



**Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid**

TESIS DOCTORAL

**Efecto de las estatinas sobre la enfermedad cardiovascular en
mujeres tras la menopausia**

María de las Nieves Tarín Vicente
Licenciada en Medicina y Cirugía

Directores

Dr. José Tuñón Fernández. Profesor Asociado, Facultad de Medicina.

Universidad Autónoma, Madrid.

Dr. Lorenzo López Bescós. Profesor Emérito, Facultad de Ciencias de la Salud.

Universidad Rey Juan Carlos, Madrid

Madrid - 2011

Don José Tuñón Fernández, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Don Lorenzo López Bescós, Profesor Emérito de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid

CERTIFICAN

Que Doña María de las Nieves Tarín Vicente, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid, ha realizado el trabajo titulado *“Efecto de las estatinas sobre la enfermedad cardiovascular en mujeres tras la menopausia”* bajo su dirección. A su juicio, este trabajo cumple todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral, para obtener el grado de Doctora en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid.

Y para que conste, firmamos el presente informe en Madrid, a 6 de Noviembre de 2011.

Dr. José Tuñón Fernández
DNI: 9355481-R
jtunon@secardiologia.es

Dr. Lorenzo López Bescós
DNI: 17054952-S
lorenzo.lopez@urjc.es

“La sociedad a menudo retrata a los médicos como sabios que usan bata blanca, que se pasan la mitad del tiempo estudiando para conocer los avances en los distintos campos que abarca la medicina y, la otra mitad, curando a los pacientes que llegan a su consulta. A lo largo de la historia, este retrato ha ido tomando distintos matices,... Sin embargo, visto con los ojos de un médico del siglo XXI, ninguna de estas semejanzas dibuja con precisión nuestro trabajo diario.”

Dr. LP. Levitt y Dr. JE. Castaldo

(En: **El hombre con el tatuaje de hierro.** Los médicos aprenden de sus pacientes.
Plataforma Editorial 2009. Pág. 13)

A David y a José; con esfuerzo podemos conseguir casi todo.

A mi familia y a mis seres queridos.

ÍNDICE

<i>Agradecimientos</i>	9
<i>Abreviaturas y Acrónimos</i>	11
<i>Índice de Tablas</i>	13
<i>Índice de Figuras</i>	14
<i>Resumen</i>	15
I.- Introducción	18
1. La enfermedad tromboembólica venosa	20
1.1 Epidemiología	20
1.2 Patogenia y formas clínicas de la trombosis venosa	20
1.3 Factores de riesgo del tromboembolismo venoso	21
1.4 TEV relacionado con terapia hormonal en la menopausia	25
2. La aterotrombosis	26
2.1 Epidemiología	26
2.2 Patogenia de la aterotrombosis	29
a) Los factores de riesgo de aterotrombosis	29
b) La disfunción endotelial	30
c) El reclutamiento celular	30
d) Formación de la cápsula fibrosa	33
e) Complicación de la placa aterosclerótica	33
f) Ruptura de la cápsula fibrosa	34
g) Trombosis sin ruptura de placa	36
3. Enfermedad cardiovascular en la mujer	36
3.1 Fisiopatología del tromboembolismo venoso en la mujer	37
3.2 Fisiopatología de la progresión de las placas ateroscleróticas en la mujer	37
3.3 Diferente mortalidad postinfarto de miocardio en la mujer	39
4. Perfil lipídico en la mujer	39
5. Estatinas	41
5.1 Evidencias clínicas del beneficio del tratamiento con estatinas	42
5.2 Mecanismos de acción de las estatinas	44
a) Efectos sobre la función endotelial	46
b) Estatinas e inflamación	46
c) Efecto antiproliferativo	47
d) Acciones antitrombóticas de las estatinas	47
5.3 Tratamiento con estatinas en las mujeres	48
6. Raloxifeno y el estudio RUTH	50

II.- Hipótesis	53
Hipótesis general	54
Hipótesis específica	54
III.- Objetivos	55
Objetivos generales	56
Objetivos específicos	56
IV.- Material y Métodos	57
1. Población estudiada del estudio RUTH	58
1.1 Criterios de inclusión	58
1.2 Criterios de exclusión	59
1.3 Diseño del estudio RUTH	60
1.4 Resultados del estudio RUTH	60
2. Diseño de la tesis	61
3. Objetivos estudiados	61
3.1 Objetivos específicos	61
3.2 Asignación de eventos	62
4. Análisis estadístico	63
V.- Resultados	65
1. Características de la población de referencia	66
2. Los niveles lipídicos	68
3. Influencia del tratamiento con estatina y raloxifeno vs placebo en los objetivos	70
4. Incidencia de los objetivos del estudio en las pacientes tratadas con estatinas	71
4.1 Eventos cardiovasculares en la serie completa	71
4.2 Eventos cardiovasculares en pacientes con aterotrombosis previa	74
4.3 Eventos cardiovasculares en pacientes diabéticas sin aterotrombosis previa	75
4.4 Eventos cardiovasculares las mujeres sin aterotrombosis previa, ni diabetes	76
VI.- Discusión	78
1. Estatinas, tromboembolismo venoso y terapia de reemplazo hormonal	80
2. Estatinas en prevención primaria y secundaria en la mujer	81
2.1 Estatinas en prevención secundaria en la mujer	82
2.2 Estatinas en prevención primarias en mujeres diabéticas	82
2.3 Estatinas en prevención primaria en mujeres no diabéticas	83
3. Otras consideraciones a futuro	86
3.1 Los niveles de Proteína C reactiva	86
3.2 Publicación de los datos por sexo en los Ensayos clínicos	87

4. Limitacions del estudio	87
VII.- Conclusiones	89
VIII.- Referencias	91
IX.- Anexos	123
ANEXO 1.- Estudio RUTH en España	124
ANEXO 2.- Presentación del trabajo a congresos	126

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dejar constancia de mi agradecimiento a quienes han hecho posible este trabajo, por su colaboración y por su ánimo.

A los directores de esta tesis, que pese a sus múltiples ocupaciones, han querido en todo momento ayudarme en este proyecto y transmitirme sus conocimientos.

Al Dr. Lorenzo López Bescós, Cardiólogo y Profesor Emérito de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid y Director de esta Tesis Doctoral. Por la amabilidad y el afecto con que siempre me ha atendido, desde 1998 en el que le conocí como Jefe del Servicio del Hospital Fundación Alcorcón de Madrid. Por su inestimable ayuda y por todo lo que me ha enseñado, por su tiempo y su esfuerzo.

Al Dr. José Tuñón Fernández, Cardiólogo y Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Sección del Servicio de Cardiología de la FJD-Clínica Ntra. Sra. de la Concepción, por acceder a ser Director de este trabajo de Tesis Doctoral, participando en la trayectoria de mi carrera profesional y dándome la oportunidad de aprender de él cada día.

Llegué a la Medicina de la mano de mi hermano David, de mis padres, profesores y amigas, a la Cardiología de la mano del Profesor Pedro Zarco, y a la Dirección de la mano de la Dra. Cristina Granados y de la Dra. Mercedes Vinuesa. A todos ellos, gracias, porque me animaron y vieron en mí más capacidades que yo misma, y a los que espero no defraudar.

Quiero recordar en estas líneas a todos los miembros de los Servicios de Cardiología por los que he pasado (Hospital Clínico San Carlos –como estudiante-, Clínica Ntra. Sra. de la Concepción-FJD, Fundación Hospital Alcorcón, Hospital Universitario de Fuenlabrada y Hospital Universitario de Móstoles) por su acogida. Todos diferentes por las dificultades que afrontan y resuelven cada día.

A mis compañeros del Hospital Universitario de Móstoles, con los cuales trabajo, y comparto con ellos muchas satisfacciones y preocupaciones. De todos ellos, he aprendido y agradezco su valía que me sirve para “mejorar”. Muy especialmente a la Dra. Carmen Rodríguez y Dra. Lidia Melgares, por ser tan buenas compañeras y amigas en los años compartidos.

No puedo dejar de agradecer la colaboración desinteresada de pacientes y familias, en éste y otros proyectos. Así como, a los profesionales que directa o indirectamente han colaborado en este trabajo.

Y gracias a mi familia y mis amigos, por querer acompañarme y estar a mi lado.

Gracias a todos.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACV	Accidente cerebrovascular
AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
AIT	Accidente isquémico transitorio
CML	Células musculares lisas
COX2	Ciclooxigenasa 2
CT	Colesterol total
DM	Diabetes mellitus
ECV	Enfermedad cardiovascular / Enfermedades cardiovasculares
eNOS	Óxido Nítrico-sintasa endothelial
EP	Embolismo pulmonar
FRC	Factores de riesgo cardiovascular
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión Arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MCP1	Proteína quimioattractante de monocitos 1
MMP	Metaloproteinasas
MTHFR	Metilen tetrahidrofolato reductasa
NF- κ B	Factor de transcripción nuclear κ B
NO	Óxido nítrico
PCR	Proteína C reactiva

RUTH	Raloxifene use of the heart (uso cardiológico de raloxifeno)
SCA	Síndrome coronario agudo
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del ST
SERM	Modulador selectivo de receptores estrogénicos
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TEV	Tomboembolismo venoso
TG	Triglicéridos
THS	Terapia hormonal sustitutiva
TR	Tasa de riesgo
TVP	Trombosis venosa profunda
WHO	World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Factores de riesgo de TEV según el valor predictivo	Pág. 22
Tabla 2	Tipos de trombofilia familiar (heredada)	Pág. 22
Tabla 3	Condiciones heredadas que predisponen a trombosis arterial	Pág. 23
Tabla 4	Factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis	Pág. 28
Tabla 5	Colesterol y riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres	Pág. 40
Tabla 6	Ejemplos de participación femenina en estudios de estatinas	Pág. 48
Tabla 7	Eventos cardiovasculares en mujeres participantes en estudios con estatinas	Pág. 49
Tabla 8	Criterios de Inclusión en el estudio RUTH (> 4 puntos para la inclusión)	Pág. 58
Tabla 9	Características basales de las pacientes por grupos de tratamiento con o sin estatinas	Pág. 66
Tabla 10	Medicaciones concomitantes por grupos de pacientes en tratamiento con o sin estatinas	Pág. 68
Tabla 11	Niveles de Lípidos a lo largo del estudio por grupos de pacientes y por tratamiento con o sin estatinas	Pág. 69
Tabla 12	Incidencia del primer evento en pacientes en tratamiento con o sin estatinas en el grupo de pacientes asignadas a raloxifeno o placebo	Pág. 70
Tabla 13	Incidencia del primer evento cardiovascular en pacientes en tratamiento con o sin estatinas en toda la población estudiada	Pág. 73
Tabla 14	Incidencia del primer evento en pacientes con aterotrombosis previa en tratamiento con o sin estatinas	Pág. 74
Tabla 15	Incidencia de primer evento en pacientes diabéticas sin aterotrombosis previa en tratamiento con o sin estatinas	Pág. 75
Tabla 16	Incidencia del primer evento en pacientes sin aterotrombosis previa ni diabetes en tratamiento con o sin estatinas	Pág. 76
Tabla 17	Razones que explican el escaso uso de las estatinas en la Mujer	Pág. 82

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Condiciones predisponentes a trombosis	Pág. 23
Figura 2	Asociación entre TEV y aterotrombosis	Pág. 24
Figura 3	Mapa mundial de muertes por enfermedad coronaria	Pág. 26
Figura 4	Mapa de muertes por ictus en el mundo	Pág. 27
Figura 5	Disfunción endotelial	Pág. 31
Figura 6	Factores de transcripción estimulan la expresión de moléculas adhesión y quimioattractantes	Pág. 31
Figura 7	Los derivados del ácido araquidónico	Pág. 32
Figura 8	Los monocitos transformados en macrófagos oxidan las LDL mínimamente modificadas	Pág. 33
Figura 9	Manifestaciones clínicas según la evolución de las placas	Pág. 34
Figura 10	Células inflamatorias liberan MMPs debilitando la pared	Pág. 35
Figura 11	NF-kB, estimula la expresión de MMPs, en las zonas más vulnerables de las placas de aterosclerosis carotídea	Pág. 35
Figura 12	Riesgo de eventos cardiovasculares y TG	Pág. 41
Figura 13	Síntesis de Colesterol. Vía del mevalonato	Pág. 45
Figura 14	Otras acciones de las estatinas	Pág. 45
Figura 15	Algunas de las características basales de las mujeres según tomaban o no estatinas	Pág. 67
Figura 16	Algunas medicaciones concomitantes	Pág. 67
Figura 17	Incidencia en TEV según el uso de estatinas	Pág. 72
Figura 18	Incidencia en TEV, según los grupos de pacientes y el uso de estatinas	Pág. 73
Figura 19	Resultados de muerte total y eventos cardiovasculares arteriales por grupos de población y población total	Pág. 77

RESUMEN

RESUMEN

Antecedentes: Las mujeres están poco representadas en los ensayos clínicos clave con las estatinas.

Métodos: RUTH fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que investigó el efecto del raloxifeno sobre la incidencia de eventos coronarios y cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de enfermedad coronaria. Se analizó retrospectivamente la relación entre la toma de estatinas y la incidencia de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia de pulmón), muerte total, y eventos cardiovasculares (coronarios, cerebrovasculares y arteriopatía periférica) mediante el uso de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Al inicio del estudio, 4.743 mujeres estaban recibiendo estatinas y 5.301 no. La mediana de seguimiento fue de 5,6 años. La edad ($67,5 \pm 6,5$ frente a $67,5 \pm 6,8$ años, $p = 0,822$) y el porcentaje de fumadoras eran similares en ambos grupos. Las pacientes tratadas con estatinas tenían una mayor prevalencia de enfermedad coronaria y de uso de estrógenos previos, pero menor presión arterial y menor prevalencia de diabetes que las que no recibieron estatinas. En las mujeres con aterotrombosis previa ($n = 6.026$), las estatinas se asociaron con una menor mortalidad (9,2% vs 16,7%), y una menor incidencia de síndrome coronario agudo (11,5% vs 16,1%), muerte coronaria (4,4% vs 8,7%), y eventos tromboembólicos cerebrovasculares (4,7% vs 6,5%) ($p < 0,001$ para todos). En las mujeres sin aterotrombosis con diabetes ($n=2.845$) el uso de estatinas se asoció a una menor mortalidad total (7,7% vs 11,4%; $p=0,012$). En prevención primaria sin diabetes ($n=1.172$) no hubo diferencias en la incidencia eventos. El colesterol total y de baja densidad (LDL) fueron menores en las pacientes que tomaban estatinas en todos los subgrupos, excepto en los diabéticos. La incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue similar en todos los subgrupos, independientemente del uso de estatinas.

Conclusiones: El uso de estatinas no se asocia a una reducción de la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo cardiovascular, ya sea en prevención primaria o secundaria. Por otra parte, las estatinas se asocian a una menor mortalidad y a un menor número de eventos

cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas con aterotrombosis, y a una disminución de la mortalidad total en diabéticas sin aterotrombosis previa. Sin embargo, no se observaron beneficios cardiovasculares en prevención primaria en ausencia de diabetes.

ABSTRACT

Background: Women are underrepresented in the pivotal trials of statins.

Methods: RUTH was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial that investigated the effect of raloxifene on the incidence of coronary events and invasive breast cancer in postmenopausal women at high risk for coronary heart disease. We retrospectively analyzed the relationship between baseline statin use and the incidence of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism), total mortality, and cardiovascular events (coronary events, stroke and peripheral arterial disease) using Cox proportional hazards regression.

Results: At baseline, 4,743 women were receiving statins and 5,301 were not. Median follow-up was 5.6 years. Age (67.5 ± 6.5 vs. 67.5 ± 6.8 years; $p=0.822$) and percentage of smokers were similar in both groups. Patients on statins had higher prevalence of coronary heart disease and of prior estrogen use, but lower blood pressure and prevalence of diabetes than those not receiving statins. In women with prior atherothrombosis ($n=6,026$), statins were associated with lower mortality (9.2% vs. 16.7%), and a lower incidence of acute coronary syndromes (11.5% vs. 16.1%), coronary death (4.4% vs. 8.7%), and thromboembolic cerebrovascular events (4.7% vs. 6.5%) ($p<0.001$ for all). In women without atherothrombosis with diabetes ($n=2,845$) total mortality was lower with statins (7.7% vs 11.4%; $p=0.012$). In primary prevention without diabetes ($n=1,172$) there were no differences in these end-points. Total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) levels were lower under statins in all subgroups except in diabetics. The incidence of venous thromboembolic events was similar across all subgroups, regardless of statin use.

Conclusions: Statin use is not associated to a reduction in the incidence of venous thromboembolic events in postmenopausal women at high cardiovascular risk, either in primary or secondary prevention. Statin use is associated to lower mortality and fewer cardiovascular events in postmenopausal women with atherothrombosis, and a

reduction of total mortality in diabetic women. However, no cardiovascular benefits were seen in primary prevention in the absence of diabetes.

I.- INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son hoy en día la principal causa de muerte y enfermedad en el mundo (17 millones de muertes –WHO 2008). Los países occidentales, incluida España, continúan teniendo un tasa absoluta de morbilidad y mortalidad cardiovascular muy alta, tanto para los hombres como para las mujeres. Además, son una epidemia encubierta en los países en vías de desarrollo (1-4). Son muchos los recursos utilizados e invertidos para mejorar su prevención y control e implicar a todos, personas sanas y pacientes, organizaciones e instituciones (5).

En las dos últimas décadas la muerte por esta enfermedad ha disminuido. La reducción se ha conseguido en un 50% por la prevención y disminución de los factores de riesgo cardiovascular (FRC) y en otro 50% por el tratamiento médico y revascularizador (6). Además de un estilo de vida cardiosaludable, la introducción y amplio uso de medicamentos con efectos protectores cardiovasculares han mejorado las cifras. Sin embargo, se han publicado muchos artículos e informes referidos al diferente impacto de las ECV en hombres y en mujeres, a la menor utilización de recursos diagnósticos y terapéuticos en ellas y al diferente efecto que pueden tener las terapias aplicadas (7). Más concretamente en el caso del uso de estatinas, las mujeres han participado menos que los hombres en ensayos clínicos y la información disponible se ha obtenido con una población en su mayoría masculina, habiéndose extrapolado los resultados directamente a las mujeres (8).

En 1998, comenzamos nuestra participación como investigadores del Hospital Universitario Fundación Alcorcón en el ensayo clínico RUTH (Raloxifene Use of The Heart-Uso Cardiológico de Raloxifeno). En este estudio se testaba Raloxifeno, un nuevo modulador selectivo de receptor estrogénico (SERM), frente a placebo en mujeres postmenopáusicas. Esta participación nos dió la oportunidad de estar en contacto y seguir a un grupo de mujeres con enfermedad cardiovascular o alto riesgo de padecerla y así ser más sensibles al manejo de esta patología en la mujer. En esta línea, hicimos una propuesta de *“investigar retrospectivamente los efectos de las estatinas en la incidencia de eventos tromboembólicos venosos y arteriales, y su interacción con la terapia con raloxifeno en esta población de mujeres”*. El Comité del estudio RUTH aprobó este proyecto y nos permitió, tras la finalización y publicación del estudio en 2006 (9), el acceso a la información de las mujeres reclutadas en 26 países y conocer datos retrospectivos sobre la administración de estatinas y su efecto en esta población (Anexo I). La información obtenida ha dado lugar a esta Tesis, cuyos datos se han presentado en los congresos de las Sociedades Europea y Española de Cardiología (Anexo II) durante el año 2010 (10, 11).

1. LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

El término tromboembolismo venoso (TEV) define una enfermedad con dos manifestaciones fundamentales: trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). De todos los casos, la TVP suele representar 2/3 y la EP 1/3 (12). Todavía hoy, persiste la controversia sobre la existencia de mecanismos compartidos entre la trombosis arterial y venosa, y sobre sus posibles consecuencias. En relación a las causas de la trombosis, Virchow fue el primero en proponer en 1884 tres mecanismos que explicarían su génesis: **daño de la pared vascular, estasis del flujo sanguíneo e hipercoagulabilidad** de la sangre. Si varios de estos procesos confluyen en un momento concreto y se supera un determinado umbral, la persona puede presentar un fenómeno trombótico (13).

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Los episodios de TEV, incluyendo la TVP y la EP, son una patología frecuente en los países occidentales, con una incidencia de un caso por 1.000 habitantes y año (14). Su incidencia aumenta exponencialmente con la edad, en hombres y en mujeres.

Su incidencia es mal estimada, pero incluyendo TVP y EP, ésta oscila entre 79 (56 trombosis venosas y 23 embolias pulmonares) y 182 casos por 100.000 habitantes y año, pero se cree que estas cifras son más bajas que las reales (15). Estudios poblacionales han calculado una incidencia anual de TEV de 0,2%, existiendo una acusada dependencia de la edad, doblándose su incidencia por cada década hasta alcanzar el 11% a los 80 años (16-18). La mortalidad por TEV es muy baja, entre el 1-5% de los casos (menor de 12/100.000 personas/año), pero también aumenta a más edad.

1.2 PATOGENIA Y FORMAS CLÍNICAS DE LA TROMBOSIS VENOSA

Esta patología se debe a un desequilibrio entre la actividad procoagulante/antifibrinolítica y la actividad anticoagulante/fibrinolítica, tanto a nivel local como sistémico. Aunque hay un amplio número de factores de riesgo para TEV, hay que señalar que el 20% de los casos se deben a un cáncer subyacente, el 50% están en relación con una cirugía, un traumatismo o inmovilización y el 30% restante se clasifica como idiopática (19). Además, puede haber superposición de factores, ya que hasta el 25-50% de pacientes con TEV pueden sufrir alguna forma de trombofilia (20, 21), de estado de hipercoagulabilidad de origen hereditario y/o adquirido.

El tipo de TEV más frecuente es la **TVP ascendente de las extremidades inferiores**. Se origina en las venas de la pantorrilla y el trombo tiende a crecer proximalmente. Si llega a las venas poplíteas hay riesgo de que se desprenda una parte y de lugar a una EP. Otro tipo de TEV es la **TVP descendente de las extremidades inferiores**. Se origina en las venas iliacas, especialmente en la izquierda, debido a la presencia del espolón venoso de May y Thurner, que es un rodete fibroso debido al microtraumatismo causado por las pulsaciones de la arteria iliaca común derecha, que cruza por encima de la vena iliaca izquierda. Entre los factores de riesgo especialmente relacionados con ella se hallan el embarazo y el uso de anticonceptivos. Otros tipos de TVE son la **Trombosis Transfacial**, originada en las venas safenas, y la **TVP de las extremidades superiores**, que se puede desencadenar por la colocación de un catéter central o por esfuerzo intenso de esa extremidad. En general, la mortalidad de la TVP por sí sola y en ausencia de EP acompañante no es relevante. Sin embargo, el 10-20% de los pacientes fallecen en el primer año por enfermedades subyacentes, sobre todo cáncer (19).

Los trombos del sistema venoso tienden a crecer y, la parte, más fresca de los mismos, a soltarse y viajar hasta las arterias pulmonares y sus ramas, donde quedarán detenidos dando lugar a una **EP**. Estos trombos pueden ir desde los que tienen un tamaño de milímetros, que no producen síntomas, hasta los más grandes, que pueden ocasionar la muerte. En general, una EP se considera según el riesgo (22, 23) como: de alto riesgo si produce hipotensión o shock, y más del 15% de los casos fallecen a los 30 días. Si el ventrículo derecho muestra datos de disfunción pero no hay alteración de la circulación general hablaremos de EP de riesgo intermedio, con una mortalidad del 3-15% al mes. Finalmente, se llamará de bajo riesgo si no presenta afectación de la circulación sistémica ni del ventrículo derecho, y tendrá una mortalidad a corto plazo menor del 1-3%.

1.3 FACTORES DE RIESGO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Además de la edad, otros factores precipitantes están bien establecidos (24), y pueden ser hereditarios o adquiridos. El valor predictivo de cada factor es diferente (Tabla 1) y dado que su asociación puede variar, debemos estimar el riesgo individual y global para orientar correctamente las medidas de tratamiento y de prevención.

La proporción de pacientes en los que se confirma el diagnóstico de TEV aumenta con el número de factores de riesgo que presentan (25). Asimismo, la

probabilidad de recurrencia de TEV aumentará hasta el 70-90% con algunas combinaciones de 2 o más factores de riesgo (26).

Tabla 1: Factores de riesgo de TEV según el valor predictivo

- **FUERTE (odds ratio >10)**
 - Fractura (pierna o cadera) y/o reemplazo (prótesis de rodilla, fundamentalmente)
 - Cirugía mayor o traumatismo mayor
 - Lesión de la espina dorsal
- **MODERADO (odds ratio 2-9)**
 - Catéter venoso central
 - Quimioterapia y/o cáncer
 - Embarazo/ postparto
 - Parálisis post-ictus
 - Terapia hormonal (anticonceptivos o uso postmenopausia)
 - Artroscopia de rodilla
 - Insuficiencia cardíaca o respiratoria
 - Tromboembolismo venoso previo
 - Trombofilia
- **DÉBIL (odds ratio <2)**
 - Reposo en cama > 3 días
 - Edad avanzada
 - Obesidad
 - Varices
 - Sedestación prolongada (viaje...)
 - Cirugía laparoscópica
 - Embarazo/ antes del parto

En muchas ocasiones, los episodios de TEV se manifiestan como procesos relacionados con la hospitalización o la inmovilidad. Sin embargo, en estudios realizados en pacientes con TEV, un 25-50% no habían estado hospitalizados previamente, ni estaban convalecientes de ninguna enfermedad o cirugía (24). Precisamente en estos casos, con pocos factores de riesgo aparentes, cobra mayor interés el estudio de una posible trombofilia (27, 28). Se han reconocido varias alteraciones hereditarias que afectan al sistema anticoagulante fisiológico (29, 30) como factores de riesgo para TEV (Tabla 2).

Tabla 2: Tipos de trombofilia familiar (hada)

- **Asociación establecida**
 - Resistencia a la proteína C activada (Factor V Leiden-G1691A)
 - Variante de la protrombina G20210A
 - Deficiencia de antitrombina III
 - Deficiencia de proteína C
 - Deficiencia de proteína S
 - Disfibrinogenemia (rara)
 - Hiperhomocisteinemia (mutación C677T MTHFR)
 - Aumento de factores de coagulación: VIII, IX, XI, XII
- **Asociación no probada con tromboembolia**
 - Deficiencia de plasminógeno
 - Deficiencia del Cofactor II – heparina
 - Incremento de la glicoproteína rica en histidina
 - Disminución de la actividad del activador de plasminógeno

En los últimos años se ha enfatizado en el hecho de que existen factores de riesgo comunes para TEV y enfermedad trombotica arterial (31, 32). De hecho,

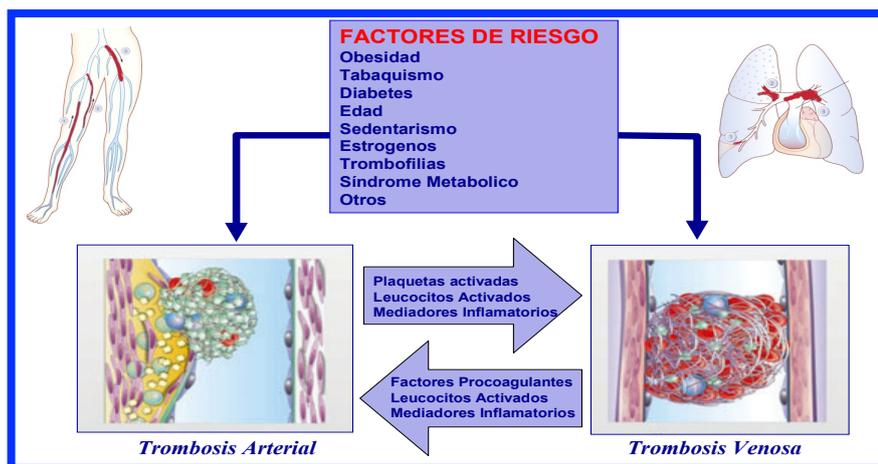
algunos FRC tan renocidos como la edad, la diabetes (DM) o el tabaquismo, también lo son para la TEV. Y por otra parte, factores de riesgo clásicos para la patología venosa como la obesidad, se han confirmado hace algunos años como relevantes para la aterotrombosis (33). También, algunas variedades de trombofilia heredada se han sido vinculadas no solo a trombosis venosa sino también a trombosis arteriales (Tabla 3), con algunos casos descritos vinculados a infarto y a ictus (34).

Tabla 3: Condiciones heredadas que predisponen a trombosis arterial

- Polimorfismos genéticos del sistema hemostático:
- Factor V Leiden (G1691A)
 - Variante de la protrombina G20210A
 - Variantes con incremento funcional de fibrinógeno, factor VII, Inhibidor del activador de plasminogeno – 1
 - Glicoproteína IIIa (Leu33Pro)
 - Historia familiar de trombosis arterial
 - Homocistinurias
 - Dislipemias heredadas

Además de los factores de riesgo precipitantes que comparten, la aterosclerosis tiene el potencial de promover el desarrollo de trastornos trombóticos en el sistema venoso (Figura 1), dado que asocia activación de las plaquetas, activación de la coagulación y aumento del recambio de fibrina.

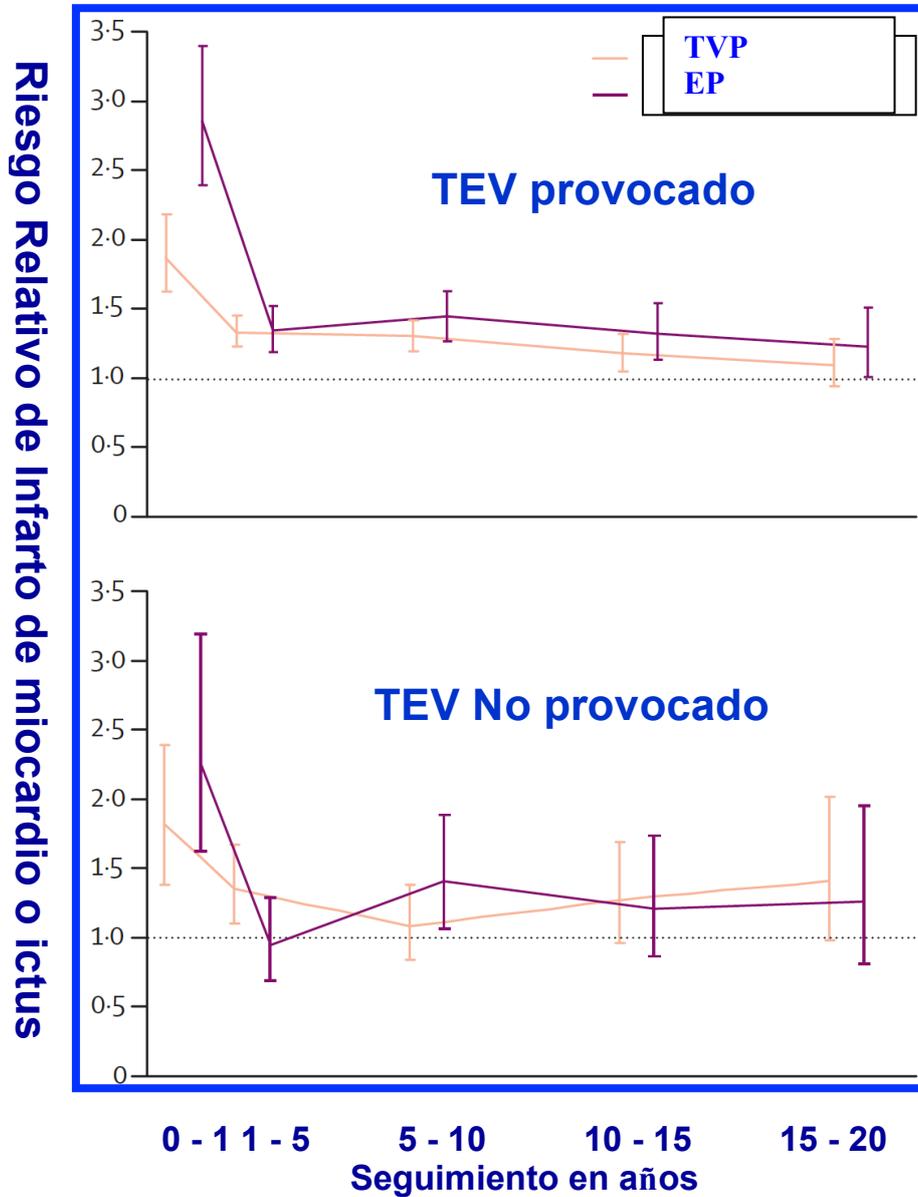
Figura 1: Condiciones predisponentes a trombosis



Otro dato que liga al TEV con la aterotrombosis es su asociación en la clínica. Así, Sorensen y colaboradores (35) estudiaron 25.199 pacientes con TVP, 16.925 con EP frente a 163.566 controles y encontraron que en los años siguientes a un episodio

de TEV, había un riesgo aumentado de sufrir un infarto o un ictus (Figura 2), con un seguimiento a 20 años.

Figura 2: Asociación entre TEV y aterotrombosis



Esta información es relevante para el análisis y objetivo de esta Tesis, ya que las estatinas han demostrado grandes beneficios en pacientes con aterotrombosis, y la existencia de vínculos de esta patología con el TEV potenciaría la hipótesis de que el beneficio de estos fármacos se pudiera extender a la patología venosa. Si nos centramos en el sexo femenino, en el caso de las mujeres postmenopáusicas se han encontrado específicamente factores de riesgo asociados de modo independiente con la aparición de TEV (36, 37) como:

- Edad
- Índice de masa corporal
- Hipertensión (HTA)
- Tabaquismo (sólo en embolia pulmonar)
- Varices o tromboflebitis superficial
- Ooforectomía bilateral

El resto de factores (antecedentes de cáncer, traumatismos, cirugía, inmovilización, historia de TEV previo, coagulopatía adquirida, trombofilia heredada...) se han identificado independientemente del sexo.

1.4 TEV RELACIONADO CON TERAPIA HORMONAL EN LA MENOPAUSIA

Algunos autores (38) sugieren definir el riesgo de sufrir un TEV como la combinación dependiente de la **exposición de riesgo** (ECV, infecciones, encamamiento, enfermedad pulmonar...) y **factores predisponentes** (deshidratación, edad, obesidad, varices, terapias hormonales, anticonceptivos...). Una serie de estudios observacionales y otros prospectivos indican un riesgo aumentado de TEV con el uso de la terapia hormonal sustitutiva (THS) en la mujer postmenopáusica que recibe estrógenos solos o en combinación con progesterona (37, 38-42). Fisher et al, en 1998 también describen este riesgo aumentado en las mujeres que tomaban un modulador estrogénico, el tamoxifeno (43) para prevención del cáncer de mama. El riesgo se ve incrementado de 2 a 4 veces frente a las no tomadoras y el riesgo es mayor en el primer año (38-40, 42).

El tratamiento con raloxifeno parece conferir un pequeño incremento de riesgo de TEV al producir pequeñas alteraciones de la coagulación y la fibrinólisis, de modo similar a los estrógenos o a otros moduladores estrogénicos.

Dada la relación, ya comentada anteriormente, entre TEV y aterotrombosis es posible que tratamientos con reconocida eficacia en esta patología, como por ejemplo las estatinas, pudieran también aportar beneficios en la TEV y proteger, a las pacientes que tomaban algún tipo de THS, de este efecto secundario.

2. LA ATERTROMBOSIS

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades cardiovasculares son desde hace años la principal causa de muerte en todo el mundo (44). Tanto para hombres como para mujeres a partir de edades medias de la vida, y también en España (45). Entre estas enfermedades, la aterotrombosis es la más frecuente, con tres manifestaciones fundamentales: eventos coronarios, ictus y arteriopatía de las extremidades inferiores, aunque las de mayor impacto por su morbi-mortalidad son las 2 primeras (Figuras 3 y 4).

Figura 3: Mapa mundial de muertes por enfermedad coronaria

Fuente: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/cvd_report.pdf

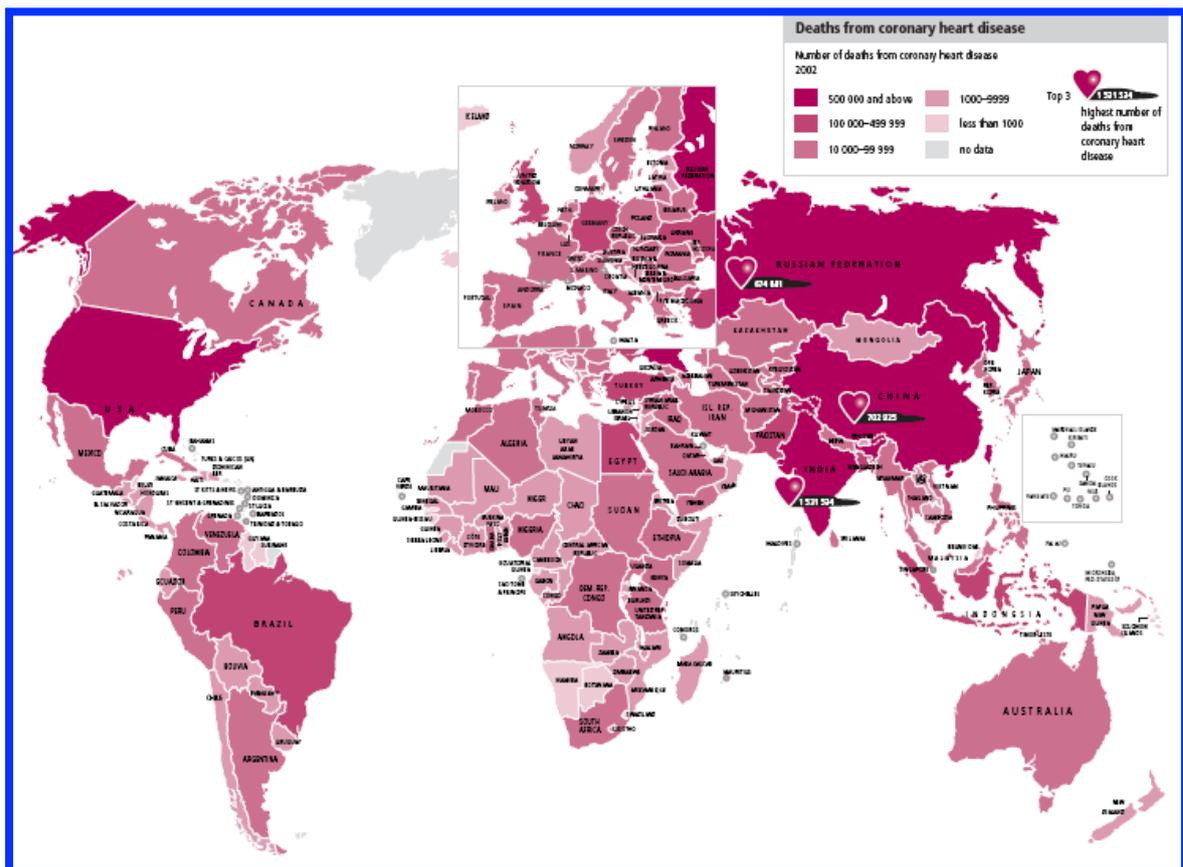
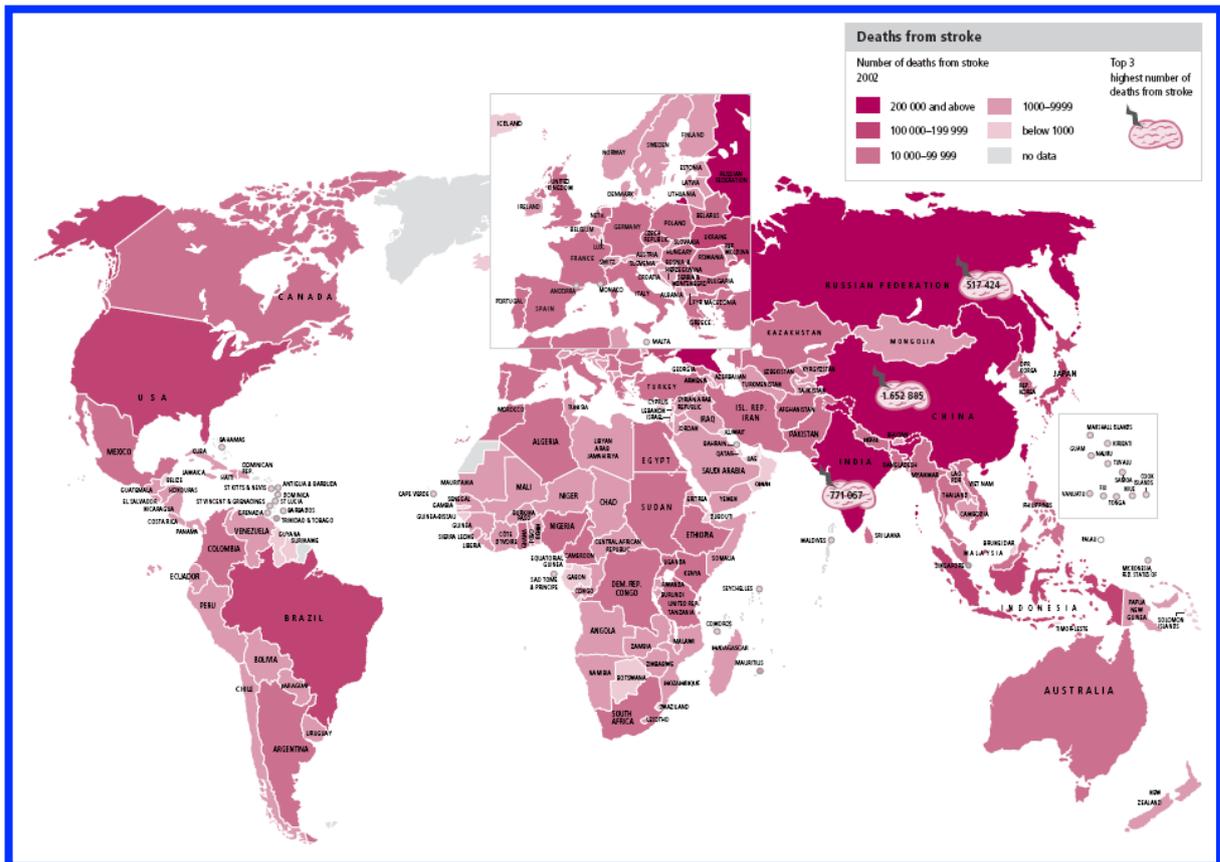


Figura 4: Mapa de muertes por ictus en el mundo

Fuente: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/cvd_report.pdf



La primera causa de muerte para los hombres es la enfermedad coronaria y ictus para las mujeres.

Se trata realmente de una enfermedad sistémica cuya clínica dependerá del territorio vascular afectado. Se desarrolla a lo largo de la vida (46), condicionada por el inevitable paso de los años, por nuestra herencia genética y por un grupo de factores de riesgo causales, predisponentes o condicionales que, en algunos casos, se pueden modificar y controlar (Tabla 4), al mejorar hábitos diarios (dieta y ejercicio), no fumar y seguir las medicaciones prescritas en cada cas

Tabla 4 : Factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis

FACTORES DE RIESGO CAUSALES
<ul style="list-style-type: none">• Edad avanzada• Tabaco• Diabetes Mellitus• Aumento de colesterol Total y LDL• Colesterol HDL bajo• HTA
FACTORES DE RIESGO PREDISPONENTES
<ul style="list-style-type: none">• Obesidad• Resistencia insulínica• Inactividad física• Historia familiar• Sexo masculino• Factor psicosocial
FACTORES DE RIESGO CONDICIONALES
<ul style="list-style-type: none">• Triglicéridos elevados• Partículas LDL pequeñas• Homocisteína elevada• Lipoproteína a elevada• Factores protrombóticos• Marcadores de inflamación
<p><i>GRUNDY SM Circulation 1999;100:988</i></p>

2.2 PATOGENIA DE LA ATERTROMBOSIS

a) Los Factores de Riesgo de Aterotrombosis

Podemos definir los FRC como aquellas condiciones cuya presencia facilita el desarrollo de ECV, fundamentalmente de la aterotrombosis, y cuya erradicación o atenuación -bien por fármacos o cambios en el estilo de vida- resulta en una menor incidencia de estas enfermedades y/o en una mejor evolución. Si no es así, se considera sólo marcador de riesgo.

Hoy en día se aceptan 4 factores de riesgo aterotrombóticos mayores o causales (47): tabaquismo, HTA, DM y dislipemia –con LDL (lipoproteínas de baja densidad) alto y HDL (lipoproteínas de alta densidad) bajo-.

Tras unas primeras observaciones que sugerían que las dietas ricas en grasas se asociaban a una mayor incidencia de aterosclerosis coronaria (48-50), el estudio Framingham confirmaba que la hipercolesterolemia, la HTA y el sexo varón eran, efectivamente factores de riesgo coronario (51). Posteriormente, múltiples estudios añadirían el tabaquismo y la diabetes a lo que sería la lista de los FRC hoy conocidos como “clásicos”, junto a los niveles bajos de HDL (52-54). Más recientemente, el estudio INTERHEART ha añadido otros factores, como el sedentarismo, la obesidad, el estrés y el bajo consumo de frutas y vegetales, así como cierto valor protector al consumo moderado de alcohol (33).

Los FRC actúan desde la niñez (55), por lo que su control no debe esperar a la etapa adulta. Se ha demostrado que los efectos cardioprotectores de los estrógenos contra las ECV en las mujeres premenopausicas son contrarrestados por la DM tipo 1. Nuevas pruebas indican que el incremento del riesgo de ECV se puede detectar ya en las niñas diabéticas tipo I desde la adolescencia, según un estudio presentado en las 71^{as} Sesiones Científicas de la *American Diabetes Association (American Diabetes Association 71st Scientific Sessions: Abstract 0267-OR. Presented June 27, 2011)*.

Por último, existe una **predisposición genética**, y se ha demostrado que los hijos de sujetos con infarto agudo de miocardio (IAM) tienen más disfunción endotelial y engrosamiento intimal (56), y que éste último está presente ya en niños con hipercolesterolemia familiar (57). En la actualidad, exceptuando el estudio de las dislipemias familiares, no existen determinaciones genéticas usadas en la práctica clínica, y este componente se valora simplemente conociendo si hay historia familiar de aterotrombosis precoz. Es de esperar que futuros estudios nos muestren perfiles

genéticos de predisposición a la aterotrombosis que mejoren el abordaje de esta patología.

b) La Disfunción Endotelial

El hecho clave de la disfunción endotelial que acompaña a la aterotrombosis es la menor disponibilidad de óxido nítrico (NO), debido a una disminución de su producción y/o a su mayor destrucción. Se ha demostrado que la LDL oxidada interfiere con la síntesis de NO por la NO-sintasa endotelial (eNOS) (58-60). Además, hay variantes genéticas de esta enzima que tienen menor actividad (61) e inhibidores endógenos de la misma que están incrementados cuando hay FRC (62, 63).

Otra vía que resulta en una menor disponibilidad de NO sería un aumento de su catabolismo, ya que en la aterosclerosis hay un aumento de estrés oxidativo que degrada el NO (64-66).

También, el sistema renina-angiotensina puede tener un papel en la disfunción endotelial, ya que la Angiotensina II es prooxidante y favorece el catabolismo de NO, pudiendo, además, disminuir su síntesis al reducir la expresión de eNOS (67-69). De hecho, los fármacos que interfieren con el sistema renina-angiotensina mejoran la función endotelial (70).

c) El Reclutamiento Celular

En condiciones fisiológicas las lipoproteínas que entran en el espacio subendotelial vuelven a la sangre mediante un mecanismo de transporte invertido del colesterol en el que están involucradas las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Figura 5) (71-73). Cuando hay disfunción endotelial, el aumento de permeabilidad vascular hace que la cantidad de LDL que entra en la pared del vaso exceda la capacidad del sistema de transporte invertido del colesterol para devolverla a la sangre. A esto, se une que algunos factores de riesgo, como la diabetes y el tabaco, reducen los niveles de HDL dificultando aún más el lavado de LDL (74-77). Así, el tiempo de residencia de éstas en el espacio subendotelial (78, 79) es mayor, donde sufrirán una primera oxidación originando las llamadas LDL mínimamente modificadas (71, 80, 81). Estas LDL modificadas y, probablemente, las menores fuerzas de rozamiento presentes en las áreas propensas a la aterosclerosis activan **factores de transcripción** que estimularán la expresión de **moléculas de adhesión** y **quimioattractantes** (Figuras 5 y 6). Estas moléculas favorecen la adhesión y entrada de células circulantes, principalmente monocitos, al interior de la pared vascular (82-84).

Figura 5: Disfunción endotelial

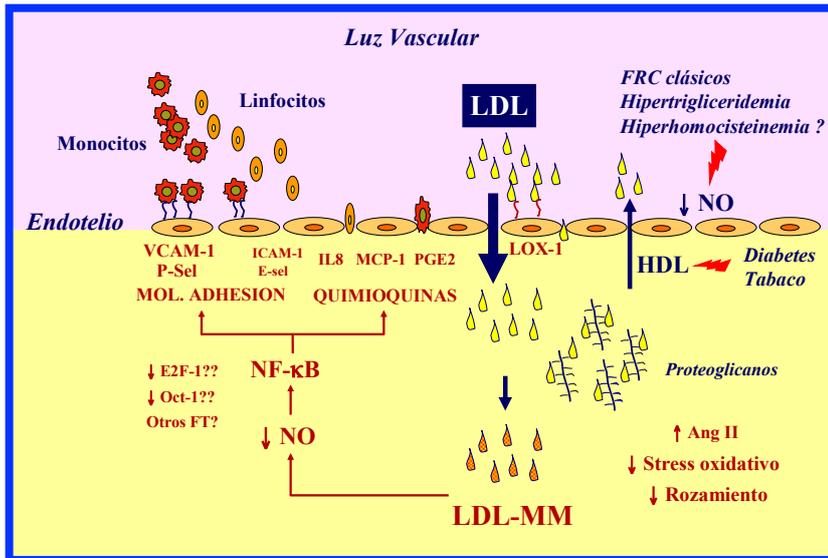
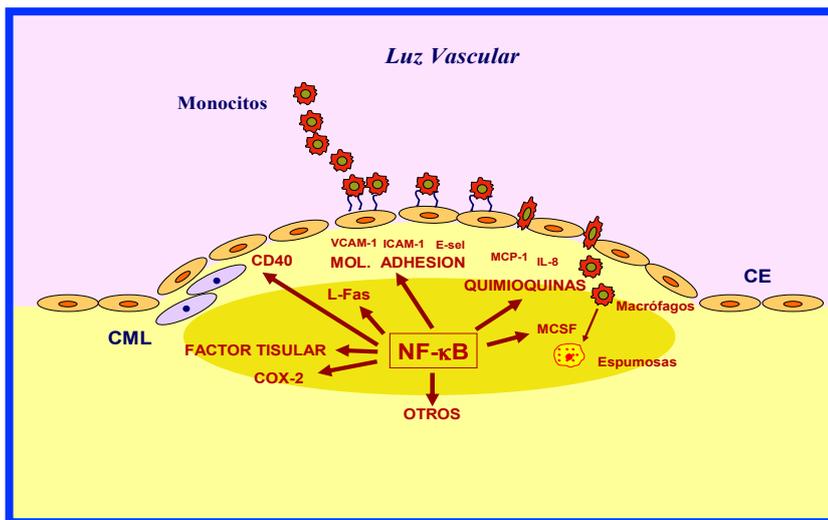
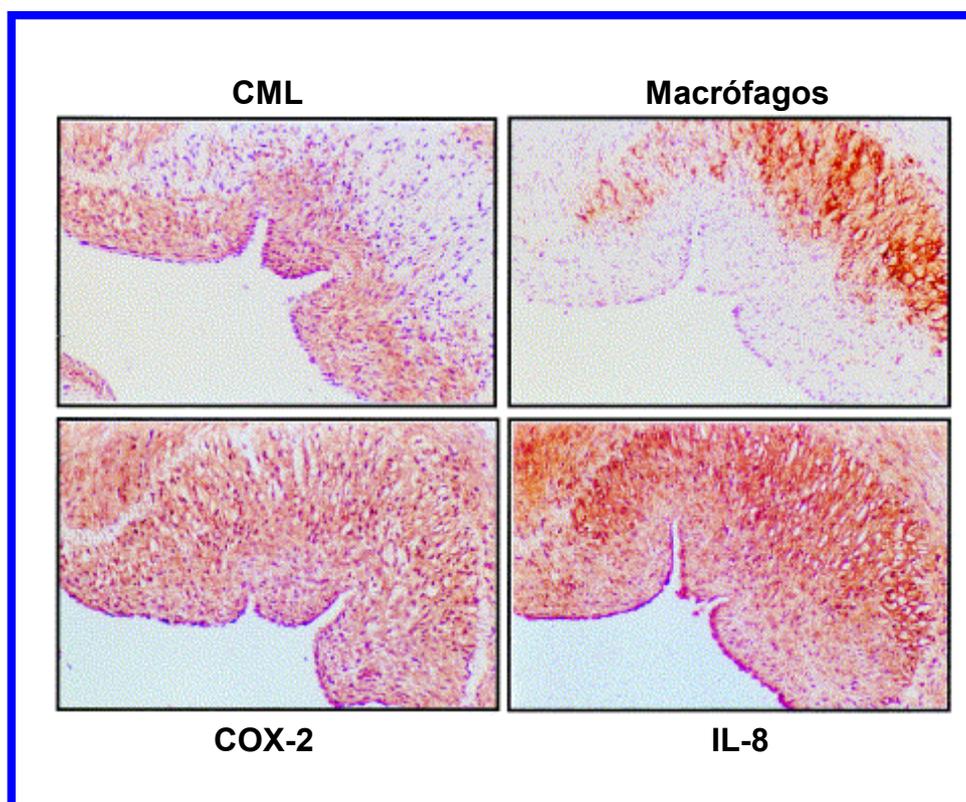


Figura 6: Factores de transcripción estimulan la expresión de moléculas adhesión y quimioattractantes



La más importante de las quimioattractantes es el MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) (85, 86), cuya expresión hemos demostrado que se disminuye por el tratamiento con estatinas e inhibidores del enzima convertidora de Angiotensina (IECAS) (87, 88). Los derivados del ácido araquidónico parecen tener importancia en este proceso, a través de las vías de ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Figura 7) (89) y de la lipooxigenasa-5 (90, 91). En todo caso, no todas las personas responden con igual activación de estas vías, sino que hay componentes genéticos con más o menos propensión a desarrollarlas (92).

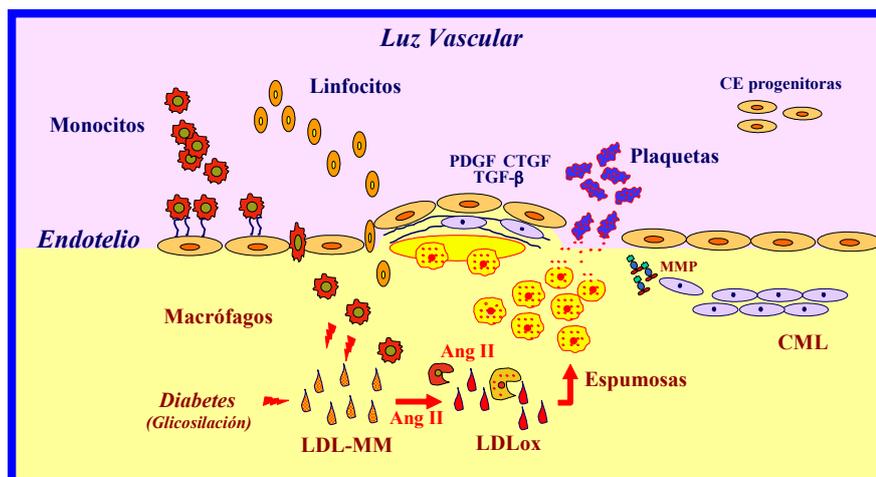
Figura 7: Los derivados del ácido araquidónico



En el espacio subintimal, los monocitos se transforman en **macrófagos** que oxidarán más intensamente a las LDL mínimamente modificadas (93) (Figura 8) y las captarán a través de sus receptores basurero (scavenger receptors) sin mecanismo de saturación, por lo que acaban por degenerar y se transforman en células espumosas sobrecargadas de grasa. Estas células finalmente mueren y liberan lípidos, con los que formarán el núcleo ateromatoso, y sustancias tóxicas como enzimas, radicales libres y aniones superóxido (94, 95) que lesionan el endotelio. Este órgano pasará de ser simplemente disfuncionante, a tener daños morfológicos e incluso en algunas áreas quedará destruido.

El daño endotelial puede ser potencialmente reparado por células progenitoras endoteliales circulantes (96, 97). Sin embargo, el número de estas células disminuye proporcionalmente a la presencia de factores de riesgo coronario (98, 99), aunque podemos aumentarlo con terapias efectivas contra esta patología, como el ejercicio físico o las estatinas (100, 101).

Figura 8: Los monocitos transformados en macrófagos oxidan las LDL mínimamente modificadas



d) Formación de la Cápsula Fibrosa

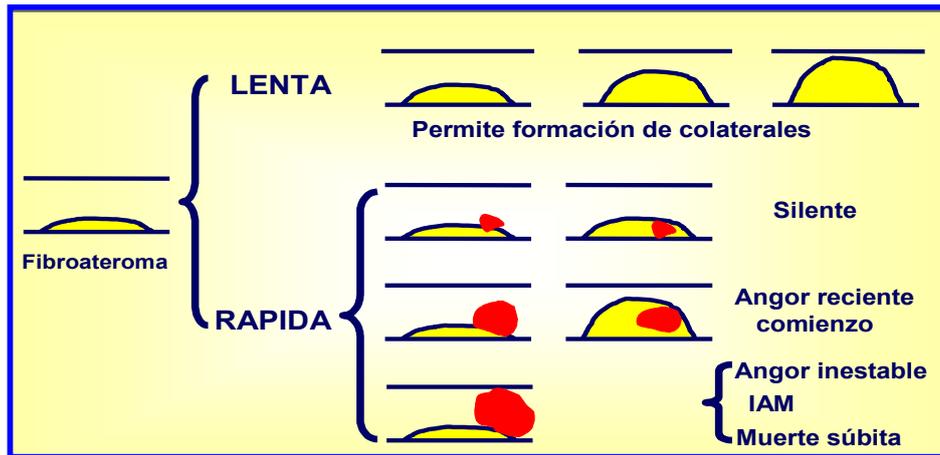
La exposición del colágeno subyacente a la sangre, y el estado protrombótico del endotelio disfuncionante, estimulan la adhesión de plaquetas a la pared vascular (Figura 8). Estas células estimulan la producción de citoquinas (102) y liberan factores de crecimiento, junto con los macrófagos presentes en la lesión que inducen la proliferación de las células musculares lisas (CML) vasculares (103-106). Las CML, entre otras acciones, cubren el núcleo ateromatoso y producen proteínas de matriz, como el colágeno, junto a las cuales constituirán la cápsula fibrosa (95). La cantidad de estas proteínas dependerá de su nivel de síntesis y del grado de destrucción que sufran, a cargo de las metaloproteinasas (MMP) (107-109). Durante este proceso, la placa forma microvasos (110) en respuesta a factores angiogénicos (111, 112) que suponen una gran superficie de contacto con la sangre, a cuyo través pueden reclutarse más células inflamatorias (113). Además, pueden ser el origen de hemorragias que constituyen un estímulo para la progresión de la placa (114).

e) Complicación de la Placa Aterosclerótica

Las placas pueden estar presentes en el árbol arterial en la tercera década de la vida (55, 81, 115). Una vez formadas pueden progresar lentamente, continuando el proceso aterosclerótico descrito (Figura 9), pero también pueden crecer súbitamente si se complican con un trombo, dando lugar a diferentes síntomas y síndromes clínicos (116). En estos casos pueden producir un evento isquémico agudo tanto si el trombo ocluye de manera total o subtotal la luz vascular (81). En los casos en que la oclusión no sea tan severa y no produzca síntomas, el trombo va a estimular una reacción

fibrótica (117, 118). En este sentido, en las autopsias de sujetos fallecidos por causa no cardiovascular se ha observado que tienen lesiones coronarias con trombos antiguos organizados (81). La mayor parte de los Síndromes Coronarios Agudos (SCA) se deben a complicaciones de placas no obstructivas que previamente no ocasionaban ni síntomas, ni estenosis severas (119-121).

Figura 9: Manifestaciones clínicas según la evolución de las placas



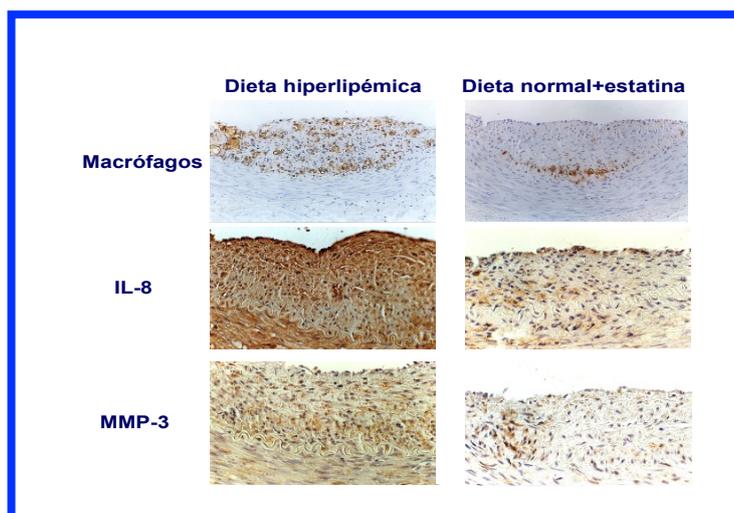
Por tanto, el hecho de que una persona no tenga síntomas o signos de isquemia no quiere decir que no padezca la enfermedad, que deberemos tratar con los fármacos que han demostrado efectos positivos, y entre los que destacan las estatinas.

f) Ruptura de la Cápsula Fibrosa

Aproximadamente el 75% de los SCA se deben a este mecanismo (81, 88, 89). La cápsula es una estructura rica en colágeno (122-125) y otras proteínas de matriz extracelular que rodea el núcleo lipídico de las lesiones y les confiere resistencia mecánica a la ruptura. Si rompe, la sangre contacta con el core lipídico, que es rico en factor tisular derivado de los macrófagos, y desencadenará una trombosis (126).

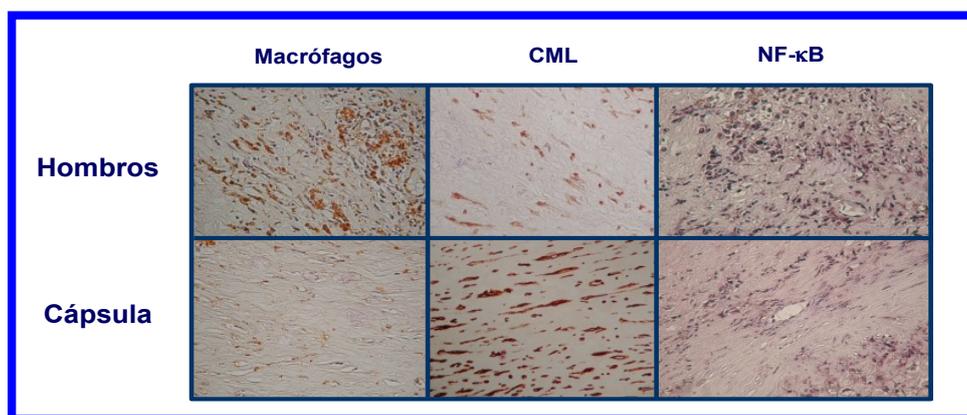
Aunque las fuerzas hemodinámicas son la causa última de ruptura de la placa, este proceso tiene lugar sobre todo en placas vulnerables. Así hay *factores mecánicos* que pueden aumentar la vulnerabilidad de la placa, como el hecho de tener un gran core lipídico y una cápsula fibrosa fina (123, 127-131). Además, hay *factores biológicos* que también pueden debilitar la placa, entre los que destacan la inflamación y la apoptosis. Las células inflamatorias degradan la matriz extracelular por medio de enzimas como las MMPs, debilitándola (Figura 10) (107, 132-136).

Figura 10: Células inflamatorias liberan MMPs debilitando la pared



Acorde con esto, nuestro grupo ha observado más actividad del factor de transcripción proinflamatorio NF- κ B, que estimula la expresión de MMPs, en las zonas más vulnerables de las placas de aterosclerosis carotídea (Figura 11) (137) y otros grupos han visto que su actividad está elevada en placas responsables de un SCA (138). También es relevante el papel del receptor CD40 y su ligando CD40L, cuya unión desencadena la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de la célula (139-141). Además, varios estudios, incluyendo algunos de nuestro grupo, han demostrado que en los SCA hay un aumento de los niveles plasmáticos de varias de las moléculas inflamatorias ya descritas, como MCP-1, moléculas de adhesión, varias MMPs o del grado de actividad de NF- κ B en leucocitos circulantes, entre otros (142). Es más, incluso una elevación de varias de estas moléculas en pacientes estables o sujetos sanos pueden predecir la aparición de un evento coronario agudo (143-149).

Figura 11: NF- κ B, estimula la expresión de MMPs, en las zonas más vulnerables de las placas de aterosclerosis carotídea



En cuanto a la apoptosis, este proceso de suicidio celular está presente en placas ateroscleróticas (150) y podría tener un papel potencial en su complicación (151). Los macrófagos liberan MMPs y factor tisular cuando sufren apoptosis, lo que podría favorecer la ruptura y trombosis de la placa (152, 153). Por otra parte, un aumento de la tasa de apoptosis de las CML debilitaría la placa, ya que ellas forman la cápsula de la misma y producen proteínas de matriz como el colágeno (154). La posibilidad de que otros fenómenos, como la infección, puedan jugar un papel en la complicación de la placa se ha sugerido en el pasado, pero no ha mostrado una evidencia consistente (155-166).

g) Trombosis sin ruptura de placa

Este mecanismo se ha observado en una cuarta parte de los casos de SCA (134). Conlleva una pérdida del endotelio que recubre las placas, exponiendo el colágeno a la sangre, lo que causa adhesión plaquetaria (167). Los estudios de autopsia muestran dos patrones posibles bajo la erosión: con infiltrados inflamatorios (144), o con alto contenido en proteoglicanos y escaso contenido lipídico e inflamatorio (168-170). No se conoce el mecanismo de la trombosis en estos casos, aunque hay varias teorías (168, 171). De todas maneras, estos datos nos llevan al concepto de una posible heterogeneidad en la fisiopatología de los eventos isquémicos agudos dependiendo de los FRC que existan en cada caso.

3. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

Existen diferencias clínicas entre la aterotrombosis de hombres y de mujeres que afectan al perfil de los FRC, a los síntomas de presentación, a la validez de las pruebas diagnósticas, a los efectos de los fármacos y a las consecuencias de los eventos isquémicos agudos (172, 173). Las más llamativas son: que las mujeres suelen tener mayor edad cuando aparecen las manifestaciones clínicas y tiene más comorbilidades (174). La menor incidencia de ECV en mujeres premenopáusicas que en los hombres de la misma edad puede ser atribuida, en parte, a los estrógenos (175-177). Las mujeres premenopáusicas tienen menor riesgo de aterotrombosis y menor incidencia de enfermedad coronaria e IAM que las postmenopáusicas. A partir de estudios observacionales (178-181) se encontró que el uso de estrógenos tras la menopausia podía reducir la incidencia de eventos cardiovasculares en las mujeres. Sin embargo, al desarrollar estudios prospectivos y aleatorizados utilizando THS, esta hipótesis no se confirmó (40, 182-185) e incluso en el grupo de mujeres que recibió THS aumentaron los problemas biliares y el TEV. Posteriormente, tras la aparición del

raloxifeno, un modulador selectivo de receptores de estrógenos, con efectos antiestrogénicos en la mama (186) y efectos estrogénicos sobre el sistema óseo y sobre el perfil lipídico, se testó en el estudio RUTH buscando efectos protectores sobre el sistema cardiovascular y sobre la mama. Este fármaco tuvo resultados más favorables que otras terapias estrogénicas clásicas: redujo la incidencia de cáncer de mama invasivo, sin afectar la incidencia de eventos coronarios agudos (9). Sin embargo, causó un aumento en la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) fatal y de TEV.

3.1 FISIOPATOLOGÍA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN LA MUJER

Además de los factores que favorecen la trombosis venosa, ya explicados, en la mujer hay tres circunstancias específicas que aumentan el riesgo de TEV: el embarazo y parto, la toma de anticonceptivos y la THS. En la mujer joven con menos de 40 años, el embarazo y el postparto es la situación más común para favorecer un cuadro de TEV siendo de 3 a 6 veces más frecuentes estos episodios que en las mujeres de la misma edad en otras circunstancias y que no toman anticonceptivos (187). Aunque el riesgo es a lo largo de todo el embarazo, el momento de mayor riesgo es el tercer trimestre de embarazo y el postparto (188). Y el riesgo es mayor si se realiza una cesárea.

También en la juventud, la toma de anticonceptivos orales incrementa el riesgo absoluto (187) (de 1 a 3 casos por 10.000 mujeres-año), aunque según el tipo de su composición, aparece la resistencia a la proteína C y el riesgo de TVP es el doble (189-190). Además, estos anticonceptivos hormonales deben evitarse en mujeres con deficiencia de proteína C, proteína S y antitrombina III, y en mujeres homocigóticas para factor V de Leiden.

En la postmenopausia el uso de THS en mujeres mayores de 45 años también mostró aumento de TEV de 2 a 4 veces del riesgo relativo frente a las mujeres que no tomaban este tratamiento (187). El riesgo es mayor en el primer año de uso de la THS (191). No se ha establecido que el uso previo incremente el riesgo (192).

Aun hoy es controvertido (193) el realizar estudios de rutina para descartar trombofilia antes de iniciar una terapia anticonceptiva u hormonal en la mujer, ya que esta aproximación no sería coste-efectiva (194).

3.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA PROGRESIÓN DE LAS PLACAS ATEROSCLERÓTICAS EN LA MUJER

No está aclarado si la fisiopatología de la enfermedad coronaria en la mujer es diferente (195). Antes de los 45 años la ECV afecta a un número relativamente

pequeño de mujeres, pero a los 60 años es la primera causa de muerte. Aunque los hombres presentan una incidencia más alta de cardiopatía isquémica en todas las edades y una mortalidad más alta por esta causa, la diferencia se reduce después de la menopausia. Además, las mujeres suelen tener una menor prevalencia de lesiones obstructivas en las angiografías (172, 196-198). Sin embargo, experimentan con mayor frecuencia dolor torácico (199-201) y su evolución después de un evento clínico tiende a ser peor (197, 202, 203) aunque con más edad y más comorbilidades (174). Sin embargo, este patrón femenino en la cardiopatía isquémica, con más dolor torácico, menos obstrucción y peor pronóstico (204), no es fácilmente reconocido.

De los análisis de pacientes participantes en estudios en los que se había realizado ecografía intravascular para ver la carga de placa aterosclerótica: [REVERSAL: Reversing Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering (205)], [CAMELOT: Comparison of Amlodipine Versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (206)], ACTIVATE: ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation (207)], se ha podido concluir que las mujeres tenían mayor presencia de HTA y niveles mayores del índice de masa corporal (IMC), LDL, HDL, triglicéridos (TG), proteína C reactiva (PCR), tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD). A pesar de ello, tuvieron menor volumen de la placa de ateroma (208). Con la terapia médica el grado de modificación de la placa fue similar al de los hombres. En este sentido, la modificación intensiva de los factores de riesgo no manifestó diferencias de sexo en cuanto a regresión y progresión de las placas. Las guías de práctica clínica recomiendan en la mujer una modificación intensa de los lípidos y control de los FRC similar a la aconsejada para los hombres (199).

Las evidencias sugieren que la fisiopatología que subyace en la enfermedad coronaria de las mujeres premenopáusicas no es idéntica a la de mujeres ancianas y de los hombres (209-212). Así, en casos de muerte súbita por trombosis coronaria, se ha podido comprobar como las placas de las mujeres jóvenes muestran, más frecuentemente erosiones con trombo en estadio evolucionado que las de los hombres, denudación endotelial con acúmulo de células musculares lisas y proteoglicanos en vez de la típica reacción inflamatoria (168). La hipótesis es que estos proteoglicanos favorecerían la trombosis. Por el contrario, la rotura de la cápsula fibrosa de las placas ricas en lípidos es lo más común en mujeres ancianas y hombres, y suelen ser placas más prominentes, calcificadas y con componente inflamatorio. Las mujeres jóvenes que presentan un IAM (infarto agudo de miocardio), mueren súbitamente, o son recuperadas de una parada cardíaca, tienen menos estenosis en sus arterias coronarias que las postmenopáusicas o los hombres, y más coronariografías normales. Son hallazgos que sugieren diferentes mecanismos de

trombosis coronaria en mujeres jóvenes, quizá debido a un estado de hipercoagulabilidad, a mayor reactividad plaquetaria y a espasmo coronario asociado. Y probablemente requerirían diferente tratamiento (213). Clínicamente, además, esta diferente fisiopatología de la aterosclerosis de la mujer joven explicaría en parte cómo las mujeres presentan más frecuentemente SCA como la angina inestable tras el alta (214).

3.3 DIFERENTE MORTALIDAD POSTINFARTO DE MIOCARDIO EN LA MUJER

Se ha descrito que la mortalidad postinfarto es más alta en la mujer que en el hombre (215-233). Aunque esto se podría explicar por la mayor edad de presentación de la enfermedad y por la presencia de factores de mayor riesgo, tras corregirlo para estas situaciones, el riesgo de muerte sigue siendo mayor (216, 228-233). Una posible explicación es que (231, 232, 234-243) la mujer no sea tratada tan intensa y agresivamente como el hombre. Después de corregir para edad y diferencias en el riesgo basal, mujeres sometidas a angioplastia primaria en el seno de IAM tienen una mortalidad más alta en el hospital que los hombres, lo que sugiere diferencias en la respuesta biológica a este cuadro entre hombres y mujeres (244). El IAM con elevación de ST es causado por la súbita oclusión trombótica de una arteria coronaria tras la rotura o erosión de una placa aterosclerótica (213), existiendo un intervalo de tiempo considerable entre la ruptura y el inicio de síntomas. Así, los trombos intracoronarios aspirados durante la angioplastia primaria muestran que frecuentemente se produjeron días o semanas antes (245). Aproximadamente, 2/3 de los trombos son organizados y hay erosión de placas con embolización distal, en pacientes jóvenes y especialmente mujeres. Así, hay diferencias en la aterosclerosis coronaria que sugieren que se precisa más investigación e incluso podrían requerir otros tratamientos más específicos (246).

4. PERFIL LIPÍDICO EN LA MUJER

Cuanto más se eleva el colesterol total (CT), mayor incidencia de cardiopatía isquémica hay (247), pero para un mismo nivel de colesterol, el hombre tiene una tasa superior de enfermedad coronaria. En la edad fértil de la mujer, los niveles de colesterol oscilan según el ciclo ovárico. Tanto el CT como LDL mantienen una relación débil con la arteriopatía coronaria en las mujeres (248-251), y esta relación es evidente sólo en mujeres de 65 años o menos (Tabla 7), probablemente es diferente

según su raza. Los niveles de LDL-C son generalmente más bajos en la mujer, pero tras la menopausia aumentan bruscamente mientras en el hombre permanecen estables. Este aumento en el último tercio de la vida se produce por una LDL más pequeña y más densa, que es más aterogénica (252).

Tabla 5: Colesterol y riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres

COLESTEROL y RIESGO DE CORONARIOPATIA EN MUJERES		
	Mujer ≤65 años	Mujer >65 años
Colesterol >240 mg/d	2-4	1,12

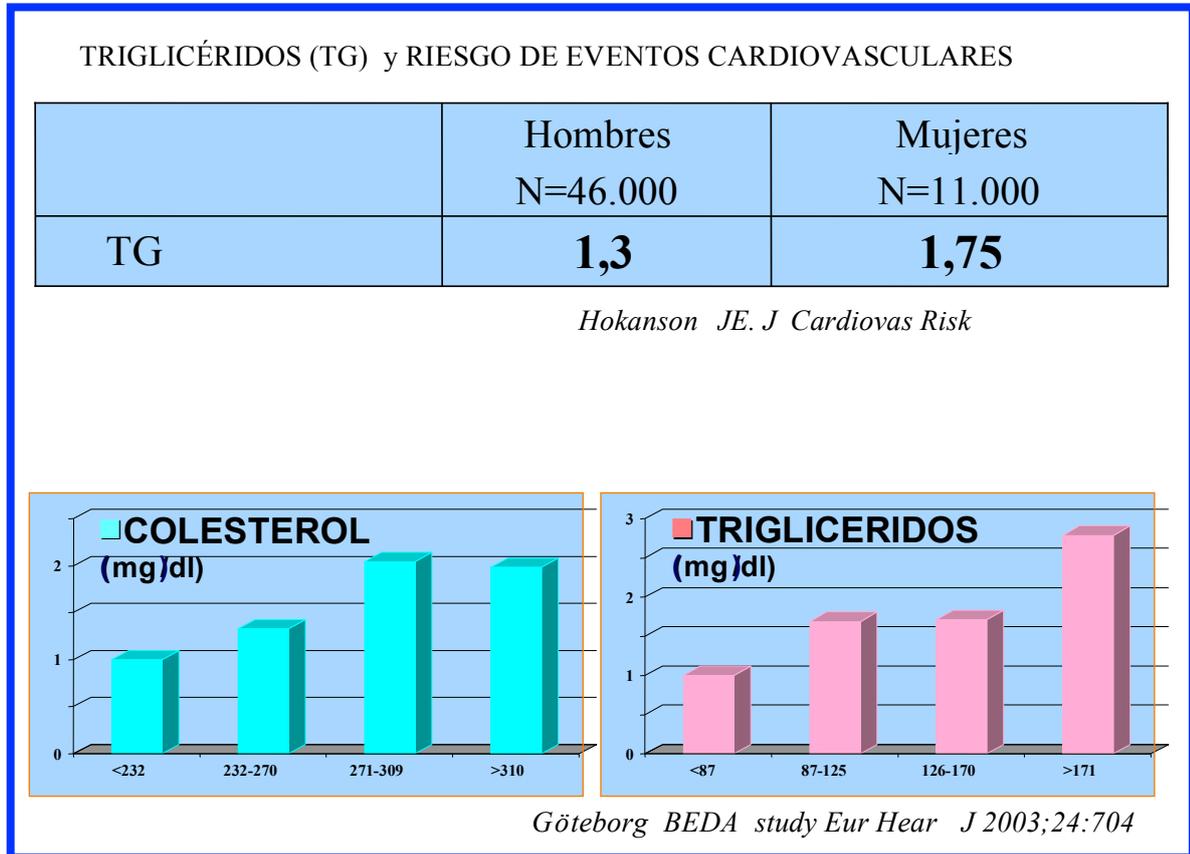
(250) Garber AM. *Ann Intern Med* 1996;124:518-531

Respecto a la fracción de HDL, en la mujer adulta los niveles son un 20% más altos que en los hombres y por ello influyen más en el CT. En niños son discretamente mayores, pero tras la pubertad en las mujeres aumentan lentamente hasta la menopausia y en los hombres se quedan constantes. Los niveles de HDL mantienen una fuerte relación inversa con los eventos cardiovasculares, de tal modo que se estima que un aumento de 1 mg/dl produce una reducción de riesgo del 2% en el hombre y de un 3% en la mujer (253).

Los TG aumentan con la edad en ambos sexos, pero más lentamente en la mujer, igualándose a los 70 años. Su papel es motivo de debate y no se consideran factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica, pero sí son un potente predictor de eventos en mujeres mayores (254), al igual que la Lipoproteína (a) (255). Así, en 1.372 mujeres suecas de 39-64 años seguidas durante 19 años se encontró que los niveles altos de CT y de TG se asociaron a un fuerte aumento de riesgo de IAM y/o revascularización, hospitalización por enfermedad coronaria y muerte total (256). La asociación fue independiente de la edad, estado menopáusico, TA sistólica,

índice de masa corporal, diabetes, uso de alcohol, actividad física, educación y otros lípidos (Figura 12).

Figura 12: Riesgo de eventos cardiovasculares y TG



5. ESTATINAS

Genéricamente, los **hipolipemiantes** comprenden varias familias farmacológicas incluyendo **estatinas, fibratos, inhibidores de la absorción de colesterol, secuestradores de ácidos biliares, niacina y aceite de pescado**. Las estatinas representan una de las revoluciones más importantes en la era moderna de la medicina cardiovascular.

5.1 EVIDENCIAS CLÍNICAS DEL BENEFICIO DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS

Los estudios clásicos habían sugerido que las personas con bajos niveles de colesterol presentaban un menor riesgo de eventos coronarios (257, 258). Sin embargo, era necesario demostrar que la consecución de estos bajos niveles de lípidos mediante el uso de fármacos tenía beneficios clínicos que no fueran neutralizados por sus posibles efectos adversos.

Tras múltiples trabajos preliminares, en 1994 el estudio 4S demostró que la simvastatina era capaz de reducir no solo la incidencia de eventos cardiovasculares, sino también la mortalidad total (259). Estos hallazgos fueron obtenidos en una población que presentaba enfermedad coronaria y unos niveles medios de colesterol LDL de 188 mg/dl. Evidentemente, esta primera demostración de eficacia clínica tuvo lugar en una población de especial alto riesgo de eventos, en prevención secundaria y con cifras muy altas de colesterol si las comparamos con nuestros objetivos terapéuticos actuales.

El siguiente reto era ver si también resultaban efectivas en poblaciones con menos riesgo como en prevención primaria. Esa respuesta vendría dada por el estudio WOSCOPS, publicado el año siguiente (260). En este estudio se demostraba que 40 mg/d de pravastatina eran capaces de reducir la incidencia de eventos coronarios e incluso de muerte cardiovascular en una población de hombres sin IAM previo, aunque sí se permitía que se incluyeran sujetos con angina. Aunque es de reseñar que no se conseguía una disminución de la mortalidad total, posiblemente por el menor riesgo de esta población, sí quedaba claro el beneficio de las estatinas en prevención primaria, en hombres. Es más, se confirmaba su seguridad, ya que no producía un exceso de muertes por cáncer u otras causas no cardiovasculares, como se había sugerido anteriormente. Otros estudios, como el LIPID y el AFCAPS, confirmaron la efectividad de las estatinas tanto en prevención primaria como secundaria (261, 262). De especial relevancia ha sido el estudio HPS, que al incluir un gran número de pacientes permitió comprobar, entre otras cosas, que en prevención secundaria, estos fármacos eran de utilidad añadida a otros tratamientos establecidos para la aterotrombosis y la enfermedad coronaria, como los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECAs) y los betabloqueantes (263).

Una vez demostrado el beneficio de las estatinas en la enfermedad coronaria, se presentaban nuevos interrogantes en relación con estos fármacos. El primero de ellos era hasta qué niveles de bajada de colesterol LDL se podrían seguir obteniendo beneficios. El estudio CARE mostró que en prevención secundaria el tratamiento con estatinas era beneficioso aún en pacientes con niveles de LDL considerados no

elevados en aquella época, definidos como CT menor de 240 mg/dl y LDL entre 115 y 175 mg/dl (264). Sin embargo, el análisis de los datos sugería que ya no había beneficio añadido por debajo de 130 mg/dl. A pesar de esto, en los años siguientes aparecieron estudios dirigidos a responder específicamente esta cuestión. Así, en 1997 el estudio postCABG demostró que en pacientes coronarios que tenían algún injerto de vena safena permeable, el tratamiento intensivo con lovastatina alcanzando niveles medios de colesterol LDL de 93 mg/dl disminuyó el porcentaje de injertos de ocluidos, en comparación con un régimen moderado en que se bajaba solo hasta 136 mg/dl con el mismo fármaco (265). Aunque en 2001, el estudio MIRACL (266) y en 2004 el ALLIANCE (267) mostraron los beneficios del tratamiento intensivo con 80 mg/d de atorvastatina, el estudio que causó mayor impacto en esta área ha sido el PROVE-IT, publicado en 2004 (268). En él, 4.162 pacientes que habían sufrido un SCA se asignaron a recibir pravastatina 40 mg/d frente a 80 mg/d de atorvastatina. La media de los niveles de LDL fue de 95 mg/dl en el grupo de pravastatina y de 62 mg/dl en el grupo de atorvastatina. Tras un seguimiento de 2 años, el grupo de tratamiento intensivo mostró una reducción significativa en la incidencia del objetivo combinado de muerte, IAM, angina inestable que requiere hospitalización, revascularización y ACV del 26,3% al 22,4%. Este estudio vino a convencer a la comunidad médica de la efectividad de utilizar tratamientos intensivos con estatinas tras un SCA. Posteriormente, también en pacientes crónicos, el estudio TNT mostró la eficacia del tratamiento intensivo con estatinas aunque, la incidencia de efectos adversos hace que la comunidad médica haya interpretado este estudio con más cautela (269). Ya más recientemente, en prevención primaria también se han conseguido datos positivos del tratamiento intensivo con estatinas. El estudio JUPITER mostró que 20 mg/d de rosuvastatina eran capaces de disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares en sujetos con cifras de LDL menores de 130 mg/dl y niveles plasmáticos de PCR de 2 mg/l o mayores (270).

Por otra parte, no estaba claro el efecto de las estatinas en la prevención de ictus. En diversos estudios, incluyendo el HPS, se demostraba que eran capaces de reducir la incidencia de ictus en pacientes con enfermedad coronaria (263). Sin embargo, no se observaban beneficios en este sentido en pacientes con ictus sin patología coronaria. El estudio SPARCL mostró que el tratamiento intensivo con atorvastatina 80 mg/d sí era efectivo en este sentido (271). Como efecto adverso se observó un aumento de ictus hemorrágico. Dado que este tipo de ictus se dan más frecuentemente en pacientes que ya han tenido otro, la práctica actual es dar 80 mg/d de atorvastatina tras un ictus isquémico y no se usan tras un ictus hemorrágico, salvo que el paciente tenga además enfermedad coronaria.

En síntesis, las estatinas han sido uno de los grandes avances de las dos últimas décadas en medicina cardiovascular y han demostrado ser eficaces tanto en prevención secundaria como primaria de la aterotrombosis. Sin embargo, hay cuestiones aun no resueltas en este campo. Entre ellas, destaca su eficacia en prevención de eventos cardiovasculares arteriales y venosos en mujeres. La razón es que, en la mayor parte de los estudios citados, se incluían más hombres que mujeres, impidiendo obtener evidencias tan consistentes en este grupo como en el de los hombres. Dada nuestra participación en el estudio RUTH, dirigido exclusivamente a mujeres, en la presente Tesis Doctoral hemos investigado específicamente este tema.

5.2 MECANISMOS DE ACCION DE LAS ESTATINAS

Desde que el estudio 4S (259) demostró que las estatinas eran capaces de reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad total ha existido un gran interés por su mecanismo de acción. (272). Las estatinas inhiben al enzima HMG-CoA reductasa, que se encuentra al comienzo de la vía del mevalonato, que conduce a la síntesis del colesterol (Figura 13).

Al hacer esto, los hepatocitos presentarán una menor síntesis de colesterol endógeno, por lo que aumentan la expresión de receptores LDL, que captarán esta lipoproteína de la sangre reduciendo sus niveles plasmáticos. Ha habido una gran cantidad de información sobre los mecanismos de estos fármacos. Los estudios angiográficos mostraban que la reducción en la progresión de la placa aterosclerótica que conseguían era muy leve para explicar la disminución de eventos cardiovasculares (273). Además, los beneficios clínicos aparecían demasiado pronto como para que hubiera efectos significativos sobre la progresión de la placa (266). Por tanto, debía de haber algo más que la simple inhibición del progreso de las lesiones ateroscleróticas como causa de los efectos de las estatinas.

Múltiples investigaciones han mostrado que las estatinas actúan a diversos niveles, tanto sobre la placa como en la sangre, que favorecen la estabilidad de las lesiones, y se conocen comúnmente como efectos pleiotrópicos. Entre ellos están la mejoría de la función endotelial, la disminución de la proliferación celular, el efecto antiinflamatorio, y la acción antitrombótica (Figura 14) (274).

Figura 13: Síntesis de Colesterol. Vía del mevalonato

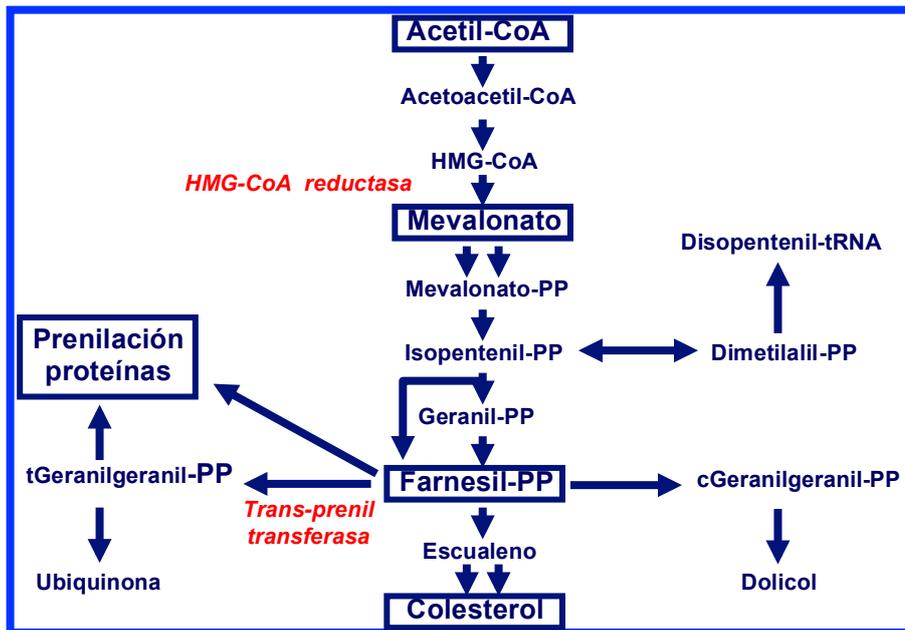
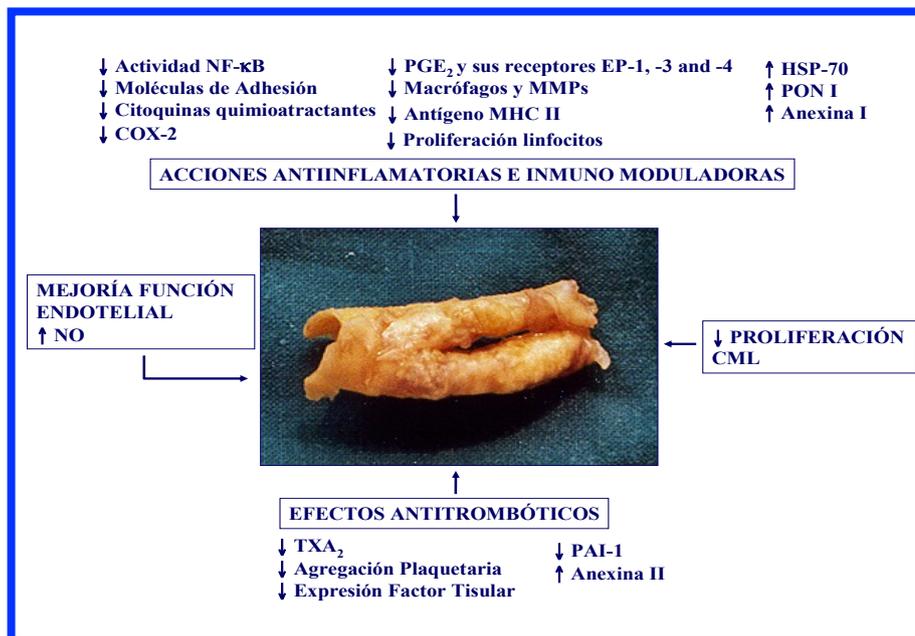


Figura 14: Otras acciones de las estatinas



Por otro lado, pronto surgió la teoría de que una parte de los efectos vasculoprotectores que producían podían ser mediados por mecanismos independientes de su efecto hipolipemiante. Si bien existían algunos datos clínicos que apoyaban esta teoría (275-277), su principal sustento eran los estudios realizados en células en cultivo y en modelos animales en los que podemos analizar los efectos de las estatinas controlando los niveles de colesterol.

En el momento actual se piensa que la mayor parte de las acciones beneficiosas de estos fármacos se deben a su acción hipolipemiente, sin poder descartar por completo una acción independiente del mismo (278). En todo caso, el tema de esta Tesis no requiere discutir este aspecto, por lo que nos limitaremos a describir los diversos efectos de estos fármacos sin discutir si están o no relacionados con el efecto hipolipemiente.

a) Efectos sobre la función endotelial

Las estatinas interfieren con la disfunción endotelial. Esto se ha demostrado en seres humanos con diversas estrategias, como la infusión de acetilcolina en las arterias coronarias o el estudio de la vasodilatación en antebrazo mediada por el flujo (279). Más aún, se ha llegado a confirmar una reducción del número de episodios isquémicos mediante Holter (280).

Ya a nivel experimental favorecen la expresión de la NOS inducida por LDL oxidada en células endoteliales (281, 282) y reducen la expresión de caveolina, una proteína que inhibe la NOS (283). Como resultado de su efecto sobre las células endoteliales, las estatinas reducen la expresión de moléculas de adhesión (284-286). De acuerdo con esto, inhiben la adhesión endotelial de monocitos y leucocitos en respuesta a diferentes estímulos (287, 288)

b) Estatinas e inflamación

Datos de nuestro grupo muestran que las estatinas reducen la expresión de las quimioquinas MCP-1 e IL-8, así como el infiltrado de macrófagos, en un modelo de aterosclerosis de conejo (87, 289). El mecanismo de estas acciones es probablemente una disminución en la actividad de NF- κ B, el factor de transcripción que incrementa la expresión de estos y otros genes que codifican moléculas relacionadas con la inflamación y la trombosis. De modo similar, la fluvastatina reduce la expresión de IL-8 (290) y los niveles plasmáticos de IL-19 y MP-9 (291). Las estatinas también disminuyen la presencia de MMPs en modelos animales de aterosclerosis (289, 292, 293) lo que favorece la estabilidad de la placa aterosclerótica.

Crisby et al randomizaron pacientes que iban a someterse a endarterectomía carotídea a recibir pravastatina 40 mg/d frente a no tratamiento hipolipemiente durante tres meses antes de la operación (294). Se encontró que las placas de los pacientes tratados con la estatina tenían menor presencia de macrófagos y de linfocitos T y una menor expresión de MMP-2. Probablemente como consecuencia de la menor actividad colagenolítica, estas placas tenían también mayor contenido de colágeno, es decir, eran más estables. Cipollone et al obtuvieron hallazgos similares y mostraron que la

simvastatina reducía la expresión de COX-2, prostaglandina (PGE) sintasa y de MMP-2 y -9 (295). Nuestro grupo ha mostrado, con un diseño experimental similar, que el tratamiento con atorvastatina 80 mg/d disminuye el infiltrado de macrófagos, la expresión de COX-2 y MCP-1, así como la actividad del factor de transcripción nuclear proinflamatorio NF- κ B en tan solo un mes (296). Más aún, reducía también la expresión de Ligando de Fas, que actúa desencadenando la apoptosis, y de los receptores EP-1, -3 y -4 de la PGE₂, que tiene capacidad quimioattractante (297, 298).

Se ha propuesto que el desencadenante de la reacción inflamatoria en la aterosclerosis sería una respuesta inmune a diversos antígenos, entre los que se encontrarían las LDL oxidadas (299). Las estatinas tienen acciones inmunomoduladoras, disminuyendo la proliferación y la actividad de los linfocitos (300, 301), inhibiendo la expresión del antígeno de función leucocitaria-1, un coestimulador de las células T (302), y disminuyendo la expresión del antígeno de histocompatibilidad clase II (MHC II) por macrófagos humanos y células endoteliales en respuesta al interferón- γ (303). Por tanto, la respuesta inmune existente en la aterosclerosis también sería modulada por las estatinas.

Por último, en los últimos años se ha puesto de manifiesto el beneficio clínico de usar tratamientos intensivos con 80 mg/d de atorvastatina tras un SCA. Nuestro grupo ha comprobado que con este régimen hay una disminución de los niveles de moléculas proinflamatorias en plasma en pacientes que han sufrido un SCASEST (142). Es más, usando abordajes proteómicos hemos podido comprobar que el tratamiento intensivo restablecía la expresión de proteínas antiinflamatorias, antioxidantes y profibrinolíticas en los monocitos circulantes (304).

c) Efecto antiproliferativo

Durante el proceso de aterogénesis, las CML migran de la media a la neoíntima y proliferan, contribuyendo a la formación de la cápsula fibrosa de las lesiones. Las estatinas disminuyen la proliferación de estas células in vitro (305). De acuerdo con esto, en modelos animales reducen la formación neointimal tras el daño vascular. (306, 307).

d) Acciones antitrombóticas de las estatinas

Además de disminuir el tamaño del núcleo lipídico, que es altamente protrombótico, las estatinas tienen efectos antitrombóticos. La simvastatina disminuye la producción de tromboxano A₂ e inhibe la agregación plaquetaria en sujetos hipercolesterolémicos (308). Más aún, las estatinas reducen la expresión de factor tisular por el endotelio (309). De especial interés, por lo demostrativo, es la evidencia

de que estos fármacos son capaces de reducir *ex vivo* el tamaño del trombo que forma la sangre de pacientes con hipercolesterolemia o enfermedad coronaria (310). Finalmente, son capaces de mejorar el perfil fibrinolítico e inhiben la expresión del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1) en células endoteliales y CML (311, 312).

Así pues, algunas de las acciones de las estatinas, fundamentalmente sus efectos antitrombótico y antiinflamatorio, sugieren que estos fármacos podrían tener un papel en la prevención y el tratamiento adecuado del TEV.

5.3 TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN LAS MUJERES

En el pasado, se recomendó en los consensos de expertos el uso de THS para la mujer postmenopáusica con dislipemia. La razón es que los estrógenos aumentaban el HDL y disminuían las LDL, aunque incrementaban los TG. Desde 1999, la AHA/ACC (313) tras la publicación de grandes estudios con estatinas y tras el resultado nulo de la TSH en prevención secundaria, aconseja el uso de estatinas para el control de los niveles de colesterol en esta población. Aunque hemos comentado anteriormente el elevado grado de evidencia que hay sobre los efectos beneficiosos de las estatinas, la información disponible en el caso de las mujeres es limitada (7, 8). La razón es su escasa participación y representación en ensayos clínicos (Tabla 8) y los resultados no se presentan por sexos. Y todo ello, puede estar influenciando el grado de aplicación de las evidencias terapéuticas en las mujeres (314).

Tabla 6: Ejemplos de participación femenina en estudios de estatinas

<i>Estudio / año</i>	<i>Estatina</i>	<i>Mujeres / Total</i>	<i>%</i>
4S (1994)	Simvastatina	827 / 4.444	18,6
WOSCOPS (1995)	Pravastatina	0 / 6.595	0
CARE (1998)	Pravastatina	576 / 4.159	13,8
LIPID (1998)	Pravastatina	1.516 / 9.014	13,8
AFCAPS- <i>Tex</i> CAPS(1998)	Lovastatina	997 / 6.605	15,1
HPS (2002)	Simvastatina	5.082 / 20.536	24,7
ASCOT-LLA (2003)	Atorvastatina	1.942 / 19.342	10,0
JÚPITER (2008)	Rosuvastatina	6.801 / 17.802	38,2

En el caso de la prevención secundaria, la limitada representación del sexo femenino en los primeros estudios fue resuelta, con la aparición del estudio HPS (263), pues en él se incluyó un número muy elevado de pacientes, 20.536 en total. De este número, 5.084 eran mujeres y se pudo demostrar que la reducción de ECV demostrada por la estatina usada, simvastatina, era también significativa cuando se

hacía un análisis restringido a las mujeres. Sin embargo, en la prevención primaria el número de mujeres estudiadas (Tabla 9) es mucho menor (262, 315), o incluso nulo como fue el caso del estudio WOSCOPS (260).

Tabla 7: Eventos cardiovasculares en mujeres participantes en estudios con estatinas

REDUCCION DE EVENTOS CARDIOVASCULARES CON ESTATINAS EN MUJERES						
Estudio de Prevención	Mujeres con estatina		Mujeres con placebo		Riesgo Relativo %	Significado estadístico
	Nº	% eventos	Nº	% eventos		
Prevencción Secundaria						
4S	407	14,7	420	21,7	- 34	sí
CARE	290	7,9	286	13,6	- 46	sí
LIPID	760	11,8	756	13,8	- 11	no
HPS	2.542	14,4	2.540	17,7	- 19	sí
Prevencción Primaria						
AFCAPS/TexCAPS	498	1,4	499	2,6	- 46	no
ASCOT-LLA	979	1,9	963	1,8	+ 10	no

El AFCAPS/TexCAPS incluía 997 mujeres y el número de eventos en este subgrupo era muy bajo como para sacar conclusiones consistentes (262). Otros estudios, como el ALLHAT-LLT (316) y el ASCOT-LLA (315) no mostraron efectos significativos. En el estudio MEGA (317), en mujeres japonesas, hubo una significación limítrofe para disminución de mortalidad total en mujeres, pero se debía a muerte de causa extracardiaca. En el estudio CARDS (318), de prevención primaria en pacientes diabéticos, que demostró una reducción de ECV con una prolongación del tiempo hasta el primer evento en el grupo de atorvastatina, no hay datos específicos sobre los eventos en mujeres. Así, no es de extrañar que un metaanálisis de estudios con estatinas en prevención primaria mostrara que la reducción del riesgo en mujeres fue menor que en los hombres (319). La población analizada incluía 19.052 mujeres y 30.194 hombres antes de la publicación del estudio JUPITER (270). Dicho estudio, publicado en 2008, es el mayor estudio hecho con estatinas en pacientes libres de

enfermedad cardiovascular y mostró una reducción de eventos cardiovasculares en sujetos con LDL menor de 130 y PCR ultrasensible > 2 mg/l (270) bajo tratamiento con rosuvastatina. Dos años más tarde, un subanálisis de la población de este estudio por sexos demostró una disminución consistente de ECV en mujeres, aunque ésta era debida a una disminución de la tasa de revascularización, y no había efectos sobre la incidencia de IAM o ictus, como sí ocurría en los varones (320).

En posteriores análisis, la rosuvastatina se asociaba con una menor incidencia de TVE (321). Sin embargo, este efecto se observaba únicamente en varones (320, 321).

Las Guías Europeas para la Prevención de la ECV presentadas en los últimos años (322, 323) recomiendan estatinas para los hombres y mujeres que tuvieron un IAM o un ictus, y en la prevención primaria para los hombres y las mujeres con altos niveles de colesterol LDL o en alto riesgo para las enfermedades cardiovasculares o con diabetes, sin olvidar el papel de la dieta y la actividad física para reducir el riesgo cardiovascular. A la vista de todo lo expuesto, entendemos que es de gran interés el estudio del efecto de las estatinas sobre la incidencia de eventos isquémicos arteriales en la amplia muestra de mujeres que integraban el estudio RUTH y que tuvieron un largo seguimiento.

6. RALOXIFENO Y EL ESTUDIO RUTH

El hidroclorato de raloxifeno, un benzotiofeno, es un SERM, con capacidad de actuar como un estrógeno en el hueso y en el metabolismo lipídico mientras que inhibe acciones estrogénicas en la mama y el útero (324, 325). El estudio RUTH (9, 326, 327) es un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego diseñado para determinar si el tratamiento con raloxifeno en dosis de 60 mg/día en comparación con placebo reduce el riesgo de eventos coronarios (muerte de causa coronaria, IAM no fatal, u hospitalización por SCA) y reduce la probabilidad de padecer cáncer de mama invasivo en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo cardiovascular, definido bien por tener ya ECV establecida o una suma de factores que elevan el riesgo. La compañía promotora del estudio fue Eli Lilly.

Entre junio de 1998 y agosto de 2000, en 26 países, 10.101 mujeres se incluyeron en el estudio. Aproximadamente la mitad de ellas tenían documentada enfermedad coronaria (n = 5.031). El resto tenía múltiples factores de riesgo cardiovascular que aumentaba su riesgo para sufrir un evento coronario (n = 5.070). La edad media de las participantes fue de 68 años (39% eran mayores de 70 años de

edad), y no fue diferente entre las que tenían enfermedad coronaria documentada y las que presentaban mayor riesgo de cardiopatía coronaria. La mayoría de las mujeres eran de raza blanca (84%), y el 60% tenía un IMC \geq 27 kg/m², el 46% presentaba diabetes, el 78% eran hipertensas, y el 14% tenía un LDL > 160 mg/dl. En comparación con las mujeres en riesgo de cardiopatía isquémica, las mujeres con enfermedad coronaria documentada tuvieron una mayor puntuación de riesgo cardiovascular, una mayor prevalencia de electrocardiogramas anormales, mayor uso de medicamentos cardiovasculares, y era más probable que hubiesen utilizado con anterioridad estrógenos o anticonceptivos orales, pero se observó una prevalencia ligeramente más baja de factores de riesgo como tabaquismo, obesidad, diabetes e HTA, y tenían menores niveles séricos de CT y de HDL.

Además, el análisis del ensayo MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) (328), en mujeres con osteoporosis y riesgo de fracturas, puso de manifiesto una reducción del cáncer de mama invasivo en el grupo tratado con raloxifeno comparado con placebo. A partir de aquí, el cáncer de mama invasivo se agregó como objetivo primario en el estudio RUTH.

El seguimiento fue de una media de 5,6 años. En comparación con el placebo, el raloxifeno no tuvo efecto significativo sobre el riesgo de eventos coronarios primarios y redujo el riesgo de cáncer de mama invasivo (1,2 cánceres de mama invasivos menos por cada 1.000 mujeres tratadas por un año). El beneficio se debió principalmente a un menor riesgo de cánceres de mama invasivo con receptores positivos de estrógeno. No hubo diferencias significativas en las tasas de muerte por cualquier causa o ictus, pero el raloxifeno se asoció con un mayor riesgo de ACV fatal (aumento del riesgo absoluto del 0,7 por 1000 mujeres-año) y de TEV (aumento del riesgo absoluto de 1,2 por 1.000 mujeres tratadas durante 1 año). El raloxifeno redujo el riesgo de fracturas vertebrales clínicas (reducción absoluta del riesgo del 1,3 por 1000 pacientes-año).

La conclusión fue por tanto que "el raloxifeno no afectaba significativamente el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. De todos modos, los beneficios de raloxifeno en la reducción de los riesgos de cáncer de mama invasivo y fracturas vertebrales deberían sopesarse frente al aumento del riesgo de TEV y los ACV fatales".

Sin embargo, las cosas no quedan ahí, el estudio RUTH incluyó más de 10.000 mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardiovascular o con alto riesgo de padecerla. De tal modo que esta población es muy útil para analizar retrospectivamente otros datos relativos al riesgo de enfermedad cardiovascular en la

mujer. Más aún cuando, como hemos señalado previamente, en los estudios sobre enfermedades cardiovasculares las mujeres suelen estar escasamente representadas. En esta Tesis se ha utilizado el gran potencial que ofrece esta amplia población para analizar los efectos de las estatinas sobre la incidencia de eventos cardiovasculares arteriales y los cuadros de TEV, en las mujeres tras la menopausia.

II.- HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

El uso de estatinas en las mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardiovascular o alto riesgo de padecerla podría reducir la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales y venosos.

HIPÓTESIS ESPECÍFICA

El uso de estatinas en una población de mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardiovascular o alto riesgo de padecerla podría asociarse con una reducción de:

1. La incidencia de mortalidad total.
2. La incidencia de eventos tromboticos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, y su combinación.
3. La incidencia de eventos tromboticos arteriales: coronarios, eventos cerebrovasculares y de enfermedad arterial de las extremidades inferiores, y la combinación de todos estos eventos.
4. La reducción de eventos especificada en las hipótesis 1, 2 y 3 se mantendría también al analizar las subpoblaciones de:
 - a. Pacientes con enfermedad aterotrombótica clínicamente evidente previa a su inclusión en el estudio.
 - b. Pacientes sin enfermedad aterotrombótica clínicamente evidente pero con diabetes mellitus.
 - c. Pacientes sin enfermedad aterotrombótica clínicamente evidente sin diabetes mellitus.

III.- OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

Investigar retrospectivamente el efecto de las estatinas sobre la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales y venosos en una población de mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardiovascular o alto riesgo de padecerla.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Investigar retrospectivamente, en una población de mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardiovascular o alto riesgo de padecerla, el efecto de las estatinas sobre:

1. Incidencia de mortalidad total.
2. Incidencia de eventos trombóticos venosos incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y la combinación de ambos.
3. Incidencia de eventos trombóticos arteriales: coronarios, cerebrovasculares y de enfermedad arterial de las extremidades inferiores y la combinación de todos.
4. Se analizarán además los Objetivos reseñados en los apartados 1, 2 y 3 en estos subgrupos de la población:
 - Pacientes con enfermedad aterotrombótica clínicamente evidente previa a su inclusión en el estudio.
 - Pacientes sin enfermedad aterotrombótica clínicamente evidente pero con diabetes mellitus.
 - Pacientes sin enfermedad aterotrombótica clínicamente evidente sin diabetes mellitus.

IV.- MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN ESTUDIADA DEL ESTUDIO RUTH

Las pacientes analizadas son las participantes en el estudio RUTH (1998-2005), éste fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo llevado a cabo para determinar el efecto del raloxifeno sobre la incidencia de eventos coronarios y el cáncer de mama invasivo (9, 326, 327). El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de cada centro (Anexo 1). Todas las mujeres dieron su consentimiento escrito de conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki. Participaron 177 centros en los siguientes 26 países: Alemania, Argentina, Bélgica, Brasil, Canadá, Dinamarca, España, Estados Unidos, Finlandia, Francia, Holanda, Hungría, Inglaterra, Irlanda, Israel, Italia, Méjico, Noruega, Polonia, República Checa, Rusia, Singapur, Sudáfrica, Suecia, Suiza y Taiwán. Se incluyeron y siguieron 10.101 pacientes. Para esta tesis, analizamos los datos de 10.044 de las que se disponía toda la información necesaria.

1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Las mujeres elegibles debían cumplir las 3 condiciones siguientes:

1. 55 años de edad o más
2. Un año o más desde el inicio de la menopausia
3. Enfermedad coronaria establecida o alto riesgo de padecerla (9). Como alto riesgo cardiovascular se entendía que tuvieran una puntuación de riesgo cardiovascular igual o mayor de 4 de acuerdo a la escala de la Tabla 8 esta escala (326):

Tabla 8. Criterios de Inclusión en el estudio RUTH (> 4 puntos para la inclusión)

Criterios	Puntos
IAM 3–36 meses antes de la randomización	4
Angor pectoris con enfermedad coronaria documentada por coronariografía	4
Revascularización coronaria percutánea: 6–36 meses antes de la randomización	4
Bypass aortocoronario: 3–36 meses antes de la randomización	4
Enfermedad arteriar periférica documentada por síntomas o índice tobillo-brazo <0.9, revascularización, amputación no traumática	4
Tabaquismo activo + HTA + hiperlipemia	4

Criterios	Puntos
Diabetes mellitus (glucosa basal >140 mg/dl o en tratamiento con medicación)	3
IAM >36 meses antes de la randomización	2
Revascularización coronaria percutánea: >36 meses antes de la randomización	2
Bypass aortocoronario: >36 meses antes de la randomización	2
Edad ≥70 años	2
Edad >65 y <70 años	1
Tabaquismo activo (≥10 cigarrillos/día en los últimos 6 meses antes de ser incluida)	1
HTA (TAS >160 o TAD >95 mm Hg o con tratamiento con medicación)	1
Hiperlipemia (LDL >160 mg/dl o HDL >45 mg/dl con TG >250 mg/dl o en tratamiento con medicación)	1

1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Padecer un IAM o haber sido sometida a un procedimiento de bypass aortocoronario 3 meses antes de la aleatorización.
2. Intervencionismo percutáneo coronario en los 6 meses antes de la aleatorización.
3. Estado de síntomas del climaterio importantes que podían requerir tratamiento estrogénico.
4. Participación en otro estudio.
5. Una historia de cáncer de mama o de endometrio.
6. Antecedente de cáncer en los 5 años previos (exceptuando el de piel).
7. Antecedentes de TEV documentada o probable.
8. Una esperanza de vida de menos de cinco años.
9. Sangrado uterino no explicado hasta seis meses antes de la aleatorización.
10. Presentar un grado funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA).
11. Padecer enfermedad hepática crónica o ictericia clínica o enfermedad crónica renal o alteración de parámetros hepáticos o renales.
12. Uso de estrógenos por vía oral o transdérmica hasta seis meses antes de la aleatorización.

13. Uso actual de hormonas sexuales o de otros SERM en el momento de la inclusión en el estudio.

1.3 DISEÑO DEL ESTUDIO RUTH

Las mujeres elegidas, que firmaron su consentimiento y cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, fueron asignadas aleatoriamente a 60 mg/día de raloxifeno por vía oral (Evista, Eli Lilly) o placebo (9, 326). Se analizaba básicamente edad, raza, existencia de enfermedad coronaria, arteriopatía periférica, TAS, TAD, presencia de tabaquismo, DM, IMC, perímetro abdominal, porcentaje de mujeres con obesidad abdominal (definida como perímetro mayor de 88 cm), nivel de actividad física en el trabajo y durante el ocio, participación en actividad física vigorosa, consumo de alcohol, existencia de varices, años transcurridos tras la última menstruación, existencia de histerectomía y ooforectomía previa, uso de estrógenos solos o combinados con progesterona, tiempo de uso de estrógenos/progestágenos, uso previo de anticonceptivos, de raloxifeno, tamoxifeno, de otros moduladores estrogénicos o de tibolona, y puntuación de riesgo cardiovascular. Se registraba también el resto de medicación usada por las participantes.

Las pacientes eran seguidas por medio de visita semestral (presencial o telefónica), en las que se recogían los eventos adversos, tratamientos actualizados, resultados de pruebas (mamografías y ECG), y la adherencia a la medicación del estudio. Se hacía un electrocardiograma (ECG) al inicio del estudio, a los 2, 4 y 6 años, y en la visita final. Se extrajo sangre tras 12 horas de ayuno en el momento basal, al año, y en la visita final para determinar el perfil lipídico en plasma, así como los niveles de fibrinógeno. La glucemia basal, el perfil hepático y el renal se evaluaba anualmente.

1.4 RESULTADOS DEL ESTUDIO RUTH

El artículo principal sobre el efecto de raloxifeno en esta población fue publicado en el *New England Journal of Medicine* en 2006 (9).

En síntesis, se concluía que el raloxifeno reducía el riesgo de cáncer de mama invasivo y de fracturas sin incrementar significativamente el riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, se encontró que el tratamiento con este fármaco se asociaba a un aumento de la incidencia de TEV y de ictus fatal.

2. DISEÑO DE LA TESIS: *Efecto de las estatinas sobre la enfermedad cardiovascular en mujeres tras la menopausia. Análisis retrospectivo del ensayo RUTH*

Durante el estudio RUTH, la compañía Lilly, patrocinador del mismo, hizo una convocatoria entre todos los investigadores para proponer temas adicionales a estudiar o subanalizar en esta población. Al ser investigadores del mismo, la doctorando hizo en Julio de 2001, la propuesta de analizar retrospectivamente “*si el uso de estatinas se asociaba con una disminución de TEV y de eventos arteriales, así como la interacción de estos fármacos con la terapia con raloxifeno en esta amplia población de mujeres de alto riesgo cardiovascular*” (ver apartado de Objetivos). El Comité de Publicaciones del RUTH, el 21 de Diciembre de 2001 nos envían carta de aprobación. Este sub-estudio constituye la presente Tesis Doctoral.

Tras la publicación de los resultados del RUTH en Julio de 2006 (9), comenzamos la revisión de datos con la perspectiva de investigar los efectos de las estatinas en las pacientes del estudio RUTH. El análisis se ha realizado sobre 10.044 de las pacientes que existía una información completa. Se analizaron en global en función de la toma de estatinas o no y por los siguientes subgrupos:

- Pacientes con enfermedad aterotrombótica clínicamente evidente previa a su inclusión en el estudio.
- Pacientes sin enfermedad aterotrombótica clínicamente evidente pero con diabetes mellitus.
- Pacientes sin enfermedad aterotrombótica clínicamente evidente sin diabetes mellitus.
- Pacientes asignados a raloxifeno

3. OBJETIVOS ESTUDIADOS

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Investigar retrospectivamente, en una población de mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardiovascular o alto riesgo de padecerla, el efecto de las estatinas sobre:

- Incidencia de mortalidad total.
- Incidencia de eventos trombóticos venosos incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y la combinación de ambos.
- Incidencia de eventos trombóticos arteriales: coronarios, cerebrovasculares y de enfermedad arterial de las extremidades inferiores y la combinación de todos.
- Se hará análisis de los objetivos reseñados en estos subgrupos de la población:
 - Pacientes asignados a raloxifeno vs placebo
 - Pacientes con enfermedad aterotrombótica clínicamente evidente previa a su inclusión en el estudio.
 - Pacientes sin enfermedad aterotrombótica clínicamente evidente pero con diabetes mellitus.
 - Pacientes sin enfermedad aterotrombótica clínicamente evidente sin diabetes mellitus.

3.2 ASIGNACIÓN DE EVENTOS

Los eventos coronarios, ictus, tromboembolismo venoso y muerte fueron adjudicados por comités de expertos. Los expertos que adjudicaban los eventos no conocían la asignación del paciente al tratamiento o al placebo. En concreto:

- Un TEV requería síntomas clínicos y el apoyo de los estudios diagnósticos pertinentes: Eco-Doppler o venografía para la trombosis venosa profunda y la angiografía o la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión para la embolia pulmonar.
- La causa de muerte fue asignada mediante la información clínica disponible, el certificado de defunción, o la autopsia. Los criterios de asignación de muerte de causa coronaria fueron: (1) muerte relacionada con IAM definitivo o probable, (2) la muerte súbita en 24 horas, (3) la muerte sin testigos en ausencia de otra etiología no coronaria probable, (4) muerte vinculada a un procedimiento sobre las arterias coronarias, o (5) la muerte por insuficiencia cardíaca.
- Un IAM era diagnosticado por uno de los siguientes: 1-síntomas isquémicos y niveles anormales de los marcadores de daño miocárdico, con o sin nuevos

cambios en el ECG, 2-una nueva onda Q patológica, con o sin síntomas de isquemia o niveles anormales de marcadores de daño miocárdico, 3-ondas Q patológicas nuevas o niveles anormales de los marcadores de daño miocárdico después de procedimientos invasivos coronarios.

- El síndrome coronario agudo se definió como el desarrollo de síntomas cardiacos con cambios en el segmento ST-T en el ECG o niveles anormales de marcadores de daño miocárdico.
- Un ictus se definió como el inicio rápido de un déficit neurológico persistente que duraba más de 24 horas, en la mayoría de los casos apoyado por los resultados en los estudios radiológicos. En el caso del AIT existía recuperación de los síntomas en menos de 24 horas.
- La enfermedad vascular periférica se diagnosticaba por síntomas clínicos, signos de disminución de pulsos o pruebas de imagen, o la necesidad de intervención vascular.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las comparaciones de las características basales entre los grupos de tratamiento fueron realizadas por medio de un ANOVA (análisis de la varianza) de un factor para las variables continuas y la prueba de chi-cuadrado para las variables categóricas. Los valores de las determinaciones basales de laboratorio se analizaron mediante ANOVA de un factor, comparando los sujetos que tomaban estatinas basalmente con los que no lo hacían.

Para los objetivos primarios y secundarios se construyeron modelos de Riesgo Proporcional de Cox. Se utilizaron modelos no ajustados para estimar las tasas de riesgo con intervalos de confianza del 95%. Se usó el Test Log-Rank para comparar los eventos primarios y secundarios entre las pacientes que recibieron estatinas y las que no lo hicieron. El seguimiento de las participantes se dio por finalizado en la última fecha en la que se recogió información sobre las mismas o, si fallecían durante el estudio, en la fecha de la muerte.

Además del Modelo de Regresión de Riesgos Proporcionales de Cox no ajustado, se construyeron modelos multivariados utilizando la asignación de tratamiento a raloxifeno o placebo, uso basal de estatinas y las interacciones entre el tratamiento asignado y el uso de estatinas como variables predictoras. Adicionalmente se realizaba una selección de modelos mediante el test de Regresión de Riesgos

Proporcionales de Cox por pasos. Se usaban las variables demográficas como potenciales factores confundentes inicialmente. Las variables con 10% ó más valores perdidos y las correlacionadas con ellas se excluían del modelo. El procedimiento de selección usaba $\alpha=0,10$ como punto de corte para que las variables pudieran ser incluidas y mantenidas en el modelo.

Se fijó la significación estadística como $p<0,05$ (dos colas). Los análisis se realizaron bajo el principio de intención de tratar. Para el estudio estadístico se utilizó el programa SAS 8.2 (SAS Institute).

V.- RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

De las 10.101 mujeres incluidas en el estudio RUTH, se analizaron en este trabajo 10.044, de las que se disponía información completa, necesaria para este estudio sobre el efecto de las estatinas sobre la enfermedad cardiovascular en mujeres. Su perfil se puede ver en la Tabla 9.

Tabla 9. Características basales de las pacientes por grupos de tratamiento con o sin estatinas

CARACTERÍSTICAS	CON ESTATINAS N=4.743	SIN ESTATINAS N=5.301	Valor p*
Edad (años)	67,49±6,49	67,46±6,79	0,82
Raza Caucásica n (%)	4.129 (87,05)	4.297 (81,06)	<0,001
Enfermedad vascular periférica n (%)	491(10,35)	573(10,81)	0,46
Cardiopatía isquémica n (%)	3.192(67,30)	1.836(34,63)	<0,001
Ictus o AIT n (%)	388(8,18)	470(8,87)	0,22
TAS (mm Hg)	144,6±20,74	146,4±19,60	<0,001
TAD (mm Hg)	81,12±10,48	82,69±10,30	<0,001
Tabaquismo**	548(11,55)	679(12,81)	0,06
Diabetes Mellitus	1.539(32,53)	3.060(57,86)	<0,001
IMC (kg/m ²)	28,34±4,84	29,18±5,36	<0,001
Perímetro de cintura abdominal (cm)	92,55±12,80	95,13±13,37	<0,001
Obesidad Abdominal > 88 cm	2.839(60,73)	3.574(68,18)	<0,001
Actividad Física en el Trabajo			0,86
Muy exigente	2.137(45,09)	2.427(45,81)	
Moderadamente exigente	2.311(48,77)	2.499(47,17)	
Minimamente exigente	291(6,14)	372(7,02)	
Actividad Física en tiempo libre			<0,001
Muy exigente	2.571(54,24)	3.237(61,10)	
Moderadamente exigente	1.994(42,07)	1.872(35,33)	
Minimamente exigente	175(3,69)	189(3,57)	
Participación en actividad vigorosa	1.081(22,81)	781(14,74)	<0,001
Consumo de Alcohol			<0,001
Si, n (%)	2.277(48,03)	2.015(38,02)	
Menos de 1 bebida por semana	1.276(26,91)	1.291(24,36)	
1 o más bebidas por semana	999(21,07)	723(13,64)	
No, n (%)	2.466(52,01)	3.286(62,00)	
Varices	1.422(30,03)	1.690(31,97)	0,04
Años de postmenopausia	19,65±8,75	19,19±8,86	0,01
Histerectomía previa	1.135(23,97)	1.172(22,14)	0,03
Ovariectomía previa	752(16,07)	812(15,53)	0,46
Uso previo de estrógenos	847(18,03)	545(10,41)	<0,001
Uso de estrógenos y progesterona	346(7,45)	250(4,80)	<0,001
Años de uso previo de Estrógenos solos o con progesterona	3,86±4,58	3,28±3,46	0,10
Uso de anticonceptivos orales	1.129(23,83)	783(14,81)	<0,001
Uso previo de raloxifeno,tamoxifeno, SERM o tibolona	10(0,21)	5(0,09)	0,14
Score de Riesgo Cardiovascular	9,09±4,14	6,73(3,20)	<0,001

*Las Medidas continuas se expresan como media ± desviación estándar. El valor de "p" se obtiene a partir de una Anova de Fisher correspondiente al uso de estatinas al inicio del estudio. Las Medidas categóricas se expresan en números absolutos (en porcentaje). En este caso el valor de p se obtiene a partir de una prueba de Chi-cuadrado por el uso de estatinas al inicio del estudio. **Pacientes que han fumado una media de ≥10 cigarrillos al día durante los últimos 6 meses previos a la visita basal. AIT: Accidente Isquémico Transitorio.

Aunque la edad y la incidencia de la enfermedad arterial de miembros inferiores y del ictus estaban bien equilibradas, una serie de datos demográficos fueron estadísticamente diferentes entre ambos grupos de tratamiento (con o sin estatinas). Por ejemplo, las pacientes que recibieron estatinas tuvieron una menor tensión arterial, IMC, menor prevalencia de DM, pero más alta puntuación de riesgo cardiovascular y mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria (Figura 15). Y por consiguiente, recibieron con mayor frecuencia fármacos antiplaquetarios, antihipertensivos y anticoagulantes, pero en menor proporción los agentes hipoglucemiantes (Figura 16; Tabla 10).

Figura 15. Algunas de las características basales de las mujeres según tomaban o no estatinas

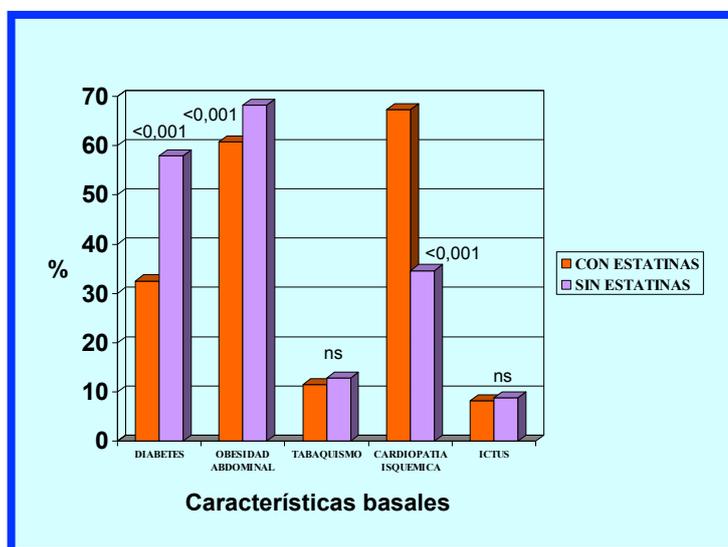


Figura 16. Algunas medicaciones concomitantes

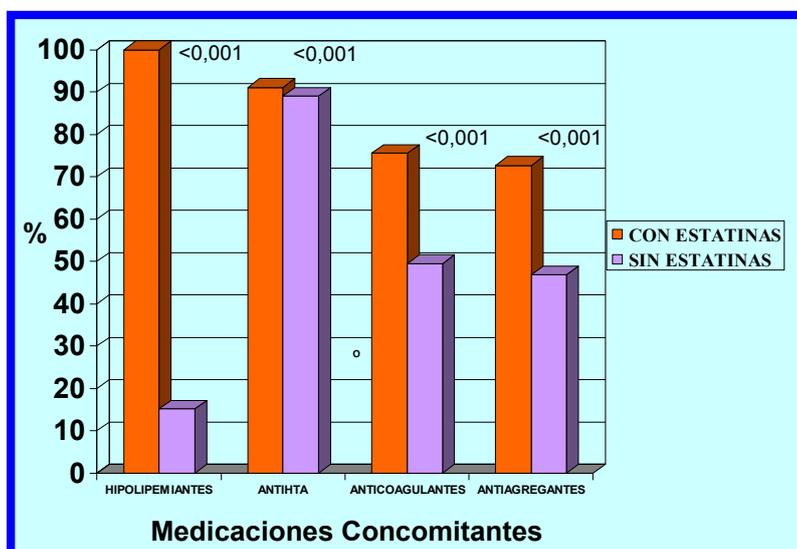


Tabla 10. Medicaciones concomitantes por grupos de pacientes en tratamiento con o sin estatinas

MEDICACIONES CONCOMITANTES	CON ESTATINAS N=4.743	SIN ESTATINAS N=5.301	Valor p*
Agentes activadores de hueso	274(5,78)	229(4,32)	<0,001
Hipolipemiantes	4.743(100,0)	804 (15,17)	<0,001
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	4.743(100,0)	0(0,00)	
Niacina	23(0,48)	40(0,75)	
Fibratos	125(2,64)	742(14,00)	
Secuestradores de Ácidos Biliares	11(0,23)	8(0,15)	
Inhibidores de la absorción de colesterol	0(0,00)	0(0,00)	
AntiHTA/Antianginosos	4.322(91,12)	4.717(88,98)	<0,001
Betabloqueantes	2.701(56,95)	2.093(39,48)	
Antiadrenérgicos	141(2,97)	297(5,60)	
Alfabloqueantes	119(2,51)	217(4,09)	
IECA	1.846(38,92)	2.499(47,14)	
Anticálcicos	1.747(36,83)	1.832(34,56)	
Diuréticos	1.861(39,24)	2.131(40,20)	
ARA II	415(8,75)	311(5,87)	
Fármacos Cardioactivos	2.104(44,36)	2.085(39,33)	<0,001
Inotrópicos	202(4,26)	306(5,77)	
Antiarrítmicos	146(3,08)	183(3,45)	
Nitratos	1.750(36,90)	1.648(31,09)	
Anticoagulantes	3.583(75,54)	2.626(49,54)	<0,001
Antiagregantes	3.444(72,61)	2.483(46,84)	<0,001
Aspirina	3.320(70,00)	2.391(45,10)	
Clopidogrel	33(0,70)	10(0,19)	
Otros	143(2,99)	113(2,13)	
Pentoxifilina	106(2,23)	190(3,58)	<0,001
Antiinflamatorios no esteroideos	584(12,31)	641(12,09)	0,74
Hipoglucemiantes	1.426(30,07)	2.884(54,40)	<0,001
Antidiabéticos orales	1.106(23,32)	2.321(43,78)	
Insulina	522(11,01)	898(16,94)	
Tratamiento hormonal sustitutivo	92(1,84)	53(1,00)	<0,001
Antidepresivos	301(6,35)	308(5,81)	0,26
Tratamiento tiroideo	543(11,45)	444(8,38)	<0,001

Abreviaturas por orden de aparición: HMG-CoA: hidroximetilglutaril-coenzima A. ARA II: Bloqueantes de receptores de angiotensina II. *Las Medidas categóricas se expresan en números absolutos (en porcentaje). En este caso, el valor de "p" se obtiene a partir de una prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

2. LOS NIVELES LIPÍDICOS

El noventa y cuatro por ciento de las pacientes analizadas que tomaban estatinas al inicio del ensayo mantuvieron esta terapia a través del estudio. Las pacientes con aterotrombosis previa y las que no tenían antecedentes de

aterotrombosis o diabetes previa y tomaban estatinas muestran disminución de LDL y los niveles de CT a través de todo el estudio (Tabla 11).

Tabla 11. Niveles de Lípidos a lo largo del estudio por grupos de pacientes y por tratamiento con o sin estatinas

CARACTERÍSTICAS PACIENTES Pacientes / visita / perfil lipídico (mg/dL) <i>*Para convertirlo a mmol/L multiplicar por 0,02586</i>	CON ESTATINAS N=4.743	SIN ESTATINAS N=5.301	Valor p* Test de Fisher Anova
CON ATEROTROMBOSIS PREVIA	(N=3.518)	(N=2.508)	
Basal			
Colesterol Total	205,34±41,38	229,70±46,0	<0,001
LDL colesterol	111,76±33,64	129,93±39,06	<0,001
HDL colesterol	52,98±13,92	51,82±13,92	0,002
Triglicéridos	152,35±44,86	156,78±48,72	0,17
1º año			
Colesterol Total	202,24±40,22	222,35±47,18	<0,001
LDL colesterol	103,25±32,10	116,01±35,58	<0,001
HDL colesterol	52,98±13,92	51,82±14,69	0,003
Triglicéridos	158,55±49,88	162,98±48,72	0,17
Visita final			
Colesterol Total	196,83±41,76	210,36±49,11	<0,001
LDL colesterol	107,50±32,48	123,36±37,12	<0,001
HDL colesterol	53,36±14,31	52,20±14,69	0,007
Triglicéridos	154,12±47,17	155,89±47,56	0,44
DIABÉTICAS SIN ATEROTROMBOSIS PREVIA	(N=650)	(N=2.195)	
Basal			
Colesterol Total	215,78±42,92	218,10±40,99	0,23
LDL colesterol	116,01±34,03	119,10±34,42	0,08
HDL colesterol	51,43±13,15	50,66±14,31	0,30
Triglicéridos	186,89±48,34	170,06±18,56	0,003
1º año			
Colesterol Total	213,84±44,47	214,23±42,54	0,94
LDL colesterol	113,69±31,71	108,66±34,03	0,15
HDL colesterol	52,20±15,08	51,43±14,69	0,18
Triglicéridos	192,21±53,36	177,15±44,85	0,02
Visita final			
Colesterol Total	204,95±47,56	206,11±44,86	0,60
LDL colesterol	113,69±32,48	114,46±33,26	0,66
HDL colesterol	52,59±14,69	52,20±14,31	0,80
Triglicéridos	184,23±60,32	170,95±59,93	0,04
SIN ATEROTROMBOSIS PREVIA, NI DIABETES	(N=575)	(N=597)	
Basal			
Colesterol Total	220,42±44,86	249,03±40,60	<0,001
LDL colesterol	122,20±40,22	116,01±33,64	<0,001
HDL colesterol	56,84±15,08	56,46±15,85	0,44
Triglicéridos	146,15±35,57	147,92±36,73	0,74
1º año			
Colesterol Total	217,32±41,76	240,53±41,38	<0,001
LDL colesterol	111,76±27,46	126,4±36,35	<0,001
HDL colesterol	56,84±15,85	56,46±15,85	0,53
Triglicéridos	152,35±36,73	155,89±46,01	0,46
Visita final			
Colesterol Total	213,46±43,70	227,76±44,08	<0,001
LDL colesterol	119,10±35,19	136,12±33,26	<0,001
HDL colesterol	58,39±15,47	57,23±15,85	0,26
Triglicéridos	145,26±32,87	146,15±35,19	0,85

Por otra parte, las mujeres con aterotrombosis y antecedentes de tratamiento previo con estatinas presentaron un incremento de HDL al inicio y la visita final. Las pacientes sin diagnóstico de aterotrombosis previa pero con diabetes no mostraron diferencias significativas en el CT y LDL, pero tenían los valores más altos de TG en el grupo de las estatinas.

3. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON ESTATINA Y RALOXIFENO VS PLACEBO EN LOS OBJETIVOS

El primer análisis planteado fue la posible influencia en la valoración de los objetivos cardiovasculares según las pacientes estuviesen asignadas a Raloxifeno vs Placebo. Sin embargo, al no encontrar diferencias significativas como se puede apreciar en Tabla 12, nos centramos en lo sucesivo en considerar 2 grupos de pacientes según recibiesen o no estatina. Esto ha permitido simplificar la exposición de los resultados.

Tabla 12. Incidencia del primer evento en pacientes en tratamiento con o sin estatinas en el grupo de pacientes asignadas a raloxifeno o placebo

OBJETIVOS	Placebo N=5.031 n (%)	Raloxifeno N=5.013 n (%)	TASA DE RIESGO (95% IC)	Valor p**
Muerte de todas las causas				0,809
Toma de estatinas	216 (4,29)	208 (4,15)	0,94 (0,78, 1,14)	
No toma de estatinas	376 (7,47)	346 (6,90)	0,92 (0,79, 1,06)	
Cualquier evento TEV				0,671
Toma de estatinas	35 (0,70)	47 (0,94)	1,32 (0,85, 2,04)	
No toma de estatinas	36 (0,72)	54 (1,08)	1,50 (0,99, 2,29)	
TVP				0,787
Toma de estatinas	23 (0,46)	30 (0,60)	1,28 (0,74, 2,20)	
No toma de estatinas	24 (0,48)	34 (0,68)	1,42 (0,84, 2,39)	
EP				0,768
Toma de estatinas	12 (0,24)	19 (0,38)	1,56 (0,76, 3,21)	
No toma de estatinas	12 (0,24)	16 (0,32)	1,33 (0,63, 2,82)	
Evento tromboembólico arterial**				0,864
Toma de estatinas	309 (6,14)	327 (6,52)	1,04 (0,89, 1,22)	
No toma de estatinas	419 (8,33)	431 (8,60)	1,03 (0,90, 1,17)	
Eventos coronarios				0,752
Toma de estatinas	238 (4,73)	238 (4,75)	0,98 (0,82, 1,17)	
No toma de estatinas	316 (6,28)	298 (5,94)	0,94 (0,80, 1,10)	
Muerte coronaria				0,747
Toma de estatinas	102 (2,03)	92 (1,84)	0,89 (0,67, 1,17)	
No toma de estatinas	171 (3,40)	161 (3,21)	0,94 (0,76, 1,16)	
IAM no fatal***				0,486
Toma de estatinas	98 (1,95)	81 (1,62)	0,81 (0,60, 1,09)	
No toma de estatinas	108 (2,15)	101 (2,01)	0,93 (0,71, 1,22)	

Hospitalización SCA - no IAM				0,169
Toma de estatinas	88 (1,75)	93 (1,86)	1,04 (0,77, 1,39)	
No toma de estatinas	97 (1,93)	75 (1,50)	0,77 (0,57, 1,04)	
Eventos cerebrovasculares				0,620
Toma de estatinas	93 (1,85)	113 (2,25)	1,20 (0,91, 1,58)	
No toma de estatinas	136(2,70)	150 (2,99)	1,10 (0,87, 1,38)	
Ictus hemorrágico				0,895
Toma de estatinas	16 (0,32)	10 (0,20)	0,61 (0,28, 1,35)	
No toma de estatinas	14 (0,28)	8 (0,16)	0,57 (0,24, 1,35)	
Ictus isquémico				0,743
Toma de estatinas	72 (1,43)	87 (1,74)	1,19 (0,87, 1,63)	
No toma de estatinas	99 (1,97)	111 (2,21)	1,11 (0,85, 1,46)	
Ictus indeterminado				0,250
Toma de estatinas	3 (0,06)	8 (0,16)	2,63 (0,70, 9,92)	
No toma de estatinas	27 (0,54)	31 (0,62)	1,14 (0,68, 1,91)	
AIT				0,258
Toma de estatinas	7 (0,14)	11 (0,22)	1,56 (0,60, 4,02)	
No toma de estatinas	1 (0,02)	6 (0,12)	5,95 (0,72, 49,42)	
Eventos arteriales periféricos				0,635
Toma de estatinas	72 (1,43)	72 (1,44)	0,98 (0,71, 1,36)	
No toma de estatinas	70 (1,39)	77 (1,54)	1,10 (0,79, 1,52)	
Revascularización MMII				0,981
Toma de estatinas	60 (1,19)	64 (1,28)	1,05 (0,74, 1,49)	
No toma de estatinas	52 (1,03)	55 (1,10)	1,06 (0,72, 1,54)	
Amputación no traumática MMII				0,387
Toma de estatinas	14 (0,28)	10 (0,20)	0,70 (0,31, 1,57)	
No toma de estatinas	29 (0,58)	31 (0,62)	1,07 (0,64, 1,77)	
Isquemia periférica				0,718
Toma de estatinas	4 (0,08)	2 (0,04)	0,49 (0,09, 2,68)	
No toma de estatinas	4 (0,08)	3 (0,06)	0,75 (0,17, 3,33)	

Abreviaturas por orden de aparición: IC: intervalo de confianza

Para cada categoría de uso de estatinas, la tasa de riesgo es el modelo de Cox incluyendo un término de interacción entre el uso de estatinas y la terapia raloxifeno vs placebo, se debe tener precaución en la interpretación de la TR en la ausencia de interacción estadísticamente significativa

*Las Medidas categóricas se expresan en números absolutos (en porcentaje).

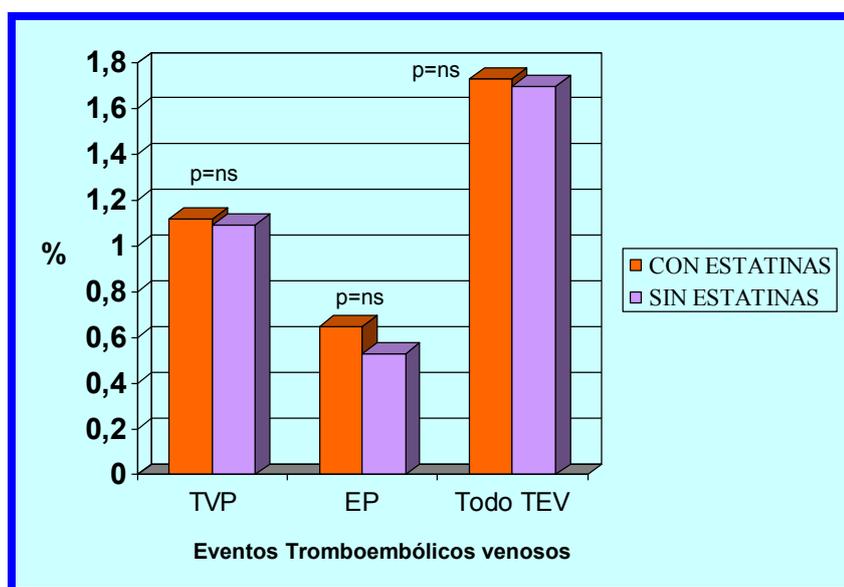
**El valor de p corresponde a la prueba de la interacción entre el uso de estatinas y el grupo de tratamiento aleatorizado. Esta prueba no se lleva a cabo cuando el número total de pacientes en una categoría es inferior a 5.

4. INCIDENCIA DE LOS OBJETIVOS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ESTATINAS

4.1 EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LA SERIE COMPLETA

El uso de estatinas se relacionó con disminución significativa en la incidencia de muerte de todas las causas (Tabla 13), y no hubo diferencias en la incidencia de eventos tromboembólicos venosos -TVP, EP o su combinación- (Figura 17, Tabla 13). Esta falta de diferencias en la incidencia de TEV se mantuvo por grupos, como se puede apreciar más adelante (Figura 18).

Figura 17. Incidencia en TEV según el uso de estatinas



Con respecto a los eventos tromboembólicos arteriales sí encontramos diferencias en la incidencia de muerte coronaria (TR = 0,64, $p < 0,001$), eventos tromboembólicos arteriales (TR = 0,87, $p = 0,005$), eventos coronarios (TR = 0,86, $p = 0,01$) y cerebrovasculares (TR = 0,79, $p = 0,009$) con reducciones en el grupo de las estatinas. Todos los tipos de ictus (TR = 0,75, $p = 0,002$) y los ACV de origen no determinado (TR = 0,21, $p < 0,001$) fueron menos frecuentes en las pacientes que tomaban estatinas. La amputación no traumática en las extremidades inferiores se redujo también en el grupo de las estatinas (TR = 0,44, $p < 0,001$).

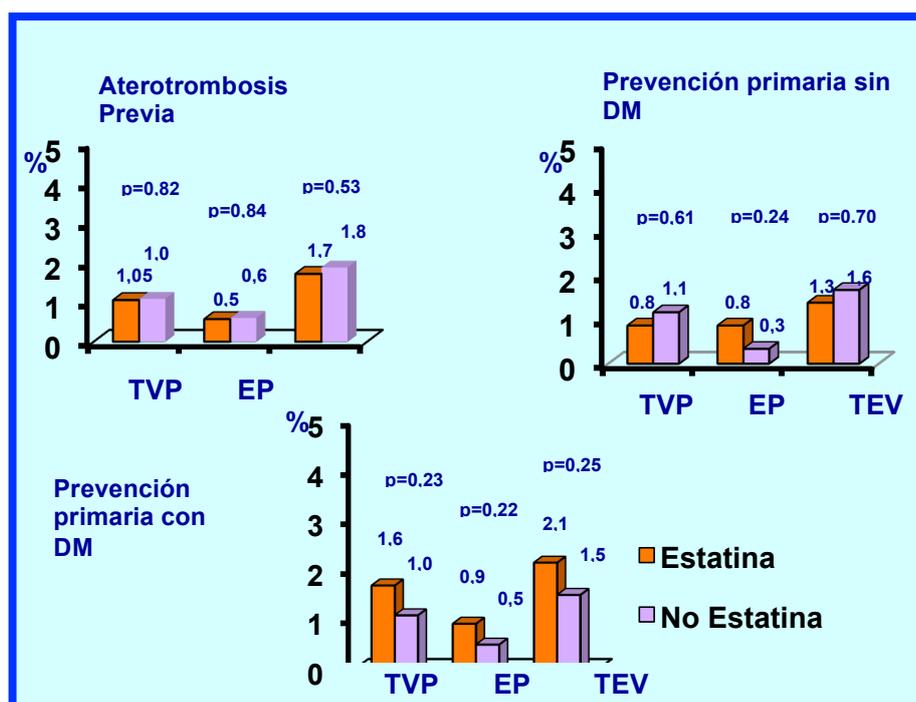
Después de ajustar por la aleatorización a raloxifeno o placebo la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales (TR = 0,86, $p = 0,033$), la muerte coronaria (TR = 0,66, $p < 0,001$), los episodios cerebrovasculares tromboembólicos (TR = 0,75, $p = 0,036$), todos los ACVs (TR = 0,71, $p = 0,014$), y los ACV no determinados (TR = 0,12, $p < 0,001$) estaba aún más reducida en los pacientes en tratamiento con estatinas. La incidencia de TVP, cualquier evento TEV y de ACV fatal, no se vio afectada por el tratamiento con estatinas.

Tabla 13. Incidencia del primer evento en pacientes en tratamiento con o sin estatinas en toda la población estudiada

OBJETIVOS	CON ESTATINAS N=4.743	SIN ESTATINAS N=5.301	TASA DE RIESGO (95% IC)	Valor p*
Muerte de todas las causas	424(8,94)	722(13,62)	0,62 (0,55 -0,71)	<0,001
Cualquier evento tromboembólico venoso	82(1,73)	90(1,70)	1,00 (0,74 -1,35)	0,989
Trombosis venosa profunda	53(1,12)	58(1,09)	1,00 (0,69 - 1,45)	0,991
Embolia pulmonar	31(0,65)	28(0,53)	1,23 (0,73 - 2,04)	0,436
Evento tromboembólico arterial**	760(16,02)	961(18,13)	0,87 (0,79 – 0,96)	0,005
Eventos coronarios	474(9,99)	608(11,47)	0,86 (0,76 -0,97)	0,01
Muerte coronaria	194(4,09)	332(6,26)	0,64 (0,54 – 0,77)	<0,001
IAM no fatal***	179(3,77)	209(3,94)	0,94 (0,77 -1,15)	0,53
Hospitalización por SCA - no IAM	185(3,90)	178(3,36)	1,15 (0,94 – 1,42)	0,17
Eventos cerebrovasculares	206(4,34)	286(5,40)	0,79 (0,66 – 0,94)	0,009
Ictus hemorrágico	26(0,55)	22(0,42)	1,30 (0,74 – 2,29)	0,37
Ictus isquémico	159(3,35)	210(3,96)	0,83 (0,67 -1,02)	0,07
Ictus indeterminado	11(0,23)	58(1,09)	0,21 (0,11 – 0,40)	<0,001
Ictus fatal	38(0,80)	60(1,13)	0,69 (0,46 -1,04)	0,08
AIT	18(0,38)	7(0,13)	2,83 (1,18 – 6,77)	0,02
Eventos arteriales periféricos	144(3,04)	147(2,77)	1,08 (0,86 -1,37)	0,49
Revascularización MMII	124(2,61)	107(2,02)	1,29 (0,99 – 1,67)	0,056
Amputación no traumática MMII	24(0,51)	60(1,13)	0,44 (0,27 -0,70)	<0,001
Isquemia periférica	6(0,13)	7(0,13)	0,94 (0,32 – 2,79)	0,91

Abreviaturas por orden de aparición: IC= intervalo de confianza. IAM = Infarto agudo de miocardio. SCA= Síndrome coronario agudo. AIT= Accidente isquémico transitorio. MMII= Miembros inferiores. *La "p" se obtiene con el test de riesgos proporcionales de Cox basado en el tiempo hasta el evento. **Incluye eventos coronarios, cerebrovasculares y arteriales periféricos.***Incluye el Infarto silente. Los grupos de eventos muestran n° de pacientes que han sufrido algún evento.

Figura 18. Incidencia en TEV, según los grupos de pacientes y el uso de estatinas



4.2 EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON ATEROTROMBOSIS PREVIA

Se realizó un análisis en los subgrupos en prevención primaria y secundaria. Las mujeres con antecedentes de aterotrombosis clínicamente evidente no mostraron diferencias significativas en la incidencia de los objetivos de TEV (Tabla 12). Sin embargo, en estos pacientes la reducción de los eventos arteriales antes mencionados persistió con significación estadística aún más fuerte (Tabla 12). Por otra parte, la disminución en la incidencia de todos los eventos tromboembólicos coronarios que no fue significativa en la población total, y llegó a ser importantes en este subgrupo ($p < 0,001$). Incluso hubo reducción de la muerte de cualquier causa.

Tabla 14. Incidencia del primer evento en pacientes con aterotrombosis previa en tratamiento con o sin estatinas

OBJETIVOS	CON ESTATINAS N=3.518	SIN ESTATINAS N=2.508	TASA DE RIESGO (95% IC)	Valor p*
Muerte de todas las causas	322(9,15)	418(16,67)	0,53 (0,46 - 0,62)	<0,001
Cualquier evento tromboembólico venoso	60(1,71)	47(1,87)	1,00 (0,60 - 1,30)	0,534
Trombosis venosa profunda	37(1,05)	27(1,08)	0,95 (0,58 - 1,55)	0,825
Embolia pulmonar	20(0,57)	15(0,60)	0,94 (0,48 - 1,83)	0,848
Evento tromboembólico arterial**	634(18,02)	606(24,16)	0,71 (0,64 - 0,80)	<0,001
Eventos coronarios	405(11,51)	403(16,07)	0,69 (0,60 - 0,79)	<0,001
Muerte coronaria	156(4,43)	217(8,65)	0,50 (0,40 - 0,61)	<0,001
IAM no fatal***	159(4,52)	145(5,78)	0,75 (0,60 - 0,94)	0,014
Hospitalización por SCA –no IAM	164(4,66)	128(5,10)	0,89 (0,71 - 1,13)	0,344
Eventos cerebrovasculares	164(4,66)	163(6,50)	0,69 (0,55 - 0,86)	<0,001
Ictus hemorrágico	16(0,45)	9(0,36)	1,22 (0,54 - 2,76)	0,636
Ictus isquémico	130(3,70)	116(4,63)	0,77 (0,60 - 0,99)	0,040
Ictus indeterminado	7(0,20)	38(1,52)	0,13 (0,06 - 0,29)	<0,001
Ictus fatal	29(0,82)	33(1,32)	0,60 (0,37 - 1,00)	0,048
AIT	16(0,45)	6(0,24)	1,82 (0,71 - 4,65)	0,210
Eventos arteriales periféricos	123(3,50)	95(3,79)	0,90 (0,69 - 1,18)	0,437
Revascularización MMII	112(3,18)	81(3,23)	0,96(0,72 - 1,28)	0,792
Amputación no traumática MMII	17(0,48)	27(1,08)	0,43 (0,23-0,79)	0,007
Isquemia periférica	4(0,11)	5(0,20)	0,55 (0,15 - 2,03)	-

Abreviaturas por orden de aparición: IC= intervalo de confianza. IAM = Infarto agudo de miocardio. SCA= Síndrome coronario agudo. AIT= Accidente isquémico transitorio. MMII= Miembros inferiores.

*P-valor se obtiene con el test de riesgos proporcionales de Cox basado en el tiempo hasta el evento. **Incluye eventos coronarios, cerebrovasculares y arteriales periféricos.***Incluye el Infarto silente

Los grupos de eventos muestran n° de pacientes que han sufrido algún evento.

4.3 EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES DIABÉTICAS SIN ATERTROMBOSIS PREVIA

Entre las mujeres diabéticas sin aterotrombosis (n = 2.845), sólo 650 tomaban estatinas y en este grupo (Tabla 15) se encontró:

- una reducción de la mortalidad total
- una tendencia no significativa hacia la reducción de la mayor parte de los eventos arteriales.
- ningún efecto sobre los TEV.

Tabla 15. Incidencia de primer evento en pacientes diabéticas sin aterotrombosis previa en tratamiento con o sin estatinas

OBJETIVOS	CON ESTATINAS N=650	SIN ESTATINAS N=2.195	TASA DE RIESGO (95% CI)	Valor p*
Muertes de todas las causas	50(7,69)	25(11,44)	0,68 (0,50 – 0,92)	0,012
Cualquier evento tromboembólico venosos	14(2,15)	33(1,50)	1,43 (0,77 - 2,68)	0,259
Trombosis venosa profunda	11(1,69)	24(1,09)	1,54 (0,76 – 3,15)	0,232
Embolia pulmonar	6(0,92)	11(0,50)	1,85 (0,68 - 5,00)	0,226
Evento tromboembólico arterial**	81(12,46)	299(13,62)	0,92 (0,72 – 1,18)	0,507
Eventos coronarios	46(7,08)	170(7,74)	0,91 (0,66 – 1,27)	0,587
Muerte coronaria	24(3,69)	96(4,37)	0,85 (0,54 – 1,33)	0,471
IAM no fatal***	14(2,15)	56(2,55)	0,84 (0,47 – 1,51)	0,561
Hospitalización por SCA –no IAM	13(2,00)	41(1,87)	1,07 (0,57 – 1,99)	0,838
Eventos cerebrovasculares	25(3,85)	106(4,83)	0,80 (0,52 – 1,23)	0,312
Ictus hemorrágico	7(1,08)	13(0,59)	1,83 (0,73 – 4,58)	0,199
Ictus isquémico	18(2,77)	79(3,60)	0,77 (0,46 -1,29)	0,325
Ictus indeterminado	1(0,15)	18(0,82)	0,19 (0,02 – 1,40)	-
Ictus fatal	4(0,62)	23(1,05)	0,58 (0,20 – 1,68)	-
AIT	0(0,00)	1(0,05)	-	-
Eventos arteriales periféricos	15(2,31)	46(2,10)	1,12 (0,62 - 2,00)	0,711
Revascularización MMII	8(1,23)	21(0,96)	1,31 (0,58 – 2,96)	0,514
Amputación no traumática MMII	6(0,92)	32(1,46)	0,63 (0,27 - 1,52)	0,307
Isquemia periférica	1(0,15)	2(0,09)	1,68 (0,15 – 18,6)	-

Abreviaturas por orden de aparición: CI= intervalo de confianza. IAM = Infarto agudo de miocardio. SCA= Síndrome coronario agudo. AIT= Accidente isquémico transitorio. MMII= Miembros inferiores.

*P-valor se obtiene con el test de riesgos proporcionales de Cox basado en el tiempo hasta el evento. **Incluye eventos coronarios, cerebrovasculares y arteriales periféricos.***Incluye el Infarto silente

Los grupos de eventos muestran n° de pacientes que han sufrido algún evento.

4.4 EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LAS MUJERES SIN ATERTROMBOSIS PREVIA, NI DIABETES

Las mujeres, sin aterotrombosis clínica previa ni diabetes (n = 1.172) no mostraron diferencias en los eventos TEV. Sin embargo, sólo hubo una tendencia no significativa hacia menos eventos tromboembólicos arteriales (Tabla 16). Todas las causas de mortalidad, los eventos tromboembólicos cerebrovasculares y la enfermedad tromboembólica arterial de las extremidades inferiores mostraron valores similares en ambos grupos.

Tabla 16. Incidencia del primer evento en pacientes sin aterotrombosis previa ni diabetes en tratamiento con o sin estatinas

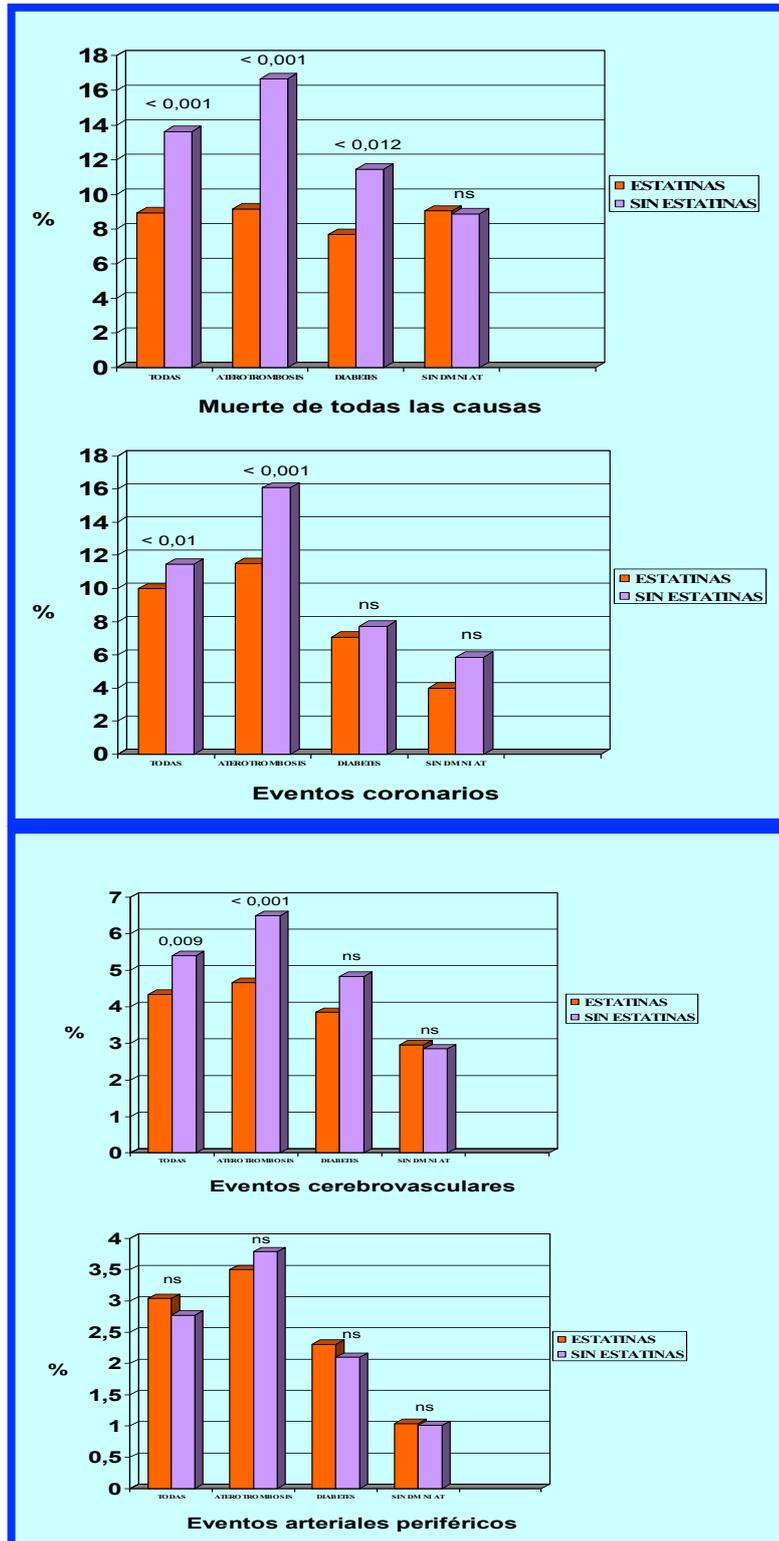
OBJETIVOS	CON ESTATINAS N=575	SIN ESTATINAS N=597	TASA DE RIESGO (95% IC)	Valor p*
Muertes de todas las causas	52(9,04)	53(8,88)	1,16 (0,79 - 1,71)	0,843
Cualquier evento tromboembólico venosos	8(1,39)	10(1,68)	0,84 (0,33 - 2,12)	0,709
Trombosis venosa profunda	5(0,87)	7(1,17)	0,74 (0,24 - 2,34)	0,613
Embolia pulmonar	5(0,87)	2(0,34)	2,64 (0,51 - 13,6)	0,247
Evento tromboembólico arterial**	45(7,83)	56(9,38)	0,86 (0,58 - 1,27)	0,447
Eventos coronarios	23(4,00)	35(5,86)	0,70 (0,41 - 1,19)	0,184
Muerte coronaria	14(2,43)	19(3,18)	0,79 (0,39 - 1,57)	0,498
IAM no fatal***	6(1,04)	8(1,34)	0,79 (0,27 - 2,28)	0,662
Hospitalización por SCA –no IAM	8(1,39)	9(1,51)	0,94 (0,36 - 2,43)	0,891
Eventos cerebrovasculares	17(2,96)	17(2,85)	1,07 (0,54 - 2,08)	0,850
Ictus hemorrágico	3(0,52)	0(0,00)	-	-
Ictus isquémico	11(1,91)	15(2,51)	0,78 (0,36 - 1,69)	0,523
Ictus indeterminado	3(0,52)	2(0,34)	1,66 (0,28 - 9,93)	-
Ictus fatal	5(0,87)	4(0,67)	1,30 (0,35 - 4,84)	-
AIT	2(0,35)	0(0,00)	-	-
Eventos arteriales periféricos	6(1,04)	6(1,01)	1,06 (0,34 - 3,24)	0,938
Revascularización MMII	4(0,70)	5(0,84)	0,83 (0,23 - 3,11)	-
Amputación no traumática MMII	1(0,17)	1(0,17)	1,06 (0,07-16,9)	-
Isquemia periférica	1(0,17)	0(0,00)	-	-

Abreviaturas por orden de aparición: CI= intervalo de confianza. IAM = Infarto agudo de miocardio. SCA= Síndrome coronario agudo. AIT= Accidente isquémico transitorio. MMII= Miembros inferiores.

*P-valor se obtiene con el test de riesgos proporcionales de Cox basado en el tiempo hasta el evento. **Incluye eventos coronarios, cerebrovasculares y arteriales periféricos.***Incluye el Infarto silente. Los grupos de eventos muestran n° de pacientes que han sufrido algún evento.

Finalmente, en las gráficas siguientes se puede apreciar los diferentes eventos cardiovasculares (coronarios, cerebrales y arteriales periféricos) según se considere toda la población de mujeres, sólo el grupo de las que tienen enfermedad cardiovascular previa, las diabéticas o las que no tienen ni diabetes ni aterotrombosis.

Figura 19. Resultados de muerte total y eventos cardiovasculares arteriales por grupos de población y población total



VI.- DISCUSIÓN

El control de la hipercolesterolemia y de los eventos cardiovasculares ha supuesto un reto en los últimos 20 años (329). Aunque existen diferentes medidas farmacológicas y no farmacológicas para controlar los niveles de colesterol, en la práctica clínica la incorporación de los inhibidores de la hidroximetil-glutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa ha permitido disminuir la frecuencia de eventos cardiovasculares, y en los pacientes con enfermedad coronaria incluso disminuir la mortalidad total y el riesgo de ictus (259-71). Así lo demuestran los ensayos clínicos randomizados y controlados realizados hasta el momento. A partir de 1976 asistimos al desarrollo de estos fármacos. Primero, con el descubrimiento de un hongo productor de una sustancia inhibidora de la síntesis de colesterol, la compactina y la lovastatina. Más tarde, se aislan de la *Nocardia autotrófica* la simvastatina y la pravastatina. Atorvastatina, fluvastatina y rosuvastatina son estatinas sintéticas de desarrollo posterior. Sin embargo, sólo desde la mitad de los años 90 hay estudios que demuestran que las estatinas disminuyen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular además de reducir los niveles de CT y LDL.

Los ensayos clínicos han sido una herramienta clave para dar fundamento científico a la elaboración de guías de práctica clínica (330, 331). Pero el traslado de estas evidencias a la práctica no obedece únicamente a los hallazgos obtenidos en los ensayos clínicos, sino que entran en juego otros aspectos, como facilidad de aplicación, grado de difusión de los resultados, facilidad de toma, precio, y algunos otros condicionantes. Por ejemplo, la mayor parte de los estudios realizados con estatinas excluyen pacientes con cifras de Creatinina en plasma por encima de 2,0 mg/dl, e incluso cifras menores. Es más, estudios realizados con estatinas específicamente en pacientes con insuficiencia renal no han mostrado beneficio (332,333). Sin embargo, las estatinas se han estado usando frecuentemente en este tipo de población. Similarmente, en el estudio PROVE-IT había una serie de fármacos que los pacientes incluidos no podían estar tomando por inhibir el citocromo P-450 3A4, a través del que se metaboliza la atorvastatina, uno de los fármacos estudiados (268). A pesar de esto, no es raro encontrar pacientes que toman atorvastatina junto con alguno de estos medicamentos en la práctica habitual. Por tanto, es de gran importancia analizar en profundidad los ensayos clínicos para saber con certeza cual es la población beneficiada por un determinado tratamiento.

El colesterol sanguíneo elevado es un factor de riesgo de ECV en personas con y sin antecedentes de cardiopatía coronaria y su reducción es un objetivo importante como medida de prevención y control de eventos cardiovasculares. Además de modificar los hábitos y el estilo de vida, las estatinas son los agentes de primera

elección. Sin embargo, mientras que el papel de las estatinas en la prevención secundaria de las ECV y muerte se ha establecido, su valor para la prevención primaria es menos claro (334), y más aún en las mujeres. A pesar de esto, datos de nuestro país muestran que las mujeres pueden llegar a recibir tratamiento hipolipemiante más frecuentemente que los varones para un nivel de riesgo similar (335). Por otra parte, se ha sugerido que las estatinas pueden reducir la incidencia de tromboembolismo venoso. La base de esta idea está en el hecho de que esta patología comparte factores de riesgo con la aterotrombosis, y se ha visto que las personas con tromboembolismo venoso tienen un mayor riesgo de ictus o IAM (31-35). Por tanto, la eficacia de las estatinas en la aterotrombosis podría en teoría extenderse a la enfermedad tromboembólica venosa. Con este análisis retrospectivo de más de 10.000 mujeres postmenopáusicas con largo seguimiento (una media de 5,6 años) aportamos más datos sobre las evidencias actuales de los beneficios de tratar con estatinas a las mujeres con dislipemia tras la menopausia.

1. ESTATINAS, TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

Los datos epidemiológicos indican que la mujer está relativamente protegida de los ECV hasta la menopausia. Aunque la razón de esta protección no está clara, los niveles de estrógenos pueden jugar un papel importante. Estas evidencias derivaban por un lado de estudios observacionales (336-338), en los que las mujeres que utilizaban estrógenos para aliviar los síntomas de la menopausia tenían menos osteoporosis, demencia y eventos cardiovasculares (339). Otros estudios en la década de los 90, mostraban que el uso de THS podría reducir la incidencia de eventos cardiovasculares (338-341). Sin embargo, los estudios aleatorizados que se realizaron más adelante no confirmaron estas expectativas (40,182,340,341), y además, algunos de ellos mostraron un riesgo mayor de eventos, de TEV (40), de ECV, ictus y EP (182,341).

En el estudio RUTH, el tratamiento con raloxifeno no afectó a la incidencia de eventos coronarios, ACV o mortalidad (9). Sin embargo, sí aumentó la incidencia de TEV y de ictus fatal. En el presente análisis no encontramos evidencias que sugieran que las estatinas pueden suavizar estos efectos. En el grupo de mujeres con enfermedad aterotrombótica demostrada previa a su inclusión en el estudio RUTH (por enfermedad coronaria, cerebrovascular o/y arterial periférica), encontramos un riesgo menor de ictus fatal entre las que recibían estatinas, pero no hubo efectos sobre la

incidencia de TEV en ninguno de los grupos. Está confirmado, tanto en estudios observacionales como randomizados, un aumento significativo del riesgo de TEV en mujeres posmenopáusicas que reciben THS tanto si tienen o no ECV, sobre todo en el 1er o 2º año después del inicio del tratamiento. También ocurría esto en el RUTH, pese a que las pacientes con antecedentes de TEV eran excluidas, y a lo largo del estudio se suspendía el fármaco del estudio –raloxifeno vs placebo en doble ciego- en caso de inmovilización inesperada o hasta 72 horas antes de una inmovilización programada.

Aunque varios estudios observacionales y de casos-controles encontraron una disminución de la incidencia de TEV vinculado al uso de las estatinas (342-7), en otros no se apreció ningún efecto (348,349). Recientemente, un análisis secundario pre-especificado del estudio JUPITER mostró una disminución del TEV sintomático en el grupo de pacientes que recibieron rosuvastatina (321). Sin embargo, este dato se debía a los resultados del grupo masculino, pues en el subgrupo de 6.801 mujeres sólo hubo 28 eventos y el intervalo de confianza del 95% no era significativo (320). Por tanto, no hay evidencia consistente que apoye el uso de estatinas para reducir la incidencia de TEV en las mujeres.

Lo que sí es claro es que el perfil clínico de las estatinas en esta patología es más favorable que el de otros hipolipemiantes. Así, mientras hemos visto que los estudios observacionales han hallado efectos favorables o al menos neutrales de las estatinas con relación a la enfermedad tromboembólica venosa, otros hipolipemiantes muestran efectos adversos. En este sentido, un reciente metaanálisis que abarcaba un total de 863.805 pacientes de ambos sexos, la toma de fibratos se asociaba a un aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas (350). En este mismo estudio, el empleo de estatinas se relacionó con una reducción del riesgo de padecer TEV, si bien este resultado se debía a los datos ya comentados del estudio JUPITER, que era el único ensayo prospectivo randomizado incluido. Por tanto, aunque las estatinas no han mostrado un beneficio consistente en la prevención de TEV, y menos aún en mujeres, son los hipolipemiantes que merecían ser más profundamente investigados en este campo.

2. ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA EN LA MUJER

Las estatinas reducen la incidencia de eventos cardiovasculares en prevención secundaria y primaria (260, 262, 351). Sin embargo, las mujeres están escasamente

representadas en los ensayos clínicos grandes con estatinas (8). Las razones que pueden explicar esta baja participación se recogen en el cuadro siguiente.

Tabla 17. Razones que explican el escaso uso de estatinas en la mujer

1	Las mujeres tienen un debut de la cardiopatía isquémica más tardío que el hombre, esto ha hecho creer falsamente que la mujer estaba protegida
2	La mujer participa en menor proporción en ensayos clínicos con estatinas, con lo que es más difícil alcanzar significación en los objetivos principales en este grupo
3	En las mujeres jóvenes hay que aconsejar medidas anticonceptivas y, en caso de embarazo, las estatinas pueden dañar al feto
4	Pensamiento equivocado durante años sobre los beneficios de la sustitución hormonal en la mujer tras la menopausia en prevención de eventos cardiovasculares
5	Diferente fisiopatología de la progresión de la enfermedad aterosclerótica en la mujer
6	Deficiente promoción en la clínica de la importancia de estratificar el riesgo en la mujer y la aplicación de las recomendaciones para reducir el riesgo cardiovascular
7	Deficiencia de estudios diseñados para valorar el efectos del uso de estatinas en la mujer
8	Deficiente percepción de riesgo por parte de las mujeres

2.1 ESTATINAS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA EN LA MUJER

Los estudios de prevención secundaria mostraron una disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares que puede hacerse extensiva al sexo femenino. Esto es así fundamentalmente a raíz de la publicación del Heart Protection Study, que incluyó un número suficientemente alto de mujeres que permitía extraer conclusiones para este subgrupo (263). Sin embargo, los estudios de prevención primaria son menos consistentes para el sexo femenino. En este trabajo mostramos que las mujeres postmenopáusicas tratadas con estatinas tienen una menor incidencia de eventos isquémicos agudos coronarios, muerte coronaria y ACV. En las mujeres con aterotrombosis previa, la reducción en la incidencia de tromboembolismo arterial y coronario, y ACV asociada con estatinas era fuertemente significativa desde el punto de vista estadístico. Por otra parte, este subgrupo mostró también una menor incidencia de IAM no mortal e ictus isquémico. Estos datos están de acuerdo con los resultados de estudios previos en la prevención secundaria, como hemos comentado anteriormente.

2.2 ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIAS EN MUJERES DIABÉTICAS

Dado que las guías de práctica clínica distinguen a los pacientes diabéticos para recibir consejos y control del colesterol como los de prevención secundaria (352),

decidimos analizar separadamente en el grupo de mujeres sin aterotrombosis previa las que tenían diabetes y las que no la presentaban.

En el grupo de las mujeres diabéticas que hemos estudiado había una disminución de la mortalidad total asociado a la toma de estatinas. Incluso existía una tendencia a reducir eventos coronarios y cerebro-vasculares a pesar de la ausencia de diferencias en los niveles de colesterol LDL. Es de interés que los niveles de LDL no estaban en el objetivo indicado por el Adult Treatment Panel III (54), a pesar de que el seguimiento se finalizó cuatro años después de la publicación de estas guías. El efecto de las estatinas en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa se mostró en el estudio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) (353). El 32% de los pacientes eran mujeres. En este estudio, la atorvastatina redujo la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, y las pruebas pre-especificadas de heterogeneidad de efectos no fueron significativas para el sexo. Aunque fue un estudio prospectivo y aleatorio diseñado para evaluar el efecto de las estatinas, el número de mujeres incluidas fue de 908, mucho menor de las 2.845 incluidas en el presente análisis. Además, el número de eventos fue menor, en parte motivado por un seguimiento más corto. Nuestros datos refuerzan la evidencia de un efecto positivo de las estatinas en mujeres diabéticas en prevención primaria.

2.3 ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA EN MUJERES NO DIABÉTICAS

En el grupo de las mujeres no diabéticas bajo tratamiento con estatinas no hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales, coronarios, cerebrovasculares ni en muerte por todas las causas. Esta falta de efecto se daba a pesar de bajadas de CT y LDL altamente significativa a través de todo el estudio en las pacientes que recibían estatinas.

El estudio clínico de referencia realizado por primera vez prevención primaria se llevó a cabo exclusivamente en los hombres (260). En el estudio de la Fuerza Aérea/Texas sobre prevención de aterosclerosis coronaria se incluyeron tan solo 997 mujeres. El análisis de eventos cardiovasculares mostró una reducción de los mismos que también era estadísticamente significativa en el subgrupo de mujeres. Sin embargo, la revisión de los datos muestra que solo había 13 eventos en el grupo placebo que quedaban reducidos a 7 en el grupo de lovastatina. Parece evidente que con estas cifras es difícil sacar conclusiones para este subgrupo (262). El estudio ASCOTT-LLA testaba el valor de atorvastatina 10 mg/d frente a placebo en pacientes hipertensos, sin historia de enfermedad coronaria (315). Ya no era un estudio de

prevención primaria propiamente dicho, puesto que aproximadamente un 10% de la población tenían diagnóstico previo de ictus o AIT y en torno a un 5% presentaban arteriopatía periférica. Además, un 24% eran diabéticos. En el conjunto de la población el tratamiento con la estatina redujo significativamente la incidencia de IAM no fatal y enfermedad coronaria fatal. El análisis por subgrupos mostró sin embargo que en el caso de las mujeres no había beneficio significativo. Ni siquiera había una tendencia favorable que permitiera argumentar que el número de mujeres era reducido (un 18,8% de un total de 10.305 pacientes) ya que el riesgo medio de eventos en el grupo de atorvastatina era superior a 1,0. El estudio ALLHAT-LLT evaluaba el efecto de una estatina, en este caso pravastatina, en una población de hipertensos con al menos un factor adicional de enfermedad coronaria (316). Tampoco este estudio era de prevención primaria propiamente dicho, al incluir un 14% de pacientes coronarios. Además, tenía un alto porcentaje de diabéticos (35%). En este caso no es preciso llegar al análisis del subgrupo femenino, ya que en el conjunto de los 10.355 pacientes incluidos, la pravastatina no redujo la incidencia de muerte total ni de eventos cardiovasculares. Una posible explicación de la falta de efecto es que, con la estatina usada, solo hubo un descenso de colesterol LDL en torno al 15%. También es de resaltar la escasa representación de raza caucásica -un 40%- frente otras razas, sobre todo la negra y los hispanos, lo que hemos de tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados. El Estudio MEGA (Análisis del manejo de colesterol elevado en el grupo principal de prevención en adultos japoneses), incluyó 5.356 mujeres sin enfermedad coronaria o vascular cerebral previa, que tenían un CT entre 225 y 270 mg/dl que fueron asignadas al azar a dieta sola o dieta más pravastatina durante 5 años (354). El 17,8% de la población tenía diabetes. El tratamiento con pravastatina se asoció a una reducción de la mortalidad total con un nivel de significación muy pobre ($p=0,049$). Curiosamente, este efecto era debido a una menor mortalidad no cardiovascular en el grupo de pravastatina (1,5 vs 2,78%; $p=0,03$), mientras que no había diferencias en mortalidad cardiovascular ni en la incidencia de eventos cardiovasculares.

Más recientemente, un grupo de investigadores (319) publican los resultados de un metaanálisis buscando el impacto del uso de estatinas en prevención primaria de enfermedad coronaria según el sexo. En el análisis se incluyeron 8 ensayos clínicos publicados antes de marzo de 2008, controlados y aleatorizados que proporcionaban los datos por sexo, con un total de 19.052 mujeres y 30.194 hombres (seguimiento medio 3,9 años). Aunque no disminuía la mortalidad total en prevención primaria, el uso de estatinas sí redujo significativamente la incidencia de eventos

coronarios. Sin embargo, este efecto se limitaba a los hombres y no se extendía a la población femenina. Nuestros resultados son concordantes con este meta-análisis donde las estatinas no resultan eficaces en prevención primaria de eventos cardiovasculares en mujeres, ni eficaces en reducir la mortalidad total ni en mujeres ni en hombres en este caso

El único estudio claramente positivo para mujeres en prevención primaria fue el JUPITER (Justificación para el uso de estatinas en prevención: un estudio de intervención evaluando rosuvastatina), que no fue incluido en el metaanálisis comentado en el apartado previo, ya que se publicó en 2009. Este ensayo sí incluyó un gran número de mujeres no diabéticas en prevención primaria, que se asignaron al azar a rosuvastatina o placebo (270,320,355). En este estudio hubo una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares, que también fue significativa en las mujeres (320). De todos modos, debemos resaltar que esta disminución de eventos en mujeres se debía a una reducción de revascularización arterial sola y combinada con angina inestable, pero no había beneficio en otros eventos como el IAM, el ictus o la combinación de estos con la muerte cardiovascular. Cuando examinamos los resultados en la población masculina vemos que en ella todos estos objetivos eran reducidos de manera marcadamente significativa. Por tanto, aunque este estudio sí muestra una disminución consistente de la incidencia de eventos cardiovasculares en mujeres, el beneficio era claramente inferior al obtenido en hombres. Por otra parte, el perfil clínico de las pacientes del JUPITER no era similar al del RUTH. En la población del estudio JUPITER había una menor proporción de mujeres de raza blanca, una cifra más baja de LDL basal y de los niveles de TG, el seguimiento fue menor y los participantes fueron seleccionados utilizando los niveles elevados de PCR. Por otra parte, la mitad de nuestra población estaba recibiendo terapia hormonal, que fue un criterio de exclusión en el JUPITER. Finalmente, rosuvastatina obtenía una reducción del LDL colesterol de un 50%, lejana del 13% que se observaba en la visita final en el subgrupo de prevención primaria sin diabetes del RUTH. En síntesis, se puede afirmar que la efectividad de las estatinas en las mujeres está menos documentada que en varones. Hasta el momento, solamente una marcada reducción de colesterol LDL con rosuvastatina en el estudio JUPITER mostraba efectos significativos en mujeres sobre los eventos cardiovasculares y, en todo caso, los resultados eran mucho menos brillantes que en el sexo masculino.

Posiblemente, las guías de práctica clínica deberían realizar recomendaciones independientes para hombres y mujeres no diabéticos en prevención primaria. La

ESC/EAS han publicado nuevas directrices en 2011 para el manejo de pacientes con dislipemia (323). En prevención secundaria, hombres y mujeres deben utilizar estatinas (356,357) y buscando los mismos objetivos, lo que está de acuerdo con nuestros datos y los de otros grupos. En prevención primaria en mujeres, aunque aceptan que la evidencia de su utilidad es mucho menos consistente que en hombres, aconsejan el uso de estatinas en las de alto riesgo con similar indicación para los hombres basados en varios meta-análisis. Entendemos que es importante que las futuras ediciones separen de modo adecuado las indicaciones para hombres y mujeres, ya que solo el estudio JUPITER ha mostrado beneficio en éstas usando una estatina muy potente y en una población muy determinada.

3. CONSIDERACIONES PARA EL FUTURO

3.1 NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA

La publicación del estudio JUPITER incorpora un factor no considerado habitualmente en el manejo habitual de nuestros pacientes, el requisito de unos determinados niveles de proteína C reactiva para ser incluido en el mismo. Aunque en el estudio RUTH quedó reservado plasma congelado para análisis de biomarcadores, nuestro grupo no ha tenido acceso a ellos, ni se han publicado datos al respecto. Por tanto, no podemos explorar si hubiera existido beneficio en prevención primaria en un subgrupo con niveles de PCR mayores de 2 mg/dl.

En todo caso, el papel de la proteína C Reactiva como posible determinante del inicio del tratamiento hipolipemiante merece un comentario. A pesar de que hay datos que muestran que unos niveles elevados de este biomarcador predicen un mayor riesgo cardiovascular en prevención primaria (358), no está consistentemente demostrado que deba ser clave para decidir iniciar un tratamiento con estatinas. El estudio JUPITER mostraba simplemente que existía beneficio en una población con PCR>2 mg/l y LDL<130 mg/dl, pero no estudiaba si ese beneficio desaparecía en los casos con PCR<2 mg/dl, ya que no se incluían. Datos retrospectivos de otros estudios son discrepantes en este sentido (359,360). Dado que un 4,3% de la población cumple los criterios de inclusión del estudio JUPITER (358), sería importante que se planteen futuros estudios prospectivos para resolver si los niveles de PCR influyen en el efecto de las estatinas.

3.2 PUBLICACIÓN DE LOS DATOS POR SEXO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Ya se ha mencionado la escasa inclusión de la mujer en ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria, pero existe otro factor añadido que complica la obtención de conclusiones en la población femenina: raramente se especifican los resultados obtenidos por sexos (361). En seis estudios randomizados de prevención primaria y secundaria con estatinas realizados desde 2006 (270, 271, 277, 321, 362-365), de un total de 50.194 pacientes 15.036 eran mujeres (30%). Sin embargo, su presencia era altamente variable de un estudio a otro, oscilando entre un 19% y un 50%. Sólo uno de estos estudios reportaba los resultados por sexo en su primera publicación. Los datos obtenidos en esta Tesis refuerzan la idea de que, al menos en el ámbito de la prevención cardiovascular, los resultados obtenidos en el sexo femenino deberían ser presentados en todos los estudios que se realicen.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A. El trabajo presentado en esta Tesis es un **análisis retrospectivo** de un estudio que se diseñó prospectivamente con otro fin, como era testar el efecto de raloxifeno, y no el de las estatinas. Por tanto, las pacientes no eran randomizadas a recibir o no estatinas, sino que éstas eran prescritas por decisión del médico que atendía a las pacientes. Aunque en el abordaje estadístico se han tenido en consideración las diferencias basales de uno y otro grupo para minimizar este sesgo, nunca se podrá evitar el mismo por completo. En todo caso, dada la escasa representación femenina en los ensayos clínicos y el gran número de pacientes que hemos podido estudiar, entendemos que este análisis es de interés científico, siempre que los resultados se interpreten con la adecuada cautela.

B. La toma de **estatinas al inicio del estudio** no garantizaba que estos pacientes pudieran utilizar estos medicamentos durante todo el seguimiento. Sin embargo, sólo el 6% de los pacientes que tomaban estatinas inicialmente las abandonó durante el estudio. Por otra parte, durante el seguimiento el 38% de las mujeres del grupo que no tomaban estatinas comenzó con estos fármacos. Sin embargo, las diferencias en el colesterol LDL y colesterol total entre los dos grupos fueron similares en todos los tiempos en los pacientes con aterotrombosis previa y no diabéticos sin aterotrombosis. Del mismo modo, la falta de diferencia en estos parámetros en los diabéticos estuvo presente desde el inicio del estudio. Estos datos excluyen la posibilidad de que cruce podría haber afectado los resultados de manera

significativa. Por otra parte, es muy probable que en muchos casos el inicio de estatinas fuera secundario a la aparición de un evento cardiovascular. Así, aunque estos pacientes hubieran llegado al final del estudio tomando una estatina, realmente habrían tenido el evento cuando aún no la tomaba, y no habría quedado enmascarado el posible efecto protector de los que sí la tomaban de inicio.

C. Adherencia al tratamiento: Un dato muy importante es reconocer que la reducción de eventos cardiovasculares y muerte conseguido con el uso de estatinas se produce después de un tratamiento continuado. Hay estudios que demuestran que menos del 50% de los pacientes toman un 80% o más de las dosis prescritas un año después de comenzar con este tratamiento. Un estudio realizado con una cohorte de 115.290 pacientes de 45 a 85 años sin ECV previos y tratados con estatinas mostró que la adherencia de un 80% o más de toma de pastillas el primer año era del 74% y ya bajaba al 53% después de un año de seguimiento (366). Al comparar las personas que tuvieron alta o baja adherencia, definida como menor del 20%, el buen cumplimiento se asoció a una reducción del riesgo relativo del 18%. En el estudio RUTH sólo se analizó el grado de cumplimiento -contando las pastillas- de raloxifeno o su placebo, y no de la medicación restante, incluidas las estatinas. Sin embargo, este hecho puede hacer que la adherencia a las estatinas en las pacientes de este estudio sea más similar a la que presentan las pacientes que vemos en la práctica cotidiana. Por tanto, en este sentido es posible que los resultados observados sean más similares a los que podemos obtener con nuestras pacientes en nuestra práctica habitual.

VII.- CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- El uso de estatinas se asocia con una reducción de eventos cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas con aterotrombosis previa clínicamente evidente.
- En mujeres sin aterotrombosis previa pero con diabetes la toma de estatinas se asociaba con una reducción de la mortalidad total.
- En mujeres no diabéticas sin aterotrombosis previa no se observó un beneficio en la incidencia de eventos cardiovasculares o de mortalidad relacionado con la toma de estatinas.
- El uso de estatinas no se asocia a una reducción de la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en mujeres postmenopáusicas con ECV o alto riesgo cardiovascular. Este resultado no varía cuando se exploran separadamente pacientes con/sin aterotrombosis previa clínicamente evidente.

Además de no mostrar efectos beneficiosos de la toma de estatinas en la prevención de tromboembolismo venoso, este análisis retrospectivo muestra dos cosas. Primero, confirma que el uso de estatinas sí se asocia a beneficios clínicos en mujeres con aterotrombosis o en diabéticas en prevención primaria. Sin embargo, en las mujeres postmenopáusicas sin aterotrombosis previa ni diabetes no se aprecia un beneficio cardiovascular evidente. Estos datos, junto a los de otros grupos, sugieren que es muy importante que en los estudios de prevención cardiovascular se muestren los resultados del sexo femenino por separado y que se hagan estudios específicos para las mujeres. Extender indiscriminadamente al sexo femenino los resultados obtenidos en hombres puede llevarnos a aumentar el gasto sanitario sin beneficio alguno para nuestras pacientes.

VIII.- REFERENCIAS

1. Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. N Engl J Med 2004;350:2438-40.
2. World Health Organization (2003a). Neglected Global Epidemics: three growing threats. In: WHO: The world health report 2003 - shaping the future. Geneva: WHO, 2003.
3. World Health Organization (2003b). Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO technical report series; 916. Geneva: WHO, 2003.
4. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2009;119:e21-e181.
5. Tarín-Vicente N, Sanz P, López Bescós L. Difusión de la información relacionada con la salud cardiovascular a la población. En Aterotrombosis. Editores: Tuñón J, Egido J, López Bescós L. 2ª edición. Editorial Línea de Comunicación, Madrid 2008.
6. Simoons ML and Windecker S. Controversies in Cardiovascular Medicine: chronic stable coronary artery disease: drugs vs. revascularization. Eur Heart J 2010; 31(5):530-41.
7. Red Alert on Women's Hearts - Women and Cardiovascular Research in Europe <http://www.ehnheart.org/content/ItemPublication.asp?docid=7441&level0=1456&level1=2096&level2=2100>
8. N. Tarin, A Criado, JM Hernández, et al. Presencia de la mujer en ensayos clínicos con estatinas.. En: Tuñón J, Egido J (editores). Endotelio vascular y Estatinas. Línea de Comunicación, Madrid 2005.
9. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006;355:125-37.
10. Tarín N, Tuñón J, Sanz P, et al. Statins reduce the incidence of cardiovascular events in postmenopausal women in secondary but not in primary prevention. A retrospective analysis of the Ruth study. Eur Heart J 2010;31:808. En <http://spo.escardio.org/abstract-book/presentation.aspx?id=92791>
11. Tarín Vicente N, López Bescós L, Sanz Mayordomo P, et al. Las estatinas reducen los eventos cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas en prevención secundaria pero no en primaria. Análisis del estudio RUTH. Rev Esp Cardiol 2010;63 Supl 3:67. En <http://www.congresosec.org/2010/agenda/docs/27308.pdf>
12. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003;107:14-18.

13. Lecumberri Villamediana R, Sánchez Antón MP, Feliú Sánchez J, Rocha Hernando E. Trombofilia venosa. Clasificación, implicaciones clínicas y terapéuticas. *Medicine* 2004;22:1391-400.
14. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001;86:452-63.
15. Carter CJ. The natural history and epidemiology of venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;36:423-38.
16. Hanson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. *Arch Intern Med* 1997;157:1665-70.
17. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WN, Melton LJIII. Trends in the incidence of deep vein thromboses and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
18. Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Am J Med* 2004;17:19-25.
19. Schellong SM, Bounameaux H, and Büller HR. Venous Thromboembolism. En *The ESC Textbook in cardiovascular medicine*. Edited by A. John Camm, Thomas F Lüscher and Patrick W Serruys. Oxford University Press-European Society of Cardiology 2009. Cap.37: 1335-58.
20. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-331.
21. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008;112:19-27.
22. Goldhaber SZ, Visani L, Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
23. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al . Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;29:2276–315.
24. Anderson FA, Spencer FA: Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107 (Suppl I):9-16.
25. Wheeler HB, Anderson FA Jr, Cardullo PA, et al. Suspected deep vein thrombosis. Management by impedance plethysmography. *Arch Surg* 1982;117:1206-9.

26. Caprini JA, Goldshteyn S, Glase CJ, Hathaway K. Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:550-5.
27. Espinosa G, Tàssies D, Reverter JC: Coagulación y fibrinólisis plasmática. Estados de hipercoagulabilidad. *Jano* 2004;66:66-72.
28. Tarín N, Hernández JA, Cachá J, et al. Síndromes de hipercoagulabilidad genéticamente determinados. *Monocardio 2º época-Vol VIII(1)* 2006: 22-9.
29. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996;76:651-62.
30. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost* 1996;76:823-34.
31. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol* 2008;140:488-95.
32. Prandoni P. Links between arterial and venous disease. *J Intern Med* 2007;262:341-50.
33. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
34. Tarín-Vicente N, Hernández-Rivas JA, Cristóbal-Varela C, Alonso-Martín JJ. Ictus isquémico tras infarto de miocardio fibrinolizado en paciente con hipercoagulabilidad. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:515-6.
35. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007;370:1773-9.
36. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A Prospective Study of Risk Factors for Pulmonary Embolism in Women. *JAMA* 1997;277(8):642-5.
37. Gutthann SP, Rodrigues LAB, Castellsague J, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Br Med J* 1997;314:976-800.
38. Lutz L, Haas S, Hach-Wunderle V, et al. Venous thromboembolism in internal medicine: risk assessment and pharmaceutical prophylaxis: publication for the specialist platform. *Med Welt*. 2002;53:231-4.
39. Daly E, Vessey MP, Hawkins M, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.

40. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280:605-13.
41. Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestogen components. Lancet 1995;346:1589-93.
42. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Post menopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engl Journal of Med 1996;335:453-61.
43. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998;351:1451-67.
44. "Avoiding heart attacks and strokes : don't be a victim - protect yourself. World Health Organization 2005". En: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/cvd_report.pdf
45. Nota de prensa. Instituto Nacional de Estadística: Defunciones según la Causa de Muerte. <http://www.ine.es/prensa/np588.pdf>
46. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 1999;100:1281-92.
47. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease. Integrating risk assessment with intervention. Circulation 1999;100:988-98.
48. De Langen CD. Cholesterine-stoffwisseling en rassenpathologie. Geneeskd Tydsch V Nedrl Indie 1916;56:1-34.
49. Snapper I. Chinese Lessons to Western Medicine. New York: Interscience Publishers 1941:30-31, 160-161.
50. Strom A, Jensen RA. Mortality from circulatory diseases in Norway 1940-1945. Lancet 1951;1:126-9.
51. Dawber TR, Moore Fe, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. Am J Public Health 1957;47(4 Part 2):4-24.
52. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, et al. Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study. Am J Public Health 1959;49:1349-56.

53. The pooling project research group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. The pooling project research group. *J Chronic Dis* 1978;31:201-306.
54. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
55. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2277-83.
56. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:840-46.
57. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2004;363:369-70.
58. Harrison DG. Alteration of vasomotor regulation in atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:55-63.
59. Cox DA, Cohen ML. Effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular contraction and relaxation: clinical and pharmacological implications in atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 1996;48:3-19.
60. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-35.
61. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (glu298-->asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the uk. *Circulation*. 1999;100:1515-20.
62. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, et al. Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999;99:3092-5.
63. Bode-Boger SM, Boger RH, Kienke S, et al. Elevated L-arginine/dimethylarginine ration contributes to enhanced systemic NO production by dietary L-arginine in hypercholesterolemic rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;219:598-603.
64. Dzau DJ. Mechanism of protective effects of ACE inhibition on coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl J):J2-6.

65. Reilly M, Delanty N, Lawson JA, et al. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 1996;94:19-25.
66. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993;91:2546-51.
67. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations to vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916-23.
68. Griendling KH, Mineri CA, Ollerenshaw JD, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994 ;74:1141-8.
69. Rajagopalan S, Harrison DG. Reversing endothelial dysfunction with ACE inhibitors. A new trend? *Circulation* 1996;94:240-3.
70. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND study. *Circulation* 1996;94:258-65.
71. Fuster V. Coronary artery disease: a clinical-pathological correlation. In: Fuster V (ed.): *Syndromes of Atherosclerosis*. New York: Futura Publishing 1996;1-15.
72. Rothblat GH, Mahlberg FH, Johnson WJ, et al. Apolipoproteins, membrane cholesterol domains, and the regulation of cholesterol efflux. *J Lipid Res* 1992;33:1091-7.
73. Tall AR, Breslow JL. Plasma high-density lipoproteins and atherogenesis. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996;105-28.
74. Goldschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein SL, et al. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation* 1994;89:991-7.
75. Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes and obesity. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996;327-59.
76. Sigurdsson G Jr, Gudnason V, Sigurdsson G, et al. Interaction between a polymorphism of the apo A-I promoter region and smoking determines plasma levels of HDL and apo A-I. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1017-22.
77. McCall MR, van den Berg JJ, Kuypers FA, et al. Modification of LCAT activity and HDL structure: New links between cigarette smoke and coronary heart disease risk. *Arterioscler Thromb* 1994;14:248-53.

78. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis *Atherosclerosis* 1998;139:205-22.
79. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. I. Focal increases in arterial LDL concentration precede development of fatty streak lesions. *Arteriosclerosis* 1989;9:895-907.
80. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-250,310-8.
81. Jang IK, Lassila R, Fuster V. Atherogenesis and inflammation. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl K):2-6.
82. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, et al. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993;13:197-204.
83. Poston RN, Haskard DO, Coucher JR, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1992 Mar;140:665-73.
84. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol* 1993 Nov;171:223-9.
85. Inoue S, Egashira K, Ni W, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy limits progression and destabilization of established atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation* 2002;106:2700-6.
86. Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 1991;88:1121-7.
87. Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2057-64.
88. Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M, et al. Angiotensin Converting enzyme inhibition prevents arterial NF- κ B activation, MCP-1 expression and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1997;95:1532-41.
89. Burleigh ME, Babaev VR, Oates JA, et al. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* 2002;105:1816-23.
90. De Caterina R, Zampolli A. From asthma to atherosclerosis. 5-lipoxygenase, leukotrienes, and inflammation. *N Engl J Med* 2004;350:4-7.

91. Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, et al. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004;350:29-37.
92. Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 2002;347:185-92.
93. Cyrus T, Witztum JL, Rader DJ, et al. Disruption of the 12/15-lipoxygenase gene diminishes atherosclerosis in apo E-deficient mice. *J Clin Invest* 1999;103:1597-604.
94. Shyy YJ, Hsieh HJ, Usami S, et al. Fluid shear stress induces a biphasic response of human monocyte chemotactic protein 1 gene expression in vascular endothelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4678-82.
95. Schwartz CJ, Chandler AB. Coronary atherosclerotic disease: pathological background. In: Fuster V (ed.): *Syndromes of Atherosclerosis*. New York: Futura Publishing 1996;17-32.
96. Cho, HJ, Kim HS, Lee MM, et al. Mobilized Endothelial Progenitor Cells by Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Accelerate Reendothelialization and Reduce Vascular Inflammation After Intravascular Radiation. *Circulation* 2003;108:2918-25.
97. Griese DP, Ehsan A, Melo LG, et al. Isolation and transplantation of autologous circulating endothelial cells into denuded vessels and prosthetic grafts: implications for cell-based vascular therapy. *Circulation* 2003;108:2710-5.
98. Hill JM, Zalos G, Halcox JPJ, et al. Circulating Endothelial Progenitor Cells, Vascular Function, and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2003;348:593-600.
99. Scheubel RJ, Zorn H, Silber RE, et al. Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2073-80.
100. Laufs U, Werner N, Link A, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004;109:220-6
101. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, 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.
102. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation* 1998;98:1164-71.

103. Jawien A, Bowen-Pope DF, Lindner V, et al. Platelet-derived growth factor promotes smooth-muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin Invest* 1992;89:507-11.
104. Schwartz SM, deBlois D, O'Brien ER. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995;77:445-65.
105. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.
106. Hu Y, Zhang Z, Torsney E, et al. Abundant progenitor cells in the adventitia contribute to atherosclerosis of vein grafts in ApoE-deficient mice. *J Clin Invest* 2004;113:1258-65.
107. Tuñón J, Ruiz-Ortega M, Egido J. Regulation of matrix proteins and impact on vascular structure. *Current Hypertension Reports* 2000;2:106-13.
108. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995;77:863-8.
109. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91:2844-50.
110. O'Brien ER, Garvin MR, Dev R, et al. Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1994;145:883-94.
111. Brogi E, Winkles JA, Underwood R, et al. Distinct patterns of expression of fibroblast growth factors and their receptors in human atheroma and nonatherosclerotic arteries. Association of acidic FGF with plaque microvessels and macrophages. *J Clin Invest* 1993;92:2408-18.
112. Vasse M, Pourtau J, Trochon V, et al. Oncostatin M induces angiogenesis in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1835-42.
113. O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993;92:945-51.
114. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316-25.

115. O'Gorman CS, O'Neill MB, Conwell LS. Considering statins for cholesterol-reduction in children if lifestyle and diet changes do not improve their health: a review of the risks and benefits. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;7:1-14.
116. Baroldi G, Silver MD, Mariani F, Giuliano G. Correlation of morphological variable in the coronary atherosclerotic plaque with clinical patterns of ischemic heart disease. *Am J Cardiovasc Pathol* 1988;2: 159-2.
117. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, et al. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1223-30.
118. McNamara CA, Sarembock IJ, Gimple LW, et al. Thrombin stimulates proliferation of cultured rat aortic smooth muscle cells by a proteolytically activated receptor. *J Clin Invest* 1993;91:94-8.
119. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78:1157-66.
120. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
121. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996;94:928-31.
122. Falk E, Shah PK, Fuster V. Pathogenesis of plaque disruption. In: Fuster V, Ross R and Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Philadelphia, Lippincott-Raven 1996:491-507.
123. Rekhter MD, Zhang K, Narayanan AS, et al.. Type I collagen gene expression in human atherosclerosis. Localization to specific plaque regions. *Am J Pathol* 1993;143:1634-48.
124. Katsuda S, Okada Y, Minamoto T, Oda Y, Matsui Y, Nakanishi I. Collagens in human atherosclerosis. *Arteriosclerosis and thrombosis* 1992;12:494-502.
125. Toschi V, Gallo R, Lettino M, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997;95:594-9.
126. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992;71:850-8.

127. Richardson PD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989;2:941-4.
128. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, et al. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993;87:1179-87.
129. Burleigh MC, Briggs AD, Lendon CL, et al. Collagen types I and III, collagen content, GAGs and mechanical strength of human atherosclerotic plaque caps: Span-wise variations. *Atherosclerosis* 1992;96:71-81.
130. Stein PD, Hamid MS, Shivkumar K, et al. Effects of cyclic flexion of coronary arteries on progression of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1994;73:431-7.
131. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;94:2013-20.
132. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
133. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implication for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-8.
134. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:3:657-71.
135. Matrisian LM. The matrix-degrading metalloproteinases. *BioEssays* 1992;14:455-63.
136. Critser PJ and Poder MC. Biophysical properties of scaffolds modulate human blood vessel formation from circulating endothelial colony forming cells. En: Gerecht S (Ed) *Biophysical regulation of vascular differentiation and assembly*. Baltimore, Springer 2011. 89-109.
137. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Muñoz-García B, et al. NF- κ B activation and fas-ligand overexpression in blood and plaques of patients with carotid atherosclerosis: potential implication in plaque instability. *Stroke* 2004;35:458-63.
138. Wilson SH, Best PJ, Edwards WD, et al. Nuclear factor-kappa immunoreactivity is present in human coronary plaque and enhanced in patients with unstable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2002;160:147-53.
139. Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001;89:1092-103.

140. Bavendiek U, Libby P, Kilbride M, et al. Induction of tissue factor expression in human endothelial cells by CD40 ligand is mediated via activator protein 1, nuclear factor kappa B, and Egr-1. *J Biol Chem* 2002;277:25032-39.
141. Lutgens E, Cleutjens KB, Heeneman S, et al. Both early and delayed anti-CD40L antibody treatment induces a stable plaque phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:7464-9.
142. Gómez-Hernández A, Sánchez-Galán E, Ortego M, et al. Early And Intensive Atorvastatin Therapy Reduces Prostaglandin E₂ Levels And Metalloproteinase-9 Activity In The Plasma Of Patients With Non-St-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:12-8.
143. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, et al. Periheral blood levels of matrix metalloproteases -2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:368.
144. Ritchie ME. Nuclear factor-κB is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation* 1998;98:1707-13.
145. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 1997;326:973-9.
146. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol. *Circulation* 1998;198:839-44.
147. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92.
148. de Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:690-5.
149. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104-11.
150. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation* 1995;91:2703-11.
151. Hetts SW. To die or not to die. An overview of apoptosis and its role in disease. *JAMA* 1998;279:300-7.
152. Mallat Z, Bénédicte H, Ohan J, et al. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques. A role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation* 1999;99:348-53.

153. Hutter R, Valdiviezo C, Sauter BV, et al. Caspase-3 and tissue factor expression in lipid-rich plaque macrophages: evidence for apoptosis as link between inflammation and atherothrombosis. *Circulation* 2004;109:2001-8.
154. Bauriedel G, Hutter R, Welsch U, Bach R, Sievert H, Luderitz B. Role of smooth muscle cell death in advanced coronary primary lesions: implications for plaque instability *Cardiovasc Res* 1999;41:480-8.
155. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. An assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96:4095-103.
156. Dechend R, Maas M, Gieffers J, et al. Chlamydia pneumoniae infection of vascular smooth muscle and endothelial cells activates NF- κ B and induces tissue factor and PAI-1 expression. *Circulation* 1999; 100:1369-73.
157. Bachmaier K, Neu N, LM de la Maza, et al. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science* 1999 ;283:1335-9.
158. Weis M, Kledal TN, Lin KY. Cytomegalovirus Infection Impairs the Nitric Oxide Synthase Pathway: Role of Asymmetric Dimethylarginine in Transplant Arteriosclerosis. *Circulation* 2004;109:500-5.
159. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, et al. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1998;98:2796-9.
160. Ridker PM, Kundsin RB, Stampfer MJ, et al. Prospective study of Chlamydia Pneumoniae IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1161-4.
161. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. ROXIS study group. *Lancet* 1997;350:404-7.
162. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:404-7.
163. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for Chlamydia Pneumoniae infection. *Circulation* 1999;99:1540-7.
164. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease. Primary clinical results of the ACADEMIC study. *Circulation* 2000;102:1755-60.

165. O'connor CM, Dunne MW, Pfeffer M, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the wizard study: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:1459-
166. Zahn R, Schneider S, Frilling B, et al. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction: a prospective randomized study. Circulation 2003;107:1253-9.
167. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. N Eng J Med 1997;336:1312-4.
168. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. Circulation 1996;93:1354-63.
169. Burke AP, Farb A, Malcom G, et al. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. Circulation 1998;97:2110-16.
170. Burke AP, Farb A, Malcom G, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary artery disease who died suddenly. N Eng J Med 1997;336:1276-82.
171. Berenson GS, Radhakrishnamurty B, Srinivasan SR, et al. Arterial wall injury and proteoglycan changes in atherosclerosis. Arch Pathol Lab Med 1988;112:1002-10.
172. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender- optimized diagnostic strategies. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (Suppl. 3): S4-20
173. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (Suppl. 3): S21-9
174. Pinsky JL, Jette AM, Branch, et al. The Framingham Disability Study: relationship of various coronary heart disease manifestations to disability in older persons living in the community. Am J Public Health 1990; 80: 1363-7
175. Dubey RK and Jackson EK. Estrogen induced cardiorenal protection: potential cellular biochemical and molecular mechanisms. Am J Physiol Renal Physiol 2001; 280: F365-88.
176. Mendelsohn ME and Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999; 10: 615-24.

177. Nathan L and Chaudhuri G. Estrogen and atherosclerosis. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 477-515
178. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormona therapy in the elderly. *Ann Intern Med* 1992; 117:1016-37.
179. Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, et al. The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1994; 154:1333-9.
180. Sullivan JM, Vander Zwaag R, Hughes JP, et al. Estrogen replacement in coronary artery disease: Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150:2557-62.
181. Henderson BE, Paganini-Hill Un RK, Ross. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75-8.
182. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
183. Wenger NK. The current state of hormonal prevention of coronary heart disease in menopausal women. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:1-8.
184. Viscoli CM, Latón LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345:1243-9
185. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701-12.
186. Anzano MA, Peer CW, Smith JM, et al. Chemoprevention of mammary carcinogenesis in the rat: combined use of raloxifene and 9-n'x-retinoic acid. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:123-5.
187. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormonal replacement therapy *Arch Intern Med* 2004;164:1965-76.
188. Toglia MR, Weg JG., Current Concepts: Venous Thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med*, 1996;335:108-14.
189. Weiss N. Third-generation oral contraceptives: how risky? *Lancet* 1995;346:1570.

190. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995;346:1575-82.
191. Jick h, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
192. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
193. Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis *Br J Haematol* 2005;131:80-90.
194. Wu O, Robertson L, Langhorne P et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and the risk of venous thomboembolism: a systematic review. *Thromb and haemost*, 2005; 94: 17-25.
195. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic Herat disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: S30-5.
196. Shaw LJ, Heller GV, Travin MI et al. Cost analysis of diagnostic testing for coronary artery disease in women with stable chest pain. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *J Nucl Cardiol* 1999; 6:559-69.
197. Vaccarino V, Parsons L, Every NR et al. Sex-based differences in early mortality alter myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999; 341:217-25.
198. Shaw LJ, Lewis JF, Hlatky MA et al. Women`s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE): current status and future research directions. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop October 2-4, 2002 section 5, gender-related risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 2004; 109:e56-8.
199. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. Evidences-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109:672-93.
200. Diamond GA, Staniloff HM, Forrester JS, et al Computer-assisted diagnosis in the nonivasive evaluation of patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:444-55.
201. Kennedy JW, Killip T, Fisher LD et al. The clinical spectrum of coronary artery disease and in surgical and medical management. 1974-1979. The Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1982;66:III16-23.

202. Alter DA, Naylor CD, Austin PC, et al. Biology or Bias: practice patterns and long-term outcomes for men and women with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1909-16.
203. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, et al. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;134:173-81.
204. Bairey Merz, CN. The Yentl syndrome is alive and well. *Eu Heart J* 2011; 32: 1313-5.
205. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, 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.
206. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
207. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:1253-63.
208. Nicholls SJ, Wolski K, Sipahi I, et al. Rate of progression of coronary atherosclerotic plaque in women. *J Am Coll of Cardiol* 2007;49:1546-51.
209. Johansson S, Bergstrand R, Ulvenstam G, et al. Sex differences in preinfarction characteristics and longterm survival among patients with myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1984;119:610-23.
210. Albert CM, McGovern BA, Newell JB, et al. Sex differences in cardiac arrest survivors. *Circulation* 1996;93:1170-6.
211. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998;97:2110-6.
212. Berglund U, Wallentin L, von Schenck H. Platelet function and plasma fibrinogen and their relations to gender, smoking habits, obesity and beta-blocker treatment in young survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1988;60:21-4.
213. Kramer MCA, Rittersma SZH, Winter RJ, et al. Relationship of thrombus Healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll of Cardiol* 2010; 55:122-32.
214. Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:663-70.

215. Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, et al. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men: the Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *N Engl J Med* 1998;338:8-14.
216. Herman B, Greiser E, Pohlabein H. A sex-based difference in short-term survival after initial myocardial infarction: the MONICA-Bremen Acute Myocardial Infarction Register, 1985–1990. *Eur Heart J* 1997;18:963-70.
217. Dittrich H, Gilpin E, Nicod P, et al. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 1988;62:1-7.
218. Goldberg RJ, Gorak EJ, Yarzebski J, et al. A community-wide perspective of sex differences and temporal trends in the incidence and survival rates after acute myocardial infarction and out-of-hospital deaths caused by coronary heart disease. *Circulation* 1993;87:1947-53.
219. Hammar N, Larsen FF, Sandberg E, et al. Time trends in survival from myocardial infarction in Stockholm County 1976–1984. *Int J Epidemiol* 1992;21:1090-6.
220. Fiebach NH, Viscoli CM, Horowitz RI. Differences between women and men in survival after myocardial infarction: biology or methodology? *JAMA* 1990;263:1092-6.
221. Karlson BW, Herlitz J, Hartford M. Prognosis in myocardial infarction in relation to gender. *Am Heart J* 1994;128:477-83.
222. Krumholz HM, Douglas PS, Lauer MS, et al. Selection of patients for coronary angiography and coronary revascularization early after myocardial infarction: is there evidence of a gender bias? *Ann Intern Med* 1992;116:785-90.
223. Marrugat J, Anto J, Sala J, et al. Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after a first myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1994;47:111-8.
224. Maynard C, Litwin PE, Martin JS, et al. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction: results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med* 1992;152:972-6.
225. Robinson K, Conroy RM, Mulcahy R, et al. Risk factors and in-hospital course of first episode of myocardial infarction or acute coronary insufficiency in women. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:932-6.
226. White HD, Barbash GI, Moldan M, et al. After correcting for worse baseline characteristics, women treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction have the same mortality and morbidity as men except for a higher incidence of hemorrhagic stroke. *Circulation* 1993;88:2097-103.

227. Sonke GS, Beaglehole R, Stewart AW, et al. Sex differences in case fatality before and after admission to hospital after acute cardiac events: analysis of community based coronary heart disease register. *BMJ* 1996;343:853-5.
228. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, et al. In-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction: comparison with 4315 men. *Circulation* 1991;83:484-91.
229. Maynard C, Every NR, Martin JS, et al. Association of gender and survival in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1997;157:1379-84.
230. Becker RC, Terrin M, Ross R, et al. Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1994;120: 638-45.
231. Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS, et al. Comparison of presentation, treatment, and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry). *Am J Cardiol* 1996;78:9-4.
232. Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ, et al. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction-1. *Arch Intern Med* 1998;158:981-8.
233. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, et al. Gender and acute myocardial infarction: is there a different response to thrombolysis? *J Am Coll Cardiol* 1997;29:35-42.
234. Kober L, Torp-Pedersen C, Ottesen M, et al. Influence of gender on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction. TRACE study group. *Am J Cardiol* 1996;77:1052-6.
235. Yarzebski J, Col N, Pagely P, et al. Gender differences and factors associated with the receipt of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 1996;131:43-50.
236. Maynard C, Althouse R, Cerqueira M, et al. Underutilization of thrombolytic therapy in eligible women with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:529-30.
237. Maynard C, Beshansky JR, Griffith JL, et al. Influence of the use of cardiac procedures in patients presenting to the emergency department: a prospective multicenter study. *Circulation*. 1996;94 (suppl II):II-93-8.
238. McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, et al. Adherence to national guidelines for drug treatment of suspected acute myocardial infarction: evidence for undertreatment of women and elderly (erratum appears in *Arch Intern Med*. 1996;156:1920). *Arch Intern Med*. 1996;156:799-805.

239. Chu PH, Chiang CW, Cheng NJ, et al. Gender differences in baseline variables, therapies and outcomes in Chinese patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1998;65:75-80.
240. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991;325:221-5.
241. Giles WH, Anda RF, Casper ML, et al. Race and sex differences in rates of invasive cardiac procedures in US hospitals: data from the National Hospital Discharge Survey. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 318-24.
242. Tsuyuki RT, Teo KK, Ikuta RM, et al. Mortality risk and patterns of practice in 2,070 patients with acute myocardial infarction, 1987–92: relative importance of age, sex and medical therapy. *Chest.* 1994; 105: 1687-92.
243. Kostis JB, Wilson AC, O'Dowd K, et al. Sex differences in the management and long-term outcome of acute myocardial infarction: a statewide study. *Circulation.* 1994; 90: 1715-30.
244. Vakili BA, Kaplan RC, Brown DL. Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:3034-8.
245. Rittersma SZH, van der Wal AC, Koch KT, et al. Plaque Instability Frequently Occurs Days or Weeks Before Occlusive Coronary Thrombosis. A Pathological Thrombectomy Study in Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2005;111:1160-5.
246. Mass, AHEM, Van der Schouw, YT, Regitz-Zagrosek V, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. *Eur Heart J* 2011;32:1362-8.
247. National Cholesterol Education Program. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
248. White AS, Hames CG, Tyroler HA. Serum cholesterol and 20-year mortality in black and white men and women aged 65 and older in the Evans County Heart Study. *Ann Epidemiol* 1992;2:85-91.
249. Barrett-Connor E. Hypercholesterolemia predicts early death from coronary heart disease in early men but not women. The Rancho Bernardo Study. *Ann Epidemiol* 1992;2:77-83.
250. Garber AM, Browner WS, Hulley SB. Clinical guideline, part 2. Cholesterol screening in asymptomatic adults, revisited. *Ann Intern Med* 1996;124:518-31.

251. Keil U. Coronary artery disease: the role of lipids, hypertension and smoking. *Basic Res Cardiol* 2000;95(suppl1):152-8.
252. Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP, et al. Cholesterol levels in small LDL particles predict the risk of coronary heart disease in the EPIC-Norfolk prospective population study. *European Heart Journal* 2007;28: 2770-7.
253. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein – the clinical implication of recent studies. *N Engl J Med* 1989;321:1311-6.
254. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
255. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:1688-95.
256. Johansson S, Wilhelmsen L, Lappas G, et al. High lipid levels and coronary disease in women in Göteborg-outcome and secular trends: a prospective 19 year follow-up in the BEDA study. *Eur Heart J* 2003;24:704-16.
257. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991 Aug 3;303:276-82.
258. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
259. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary events in the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Circulation* 1998;97:1453-60.
260. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. Group West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) *N Engl J Med* 1995; 333:1301-8.
261. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. 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.

262. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM. 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.
263. Heart Protection Study Collaborative Group. 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.
264. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, 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.
265. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The Effect of Aggressive Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Low-Dose Anticoagulation on Obstructive Changes in Saphenous-Vein Coronary-Artery Bypass Grafts. *N Engl J Med* 1997;336:153-63.
266. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. For the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;285:1711-8.
267. Isaacsohn JL, Davidson MH, Hunninghake D, Singer R, McLain R, Black DM. Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) rationale and design of atorvastatin versus usual care in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2000;86:250-252.
268. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
269. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
270. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
271. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
272. Corsini A, Jacobson TA, Ballantyne CM. Fluvastatin. Clinical and safety profile. *Drugs* 2004;64:1305-23.

273. Brown BG, Fuster V: Impact of management in stabilization of coronary disease in Atherosclerosis and coronary artery disease, edited by Fuster V, Ross R, Topol EJ, Philadelphia, Lippincott- Raven, 1996, pp 191-205.
274. Tuñón J, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Egido J. Mechanisms of action of statins in stroke. *Expert Opinion On Therapeutic Targets* 2007;8:273-8.
275. West of Scotland Coronary Prevention study group: Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5.
276. McCarey D, McInnes I, Madhok R, Hampson R, Scherbakova O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363:2015-21.
277. Khush KK, Waters DD, Bittner V, Deedwania PC, Kastelein JJP, Lewis SJ, et al. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure: subgroup analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *Circulation* 2007;115:576-83.
278. Tuñón J, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Vidal C, Sánchez-Galán EM, Egido J. Efectos pleiotrópicos de las estatinas: mitos y realidades. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 2007;19 (Supl 4): 4-12.
279. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95:1126-31.
280. Andrews TC, Raby K, Barry J, et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997;95:324-8.
281. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711-9.
282. Chen H, Ikeda U, Shimpo M, Ikeda M, Minota S, Shimada K. Fluvastatin upregulates inducible nitric oxide synthase expression in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2000;36:923-8.
283. 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;13:113-8.

284. Niwa S, Totsuka T, Hayashi S: Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharmacol* 1996;18:669-75.
285. Takeuchi S, Kawashima S, Rikitake Y, et al. Cerivastatin suppresses lipopolysaccharide-induced ICAM-1 expression through inhibition of Rho GTPase in BAEC. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;269:97-102.
286. Seljeflot I, Tonstad S, Hjermann I, Arnesen H. Reduced expression of endothelial cell markers after 1 year treatment with simvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002;162:179-85.
287. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC: HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1212-7.
288. Kimura M, Kurose I, Rusell J, Granger DN. Effects of Fluvastatin on Leukocyte-Endothelial Cell Adhesion in Hypercholesterolemic Rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1521-6.
289. Hernández-Presa MA, Martín-Ventura MA, Ortego M, et al: Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2002;160:49-58.
290. Ito, T, Ikeda U, Yamamoto K, Shimada K. Regulation of interleukin-8 expression by HMG-CoA reductase inhibitors in human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2002;165:51-5.
291. Leu HB, Chen JW, Wu, TC, Ding YA, Lin SJ, Charng MJ. Effects of fluvastatin, and HMG-CoA reductase inhibitor, on serum levels of interleukin-19 and matrix metalloproteinase-9 in patients with hypercholesterolemia. *Clin Cardiol* 2005;28:423-8.
292. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, 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.
293. Bellosta S, Via D, Canavesi M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1671-8.
294. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin Treatment Increases Collagen Content and Decreases Lipid Content, Inflammation, Metalloproteinases, and Cell Death in Human Carotid Plaques: Implications for Plaque Stabilization. *Circulation* 2001;103:926-33.

295. Cipollone F, Fazia M, Lezzi A, et al. Suppression of the functionally coupled cyclooxygenase-2/prostaglandin E synthase as a basis of simvastatin-dependent plaque stabilization in humans. *Circulation* 2003;107:1479-85.
296. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gómez-Hernández A, et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces blood and plaque inflammation in patients with atherosclerotic lesions in one month. *Stroke* 2005;36:1796-800.
297. Blanco-Colio LM, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors decrease Fas ligand expression and cytotoxicity in activated human T lymphocytes. *Circulation* 2003;108:1506-13.
298. Gómez-Hernández A, Sánchez-Galán E, Martín-Ventura JL, et al. Atorvastatin reduces the expression of prostaglandin E2 receptors in human carotid atherosclerotic plaques and monocytic cells: potential implications for plaque stabilization. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:60-9.
299. Blanco-Colio LM, Tuñón J, Martín-Ventura JL, Egido J. Antiinflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int* 2003;63:12-23.
300. Cutts JL, Bankhurst AD. Suppression of lymphoid cell function in vitro by inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by lovastatin. *Int J Immunopharmacol* 1989;11:863-9.
301. Kurakata S, Kada M, Shimada Y, et al. Effects of different inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, pravastatin sodium and simvastatin, on sterol synthesis and immunological functions in human lymphocytes in vitro. *Immunopharmacology* 1996;34:51-61.
302. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001;7: 687-92.
303. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F: Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-402.
304. Barderas MG, Tuñón J, Dardé VM, et al. Atorvastatin modifies the protein profile of circulating human monocytes after an acute coronary syndrome. *Proteomics* 2009;9:1982-93.
305. Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK. 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme a reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced downregulation of p27(Kip1). *J Biol Chem* 1999 274:21926-31.

306. Indolfi C, Cioppa A, Stabile E, et al. Effects of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin on smooth muscle cell proliferation in vitro and neointimal formation in vivo after vascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:214-21.
307. Chen Z, Ukutomi T, Zago AC, et al. Simvastatin reduces neointimal thickening in low-density lipoprotein receptor-deficient mice after experimental angioplasty without changing plasma lipids. *Circulation* 2002;106:20-3.
308. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:247-51.
309. Eto M, Kozai T, Cosentino F, Joch H, Lüscher TF. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002;105:1756-9.
310. Cipollone F, Prontera C, Pini B, et al. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E(2)-dependent plaque instability. *Circulation* 2001;104:921-7.
311. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1294-304.
312. Bourcier T, Libby P. HMG-CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:556-62.
313. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 1751-5.
314. Bugiardini R, Yan AT, Yan RT et al. Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women. *Eur Heart J* 2011;32: 1337-44.
315. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al; for the ASCOT investigators. 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.
316. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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(23):2998-3007.

317. Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study Group. Design and baseline characteristics of a study of primary prevention of coronary events with pravastatin among Japanese with mildly elevated cholesterol levels. *Circ J*. 2004;68:860-7.
318. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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.
319. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, et al. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2010 Jan 7;138(1):25-31.
320. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women With Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein or Dyslipidemia Results From the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and Meta-Analysis of Women From Primary Prevention Trials. *Circulation*. 2010; 121: 1069-77.
321. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FAH, et al. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851-61.
322. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32:1769-818.
323. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2007;28:2375-414.
324. Kauffman R. F., Bryant H. U. Selective estrogen receptor modulators. *Drug News Perspect* 1995;8:531-9.
325. Muchmore DB. Raloxifene: A Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) with Multiple Target System Effects *The Oncologist*. 2000;5:388-92.
326. Mosca L, Barrett-Connor E, NK Wenger, et al. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 2001; 88:392-5.
327. Wenger NK, Barrett-Connor E, Collins P, et al, for the RUTH Investigators. Baseline characteristics of participants in the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) Trial. *Am J Cardiol* 2002;90:1204-10.

328. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-57.
329. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations?. *Circulation* 2002; 105:886-92.
330. National Cholesterol Education Program. Third report of the expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Accessed online December 16, 2004, at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.hmt>.
331. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice; executive summary. *Eur Heart J*. 2007; 28:2375-414.
332. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
333. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
334. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular disease with statin therapy. *Arch Intern Med*. 2006; 166:2307-13.
335. Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, et al. Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española del estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:766-73.
336. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985;313:1038-43.
337. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987;75(6):1102-9.
338. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten year follow-up from the Nurse'Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
339. Blumenthal RS, Zacur HA, Reis SE; et al. Beyond the null hipótesis-Do the HERS results disprove the estrogen/coronary heart disease hipótesis?. *Am J Cardiol* 2000;85:1015-7.

340. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
341. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
342. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000;132:689-96.
343. Ray JG, Mamdani M, Tsuyuki RT, Anderson DR, Yeo EL, Laupacis A. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2001;161:1405-10.
344. Doggen CJM, Lemaitre RN, Smith NL, Heckbert SR, Psaty BM. HMG CoA reductase inhibitors and the risk of venous thrombosis among postmenopausal women. *J Thromb Haemost* 2004;2:700-1.
345. Lacut K, Oger E, Le Gal G, et al. Statins but not fibrates are associated with a reduced risk of venous thromboembolism: a hospital-based case-control study. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18:477-82.
346. Ramcharan AS, van Stralen KJ, Snoep JD, Mantel-Teeuwisse AK, Rosendaal FR, Doggen CJ. HMG-CoA-reductase inhibitors, other lipid-lowering medication, antiplatelet therapy, and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009;7:514-20.
347. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Sjøgaard KK, et al. Arterial cardiovascular events, statins, low-dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2009;7:521-8.
348. Yang CC, Jick SS, Jick H. Statins and the risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:101-5.
349. Smeeth L, Douglas I, Hall AJ, Hubbard R, Evans S. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2008;67:99-109.
350. Squizzato A, Galli M, Romualdi E, et al. Statins, fibrates, and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1248-56.
351. 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.

352. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481-501.
353. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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.
354. Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, et al. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study). *Circulation* 2008;117:494-502.
355. Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JG, Ridker PM. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: Justification for the Use of Statins in Prevention: an intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010;121:143-50.
356. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
357. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidaemia in women. *JAMA* 2004;291:2243-52.
358. Kones R. The Jupiter study, CRP screening, and aggressive statin therapy-implications for the primary prevention of cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3(4):309-15.
359. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):20-8.
360. Heart Protection Study Collaborative Group, Jonathan Emberson, Derrick Bennett, Emma Link, Sarah Parish, John Danesh, Jane Armitage, Rory Collins. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet*. 2011 Feb 5;377(9764):469-76.
361. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:67-76.
362. Waters DD, LaRosa JC, Barter P, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovascularevents in patients with stable coronary disease in the TNT (treating to newtargets) study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1793-9.

363. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al; ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.
364. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358(14):1431-43.
365. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359(13):1343-56.
366. Perreault S, Dragomir A, Blais L, et al. Impact of better adherence to statin agents in the primary prevention of coronary artery disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(10):1013-24.

IX.- ANEXOS

ANEXO 1.- Estudio RUTH en España

El protocolo RUTH aprobado con modificaciones es del 12 de Mayo de 1998 y el promotor Lilly.S.A. Los investigadores principales y los centros de desarrollo y aprobación por los Comités de Ensayos e Investigación Clínica en España fueron:

- Dr. Martín Jadraque (Servicio de Cardiología. H La Paz. Madrid)
- Dr. Cruz Fernández (Servicio de Cardiología. H Virgen de la Macarena. Sevilla)
- Dr. Velasco Rami (Servicio de Cardiología. H Universitario de Valencia)
- Dr. Martos (Servicio de Cardiología. H de Torrecárdenas. Almería)
- Dr. Gómez Doblas (Servicio de Cardiología. H Clínico de Málaga)
- Dr. López Bescós (Servicio de Cardiología. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid)
- Dr. A. Llácer / Dr. A. Cano (Servicio de Cardiología / Servicio de Ginecología. H. Clínico de Valencia)
- Dra Rasa M^a Lidón / Dr. A. Cabrero (Servicio de Cardiología / Servicio de Ginecología. H. Vall d`Hebron. Barcelona)
- Dr. Farrerons (Servicio de Medicina Interna. Barcelona)

Por parte de Lilly el Monitor médico fue la Dra. Teresa Huete y el Coordinador la Dra Mar Nieva.

En la Fundación Hospital de Alcorcón se seleccionaron 43 pacientes de las cuales se randomizaron 30 pacientes. De las 13 que no se randomizaron, las causas fueron: 7 retiraron su consentimiento informado, 6 no cumplían finalmente criterios de inclusión o tenían algún criterio de exclusión tras revisar los antecedentes, los datos analíticos o la mamografía.

La primera paciente incluida en nuestro centro firma el consentimiento el 29 de enero de 1999 y es randomizada el 15 de abril de 1999. La última paciente randomizada, por finalizar el periodo de inclusión, se hace a fecha 31 de mayo de 2000. Las visitas se programaron cada 6 meses \pm 1 mes hasta la finalización del estudio en 2005.

El 19 de Julio de 2001 los investigadores de la Fundación Hospital Alcorcón hacemos una propuesta de temas para publicar a los responsables de Lilly en España y el 17 de Octubre de 2001 se tramita la propuesta sobre el efecto de las estatinas en los eventos trombóticos al Comité de Publicaciones del RUTH. El 21 de Diciembre de 2001 la Dra. Lori Mosca responsable de dicho comité nos envía carta de aprobación. Tras la publicación de los resultados del RUTH en Julio de 2006 (9), comenzamos la

revisión de datos con la perspectiva de investigar los efectos de las estatinas en las pacientes del estudio RUTH. El análisis de estos datos constituye la base de la presente Tesis.

ANEXO 2.- Presentación del trabajo a congresos

- **Póster en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (10) en Estocolmo, Agosto-2010.**

En <http://spo.escardio.org/abstract-book/presentation.aspx?id=92791>

P4683 : Statins reduce the incidence of cardiovascular events in postmenopausal women in secondary but not in primary prevention. A retrospective analysis of the Ruth study

Authors: N. Tarin (Hospital Universitario de Mostoles, Mostoles /Spain), J. Tunon Fernandez (FJD, Madrid /Spain), P. Sanz (Hospital de Alcorcón, Alcorcón /Spain), E. Espana Hospital de Alcorcón, Alcorcón /Spain), C. Turbi (Lilly, Madrid /Spain), J.M. Mischke (i3 Statprobe, Eden Prairie /United States of America), L. Lopez-Bescos (Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcon /Spain)

Topic(s): Cardiovascular risk

Citation: European Heart Journal (2010) 31 (Abstract Supplement), 808

Background: Statins reduce the incidence of cardiovascular events. Women are underrepresented in the classical studies of statins.

Methods: RUTH was a randomized, double-blind, placebo-controlled trial that tested the effect of raloxifene on the incidence of coronary events and invasive breast cancer in postmenopausal women with, or at high risk for, coronary heart disease (CHD). We analyzed retrospectively the relationship between statin use and the incidence of cardiovascular events (median follow-up 5.6 years). Analyses were conducted using Cox proportional hazards regression. Results were adjusted for treatment group.

Results: At baseline, 4,743 women received statins (St) and 5301 did not (NSt). Mean \pm SD age was 67.5 \pm 6.5 vs. 67.5 \pm 6.8 years ($p=0.822$). The St group had a higher prevalence of CHD (67% vs. 35%; $p<0.001$) and of prior estrogen use (18% vs. 10% $p<0.001$) than NSt. The NSt group had higher blood pressure (146 \pm 20/83 \pm 10 vs. 145 \pm 21/81 \pm 11 mm Hg, $p<0.001$), and prevalence of diabetes (DM) (58% vs. 33%, $p<0.001$); the percentage of current smokers was similar in both groups (13% vs. 12%, $p=0.055$). After treatment, total cholesterol (5.2 \pm 1.1 vs. 5.5 \pm 1.2 mmol/L; $p<0.001$) and LDL levels (2.8 \pm 0.9 vs. 3.1 \pm 0.9 mmol/L; $p<0.001$) were lower in the St group, while HDL levels were higher (1.39 \pm 0.38 vs. 1.37 \pm 0.38

mmol/L; $p=0.002$). Triglyceride levels were not significantly different (1.8 ± 1.2 vs. 1.8 ± 1.3 mmol/L). In the 6,026 patients with prior clinical atherothrombosis (AT), those in St ($n=3,518$) had less total mortality (9.2% vs. 16.7%), acute coronary syndromes (ACS) (11.5% vs. 16.1%), coronary death (4.4% vs. 8.7%), and thromboembolic cerebrovascular events (TCE) (4.7% vs. 6.5%) ($p<0.001$ for all). In the subgroup of 2,845 patients without prior clinical AT but with DM, the St group ($n=650$) had nonsignificant lower mortality (7.7% vs. 11.4%; $p=0.774$) than NSt ($n=2195$). The incidence of ACS (7.1% vs. 7.7%), coronary death (3.7% vs. 4.4%), and TCE (3.9% vs. 4.8%) was not significantly different. In the 1,172 women without previous AT or DM, the incidence of death (9.0% vs. 8.9%), ACS (4.0% vs. 5.9%), coronary death (2.4% vs. 3.2%), and TCE (3.0% vs. 2.9%) were not significantly different in St ($n=575$) vs. NSt ($n=597$) respectively. The incidence of venous thromboembolic events was similar in St and NSt across all subgroups.

Conclusions: Statin use is associated with a decrease in mortality and in the incidence of ACS in postmenopausal women with previous AT. However, it is not associated with evident cardiovascular benefits in women at high cardiovascular risk in primary prevention.

- **Comunicación Oral en el Congreso de la Sociedad Española de Cardiología. Valencia, Oct-2010 (11).**

En <http://www.congresosec.org/2010/agenda/docs/27308.pdf>

LAS ESTATINAS REDUCEN LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA PERO NO EN PRIMARIA. ANÁLISIS DEL ESTUDIO RUTH

Autores: Nieves Tarín Vicente, Lorenzo López Bescós, Petra Sanz Mayordomo, Elena España Barrio, Carmen Turbi, Jennifer Mischke, José Tuñón Fernández. *Universidad Rey Juan Carlos I, Mostoles (Madrid), Complejo Hospitalario de Móstoles, Madrid, Fundación Hospital Alcorcón, Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

Antecedentes y Objetivos: Las mujeres están escasamente representadas en los estudios clásicos de estatinas. Analizamos retrospectivamente el efecto del tratamiento con estatinas en mujeres postmenopáusicas en el estudio RUTH.

Métodos: RUTH era un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo que evaluaba el efecto de raloxifeno sobre la incidencia de eventos coronarios y cáncer de mama invasivo en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo coronario. Analizamos la relación entre el uso de estatinas (E) y la incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) (mediana de seguimiento 5,6 años) mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: 4.743 ptes. recibieron E y 5.301 no (NE). La edad ($67,5\pm 6,5$ vs $67,5\pm 6,8$ años) y el porcentaje de fumadoras eran similares en ambos grupos. Las mujeres del grupo E tenían más prevalencia de enfermedad coronaria, menor TA, Índice de Masa Corporal, y prevalencia de DM que las del NE. En las mujeres con aterotrombosis (AT) previa ($n=6.026$), las tratadas con E presentaban menor mortalidad (9,2% vs 16,7%), incidencia de síndromes coronarios agudos (11,5% vs 16,1%), muerte coronaria (4,4% vs 8,7%), y eventos tromboembólicos cerebrovasculares (4,7% vs 6,5%) ($p<0,001$ para todos). En mujeres sin AT ni DM ($n=1.172$) no hubo diferencias entre ambos tratamientos, pese a que las tratadas con E presentaban menor colesterol LDL y total. En pacientes sin AT con DM ($n=2.845$) no hubo diferencias en la incidencia de ECV. Sin embargo, el colesterol total y LDL fueron similares en E y NE y podrían explicar este hallazgo. La incidencia de eventos tromboembólicos venosos (ETV) fue similar en E y NE en todos los subgrupos.

Conclusiones: Las E se asocian a menor incidencia de ECV en mujeres postmenopáusicas con AT, pero no en prevención primaria. Las E no reducen los ETV en esta población, ya sea en prevención primaria o secundaria.