



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHÁVEZ”

“Asociación entre el estrés oxidativo, los niveles séricos de óxido nítrico y la administración de
estatinas en pacientes durante los primeros 7 días del inicio de un síndrome coronario agudo.”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
CARDIOLOGÍA
P R E S E N T A

DRA. SANDRA YAE NAGAY HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS
Dr. Gustavo Pastelín Hernández

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología

“Ignacio Chávez”

MEXICO D.F OCTUBRE DEL 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por prestarme la vida, brindarme salud y darme la oportunidad de ir realizando cada una de mis metas.

A mi amado esposo por su comprensión, paciencia y apoyo para que yo pueda desarrollarme en el aspecto profesional en forma plena.

A mis padres por su amor, darme valores y educación basada en el respeto hacia los demás.

A mis hermanos por su solidaridad y consejos para que continúe siempre esforzándome para alcanzar la excelencia.

A mis amigos por contar con su apoyo incondicional, compartir mi alegría en épocas buenas y en momentos difíciles siempre tener una palabra de aliento para confortarme y haberme enseñado que “la gloria no consiste en nunca caer, sino en caer y levantarse cuantas veces fuese necesario”.

A mis maestros por trasmitirme sus conocimientos, experiencias y consejos que ha permitido mi desarrollo profesional y personal.

A la Dra Alexandra Arias quien contribuyó con la idea para la realización de este trabajo.

Al Dr Hermes Ilarraza Lomelí quien nos apoyó para la asesoría metodológica

Al personal de los departamentos de farmacología clínica, laboratorio, urgencias, unidad coronaria y nutrición por su apoyo y arduo trabajo.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo.

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología “ Ignacio Chávez “

Dr. Gustavo Pastelín Hernández

Jefe del Departamento de farmacología clínica del Instituto Nacional de
Cardiología “Ignacio Chávez”

Asesor de tesis.

INDICE

I MARCO TEORICO.....	5
II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.....	16
III HIPOTESIS.....	17
IV OBJETIVOS.....	18
V TIPO DE ESTUDIO Y CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	18
VI MATERIAL Y METODOS.....	20
VII CALCULO DE MUESTRA.....	22
VIII CONSIDERACIONES ETICAS.....	23
IX CRONOGRAMA.....	24
X RESULTADOS.....	25
XI DISCUSION.....	34
XII CONCLUSIONES.....	36
XIII REFERENCIAS.....	37

MARCO TEORICO

Hasta el año de 1995, el tratamiento con las estatinas estaba fundamentalmente relacionado con su efecto hipolipemiente. En los últimos años se descubrió que las estatinas no solo reducen las cifras de colesterol sino que tienen efectos pleiotrópicos, que se observan antes que el efecto hipolipemiente, estos podrían explicar los efectos benéficos a corto plazo. No hay aún ningún estudio que demuestre beneficios en la terapia precoz con estatinas en el síndrome coronario agudo (SCA) en puntos finales como reducción de muertes o infartos¹ Durante la última década algunos ensayos, basados en estudios de arteriografías coronarias de pacientes con cardiopatía isquémica establecida, detectaron que el uso de estatinas brindaba un descenso, desproporcionadamente alto, del riesgo de accidentes cardiovasculares serios, en comparación con la discreta mejoría que ocurría en el calibre de las lesiones obstructivas coronarias. Debido al pequeño número de pacientes participantes, esos ensayos no podían brindar evidencias sólidas sobre los beneficios clínicos obtenidos. No obstante, fueron rápidamente complementados por tres estudios, llamados 4S , CARE y LIPID , con distribución aleatoria, a doble ciego, controlados con placebo, que involucraron a varios miles de pacientes con antecedentes de angina de pecho o de infarto de miocardio y con niveles variados de lípidos sanguíneos En estos estudios quedó claramente establecido el provechoso impacto del uso de estatinas sobre varios criterios de morbilidad y mortalidad cardiovasculares y que su utilidad es tanto en prevención primaria como secundaria, esto les mereció un lugar en las directrices internacionales del tratamiento de la cardiopatía isquémica. El estudio Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S),

publicado en el año 1994, evaluó el efecto de la simvastatina comparada con placebo, en 1444 pacientes hipercolesterolémicos con antecedentes de cardiopatía isquémica; se les siguió por un periodo de 5,4 años y se observó una reducción significativa de la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, la necesidad de revascularización coronaria y los accidentes cerebrovasculares. Posteriormente se publicaron otros estudios que reportaron resultados similaresⁱⁱ Los efectos pleiotrópicos, se observan mucho más tempranamente que el clásico efecto hipolipemiante, esto podría dar una utilidad en las primeras horas en el síndrome coronario agudo.

Los efectos pleiotrópicos incluyen: ^{iii-iv}

1. Mejora de la función endotelial (se observa a 2 – 6 semanas)
2. Inhibición de la activación plaquetaria (4 semanas)
3. Reducción de la adhesividad de los monocitos (6 semanas)
4. Reducción de la proteína C reactiva (6 - 8 semanas)
5. Limitación de la formación plaquetaria de trombos (10 semanas)

Otras publicaciones afirman que las estatinas han mostrado la mejoría del flujo mediado por dilatación en las 3 primeras horas posterior a su administración, antes de que inicien los efectos hepáticos de inhibición Hidroximetilglutaryl-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) que impactan en los niveles séricos de LDL-C^v. Los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), aún en ausencia de hiperlipidemia, están asociados a un aumento en el riesgo de padecer eventos coronarios. La terapia con lovastatina reduce los niveles de PCR en un 14,8 % (p<0.001), según lo demostraron Ridker y col. en un estudio aleatorizado (n=5742) en el cual se siguió a los pacientes por 5 años y

comparó los efectos en la prevención de eventos coronarios agudos de la simvastatina con placebo.^{vi}

Analizando ahora específicamente los beneficios de la administración precoz de estatinas en el síndrome coronario agudo, podemos citar a Stenestrand y col. que en el año 2001 publicaron el estudio prospectivo de cohorte RISK – HIA, en el cual evaluaron la asociación entre el tratamiento con estatinas iniciado antes del alta hospitalaria, y la mortalidad a un año tras el infarto agudo de miocardio. Se incluyeron entre 1995 y 1998, un total de 19.599 pacientes, de los cuales 5.528 recibieron tratamiento con estatinas y fueron comparados con 14.071 que no las recibieron. La mortalidad al año posterior al infarto fue del 9,3% (1307 muertes) en el grupo sin estatinas y del 4,0% (219 muertes) en el grupo de las estatinas. En el análisis de regresión, ajustando todos los posibles factores de confusión, seguía demostrándose que el tratamiento temprano con estatinas se acompañaba de una menor mortalidad anual (reducción del 25%; $p=0,0001$). Ese beneficio se observó uniformemente en todos los subgrupos analizados, en función de edad, sexo y características clínicas basales^{vii} Aronow y col. en un estudio observacional retrospectivo, analizaron los datos de los estudios GUSTO IIb y PURSUIT, incluyendo un total de más de 20.000 pacientes y compararon la mortalidad de los pacientes egresados con estatinas ($n = 3.653$) respecto del resto ($n= 17.156$).

El estudio GUSTO IIb agrupó pacientes afectados del síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST, mientras que en el estudio PURSUIT todos los pacientes presentaban síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. El tratamiento con estatinas se asoció con una mayor supervivencia tanto a los 3 días del alta hospitalaria (mortalidad: 0,5% y

1,0%; $p=0,001$) como a los 6 meses (mortalidad 1,7% y 3,5%; $p=0,0001$), no pudiéndose atribuir ello a un efecto estrictamente hipolipemiante. Es importante destacar que el beneficio del tratamiento hipolipemiante temprano se observó en todos los grupos analizados independientemente de la edad, sexo, antecedentes de dislipidemia o diabetes, angina inestable e infarto con o sin elevación del segmento ST.^{viii-ix} El primer estudio aleatorizado, doble ciego que analiza prospectivamente el beneficio del tratamiento con estatinas en los pacientes con síndrome coronario agudo, se denomina Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study (MIRACL). El objetivo principal de dicho estudio fue determinar si el tratamiento con dosis elevadas de atorvastatina (80mg/día) iniciado entre las 24 y 96 horas después de un Síndrome Coronario Agudo (angina inestable o infarto sin onda Q) se asociaba a una reducción de la mortalidad o eventos isquémicos no fatales. Se incluyeron un total de 3086 pacientes de los cuales 1538 fueron tratados con atorvastatina y 1548 con placebo, fueron seguidos durante 16 semanas. El objetivo primario del estudio (mortalidad, infarto no fatal, paro cardiaco resucitado o isquemia miocárdica sintomática recurrente) se observó en 288 pacientes (14,8%) tratados con atorvastatina y en 269 (17,4%) tratados con placebo ($p=0,048$). El principal efecto beneficioso del tratamiento con estatinas fue la reducción de la isquemia recurrente que requería rehospitalización urgente (6,2% y 8,4%; $p=0,02$), pero no se tradujo en menos infarto ni en menos revascularizaciones. Igualmente los pacientes tratados con atorvastatina presentaron una menor incidencia de accidentes cerebrovasculares (12 y 24 eventos, $p=0,045$), representando una inesperada

reducción del 50% de los ictus. Durante la realización del estudio se perdió el seguimiento de 12 pacientes^x

No hay duda que hoy en día el estrés oxidativo tiene un papel importante en la patogénesis de los eventos cardiovasculares. El problema es la dificultad en su medida, ya que sólo pueden cuantificarse una parte de todos los productos de la oxidación y reacciones químicas. Considerando el estrés oxidativo como un desequilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes, es obvia la dificultad en su determinación. Además, parece aún más difícil, de forma electiva, modificar el estrés oxidativo in vivo. El Heart protection study, trató de disminuir el estrés oxidativo con suplementos de vitaminas antioxidantes, con resultados desalentadores ya que no disminuyó la tasa de eventos cardiovasculares a diferencia del grupo tratado con simvastatina a dosis de 40mg/dl que si lo hizo. Las estatinas tienen beneficio que son independientes del efecto hipolipemiente de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) como son efectos sobre la inflamación, el endotelio y la cascada de coagulación.^{xi} Diversos ensayos clínicos con inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas, demuestran una mejora en los eventos cardiovasculares no únicamente a través de una reducción de los valores de LDL^{xii}, sino también por otros mecanismos como regulación anterógrada del oxido nítrico sintetasa inducible. La expresión de esta enzima inducible ha sido asociada al desarrollo de procesos ateroscleróticos, probablemente provocando un aumento del estrés oxidativo. Recientemente se ha comprobado que la incubación de células endoteliales con estatinas favorece la expresión de NO sintetasa endotelial constitutiva y previene la desregulación que sobre ella provocan las LDL oxidada. Este hecho que es independiente de las concentraciones de colesterol

presentes en el medio en el que se encontraban las células, parece estar mediado por un aumento en la estabilidad del RNA mensajero de NO sintasa endotelial.

En esta acción de las estatinas, se han implicado a las proteínas Rho, que regulan negativamente la expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial constitutiva (NOS). Estas proteínas necesitan ser modificadas, para unirse a la membrana plasmática y realizar su función inhibitoria de la expresión de la NOS endotelial. Una de las consecuencias más interesantes es que inclusive en condiciones en las que no existen altas concentraciones de Lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox), las estatinas son capaces de afectar a la expresión de la NOS como ocurre en situaciones hipóxicas, protegiendo de este modo la función endotelial en patologías isquémicas. De hecho más recientemente se ha comprobado que tanto simvastatina como pravastatina son capaces de activar directamente la NOS endotelial cuya expresión está regulada por la vía de la HMGCoA reductasa, también la expresión de endotelina está mediada por esta vía, de manera que el tratamiento con simvastatina y atorvastatina fue capaz de inhibir la expresión de RNA mensajero de pre-pro-endotelina y por tanto disminuyó la síntesis de endotelina, péptido endotelial con propiedades vasoconstrictoras y proliferativas. Se ha comprobado como el tratamiento con estatinas mejora claramente la disfunción endotelial, que según la teoría de respuesta a la agresión es el desencadenante de la formación de la placa de ateroma y la responsable de la oxidación de las LDL. De manera que las estatinas podrían ser consideradas como un magnífico tratamiento preventivo de la aterosclerosis, ya que no sólo evita el incremento de los niveles sanguíneos

de LDL, sino que previene la disfunción endotelial. Pero no solo puede ser considerado preventivo, sino que son capaces de mejorar el estado de un endotelio ya disfuncional y además afecta a los elementos formes de la placa de ateroma, disminuye la proliferación de células de musculatura lisa vascular y previenen la formación de células espumosas. Pero lo más llamativo al revisar las acciones de las estatinas, es que mucho de sus efectos beneficiosos son independientes de la concentración de colesterol. Este hecho abre las puertas por un lado a la terapéutica, ya que las estatinas podrían ser un tratamiento adecuado en algunas patologías en la que existe disfunción endotelial independientemente de la hipercolesterolemia. Por otro lado tiene gran importancia en la biología molecular, ya que se pone de manifiesto la importancia de la ruta metabólica del mevalonato en el control de muchos fenómenos que acompañan a la aterosclerosis, y surge el interés por el diseño de moléculas que inhiban más selectivamente la síntesis de determinados isoprenoides^{xiii}. La reducción de las LDL mediante estatinas puede disminuir el crecimiento del trombo en un 20%, la vasoconstricción, el tamaño del núcleo lipídico, así como mejorar el perfil fibrinolítico en pacientes con y sin enfermedad coronaria^{xiv}. Experimentalmente, se han observado posibles efectos pleiotrópicos de las estatinas a dosis altas que reducen el potencial inflamatorio y trombótico, estabilizando la placa aterosclerótica. En cultivos humanos y en modelos animales se ha demostrado que las estatinas lipofílicas (fluvastatina, simvastatina) suprimen la expresión del factor tisular (FT) de monocitos/macrofagos a través de la inhibición de una proteína implicada en la biosíntesis del FT. Asimismo disminuyen el número de macrófagos activados y, en consecuencia, la liberación de MPI-1^{xv}. Los

marcadores inflamatorios relacionados con la función endotelial (VCAM-1, PCR) también son reducidos ^{xvi} Adicionalmente, declinan las concentraciones de FT y, por tanto, de la unión entre FVIIa y FX. Estos hallazgos sugieren que los cambios cualitativos en las placas ateroscleróticas y el proceso trombótico subyacente pueden ser causa de la importante reducción de los episodios vasculares obtenida con las estatinas. Actualmente es conocido que los síndromes coronarios agudos (ACS) tienen una triada vascular patológica que consiste en inflamación, disfunción endotelial/activación y trombosis, actuando las estatinas tres por lo que tienen un papel central tanto en el metabolismo del colesterol como en la modulación en numerosas respuestas celulares dosis dependiente que implica a los ACS **xi** Supera otros tratamientos para disminuir LDL-C como secuestradores de ácido biliar o bypass ileal que requieren 5 a 7 años para mostrar efecto clínico, en contraste con los beneficios tempranos observados en las estatinas^{xvii} Aunque las estatinas reducen LDL-C y marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), el índice de correlación entre PCR y LDL-C es débil aproximadamente 0.13, por lo que la reducción de PCR no se puede explicar solamente con la disminución de LDL-C^{xviii} En el estudio A a Z se demostró una diferencia en las cifras séricas de LDL-C de 60mg/dl a los pacientes que se les dieron estatinas por 4 meses, pero no hubo beneficio clínico ni diferencia en los niveles de PCR logrados en el primer mes de tratamiento. El estudio PROVE IT-TIMI 22 demostró una diferencia en LDL-C solamente de 32mg/dl, pero una gran diferencia en los niveles de PCR, sugiriendo que los beneficios tempranos de las estatinas en pacientes con ACS son mediados por procesos lípido - independientes^{xix} La inhibición de HMG-CoA reductasa por estatinas inhiben

proteínas llamadas isoprenoides en células vasculares. La unión de isoprenoides a proteínas indicadoras (Rho y Ras) con capacidad de señales inflamatorias. Rho activa a factores de transcripción nuclear como factor nuclear Kappa B, el cual promueve un número de respuestas inflamatorias y reduce el óxido nítrico sintetasa el cual funciona como un factor protector en la enfermedad vascular. Las estatinas promueven efectos antiinflamatorios por inhibición Rho y también por regulación a la alza de la óxido nítrico sintetasa endotelial, misma propiedad que comparten con los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina. Los diversos efectos biológicos de los lípidos independientes producidos por la inhibición de la síntesis de isoprenoides han sido referidos con los efectos pleiotrópicos.^{xi} El endotelio normal sintetiza óxido nítrico (NO) con efecto vasodilatador y propiedades antitrombóticas.^{xx} El proceso de disfunción endotelial inducido por las LDL oxidadas se inicia al producirse una disminución de la producción de óxido nítrico, así como incremento de la expresión de moléculas de adhesión V-CAM, ICAM-1 y P-selectina que propician la adhesión de monocitos al endotelio dañado adherente. La superficie es no trombótica, expresa altos niveles de trombospondinaTM y pequeñas cantidades de factor tisular (FT). Una pequeña cantidad de factor de von Willebrand (vWF) es liberado y se encuentra en equilibrio con el activador tisular del plasminógeno (tPA) / inhibidor activador del plasminógeno (PAI-1).^{xx} La disfunción endotelial es un factor predictor independiente de riesgo clínico en pacientes con enfermedad coronaria. El endotelio normal se encuentra alterado en ACS. En respuesta a citocinas inflamatorias, el endotelio tiene una regulación de trombospondina (TM) a la baja y de FT a la alta. También hay liberación de vWF y reducción en el índice

tPA/PAI-1, el cual combinado con la reducción de NO favorece trombosis y vasoconstricción. El incremento de la expresión local de adhesión de moléculas en la superficie endotelial.^{xxi} Incrementando los niveles locales de sustancias quimiotácticas, resultando adhesión y trans migración de células inflamatorias que se localizaran en partes vulnerables de la pared del vaso. Los SCA esta asociado con elevaciones de marcadores solubles de activación endotelial como es vWF, E-selectin y el ICAM-1 y reducción de estos marcadores pareciendo correlacionar con reducción de morbilidad y mortalidad cardiovascular, así que tratamientos que reducen la activación endotelial pueden ser biológicamente beneficios.^{xxii} Las estatinas tienen beneficio en la función endotelial independientemente del efecto de reducir los lípidos y hay un incremento de la biodisponibilidad del NO^{xxiii} En pacientes estables, las estatinas han mostrado la mejoría del flujo mediado por dilatación en las 3 primeras horas posterior a su administración, antes de que inicien los efectos hepáticos de inhibición HMG-CoA reductasa que impactan en los niveles séricos de LDL-C^{xxiv}, también reduce la expresión de endotelina 1 y favorece la vasodilatación. La PCR reduce el oxido nítrico sintetasa lo cual aumenta la disfunción endotelial porque el NOS es el que mejora el flujo mediado por dilatación, entonces algunos de los efectos benéficos sobre la función endotelial puede ser indirectamente mediado por la capacidad de las estatinas de disminuir la PCR.^{xxv} La experiencia clínica y los estudios prospectivos permiten establecer una asociación inequívoca de que el estrés oxidativo es un evento precoz al desarrollo de disfunción endotelial subsecuente enfermedad cardiovascular.

Afortunadamente, el aumento del estrés oxidativo y su impacto sobre la función endotelial son reversibles y/o controlables. De este modo, a partir de una muestra de sangre venosa se puede realizar la detección de marcadores de estrés oxidativo, evaluar la biodisponibilidad del óxido nítrico, la función antioxidante celular y estudiar marcadores precoces de inflamación, mediante métodos bioquímicos sencillos que pueden ser implementados por personal idóneo en cualquier centro de salud. La erosión de la superficie endotelial y la exposición de la circulación sanguínea puede ser el desencadenante para trombosis y pacientes con aumento en la circulación de los factores de coagulación tienen mayor riesgo. La reparación del endotelio dañado puede ocurrir por 2 mecanismos, primero por migración de células endoteliales o por movilización de células progenitoras circulantes derivadas de la médula ósea. Las estatinas incrementan el número y la supervivencia de células endoteliales progenitoras en la circulación, las moviliza a los sitios de daño esto acelera la reepitelización una semana después del tratamiento, las estatinas pueden reducir la recurrencia de eventos en los sitios de erosión por tener efectos favorables en la reparación celular^{xxvi}. La oxidación de las LDL parece ser que se lleva a cabo en la pared arterial, y más concretamente en las que presentan un principio de lesión aterosclerótica, ya que contiene altos iones de hierro y cobre (Cox y Cohen). Se han implicado en esta reacción al radical súper óxido a través de la formación de peroxinitrito y a la actividad fosfolipasa D de los macrófagos que hace las LDL más sensibles a la acción oxidante de los cationes metálicos. De este modo, a partir de una muestra de sangre venosa se puede realizar la detección de marcadores de estrés oxidativo, evaluar la biodisponibilidad del óxido nítrico, la función antioxidante celular y estudiar

marcadores precoces de inflamación, mediante métodos bioquímicos sencillos, reacciones que se utilizaron en este estudio.

ⁱ Teresa Mabel Canteros, Noelia Soledad Chamorro, Cecilia Gabriela Coronel, Dr. Silvio Gustavo Kippes. Administración precoz de estatinas en el síndrome coronario agudo Rev de Pos de la Vía Cátedra de Med 2005; 151: 17-19

ⁱⁱ Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K y col. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389.

ⁱⁱⁱ Undas A, Celinska-Lowenhoff M, Domagala TB y col. Early antithrombotic and anti-inflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia. Thromb Haemost. 2005; 94 (1):193-199.

^{iv} Li XP, Zhaos P, Li J, Li JD, Xie XM, Perg J. The effect of early fluvastatin therapy on inflammatory factors in acute coronary syndrome. 2005;44(3)184-187.

^v Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y et al. Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increase vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. Br J Clin Pharmacol 2002;54:395-9

^{vi} . Ridker PM, Cannon CP, Morrow D y col. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med. 2005; 6 352 (1):20-28. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. JAMA 2001; 285: 430-436.

^{vii} Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. JAMA 2001; 285: 430-436.

^{viii} . Aronow HD, Topol EJ, Roe MT y col. effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. Lancet 2001; 357: 1063-1068.

^{ix} Saab FA, Eagle KA, Kline Rogers E, Fang J, Otter R, Mukherjee D. Comparison of outcomes in acute coronary syndrome in patients receiving statins within 24 hs of onset versus at later times 2004 1;94(9) 1166-1668

^x Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD y col. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study JAMA 2001; 285 (13) :1711-1718.

^{xi} Kausik K. Ray and Christopher P . The Potencial Relevante of the Multiple Lipid-Independent (pleiotropic) effects of statins in he management of acute coronary síndromes. Cannon. J Am. Coll. Cardiol. 2005;46;1425-1433

-
- ^{xii} Fuster V, Gotto A. Risk reduction. *Circulation* 2000;102:IV94-102
- ^{xiii} Álvarez de Sotomayor, M.; Herrera M.D.; Pérez- Guerrero, C y Marhuenda, E. Interés terapéutico de las estatinas en el tratamiento de la aterosclerosis. *Ars Pharmaceutica*, 1999; 40:4;217-231
- ^{xiv} Rauch U, Osende JI, Chesebr JH, Fuster V, Vorcheimer DA, Harris K, et al, Statin and cardiovascular diseases: the multiple effects f lipif-lowering therapy. *Atherosclerosis* 2000;153:181-9
- ^{xv} Aikawa M, Sujiyama J, Hill CC, Voglic SJ, Rabkin E, Fukimoto Y, et al. Lipid lowering reduce oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma. *Circulation* 2002;106:1390-6
- ^{xvi} Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparasion of C-reactive protein and loe-density lipoprotein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of firstcardiovascular events *N Engl J Med* 2002;347: 1557-65
- ^{xvii} Ray KK, Cannon CP. Time to Benedit: an emerging concept for assessing the efficacy of statin therapy in cardiovascular disease. *Crit Pathways Cardiol* 2005;4:43-5
- ^{xviii} Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL colesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 29-38
- ^{xix} Influence of pravastatina and plasma lipids on clinical events in the West of Scotlnd Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5
- ^{xx} Pearason JD. Endotelial cell function and trombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12:329-41
- ^{xxi} Leeuwenberg JF, Smeets EF, Neefjes JJ, et al. E selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology* 1992;77:543-9
- ^{xxii} Ray KK, Morrow DA, Gibson CM, et al Predictors of the rise in vWF alter ST elevation myocardial infarction: implications for treatment strategies and clinical outcome: an ENTIRE-TIMI 23 substudy. *Eur Heart J* 2005;26:440-6
- ^{xxiii} Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductas inhibitors. *Circulation* 1998; 97:1129-35
- ^{xxiv} Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y et al. Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increase vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:395-9
- ^{xxv} Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000-6

^{xxvi} Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103: 285-90

II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en varones mayores de 45 años y en mujeres mayores de 65 años. En la última década, el avance de las investigaciones científicas ha puesto de manifiesto la utilidad de los inhibidores de la 3-hidroximetil-3-glutaril coenzima A reductasa tanto en la prevención primaria en pacientes con factores de riesgo como en la prevención secundaria de dicha enfermedad. Hasta hace poco no se habían considerado como tratamiento de primera línea durante el síndrome coronario agudo, debido a que los estudios de investigación excluían pacientes que habían experimentado recientemente episodios de angina inestable o infarto agudo de miocardio, sin embargo las tasas más altas de muerte y recurrencia de eventos isquémicos se dan tempranamente luego de sufrir dicho síndrome. Actualmente no hay duda que las estatinas tienen efectos pleiotrópicos, ya que cuando menos experimentalmente desde 1998 es conocido que mejoran la función endotelial, inhiben la activación plaquetaria, reducen la adhesividad de los monocitos, reducen los niveles de PCR (relacionados con la inflamación) y limitan la formación plaquetaria de trombos. La controversia actual es si son capaces de reducir el potencial inflamatorio y trombótico y estabilizar la placa aterosclerótica, no la estable que ya se comprobó en estudios 4S, Care, Lipid, Reversal y Asteroid, sino en la placa inestable, además de establecer el momento idóneo para el inicio de la terapia con estatinas en el contexto de la prevención secundaria.

Lo anterior nos hace plantear la siguiente pregunta.

¿Existe alguna diferencia en niveles de estrés oxidativo medido por reacción de reducción de cobre y óxido nítrico en los primeros 7 días de un síndrome coronario agudo del tipo infarto sin elevación del ST con la administración o no de esta

III HIPOTESIS

HIPOTESIS ALTERNA:

El administrar estatinas a dosis altas en los primeros 7 días de un síndrome coronario agudo del tipo sin elevación del ST modifica los niveles de estrés oxidativo y de óxido nítrico

HIPOTESIS NULA:

Las dosis altas de estatina en los primeros 7 días en los síndromes coronarios agudos del tipo elevación del ST no modifican el estrés oxidativo ni los niveles de óxido nítrico.

IV OBJETIVOS

GENERALES:

1.- Evaluar la efectividad frente a placebo, de rosuvastatina sobre el cambio del estrés oxidativo y niveles de óxido nítrico en síndromes coronarios agudos en los primeros 7 días de tratamiento

ESPECIFICOS:

- 1.- Valorar por medio de la reacción por reducción de cobre la disminución del estrés oxidativo en pacientes tratados con dosis altas de estatina en síndromes coronarios agudos
- 2.- Demostrar que las estatinas a dosis altas en los primeros 7 días de un síndrome coronario agudo del tipo infarto sin elevación del ST aumenta los niveles de óxido nítrico

V TIPO DE ESTUDIO Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado

Prospectivo, experimental, aleatorizado, triple ciego, longitudinal

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Infarto sin elevación del ST
- Troponina mayor o igual a 0.1ug/dl
- Ambos sexos
- Edad mayor de 35 años.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes que cursen con alguna de las siguientes patologías:

- Enfermedad de Parkinson,
- Enfermedad de Alzheimer
- Neoplasias
- Síndromes de ataxia-teleangiectasia
- Enfermedades del tejido conjuntivo
- Hepatopatía activa
- Antecedente de hipersensibilidad a estatinas
- Embarazadas
- Creatinina mayor de 2mg/dl
- Clase funcional III o IV

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Pacientes a los que no se les pueda tomar la segunda muestra sanguínea para mediciones de óxido nítrico y reacción de reducción de cobre.

VI MATERIALES Y MÉTODOS

FISICOS:

Pacientes de la unidad de cuidados coronarios y urgencias del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

MATERIAL:

Tubos Vacutainer heparinizados o citrados

Puntas para micropipeta de 50, 100, 200, 1000 y 5000ul

Micropipetas de 50, 100, 200, 1000 y 5000ul

Amortiguador de fosfatos pH 7.3

Solución 1ml de CuCl_2

Solución stop de batocuproína 1 mM

Celdas de Cuarzo

Espectrofotómetro de Ultravioleta-Visible

DE PERSONAL:

Departamento de farmacología del Instituto Nacional de Cardiología

Laboratorio clínico del Instituto Nacional de Cardiología

Dr Carlos Martínez Sánchez Jefe de la Unidad de Cuidados Coronarios

Dr Héctor González Pacheco Subjefe de la Unidad de Cuidados Coronarios

Dra Alexandra Arias Adscrito de Unidad de Cuidados coronarios

Dr Hermes Ilarraza Lomelí, Jefe de Rehabilitación Cardíaca

Dr Ramón José Cué Carpio Jefe de residentes y residente de unidad de cuidados coronarios

PROCEDIMIENTO

Se elaboró un protocolo de investigación desde el mes de enero del 2006. Se buscó bibliografía de clínica médica y ensayos clínicos controlados que fueron extraídos de las bases de datos MedLine y Cochrane, por métodos de búsqueda electrónica, utilizando las palabras claves: statins, acute coronary syndrome. La búsqueda se restringió a artículos publicados en el período de enero de 1994 hasta agosto de 2005. El protocolo de investigación se presentó para su aceptación en la Unidad de Cuidados coronarios al Dr Carlos Martínez Sánchez y médicos adscritos que conforman este departamento.

Se incluyeron a pacientes con síndrome coronario agudo del tipo infarto sin elevación del ST que acudieron a urgencias del Instituto Nacional de cardiología que reunieron los criterios de inclusión y exclusión, independientemente del tratamiento médico o de intervencionismo que se decidió para cada caso. A cada uno de ellos se midió el estrés oxidativo por reacción por reducción de cobre y niveles de óxido nítrico. A su ingreso se les tomó una muestra de sangre venosa para medición de estrés oxidativo por

reacción por reducción de cobre y para niveles de óxido nítrico. Los pacientes se aleatorizaron en 2 grupos, uno de ellos recibió placebo y otro rosuvastatina 40mg al día por 7 días y se tomó nueva muestra de sangre venosa para repetir los laboratorios de ingreso. El estudio fue triple ciego, el paciente, el investigador principal y el investigador metodológico desconocían el medicamento que se estaba administrando. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS. Para análisis de variables continuas se utilizó la prueba de T student y para cada una de las variables con distribución binomial de muestras independientes se utilizó la prueba exacta de Fisher y prueba Pearson Chi cuadrada. Se determinó significancia estadística con alfa del 5% y poder de 80% y el valor de p se consideró significativo si era menor a 0.05

VII CÁLCULO DE LA MUESTRA

Se realizó por diferencia de medias por fórmula delta

Cálculo de tamaño de la muestra según niveles de oxido nítrico

Alfa= 0.05

1-Beta= 0.80

Mu1= -24.58

Mu2= 34.96

Delta=53.66

n= 22571/3481

n=9

Se determinó una muestra de 9 pacientes para cada grupo.

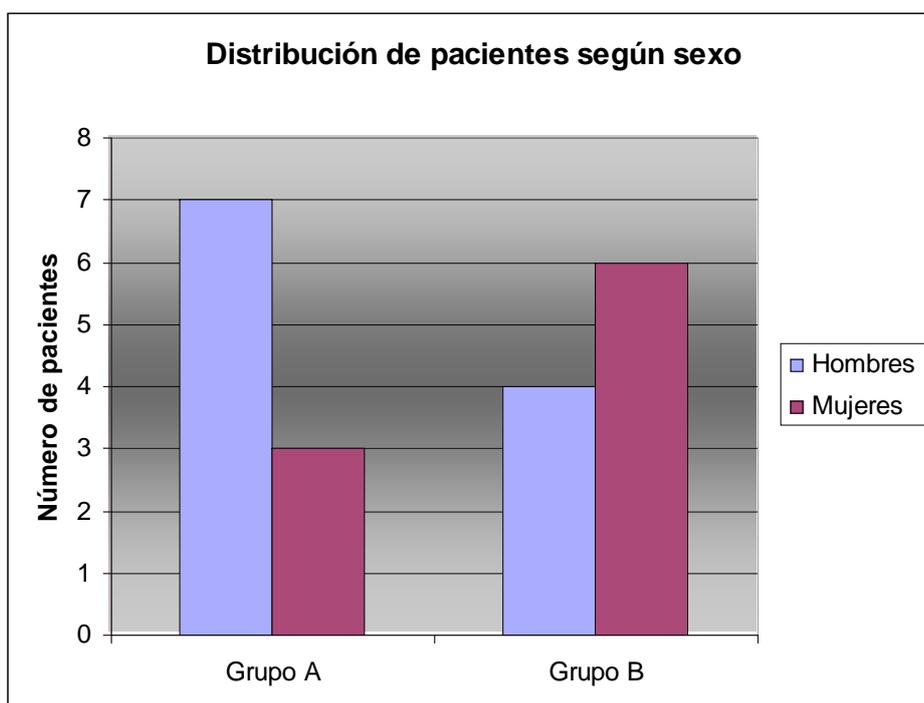
VIII CONSIDERACIONES ETICAS

- Según a los principios básicos de la ética médica de la investigación establecida en la declaración de Helsinki en el año de 1962 y modificada en Tokio en 1975 y en base a la Ley General de salud de los Estados Unidos Mexicanos establecidos en su título quinto sobre la investigación clínica para la salud. La información tendrá carácter confidencial. Se solicitó el consentimiento informado por escrito de cada sujeto.
- Se utilizó en este estudio la dosis más alta de rosuvastatina que actualmente ha demostrado seguridad, la cual fue de 40mg al día, según lo publicado en el estudio ASTEROID
- El haber suspendido o no administrado inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), no tuvo implicaciones éticas ya que los IECA no son clase I en infarto sin elevación del ST. (Son clase I en infarto con elevación del ST y disfunción sistólica con FE <40%)
- No hay implicaciones éticas el tener un grupo placebo por 7 días posterior al SICA SEST porque los estudios actuales han mostrado beneficio de las estatinas si se administran en los primeros 30 días sin mostrar diferencias si es en las primeras 24hrs o en el día 30.

X RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 20 pacientes, de los cuales 11 (55%) fueron del sexo masculino y 9 (45%) femenino. El total de los pacientes se dividieron en 2 grupos de 10 pacientes cada uno: Grupo placebo (Grupo A) con un total 7 (70%) pacientes fueron hombres y 3 (30%) femenino; en el grupo con estatinas (Grupo B) fueron 4 (40%) pacientes hombres y 6 (60%) femeninos ver grafico 1. La edad promedio fue de 63 ± 8 , sin encontrarse significancia estadística entre ambos grupos.

Grafica 1. Distribución de pacientes según sexo de grupo A (placebo) y grupo B (estatinas)



Los pacientes se encontraban con tratamiento previo a base de estatinas en el 40% de la población estudiada. Del grupo A (placebo) el 50% y del grupo B (estatinas) el 30 % .Ver grafico 2

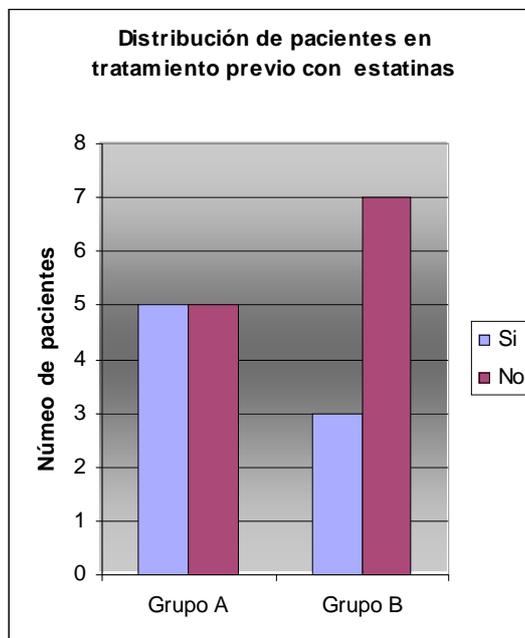
Tabla 1 CARACTERISTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS 2 GRUPOS DE ESTUDIO (A=placebo y B= estatina)

	Grupo A	Grupo B	P
Edad	66	60	0.177
Sexo (Hombres)	7	4	0.30
Diabetes Mellitus	2	3	0.60
Hipertensión arterial	8	5	0.35
Dislipidemia	2	1	0.53
Tratamiento previo con IECA	7	5	0.65
Tratamiento pevio con estatinas	5	3	0.14
Tipo de tratamiento	10	10	0.57
Médico	4	4	
Intervencionismo	5	5	
ACTP Fallida	1	0	
Cirugía de revascularización	0	1	

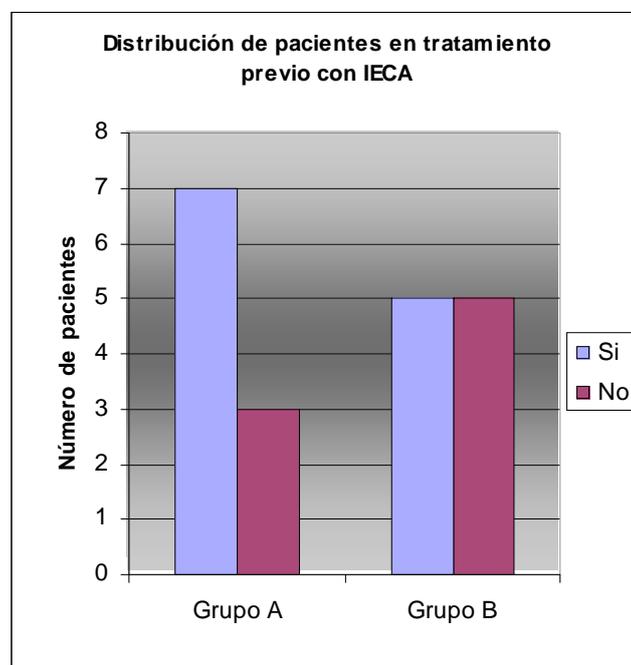
Nota: Angioplastía coronaria percutánea (ACTP). Enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Las características demográficas no presentaron diferencias estadísticas significativas (tabla 1).

Grafica 2.- Distribución de pacientes según tratamiento previo con estatinas



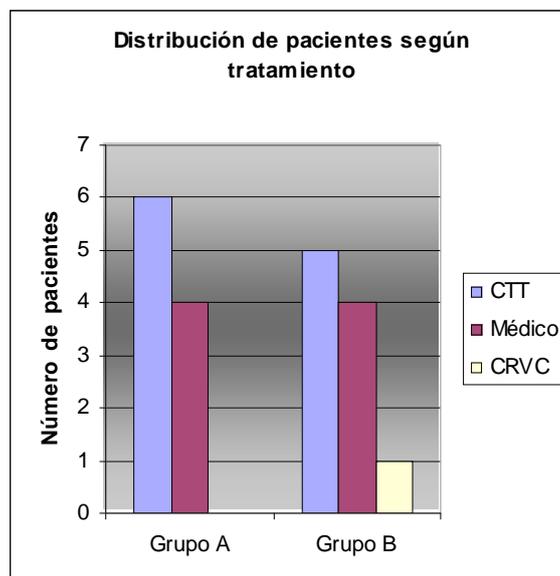
Gráfica 3.- Distribución de pacientes según tratamiento previo con



Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los pacientes se encontraban con tratamiento previo a base de IECA en el 60% de la población estudiada. Del grupo A (placebo) el 70% y del grupo B (estatinas) el 50% .Ver grafico 3

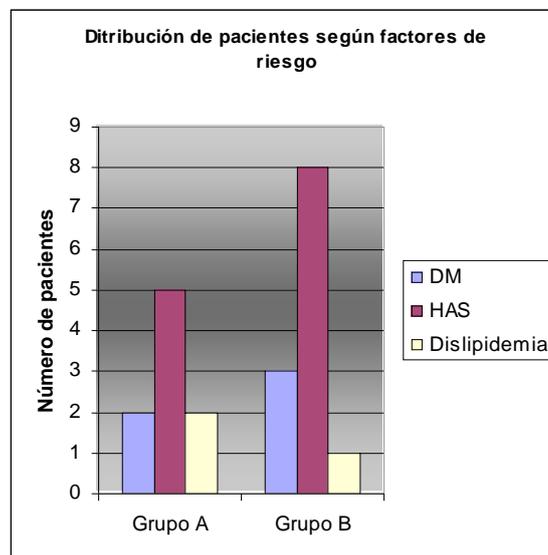
Gráfica 4.- Distribución de pacientes según tratamiento realizado durante la hospitalización



El tratamiento que se estableció durante su hospitalización fue de un 40% tratamiento médico, 50% intervencionismo, 5% cirugía de revascularización y

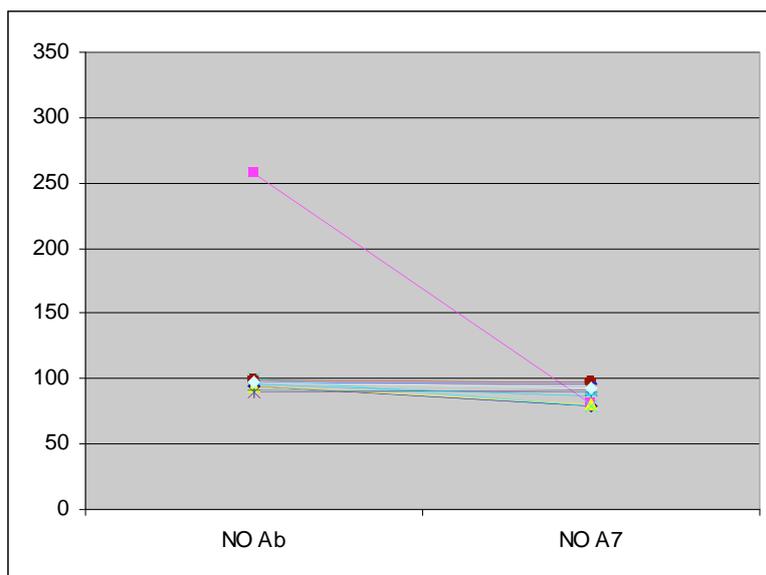
5% angioplastia fallida no mostrando diferencias estadísticas entre ambos grupos. Ver grafico 4 y 5

Gráfica 5.- Distribución de pacientes según factores de riesgo



Los factores de riesgo encontrados fueron DM tipo 2 en 25%, de grupo placebo 20% y del grupo de estatina 30%. Dislipidemia de un 15%, del grupo placebo 20% y del grupo con estatinas 10% e hipertensión arterial sistémica de un 70% correspondiendo 80% al grupo placebo y 50% del grupo con estatinas, en las 3 variables no se encontró diferencia significativa. Ver Tabla 1 y gráfico 5.

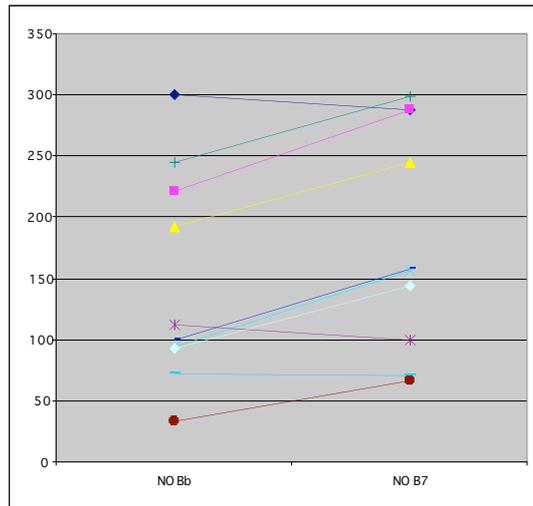
Gráfica 6 Distribución de pacientes del grupo placebo (A) según niveles de Oxido nítrico basales y 7 días después de tratamiento



Nota: NO Ab: Niveles basales de Oxido nítrico de pacientes del grupo A. NO A7: Niveles a los 7 días de los pacientes del grupo A después del tratamiento.um/l: micromoles por litro.

Respecto a los niveles de oxido nítrico los pacientes del grupo A (placebo) (Ver grafico 6) se mantuvieron igual o disminuyeron a los 7 días de tratamiento y en los pacientes del grupo B (estatina) (ver grafico 7) 70 % aumentaron los niveles y en el 10 % se mantuvieron iguales, esto con significancia estadística para una $P < 0.05$ Ver tabla 2,5,6. Gráfico 6 y 7.

Gráfica 7. Distribución de pacientes del grupo con estatinas (B) según niveles de Oxido nítrico basales y 7 días después de tratamiento

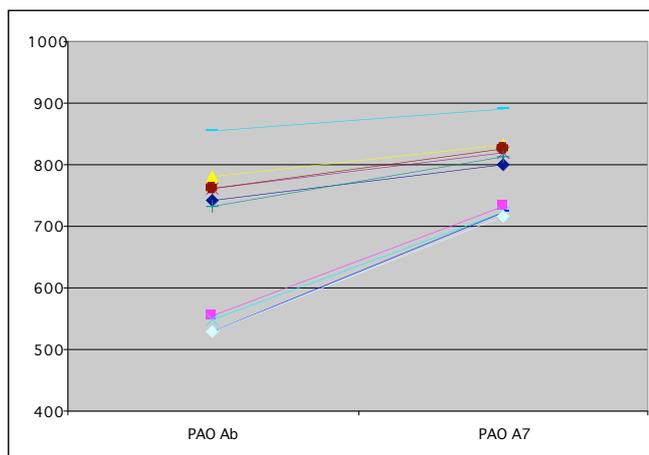


Nota: NO Bb: Niveles basales de Oxido nítrico de pacientes del grupo de estatinas. NO B7: Niveles a los 7 días de los pacientes del grupo B después del tratamiento. um/l: micromoles por litro.

Tabla 2. Comparación de Deltas de los niveles de Oxido nítrico y Poder antioxidante del grupo placebo con estatinas

	Media	Desviación Stándar	p
DeltaNOA-DELTA NOB	-59.54	71.22	0.027
DeltaPAOA-DeltaPAOB	4.85	102.24	0.88

Nota: DeltaNOA-DeltaNOB: Diferencia entre los niveles basales y a los 7 días de oxido nítrico entre los grupo placebo y con estatinas . DeltaPAOA y DeltaPAOB: Diferencia entre los niveles basales y a los 7 días de poder antioxidante entre los grupos placebo y con estatinas.

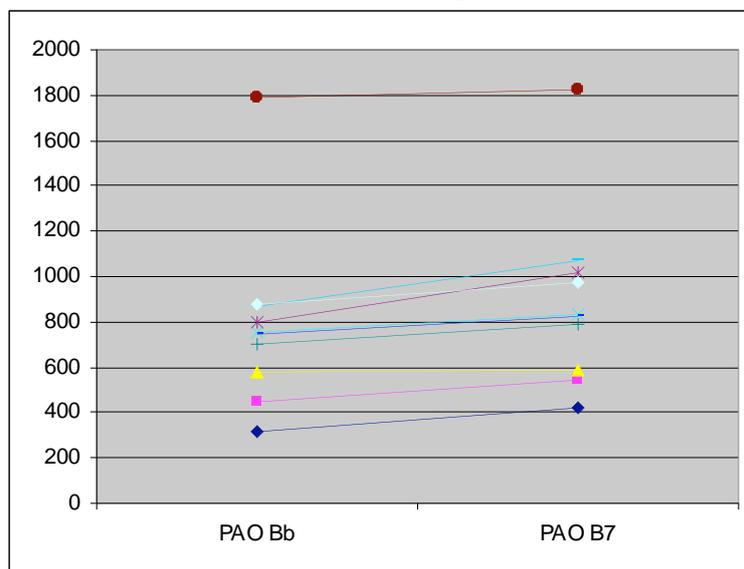


Gráfica 8.- Distribución de

pacientes según niveles de Poder antioxidante(um/l) en pacientes del grupo A

Nota:PAO Ab: Niveles basales de poder antioxidante de pacientes del grupo placebo. PAO A7: Niveles antioxidantes de pacientes del grupo con estatinas 7 días después del tratamiento

Gráfica 9.- Distribución de pacientes según niveles de Poder antioxidante (um/l) en pacientes del grupo B (n=10)



Nota:PAO Bb: Niveles basales de poder antioxidante de pacientes del grupo A. PAO B7: Niveles antioxidantes de pacientes del grupo B7 días después del tratamiento

Tabla 3. Niveles de Poder antioxidante en um/l de pacientes con placebo (grupo A) basales y 7 días después del tratamiento

Pacientes grupo A	PAO Ab	PAO A7
1	741.74	800.52
2	554.57	731.3
3	780.1	832.42
4	547.63	722.21
5	760.1	819.67
6	762.77	824.87
7	732.62	812.56
8	530.12	723.54
9	856.38	889.54
10	529.12	715.67

Nota:PAO Ab: Niveles basales de poder antioxidante de pacientes del grupo A.
PAO A7: Niveles antioxidantes de pacientes del grupo A 7 días después del tratamiento

Tabla 4.- . Niveles de Poder antioxidante en um/l de pacientes con estatinas (Grupo B) basales y 7 días después del tratamiento

Pacientes Grupo B	PAO Bb	PAO B7
1	313.68	425
2	450.58	543.11
3	578.2	590.65
4	751.04	835.93
5	801	1021.82
6	1786.94	1827
7	700.21	787.23
8	743.21	821.45
9	866.93	1066.78
10	875	976.43

Nota: PAO Bb: Niveles basales de poder antioxidante de pacientes del grupo B.
PAO B7: Niveles antioxidantes de pacientes del grupo B 7 días después del tratamiento

Respecto a los niveles de poder antioxidante, en el 100% de los pacientes de ambos grupos se elevaron, por lo tanto no hubo diferencia estadística obteniéndose una $p= 0.88$. Ver Tabla 2,3,4. Gráficos 9 y 10

Tabla 5.- . Niveles de Oxido Nítrico en um/l de pacientes del Grupo placebo basales y 7 días después del tratamiento

Pacientes grupo A	NO Ab	NO A7
1	94.76	78.82
2	256.43	80.56
3	94.52	80.12
4	100.77	79.32
5	90.21	91.12
6	98.43	97.34
7	91.64	89.12
8	98.1	96.32
9	95.32	86.43
10	97.23	92.45

Nota: NO Ab: Niveles basales de Oxido nítrico de pacientes del grupo A. NO A7: Niveles a los 7 días de los pacientes del grupo A después del tratamiento.um/l: micromoles por litro.

Tabla 6.- . Niveles de Oxido Nítrico en um/l de pacientes del Grupo con estatinas basales y 7 días después del tratamiento

Pacientes grupo B	NO Bb	NO B7
1	300.67	288.34
2	221.07	287.23
3	192.37	244.35
4	94.59	155.71
5	112.68	100
6	33.21	67.07
7	245.34	299.23
8	100.12	157.1
9	71.45	70.33
10	92.81	144.56

Nota: NO Bb: Niveles basales de Oxido nítrico de pacientes del grupo B. NO B7: Niveles a los 7 días de los pacientes del grupo B después del tratamiento.um/l: micromoles por litro.

XI DISCUSIÓN

En este estudio se demostró que existe una asociación directa entre la administración de estatinas y el aumento de los niveles de óxido nítrico en los síndromes coronarios agudos cuando se inician desde las primeras horas en comparación con el grupo placebo. Un punto de controversia ha sido el momento adecuado para el inicio de la terapia con estatinas apoyando este estudio a iniciarse tras las primeras horas del diagnóstico de un síndrome coronario agudo ya que es contundente su efecto sobre la mejoría de la disfunción endotelial mostrado por la elevación de niveles de óxido nítrico en comparación a la disminución en los casos en que no se administraron. La diferencia entre ambos grupos fue tan determinante que al realizar el cálculo de la muestra por diferencia de medias sólo se necesitaron 9 pacientes por grupo para mostrar significancia estadística. Lo que apoya este resultado es que en forma experimental la incubación de células endoteliales con estatinas favorecen la expresión de óxido nítrico sintetasa endotelial constitutiva y previenen la desregulación que sobre ella provocan las LDL oxidada. Además clínicamente diversos ensayos clínicos con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, han demostrado una mejoría en los eventos cardiovasculares no únicamente a través de una reducción de los valores de LDL, sino también por mecanismos como regulación anterógrada del óxido nítrico sintetasa inducible (NOS_e).

Los niveles de poder antioxidante no mostró diferencia entre los 2 grupos, pudiera explicarse porque para esta variable el tamaño de muestra es pequeño y en que el tiempo de evaluación es muy corto para evidenciar diferencias.

Hoy en día no existe un consenso que apoye el incluir a las estatinas en el tratamiento de un síndrome coronario agudo a su ingreso a urgencias. Ni las

guías americanas, europeas ni españolas las incluyen en esta etapa. Sin embargo estos hallazgos podrían causar interés para la realización de un estudio multicéntrico que evalúe este aspecto y con un tamaño de muestra mayor valore adecuadamente el efecto favorable sobre la disfunción endotelial no sólo por los niveles de óxido nítrico sino también en base al poder antioxidante. También es importante el dar seguimiento a mediano y largo plazo para evaluar las repercusiones clínicas de estos resultados en términos de efecto sobre mortalidad y morbilidad.

Los hallazgos de este estudio pueden ser de utilidad como referencia para otros estudios similares que se realicen en un futuro donde se puedan corregir limitantes como fueron el tamaño de muestra, incluir otros marcadores de disfunción endotelial y seguimiento a mediano y largo plazo para evaluar el efecto clínico de esta intervención.

XII CONCLUSIONES

El Poder antioxidante aumenta en los primeros 7 días de un síndrome coronario agudo del tipo infarto sin elevación del ST en comparación con los niveles basales independientemente si se administra o no estatinas.

Los Niveles de oxido nítrico aumentaron posterior a la administración de estatinas en comparación con el grupo placebo en que disminuía o permanecía igual, lo que orienta a una mejoría en la disfunción endotelial

REFERENCIAS

¹ Teresa Mabel Canteros, Noelia Soledad Chamorro, Cecilia Gabriela Coronel, Dr. Silvio Gustavo Kippes. Administracion precoz de estatinas en el sindrome coronario agudo Rev de Pos de la Vía Cátedra de Med 2005; 151: 17-19

¹ Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K y col. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389.

¹ Undas A, Celinska-Lowenhoff M, Domagala TB y col. Early antithrombotic and anti-inflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia. Thromb Haemost. 2005; 94 (1):193-199.

¹ Li XP, Zhaos P, Li J, Li JD, Xie XM, Perg J. The effect of early fluvastatin therapy on inflammatory factors in acute coronary syndrome. 2005;44(3)184-187.

¹ Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y et al. Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increase vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. Br J Clin Pharmacol 2002;54:395-9

¹ . Ridker PM, Cannon CP, Morrow D y col. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med. 2005; 6 352 (1):20-28.
Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. JAMA 2001; 285: 430-436.

¹ Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. JAMA 2001; 285: 430-436.

¹ . Aronow HD, Topol EJ, Roe MT y col. effect of lipid-lowering ththerapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. Lancet 2001; 357: 1063-1068.

¹ Saab FA, Eagle KA, Kline Rogers E, Fang J, Otter R, Mukherjee D. Comparison of outcomes in acute coronary syndrome in patients receiving statins within 24 hs of onset versus at later times 2004 1;94(9) 1166-1668

¹ Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD y col. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study JAMA 2001; 285 (13) :1711-1718.

¹ Kausik K. Ray and Christopher P . The Potencial Relevante of the Multiple Lipid-Independent (pleiotropic) effects of statins in he management of acute coronary síndromes. Cannon. J Am. Coll. Cardiol. 2005;46;1425-1433

¹ Fuster V, Gotto A. Risk reduction. Circulation 2000;102:IV94-102

¹ Álvarez de Sotomayor, M.; Herrera M.D.; Pérez- Guerrero, C y Marhuenda, E. Interés terapéutico de las estatinas en el tratamiento de la aterosclerosis. *Ars Pharmaceutica*, 1999; 40:4;217-231

¹ Rauch U, Osende JI, Chesebr JH, Fuster V, Vorcheimer DA, Harris K, et al, Statin and cardiovascular diseases: the multiple effects of lipid-lowering therapy. *Atherosclerosis* 2000;153:181-9

¹ Aikawa M, Sujiyama J, Hill CC, Voglic SJ, Rabkin E, Fukimoto Y, et al. Lipid lowering reduce oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma. *Circulation* 2002;106:1390-6

¹ Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events *N Engl J Med* 2002;347: 1557-65

¹ Ray KK, Cannon CP. Time to Benefit: an emerging concept for assessing the efficacy of statin therapy in cardiovascular disease. *Crit Pathways Cardiol* 2005;4:43-5

¹ Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 29-38

¹ Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5

¹ Pearson JD. Endothelial cell function and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12:329-41

¹ Leeuwenberg JF, Smeets EF, Neefjes JJ, et al. E selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology* 1992;77:543-9

¹ Ray KK, Morrow DA, Gibson CM, et al Predictors of the rise in vWF after ST elevation myocardial infarction: implications for treatment strategies and clinical outcome: an ENTIRE-TIMI 23 substudy. *Eur Heart J* 2005;26:440-6

¹ 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

¹ Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y et al. Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increase vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:395-9

¹ Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1000-6

¹ Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103: 285-90