

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

Manuel González^a, José A. Ruiz Ros^a, Matías Pérez-Paredes^a, María L. Lozano^b, Diego M. Giménez^a, Francisco Martínez-Corbalán^a, Andrés Carnero^a, Tomás Cubero^a, Antonio E. Gómez^a y Vicente Vicente^b

^aUnidad de Cardiología. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.

^bServicio de Hematología. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia. España.

Introducción y objetivos. La proteína C reactiva (PCR), sintetizada en el hígado bajo el estímulo de la interleucina 6 (IL-6), está relacionada con el pronóstico de la cardiopatía isquémica. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la administración precoz de pravastatina en los valores sanguíneos de PCR e IL-6 en el infarto agudo de miocardio (IAM) con ST elevado.

Pacientes y método. Se estudió a 71 pacientes que fueron aleatorizados dentro de las 10 h siguientes al inicio del dolor a recibir 40 mg/día de pravastatina o no. Se midieron la PCR y la IL-6 al ingreso, a las 48 h y al séptimo día. La PCR se midió también a los 2 meses.

Resultados. Al ingreso, los valores de PCR e IL-6 fueron similares en los 2 grupos. Tras 7 días de tratamiento, la administración de pravastatina se asoció con una concentración más baja de PCR ($p = 0,002$). Esto supuso un descenso de sus valores desde las 48 h hasta el séptimo día, en términos de media y mediana, del 48,4 y el 51,9%, respectivamente, en el grupo tratado, y del 32,5 y el 15,9% en el grupo control. No se observaron diferencias en los valores de IL-6 entre ambos grupos. Tras 2 meses, el 50% del grupo tratado y el 25% del grupo control presentaban una PCR inferior a 6,6 mg/l ($p = 0,039$).

Conclusiones. La administración precoz de pravastatina en la fase aguda del infarto de miocardio con ST elevado se asoció a una menor concentración plasmática de PCR tras 7 días de tratamiento, sin cambios concomitantes en los valores de IL-6.

Palabras clave: Pravastatina. Infarto agudo de miocardio. Inflamación. Proteína C reactiva. Interleucina 6.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 903-5

Este estudio fue financiado por la Asociación para la Prevención de las Enfermedades del Corazón (PRECOR). Murcia GIF:G-73022121.

Correspondencia: Dr. Manuel González Ortega.
Unidad de Cardiología. Hospital Universitario Morales Meseguer.
Avda. Marqués de los Vélez, s/n. 30008 Murcia. España.
Correo electrónico: manu.mur@terra.es

Recibido el 3 de marzo de 2004.

Aceptado para su publicación el 15 de junio de 2004.

Effect of the Early Administration of Pravastatin on C-Reactive Protein and Interleukin-6 Levels in the Acute Phase of Myocardial Infarction With ST Segment Elevation

Introduction and objectives. C-reactive protein (CRP), whose synthesis in the liver is regulated by interleukin 6 (IL-6), is related with the prognosis for ischemic heart disease. The aim of this study was to evaluate the effect of early administration of pravastatin on plasma levels of CRP and IL-6 in patients with acute myocardial infarction and ST segment elevation.

Patients and method. 71 patients were randomized during the first 10 hours from the onset of symptoms to receive 40 mg of pravastatin once a day or not. CRP and IL-6 were measured on admission, 48 hours and 7 days later. CRP was also measured 2 months later.

Results. On admission, levels of CRP and IL-6 were similar in both groups. After 7 days of treatment the administration of pravastatin was associated with a lower level of CRP ($P = .002$). Mean and median CRP levels decreased from 48 hours to day 7 by 48.4% and 51.9% respectively in the pravastatin group, and by 32.5% and 15.9% respectively in the control group. In contrast, no significant differences in IL-6 levels were observed between the two groups. After 2 months of follow-up, 50% of the treated patients and 25% of the control patients had CRP levels lower than 6.6 mg/L ($P = .039$).

Conclusions. Early administration of pravastatin in the acute phase of myocardial infarction with ST segment elevation was associated with a lower level of CRP after 7 days of treatment, with no concomitant changes in IL-6 levels.

Key words. Pravastatin. Acute myocardial infarction. Inflammation. C-reactive protein. Interleukin-6.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

HDL: lipoproteínas de alta densidad.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 IL-6: interleucina 6.
 LDL: lipoproteínas de baja densidad.
 PCR: proteína C reactiva.
 SCA: síndrome coronario agudo.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3 metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas) ejercen, además de su acción hipolipemiente, otros efectos a los que se atribuye parte de sus beneficios clínicos. Entre estos efectos «pleiotrópicos»¹, destaca su acción antiinflamatoria², que ha cobrado gran interés a partir del conocimiento del papel fisiopatológico que tiene la inflamación en la enfermedad arterial coronaria³. Así, existe un interés creciente en el empleo de estos medicamentos con vistas a atenuar esta respuesta inflamatoria, tanto en la prevención primaria⁴ y en la enfermedad coronaria estable^{5,6} como en el marco del síndrome coronario agudo (SCA)⁷ donde, además de disminuir los parámetros inflamatorios⁸, la administración precoz de estatinas se asocia a una evolución clínica más favorable⁹. De hecho, el estudio Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT)¹⁰ muestra cómo en pacientes con SCA, la terapia intensa y precoz con estatinas, con descenso de los valores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por debajo de los objetivos actuales, se asocia a una mayor protección cardiovascular tras 24 meses de seguimiento.

El valor pronóstico de los marcadores inflamatorios sistémicos ha favorecido que su uso empiece a generalizarse a la hora de estratificar el riesgo cardiovascular¹¹. En particular, la proteína C reactiva¹² (PCR), una proteína con gran capacidad aterogénica, se ha constituido como el parámetro de mayor aplicación clínica por su poder predictivo, en prevención primaria, en la cardiopatía isquémica crónica⁶, en el SCA sin elevación del ST¹² y en el SCA con elevación del ST¹³. El principal estímulo para la síntesis hepática de PCR es la interleucina 6 (IL-6), una citocina clave en la respuesta inflamatoria³. Los valores de IL-6 se correlacionan significativamente con los de PCR¹⁴ y tienen también valor pronóstico en la enfermedad arterial coronaria¹⁵.

Recientemente, varios estudios^{5,6,8,16,17} han constatado el efecto antiinflamatorio de las estatinas basándose en el descenso de los valores de PCR. Sin embargo, estos trabajos analizan el papel del medicamento sobre este reactante en prevención primaria, en enfermedad coronaria estable y en menor medida en el SCA sin elevación del ST, pero no existen datos en el SCA con

elevación del ST. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la administración precoz de pravastatina en las concentraciones sanguíneas de PCR e IL-6 en el marco del infarto agudo de miocardio (IAM) con ST elevado, así como su posible efecto en la evolución clínica de estos pacientes.

PACIENTES Y MÉTODO**Población y diseño del estudio**

Entre enero de 2001 y septiembre de 2002, se estudió de forma prospectiva a 71 pacientes consecutivos con SCA con elevación del ST. Se incluyó a los pacientes en el estudio si tenían dolor torácico anginoso de más de 30 min de duración y elevación del segmento ST $\geq 0,2$ mV en al menos 2 derivaciones contiguas del electrocardiograma. Inmediatamente antes del tratamiento de reperfusión (percutáneo o trombólisis, a criterio del médico que recibía el enfermo), se los aleatorizó de forma ciega simple a recibir 40 mg/día de pravastatina (grupo tratado, n = 35) o no (grupo control, n = 36). El estudio no estuvo controlado con placebo. Se asignó a los pacientes a cada grupo dentro de las 10 h siguientes al inicio del dolor. Se excluyó a los pacientes menores de 18 años y a los que presentaban infarto previo, tratamiento hipolipemiente previo, shock cardiogénico al ingreso, enfermedad neoplásica, insuficiencia renal conocida, intolerancia conocida a las estatinas, insuficiencia hepática conocida, antecedentes de miopatía y presencia de cualquier proceso infeccioso o inflamatorio al ingreso o que apareciera durante el período de estudio. El tamaño de la muestra se calculó con los resultados de los primeros 25 pacientes (estudio piloto), con un riesgo $\alpha = 0,05$ y $\beta = 0,10$ para detectar una reducción de PCR tras los 7 días de tratamiento del 30%, y se estimó un 7% de pérdidas.

Al alta, todos los pacientes recibieron tratamiento optimizado y dieta hipocalórica baja en grasas. A los 2 meses del evento todos fueron reevaluados clínicamente. En ese momento, se repitió un estudio lipídico completo y se inició el tratamiento con pravastatina de los pacientes del grupo control que presentaron valores de LDL mayores de 100 mg/dl¹⁸.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético del centro con la información disponible acerca del momento óptimo para iniciar el tratamiento con estatinas tras el IAM con elevación del ST¹⁸.

Análisis de laboratorio

Se extrajo sangre venosa, y tras centrifugación se congelaron muestras de suero a -70 °C para su posterior análisis. Los valores de lípidos se estudiaron al ingreso, al séptimo día y a los 2 meses del episodio agudo, en una estación bioquímica automatizada (Advia

1650, Bayer, Tarrytown, NY). El valor de LDL se calculó aplicando la fórmula de Friedewald.

Las concentraciones del IL-6 se midieron mediante ensayos comerciales de ELISA (Quantikine Human IL-6, R&D Systems, Minneapolis, MN) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (rango, 3,13-300 pg/ml). La PCR fue analizada mediante una prueba de ELISA de alta sensibilidad (Generic Assays, Dahlewitz, Alemania), que ofrece un rango de detección de 0,56 a 200 mg/l. En ambos casos el análisis se llevó a cabo en suero recogido en fase aguda (< 10 h), a los 2 y a los 7 días del episodio isquémico. Adicionalmente, a los 2 meses se determinaron los valores de PCR mediante turbidimetría (rango, 5-200 mg/l); se clasificó a los enfermos según sus concentraciones fueran mayores o menores de 6,6 mg/l, de acuerdo con la estratificación del riesgo según el estudio Cholesterol And Recurrent Events (CARE)¹⁹. Las muestras de sangre estaban codificadas, por lo que el médico que las analizaba desconocía si el enfermo recibía o no pravastatina.

Eventos clínicos

Se evaluó el desarrollo de eventos clínicos precoces en la fase hospitalaria y durante los primeros 2 meses de seguimiento. Se consideró como objetivo primario clínico el evento combinado angina, reinfarcto o muerte. Se definió angina como dolor precordial típico con cambios electrocardiográficos e IAM como clínica anginosa e incremento del doble o más de la creatinina con elevación concomitante de la isoenzima MB o de la troponina I. La muerte fue definida como mortalidad tanto por causa vascular como no vascular.

Los eventos clínicos fueron evaluados por médicos ajenos al diseño del estudio y al proceso de aleatorización al ingreso, de forma que la asignación de eventos se hiciera, en lo posible, de forma ciega al tratamiento recibido.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron usando el paquete estadístico SPSS (versión 10.05; SPSS Inc., Chicago, IL). Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar (DE), expresando también la mediana y el rango intercuartílico cuando no se ajustaban a la distribución normal; las variables cualitativas se expresaron como porcentajes. La comparación de medias se realizó mediante las pruebas de la t de Student o no paramétrica de Mann-Whitney para los datos sin distribución normal. El estudio de las muestras apareadas se realizó mediante las pruebas de la t de Student para muestras apareadas o de Wilcoxon de los rangos con signo variables que no tienen distribución normal. Se utilizó el Modelo Lineal General para muestras repetidas (MANOVA) en el estudio de

los marcadores cuando se refirieron al efecto del medicamento en los diferentes momentos del estudio. Para el estudio de las correlaciones se utilizó la prueba de la rho de Spearman. Los porcentajes se contrastaron mediante el método de la χ^2 y la *odds ratio* (OR) fue expresada con intervalo de confianza (IC) del 95% para una prueba de 2 colas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características demográficas

Las características de los 71 pacientes incluidos se muestran en la tabla 1. Se trasladó a los 58 enfermos tratados mediante intervención coronaria percutánea al hospital de referencia (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca) y en todos los casos se obtuvo como resultado angiográfico un flujo TIMI III. El trombolítico administrado fue alteplasa. El tiempo medio hasta la aleatorización fue de $289,8 \pm 122,9$ min, y no hubo diferencias entre el grupo control y el tratado ($282,9 \pm 115,4$ min frente a $296,7 \pm 138,0$ min; $p = 0,61$).

TABLA 1. Características basales de los pacientes

	Control n = 36	Tratado n = 35	p
Edad (años)	67 \pm 10,7	65 \pm 11,0	0,44
Varones	25 (69,4%)	29 (82,9%)	0,19
Trombólisis	7 (19,4%)	6 (17,1%)	0,87
ICP	29 (81,7%)	29 (82,9%)	
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	20 (75,1%)	25 (55,1%)	0,16
Diabetes	11 (30,6%)	11 (31,4%)	0,97
HTA	13 (36,1%)	16 (45,7%)	0,41
Tabaquismo	13 (46,4%)	15 (53,8%)	0,82
Hipercolesterolemia	9 (25%)	9 (25,7%)	0,94
Índice de masa corporal	28,00 \pm 3,86	27,90 \pm 3,64	0,91
Antecedentes familiares	8 (22,2%)	9 (25,7%)	0,73
Fibrinógeno basal (g/l)	4,50 \pm 1,41	4,74 \pm 1,48	0,49
PCR (mg/l) al ingreso	4,8 \pm 5,7	4,3 \pm 4,3	0,59
	1,9 (1,1-6,5)	3,0 (1,4-5,6)	
IL-6 (pg/ml)	20,1 \pm 36,1	18,9 \pm 35,9	0,18
	11,1 (7,0-19,8)	8,6 (3,6-17,2)	
Angina preinfarto ^a	13 (36,1%)	14 (40%)	0,73
Infarto anterior	14 (38,8%)	17 (48,5%)	0,51
N.º de vasos enfermos ^b			
1	18 (50%)	22 (62,8%)	
2	9 (25%)	6 (17,1%)	0,41
3 ^c	7 (19,4%)	4 (11,4%)	

HTA: hipertensión arterial; ICP: intervención coronaria percutánea; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva.

^aAngina la semana previa al ingreso. ^bEstenosis > 60%. Estudio coronariográfico en el 93% de los pacientes (no se realizó en 5 pacientes tratados con trombólisis y test de isquemia negativo). ^cTres vasos coronarios o tronco común izquierdo.

Valores de lípidos, proteína C reactiva e interleucina 6

Al ingreso, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones lipídicas entre ambos grupos. Tras 2 meses de tratamiento, los valores de colesterol total y de LDL fueron significativamente menores en el grupo tratado, diferencias que ya eran significativas al séptimo día del estudio. Los valores de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos no mostraron diferencias entre ambos grupos durante el período del estudio (tabla 2).

Respecto al perfil evolutivo de los lípidos, se observó que en el grupo control los valores de colesterol total y LDL aumentaron significativamente en los 7 primeros días, momento a partir del cual se elevaron todos los parámetros lipídicos excepto los triglicéridos. Por el contrario, en el grupo tratado no hubo cambios significativos en las concentraciones lipídicas durante los primeros 7 días, pero entre el séptimo día y los 2 meses se observó una elevación significativa del colesterol total y de las HDL sin cambios en los valores de LDL y triglicéridos.

Los valores de PCR se muestran en la tabla 3, panel A. Al ingreso, éstos fueron similares en los 2 grupos.

A las 48 h, el aumento de los valores de PCR fue menor en el grupo tratado con pravastatina sin llegar a la significación estadística ($p = 0,12$). Tras 7 días de tratamiento, los valores de PCR fueron significativamente menores ($p = 0,002$) en el grupo que recibió el medicamento. Los valores de PCR eran un 48% menores en la mediana y un 59% menores en la media con respecto al grupo no tratado. Así, por debajo de la mediana (14,9 mg/l) se encontraba sólo el 35,2% de los pacientes del grupo control frente al 64,5% de los pacientes del grupo tratado (fig. 1).

Considerando el global de los 71 pacientes, la PCR se elevó de forma significativa ($p < 0,001$) desde el ingreso hasta las 48 h, para posteriormente presentar un descenso significativo entre ese período y el séptimo día ($p < 0,001$) (fig. 2A). Este descenso fue más acusado en términos de media y de mediana (el 48,4 y el 51,9%, respectivamente) en el grupo tratado que en el grupo control (el 32,5% y el 15,9%). A los 2 meses, 64 enfermos continuaban vivos (32 en cada grupo); el 50% del grupo control y el 25% del grupo tratado presentaban un valor de PCR mayor de 6,6 mg/l ($p = 0,039$).

Los valores de IL-6 no mostraron diferencias significativas entre uno y otro grupo tras 7 días de trata-

TABLA 2. Valores de lípidos al ingreso, al séptimo día y al segundo mes en ambos grupos

Lípidos (mg/dl)	Ingreso		Séptimo día		Segundo mes		p*
	Control	Tratado	Control	Tratado	Control	Tratado	
Colesterol total	162,2 ± 42,9	170,5 ± 39,0	183,2 ± 41,4	168,7 ± 33,1	211,5 ± 46,0	184,6 ± 33,1	0,002
LDL	101,1 ± 34,6	111,0 ± 30,8	122,0 ± 36,9	109,2 ± 31,2	137,7 ± 38,4	115,8 ± 29,2	0,001
HDL	38,0 ± 7,69	39,3 ± 9,21	37,6 ± 9,0	37,8 ± 8,6	44,0 ± 9,2	46,3 ± 9,1	0,67
Triglicéridos	122,9 ± 96,4	100,1 ± 48,4	126,2 ± 47,8	104,4 ± 28,8	144,3 ± 75,4	108,0 ± 42,9	0,08

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad. *Referido al efecto del tratamiento en los parámetros analíticos en el análisis de la varianza para medidas repetidas.

TABLA 3. Valores de PCR (panel A) e IL-6 (panel B) expresados como media ± DE y mediana (RIC)

Panel A		PCR (mg/l)			p*
	Ingreso	48 h	7.º día		
Control	4,8 ± 5,7 1,9 (1,1-6,5)	32,4 ± 22,8 27,1 (20,8-32,3)	21,8 ± 12,2 22,7 (12,9-30,2)	0,002	
Pravastatina	4,3 ± 4,3 3,0 (1,4-5,6)	25,1 ± 11,9 23,1 (18,7-30,0)	12,9 ± 8,7 11,1 (6,6-18,8)		
Panel B		IL-6 (pg/ml)			p*
	Ingreso	48 h	7.º día		
Control	20,1 ± 36,1 11,1 (7,0-19,8)	44,5 ± 69,6 18,4 (10,3-37,6)	11,9 ± 11,2 7,9 (2,6-18,9)	0,32	
Pravastatina	18,9 ± 35,9 8,6 (3,6-17,2)	28,4 ± 32,5 20,8 (9,8-33,2)	8,8 ± 10,1 5,6 (2,5-15,4)		

DE: desviación estándar; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; RIC: rango intercuartílico. *Referido al efecto del tratamiento en los parámetros analíticos en el análisis de la varianza para medidas repetidas.

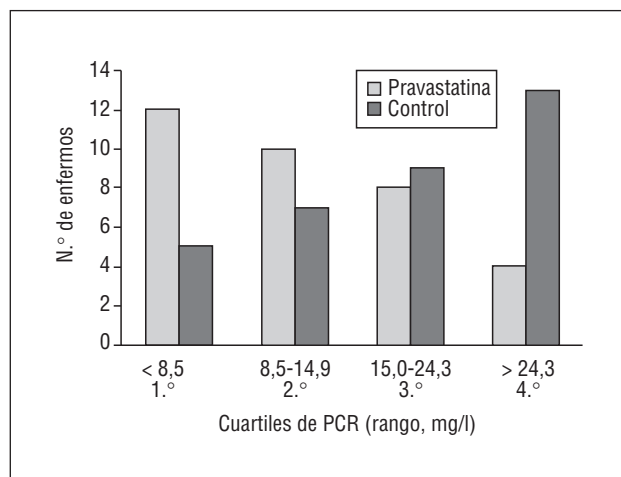


Fig. 1. Distribución, al séptimo día, de los cuartiles de proteína C reactiva (PCR) en ambos grupos.

miento (tabla 3, panel B), como tampoco el descenso medio de la IL-6 desde las 48 h al séptimo día (fig. 2B) (el 73,2% en el grupo control y el 68,9% en el grupo tratado).

El análisis de correlación en el grupo tratado mostró que los cambios en las concentraciones de PCR eran independientes de los cambios en el colesterol total ($p = 0,61$), el colesterol unido a LDL ($p = 0,51$), el colesterol unido a HDL ($p = 0,66$) y los triglicéridos ($p = 0,95$). Tampoco hubo correlación entre los cambios en la PCR y los parámetros lipídicos cuando se realizó el cálculo en el total de los enfermos o en el grupo control.

Adicionalmente, al analizar si las variaciones en las concentraciones de PCR podían justificarse por diferencias experimentadas en los valores de IL-6 (tabla 4), encontramos que en el grupo control los valores de PCR e IL-6 se correlacionaron de forma significativa y cada vez más estrecha conforme aumentaron los días de evolución del IAM, mientras que en el grupo tratado los valores se correlacionaron al ingreso (antes de recibir el fármaco) pero esta correlación dejó de ser significativa en las primeras 48 h y, aunque al séptimo día ambos parámetros se encontraban correlacionados, esta dependencia presentaba un valor estadístico débil.

Eventos clínicos

Antes del alta hospitalaria, 10 (14%) pacientes presentaron algún evento cardíaco: 7 ocurrieron en el

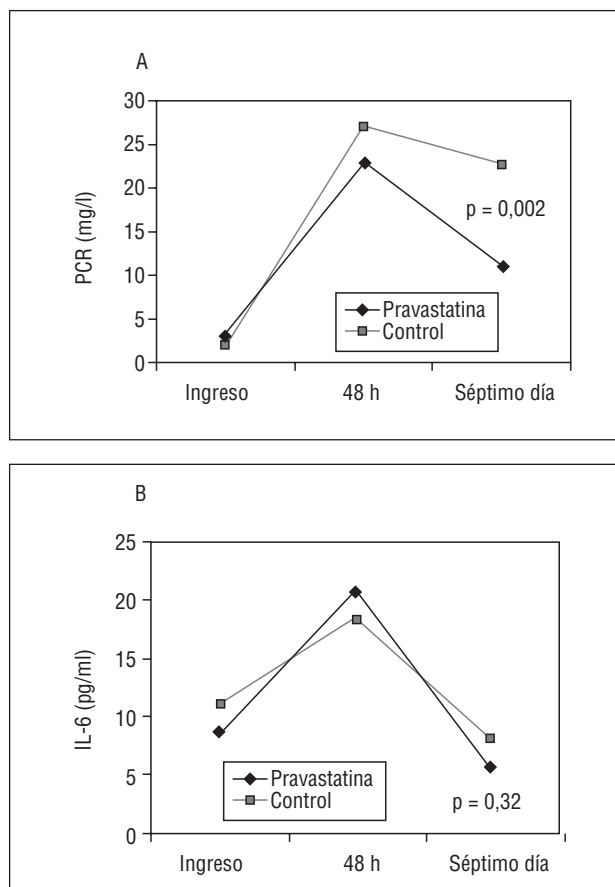


Fig. 2. Evolución de los valores de proteína C reactiva (PCR) e interleucina 6 (IL-6) (mediana) en ambos grupos.

grupo control y 3 en el grupo con pravastatina ($p = 0,18$). Entre estos acontecimientos se contabilizaron: 2 muertes en cada grupo (3 en shock cardiogénico y fracaso multiorgánico y 1 por rotura cardíaca), 1 reinfarcto en el grupo control y 5 anginas postinfarto (4 en el grupo control y 1 en el grupo pravastatina). En los 2 meses posteriores, se produjeron 7 nuevos eventos en el grupo control (1 reinfarcto, 4 anginas y 2 muertes, una súbita y la otra en shock cardiogénico) y sólo 2 en el grupo pravastatina (una angina y una muerte súbita). No hubo ningún ictus durante el seguimiento. Globalmente, el 16,9% del grupo control frente al 5,6% del grupo tratado tuvieron algún evento tras los 2 meses de seguimiento (OR = 0,258; IC del 95%, 0,074-0,91; $p = 0,027$).

TABLA 4. Correlaciones bivariadas PCR/IL-6

	Todos	Grupo control	Grupo pravastatina
PCR/IL-6 al ingreso	R = 0,416; $p = 0,001$	R = 0,463; $p = 0,004$	R = 0,409; $p = 0,015$
PCR/IL-6 a las 48 h	R = 0,363; $p = 0,002$	R = 0,590; $p < 0,001$	R = 0,052; $p = 0,77$
PCR/IL-6 al 7.º día	R = 0,607; $p = 0,001$	R = 0,800; $p < 0,0001$	R = 0,391; $p = 0,022$

Las concentraciones medias de PCR fueron superiores en los pacientes que desarrollaron eventos durante los 2 meses del estudio, tanto al ingreso ($8,2 \pm 3,5$ frente a $3,5 \pm 4,21$ mg/l; $p = 0,006$) como a las 48 h ($39,1 \pm 29,7$ frente a $25,7 \pm 12,7$ mg/l; $p = 0,046$). Al séptimo día, el valor también fue superior en los pacientes con eventos que sobrevivieron, pero sin mostrar significación estadística ($23,9 \pm 12,6$ frente a $15,8 \pm 10,7$ mg/l; $p = 0,14$).

DISCUSIÓN

El presente estudio analiza el efecto de la administración de pravastatina en 2 marcadores inflamatorios, la PCR y la IL-6, en un marco clínico hasta ahora poco estudiado como es el IAM con ST elevado. Nuestros datos demuestran que la administración precoz de una dosis única diaria de 40 mg de pravastatina se asocia con valores significativamente menores de PCR después de 7 días de tratamiento y, por tanto, con un menor incremento de la PCR durante la fase aguda del infarto de miocardio. Además, tras 2 meses de terapia, las concentraciones de PCR se mantienen más bajas ($< 6,6$ mg/l) en un porcentaje mayor de casos respecto a las del control; este valor, asociado a un incremento del riesgo en la fase crónica del IAM según el estudio CARE¹⁹, se detecta de forma fiable mediante un método rutinario como es la turbidimetría. Por otro lado, la administración precoz del fármaco proporciona un mejor perfil lipídico tras los primeros 7 días y a los 2 meses.

Los resultados del estudio apoyan el uso del medicamento en el SCA con elevación del ST desde el mismo momento del diagnóstico, por su capacidad de atenuar la respuesta inflamatoria. Así, teniendo en cuenta el valor pronóstico conocido de la PCR, en consonancia con nuestros resultados, la administración precoz de pravastatina estaría justificada para facilitar el descenso de la PCR a cifras de cronicidad tras el IAM y contribuir a disminuir el número de eventos clínicos.

A diferencia de otros trabajos^{9,10}, en nuestro estudio la administración de pravastatina se realizó siempre en las 10 h siguientes al inicio del dolor, por lo que el efecto antiinflamatorio, y probablemente el resto de los efectos pleiotrópicos, iniciaron su acción inmediatamente después del cierre de la arteria, obteniendo un efecto en la PCR tras sólo 7 días de tratamiento. Curiosamente, el tratamiento con pravastatina no logró modificar los valores de su inductor hepático, la IL-6, ni a las 48 h ni al séptimo día de tratamiento.

Efecto de la pravastatina en la proteína C reactiva. Estudios previos

El valor pronóstico de la PCR y su modificación con estatinas se ha evaluado en varios estudios, tanto en prevención primaria^{4,6,17,20,21} como en prevención se-

cundaria. En este aspecto, el estudio CARE⁵ mostró una reducción de la mediana de la PCR del 17,4%; los pacientes en el quintil más alto ($PCR \geq 6,6$ mg/l) tuvieron un 80% más de probabilidad de desarrollar un evento coronario en el seguimiento¹⁹. También hubo una reducción significativa de la PCR en el estudio The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE)⁶ tras 12 semanas de tratamiento con pravastatina, y en otros estudios con atorvastatina, tras 4 semanas²² e incluso tras sólo 48 h²³. Estudios observacionales retrospectivos muestran datos similares²⁴. En el SCA sin elevación del ST, el estudio Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering trial (MIRACL) muestra una reducción media de la PCR tras 16 semanas superior en el grupo tratado ($p < 0,0001$)⁸. En otro estudio¹⁶, también en pacientes con SCA sin elevación del ST, la atorvastatina se asoció a un descenso de la PCR del 5% tras 5 días de tratamiento y un ascenso del 188% en el grupo placebo.

Por último, no hay datos acerca del efecto de las estatinas en el marco del SCA con elevación del ST. En nuestra serie, la mediana de la PCR fue un 48% menor en el grupo tratado. Encontramos también un descenso en los eventos clínicos, resultado limitado por la escasa muestra. De los eventos destaca la angina postinfarto (2 en el grupo tratado y 8 en el control), por lo que es probable que la mejoría de la función endotelial²⁵, efecto conocido de la pravastatina y favorecido también por el descenso de la PCR, origine la distribución de este tipo de evento.

Nuestros datos, al igual que los de la literatura médica, no muestran una correlación entre los cambios observados en los valores de PCR y los de LDL, por lo que el menor valor de LDL oxidadas no parece ser la causa de la menor liberación de IL-6 por los macrófagos y, por tanto, de PCR en el hígado³.

Efecto de la pravastatina en la interleucina 6 y correlación con la proteína C reactiva

Las concentraciones de PCR se correlacionan con los valores de IL-6¹⁴; sin embargo, en nuestra serie sólo se observó esta correlación en el grupo que no recibió pravastatina. Por el contrario, en el grupo tratado la correlación entre ambos marcadores fue débil al séptimo día e inexistente a las 48 h. Esto podría justificarse porque el fármaco no modificó de forma significativa los valores de IL-6, pero sí los de la PCR, lo que está en consonancia con otros estudios^{8,20,24}.

Según estos resultados, el descenso de la PCR tampoco se explicaría por un descenso en la síntesis de IL-6 en los tejidos periféricos, ya que los valores de ésta no se modifican después del tratamiento. Sin embargo, es posible que la causa del descenso de la PCR sin cambios en la IL-6 se pueda explicar por el efecto inhibitorio de la pravastatina en la síntesis de isoprenoides en el hígado, disminuyendo la activación de la pro-

teína G-Rac-1 que media la transcripción de la PCR tras el estímulo de la IL-6 en el hígado^{7,26,27}.

Por último, es posible que las dosis habituales de pravastatina y su carácter hidrofílico sean dos motivos por los que no se consigue el bloqueo celular de la síntesis de la IL-6 en tejidos no hepáticos. Sin embargo, otros estudios con dosis altas de atorvastatina (80 mg), una estatina lipofílica, tampoco muestran capacidad de descender los valores de IL-6⁸.

Limitaciones

Dado el pequeño tamaño de la muestra, la interpretación de los eventos clínicos debe llevarse a cabo con cautela. En este aspecto, encontramos limitaciones a la hora de la aleatorización; así, el grupo control tiene más mujeres y peor anatomía coronaria, aunque sin diferencia estadística. No obstante, ni las cifras de PCR e IL-6 ni los eventos totales fueron significativamente diferentes según el sexo. Por otro lado, el número de vasos afectados no estuvo asociado a valores diferentes de IL-6, aunque al ingreso sí a una mayor concentración de PCR. Tampoco hubo diferencias significativas en el número de pacientes con enfermedad de más de un vaso que desarrollaron eventos durante el estudio.

Por otro lado, dadas su vida media corta y sus variaciones circadianas, los valores de la IL-6 deben interpretarse con precaución, tal como se comenta en estudios previos⁸. No obstante, para salvar estas limitaciones, se extrajo la sangre en un lugar iluminado²⁸, tanto en horas diurnas como nocturnas, y se ajustó la hora de la extracción a tiempos concretos de la evolución del infarto. Por último, hay que tener en cuenta que la correlación de los cambios de las LDL y la PCR podría estar interferida por el comportamiento como reactante de fase aguda que tienen las LDL en el SCA.

CONCLUSIONES

La administración de 40 mg/día de pravastatina desde el momento del diagnóstico del SCA con elevación del ST lleva asociada una menor concentración plasmática de la PCR tras 7 días de tratamiento, y así un menor aumento de sus valores con respecto al ingreso. Este efecto es independiente de los cambios en los valores de lípidos. Esta dosis de pravastatina no produce cambios sustanciales en las concentraciones plasmáticas de IL-6, lo que apoya un efecto inhibitorio hepático del medicamento. Nuestros resultados ponen de manifiesto una evolución clínica más favorable en los pacientes tratados, aunque esto debe ser corroborado por nuevos estudios con series más numerosas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la labor de las DUE M. Jesús Cáscales y M. José G. Villalba y a la técnico de laboratorio M.

Huertas González por su ayuda para el procesamiento de las muestras. También agradecemos al Dr. Andrés Carrillo sus acertados consejos en el tratamiento estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

- Román C, Almendro M, Valenzuela LF, Recio A, Cruz JM, López V. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev Esp Cardiol* 2003;3(Supl C):14-24.
- Kinlay S, Selwyn AP. Effects of statins on inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91(Suppl 4A):9B-13B.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
- Ridker PM, Rifai M, 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.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230-5.
- Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE investigators. Effect of statins therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CPR evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
- Sposito AC, Chapman MJ. Statins therapy in acute coronary syndromes. Mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1524-34.
- Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslei SJ, Sasiela WJ, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108:1560-6.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study Investigators. The effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled study. *JAMA* 2001;285:1711-8.
- Cannon ChP, 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.
- Kaski JC, Cruz-Fernández JM, Fernández-Bergés D, García-Moll X, Jdraque LM, Mostaza J, et al. Marcadores de inflamación y estratificación del riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo: diseño del estudio SIESTA. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:389-95.
- Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl S):37-42.
- Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-84.
- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Walcholder S, Ettlinger WH Jr, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106:506-12.
- Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin-6, and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286:2107-13.

16. Correia LC, Spósito AC, Lima JC, Magalhaes LP, Passos LCS, Rocha MS, et al. Anti-inflammatory effect of atorvastatin (80 mg) in unstable pectoris and no-Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;93:298-301.
17. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191-3.
18. Plaza I, Villar F, Mata P, Pérez F, Maiquez A, Casanovas JA, et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:815-37.
19. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Moye LA, Goldman S, et al. For the CARE investigators. Inflammation, pravastatin and the risk for coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998;98:839-44.
20. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effects of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-5.
21. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Gruwald GK, Marcovina SM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002;106:1447-52.
22. Riesen WF, Engler H, Risch M, Korte W, Noseda G. Short-term effects of atorvastatin on C-reactive protein. *Eur Heart J* 2002;23:794-9.
23. Gaspardone A, Verasci F, Proietti I, Tomai F, Altamura A, Skossyeva O, et al. Effect of atorvastatin (80 mg) initiated at time of coronary artery stent implantation on C-reactive protein and six-month clinical events. *Am J Cardiol* 2002;90:786-9.
24. März W, Winkler K, Nauck M, Böhm BO, Winkelmann BR. Effects of statins on C-reactive protein and interleukin-6 (The Ludwigshafen risk and cardiovascular health study). *Am J Cardiol* 2003;92:305-8.
25. Badimon L. Estatinas y función endotelial. *Rev Esp Cardiol* 2003;3(Supl C):25-40.
26. McCarty MF. Reduction of serum C-reactive protein by statin therapy may reflect decreased isoprenylation of Rac-1, a mediator of the IL-6 transduction pathway. *Med Hypotheses* 2003;60:634-9.
27. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002;110:285-8.
28. Domínguez A, Abreu P, García MJ, De la Rosa A, Vargas M, Marrero F. Ritmo luz/oscuridad de las citocinas proinflamatorias en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:555-60.