológico de los pacientes durante el estudio. Tampoco se observó ninguna modificación significativa en las cifras tensionales ni en el peso de los pacientes.

Los resultados de las determinaciones a los 3 meses se muestran en la tabla 3. Se objetivó una reducción significativa de las cifras de colesterol y cLDL, aunque sólo 7 pacientes (37,5%) alcanzaron las cifras de cLDL recomendables⁶. La concentración de cHDL no se modificó significativamente.

Tras el incremento de la dosis de atorvastatina se detectó una reducción del valor de la PCR de los pacientes. Además, se observó una mejoría en el resto de los marcadores biológicos analizados. Así, se redujo el estado trombogénico de nuestros pacientes y se observó una mejoría de la función fibrinolítica, con una reducción de los valores de PAI-1 antigénico cercana al límite de la significación del t-PA antigénico ($p = 0,056$). Se observó, además, una correlación significativa entre la reducción de la concentración de colesterol y la de F_{1+2} ($r = 0,46$; $p = 0,023$) (fig. 2). No se ob-

servó ninguna correlación con la reducción de los valores de PCR ni con la modificación del perfil lipídico.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que los pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo y cifras lipídicas superiores a las recomendadas presentan un estado inflamatorio, con aumento de la trombogénesis y disfunción fibrinolítica, a pesar del tratamiento con 40 mg/día de atorvastatina. Cabe destacar que todos nuestros pacientes mostraban un perfil lipídico superior al recomendado al inicio del estudio, a pesar del tratamiento con 40 mg de atorvastatina. Tras el aumento de la dosis a 80 mg/día, se observó una mejoría significativa, tanto del perfil lipídico como de los estados inflamatorio, hipercoagulante e hipofibrinolítico. Sin embargo, sólo un tercio de nuestros enfermos alcanzó las cifras recomendadas de cLDL, y quizá los criterios de inclusión de los pacientes han podido influir en este hecho. El tratamiento fue muy bien tolerado por todos los pacientes y no se registró ningún evento adverso.

En los últimos años ha crecido el interés por los efectos pleiotrópicos de las estatinas. Probablemente, el mejor estudiado de ellos es el que ejerce en el sistema inflamatorio. Así, se ha demostrado una reducción significativa de las cifras de PCR¹⁷⁻¹⁹. Dicho marcador es un consistente predictor independiente de eventos cardiovasculares futuros^{20,21}. Una observación interesante es que la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con estatinas es mayor en los grupos de población que presentaban cifras superiores de PCR al inicio del estudio, en comparación con los subgrupos de pacientes con cifras inferiores. En nuestro estudio también se observa que los pacientes de alto riesgo mantienen valores elevados de PCR a pesar del tratamiento con estatinas en dosis convencionales. Tras el incremento de la dosis se consiguió una reducción significativa. Tanto en nuestro estudio como en otros previos¹⁷⁻¹⁹, la reducción de las cifras de PCR fue independiente de la modificación de las cifras de lípidos.

El sistema hemostático también se encuentra relacionado con la patogenia de la arteriosclerosis y el desencadenamiento de eventos cardiovasculares²². El F₁₊₂ es un polipéptido derivado de la protrombina durante su conversión a trombina, por lo que refleja la etapa final del proceso de formación de trombina y es un marcador sensible de activación de este sistema y, por tanto, de formación del trombo. En el presente estudio se observó una reducción significativa de las cifras de este marcador tras incrementar el tratamiento hasta las dosis máximas de estatinas. La inhibición del aumento de la formación de trombina mediada por estatinas es otro efecto ya ampliamente constatado en estudios previos²³⁻²⁵. Es interesante destacar que este efecto parece deberse a la reducción de las cifras de lípidos y

no a su acción directa en el sistema hemostático. Tanto es así que el gemfibrozilo, perteneciente a otra familia de fármacos hipolipemiantes, ha demostrado también estos efectos, con una reducción del F₁₊₂ en pacientes hiperlipémicos cuando se normalizaron las cifras de lípidos²⁶. De acuerdo con estos estudios, también hallamos una correlación significativa, aunque débil, entre la reducción de las cifras de colesterol y las de F₁₊₂. El hecho de presentar cifras de lípidos superiores a las recomendadas, pese al tratamiento con dosis estándar de atorvastatina, podría explicar los valores elevados de este marcador de formación de trombina.

El sistema fibrinolítico desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la trombosis intravascular. Se ha demostrado su alteración tanto en sujetos con factores de riesgo cardiovascular, fundamentalmente dislipemia e hipertensión^{27,28}, como en los pacientes que presentan un síndrome coronario²⁹. El análisis de t-PA antigénico determina el t-PA funcionalmente activo y los complejos t-PA unido a PAI-1. El lento aclaramiento de estos complejos condiciona que, en situaciones de disfunción fibrinolítica, se observe una elevación del t-PA antigénico³⁰. Por otra parte, dado que las células endoteliales liberan tanto t-PA como PAI-1, podrían ser consideradas incluso como marcadores de lesión endotelial. En diferentes estudios se sugiere que las estatinas producen una mejoría de la función fibrinolítica³¹⁻³³; sin embargo, en todos ellos la dosis utilizada suele ser baja o media (sólo en ocasiones se llega a utilizar 40 mg/día). En el presente estudio se observa que una dosis de 80 mg/día de atorvastatina reduce las cifras de PAI-1 y t-PA antigénicos, lo que se traduce en una mejoría de la fibrinólisis. Coincidiendo con la mayoría de los estudios ya publicados, esta reducción no se correlacionaba con las cifras lipídicas ni con su reducción, lo que refleja la independencia de los dos efectos.

El tratamiento agresivo con estatinas es más eficaz para el control de las cifras lipídicas y tiene gran efectividad en la prevención de eventos isquémicos futuros^{5,12-14,34}. En nuevos ensayos recientemente publicados se ha sugerido la importancia de un control más estricto de las cifras lipídicas^{35,36}, lo que ha llevado incluso a reconsiderar los actuales objetivos terapéuticos³⁷ y a plantear, por tanto, la necesidad de utilizar estatinas en altas dosis. Más aún, se indica, además, no sólo la posibilidad de modificar dichos objetivos terapéuticos, sino la de sustentarlos en los valores de PCR^{38,39} y no únicamente en el perfil lipídico, lo que confirma de manera cierta los hallazgos previos¹⁷. Por otra parte, se podría apoyar el efecto de clase de las estatinas sobre la base de sus diferencias más que por su capacidad de reducción de la PCR³⁸. En el presente estudio y en otros se demuestran los efectos pleiotrópicos de la utilización de estatinas en dichas dosis^{15,40}, ahondando en los importantes efectos extralipídicos de estos fármacos^{41,42}.

CONCLUSIONES

El tratamiento con dosis de 80 mg de atorvastatina produce una reducción de la inflamación, una disminución de la formación de trombina y una mejora del sistema fibrinolítico en comparación con una dosis de 40 mg en pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo. Asimismo, se consigue mejorar el control de las cifras de lípidos y presentan una buena tolerabilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
- Shepherd J, Coble SM, Ford I, Isles CJ, Lorimer AR, Mcfarlane 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.
- Downs GR, Clearfield M, Weiss 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. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1712-9.
- McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Pleiotropic effects of statins: Lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1451-8.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
- Angiolillo DJ, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. La inflamación en los síndromes coronarios agudos: mecanismos e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:433-46.
- Levi M, Van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004;109:2698-704.
- 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.
- Serruys PWJC, De Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. The Lescol(R) Intervention Prevention Study (LIPS): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the long-term effects of fluvastatin after successful transcatheter therapy in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2002;287:3215-22.
- Colivicchi F, Guido V, Tubaro M, Ammirati F, Montefoschi N, Varveri A, et al. Effects of atorvastatin 80 mg daily early after onset of unstable angina pectoris or non-Q wave myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;90:872-4.
- 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.
- Serrano M, Madoz E, Ezpeleta I, San Julián B, Amézqueta C, Pérez Marco JA, et al. Abandono del tabaco y riesgo de nuevo infarto en pacientes coronarios: estudio de casos y controles anidado. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:436-7.
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statins therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959-65.
- Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286:64-70.
- González M, Ruiz Ros JA, Pérez Paredes M, Lozano ML, Jiménez DM, Martínez Corbalán F, et al. Efecto de la administración precoz de pravastatina en los valores de proteína C reactiva y de interleucina 6 en la fase aguda del infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:916-23.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-9.
- Bodí V, Sanchís J, Llácer A, Facila L, Nuñez J, Pellicer M, et al. Valor independiente de la proteína C reactiva para predecir acontecimientos mayores al primer mes y al año en los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:248-52.
- Lee KW, Lip GYH. Acute coronary syndromes: Virchow's triad revisited. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:605-25.
- DiGarbo V, Cordova R, Avellone G. Increased thrombin formation and complement activation in patients with type IIA hyperlipoproteinemia: effects of simvastatin treatment. *Curr Therapeut Res*. 1997;58:706-23.
- Szczeklik A, Musial J, Undas A, Gajewski P, Góra P, Swadzba J, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1286-93.
- Joukhadar C, Klein N, Prinz M, Schrolnberger C, Vukovich T, Wolzt M, et al. Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost*. 2000;85:47-51.
- Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Statins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:265-72.
- Jansson JH, Johansson B, Boman K, Nilsson TK. Hypofibrinolysis in patients with hypertension and elevated cholesterol. *J Intern Med*. 1991;229:309-16.
- Poli K, Tofler GH, Larson MG, Evans JC, Sutherland PA, Lipinska I, et al. Association of blood pressure and fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2000;101:264-9.
- Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, Van der Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med*. 1995;332:635-41.
- Marín F, Roldán V, Lip GYH. Fibrinolytic function in atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2003;109:233-40.
- Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, Unger AH, Levine D, Shao JH, et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1294-304.
- Tekin A, Tekin G, Güzelsoy D, Kaya A, Gürel ÇV, Yigit Z, et al. Effects of Atorvastatin (10 mg) on hemostatic and inflammatory parameters in hyperlipemic patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2004;93:206-9.

33. Bruni F, Pasqui AL, Pastorelli M, Bova G, Di Renzo M, Cercigani M, et al. Effect of atorvastatin on different fibrinolysis mechanisms in hypercholesterolemic subjects. *Int J Cardiol.* 2004;95:269-74.
34. Kent SM, Taylor AJ. Usefulness of lowering low-density lipoprotein cholesterol to < 70 mg/dL and usefulness of C-reactive protein in patient selection. *Am J Cardiol.* 2003;92:1224-7.
35. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071-80.
36. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504.
37. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer B, Clark LY, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.
38. 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.
39. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:29-38.
40. 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.
41. Llevadot J, Asahara T. Efecto de las estatinas en la inducción de angiogénesis y vasculogénesis. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:838-44.
42. Tuñón J, Egido J. Disfunción endotelial, inflamación y estatinas: nuevas evidencias. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:903-5.