



## UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

### IMPACTO DEL USO DE ESTATINAS EN LA LESION CORONARIA DE PACIENTES CON DISLIPIDEMIA Y SINDROME CORONARIO AGUDO

POR EL DR. CARLOS ALBERTO MÉRIGO AZPIRI

TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**“CARDIOLOGIA”**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

**DR. TOBIAS ROTBERG JAGODE**

PROFESOR ADJUNTO:

**DR. VICTOR ANGEL JUAREZ**

ASESOR DE TESIS:

**DR. ERNESTO BAN HAYASHI**



MÉXICO D. F. AGOSTO, 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.**

---

**DR. TOBIAS ROTBERG JAGODE**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN CARDIOLOGIA

---

**DR. JOSE HALABE CHEREM**

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

**DR. VICTOR ANGEL JUAREZ**

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN CARDIOLOGIA

---

**DR. ERNESTO BAN HAYASHI**

ASESOR DE TESIS

**DEDICATORIA**

**A Gaby...**a mi compañera de esta larga aventura, siempre a mi lado apoyándome, impulsándome y corrigiéndome cuando ha sido necesario. Gracias por todo, eres mi vida entera y es por ti que he llegado hasta aquí. TE AMO.

**A Lucy y Javier...** Gracias a ustedes he aprendido a valorar las cosas buenas de la vida (mi familia), porque sin ustedes no sería el hombre que soy ahora y porque ustedes me enseñaron a luchar por lo que quiero. Son y serán siempre un modelo a seguir para mí. No saben lo afortunado que soy de ser su hijo. Los amo y gracias por todo.

**A mi Hermano (Javi)....** porque eres un ejemplo para mi, por tu apoyo incondicional y por estar siempre conmigo. Te quiero negro y gracias por tanto.

**A mis hermanos (Paolo y Luís Fernando) .....**Por ser parte importante de mi vida, los quiero.

**AGRADECIMIENTOS**

**A la Familia Patiño Cabello.....**Por todo su apoyo y cariño incondicional, gracias por permitirme ser parte de su vida. Las quiero mucho.

**A Rodrigo, Titos, Jorge, Omar, Mary, Pamela, Lalo...**Por su amistad y cariño incondicional y por estar ahí cuando los he necesitado.

**A mi familia (Mérigo y Azpiri)...**Gracias a todos por apoyarme y por influir en mi vida.

**Al Dr. Tobías Rotberg...**Por la confianza que tuvo en mí, por su ejemplo de dedicación y pasión por la Cardiología. Ha sido un privilegio ser su alumno.

**Al Dr. Víctor Ángel...**Por lo comentarios precisos para corregir el paso, por siempre buscar nuestra superación y que seamos buenos cardiólogos.

**Al Dr. Gustavo Sánchez...** Por la amistad y la confianza, los momentos divertidos y las enseñanzas sobre la vida.

**A los Dres. Luís Solana, Alejandro Zajarías, Efraín Waisser, Juan R. Fabregat, Santiago Nava y Juan Rivera....**Por obligarme a dar un extra, orientación y el apoyo, por que me llevo algo de cada uno para ser mejor cardiólogo.

**A Roció y Moisés....**Por que estos tres años serán siempre inolvidables, amigos y compañeros, gracias por que sin ustedes la residencia no hubiera sido igual.

**A Ángel, Héctor, Carlos, Víctor, Ervin...**Por los momentos difíciles, las risas, las entregas eternas, el desayunito, pero sobretodo por la amistad, gracias por las enseñanzas.

**A Pámela, Paco, Adriana Ron, Hector Lopez, Juliño, Marco Montes, Maria Elena, Ceci, Barbie etc...** Por que este tiempo ha sido divertido, a veces pesado y estresante pero siempre es mejor pasarlo con amigos. Gracias

**Al personal del Centro Cardiovascular, Hemodinamia, Laboratorio....**Por su apoyo y trabajo en la realización de este estudio, gracias.

## INDICE

1. Introducción.....	6
2. Marco teórico.....	7
2.1 Síndromes Coronarios Agudos.....	7
2.2 Fisiopatología de los Síndromes Coronarios Agudos.....	10
2.3 Factores de riesgo cardiovascular.....	12
2.3.1 Dislipidemias.....	13
2.3.2 Hipertensión arterial.....	13
2.3.3 Diabetes mellitus.....	14
2.3.4 Tabaquismo.....	15
2.4 Estatinas.....	16
3. Justificación.....	20
4. Objetivos.....	21
5. Metodología.....	21
6. Análisis estadístico.....	23
7. Análisis de resultados.....	23
8. Discusión.....	31
9. Conclusiones.....	35
10. Limitantes.....	35
11. Bibliografía.....	36

# **IMPACTO DEL USO DE ESTATINAS EN LA LESION CORONARIA EN PACIENTES CON DISLIPIDEMIA Y SINDROME CORONARIO AGUDO**

## **1. Introducción**

Los Síndromes Coronarios Agudos (SICA) continúan siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, la principal causa de estos es la ruptura de la placa vulnerable de ateroma. Existen varios factores que predisponen a la ruptura de estas placas (inflamación, disfunción endotelial, alteración de la función plaquetaria etc....), así como para la formación de estas.

Los factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo etc...) afectan de varias formas la función vascular coronaria y de estos la dislipidemia continua siendo considerada como la que promueve de manera más significativa la formación de placas de ateroma a nivel vascular. El tratamiento con estatinas ha demostrado un beneficio importante en la modificación de la función vascular así como de la disminución de la progresión de la placa de ateroma, por lo que se indica en todos los pacientes que tienen un SICA.

El efecto hipolipemiante de las estatinas ha demostrado disminuir la progresión de la placa de ateroma, de la misma forma las estatinas han evidenciado tener efecto a nivel endotelial, en la función plaquetaria y anti-inflamatorio que puede modificar la formación de estas placas y de esta forma alterar el tipo de lesión coronaria involucrada en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos.





## **2. Marco teórico**

### *2.1 Síndrome Coronario Agudo*

A nivel mundial los Síndromes Coronarios Agudos (SICA) continúan siendo una causa frecuente de mortalidad y morbilidad. El SICA es un término que incluye una constelación de síntomas clínicos secundarios a isquemia miocárdica aguda, el espectro clínico de estos abarca desde la isquemia silenciosa hasta el SICA con Elevación del Segmento ST (SICA CESST), en la parte media de este se encuentra el SICA Sin Elevación del Segmento ST (SICA SESST) con o sin necrosis del músculo cardíaco. Aunque en todos los grupos el evento inicial característico es la ruptura de una placa vulnerable con formación de trombo, existen diferencias en la evolución a corto y largo plazo <sup>2, 24, 25</sup>.

Datos epidemiológicos de nuestro país, establecen a la cardiopatía isquémica como la primera causa de muerte en mayores de 60 años y la segunda causa en la población general <sup>2</sup>. En los Estados Unidos aproximadamente 13 millones de individuos sufren de algún tipo de enfermedad coronaria, en un año se diagnostica un SICA CESST secundario a oclusión aguda de alguna arteria epicárdica en promedio entre 500,000 a 1 millón de pacientes <sup>4</sup>.

En la población mexicana la transición epidemiológica así como el aumento de la población gracias al control de las enfermedades transmisibles, promoción del control de la natalidad y al aumento de la población de edad avanzada ha permitido que exista un aumento importante en el grupo de población entre los 25 y los 55 años de edad, siendo este el grupo de edad con mas factores de riesgo para presentar un evento coronario. En nuestro país los síndromes coronarios agudos comprenden una de las primeras causas de muerte desde la década de los noventas, para el año 2001 los eventos coronarios representaron el 26.2% de las muertes de origen cardiovascular <sup>3</sup>.

La cardiopatía isquémica no es una enfermedad nueva, esta se ha descrito desde la antigüedad, pues se han encontrado lesiones ateromatosas en restos humanos de las civilizaciones Egiptia y China. El término como tal apareció por primera vez en la bibliografía médica hace aproximadamente un siglo cuando Osler publica las lecciones de Angina Pectoris <sup>3</sup>.

La coronariopatía aterosclerosa responsable de los Síndromes Coronarios Agudos es una enfermedad crónica que tiene periodos de estabilidad e inestabilidad durante los cuales se presenta reacción inflamatoria en la pared vascular, activación plaquetaria y alteración de la función vascular normal que puede ocasionar un infarto agudo al miocardio <sup>1,4</sup>.

El infarto al miocardio puede ser un evento menor de una enfermedad crónica, e inclusive pasar desapercibido, pero de igual forma puede ser un evento catastrófico que ocasiona un gran deterioro hemodinámico y muerte súbita <sup>1</sup>. El término infarto al miocardio se refiere a la muerte de miocitos cardíacos causados por isquemia, que es la resultante de una alteración en el aporte y demanda de perfusión miocárdica.

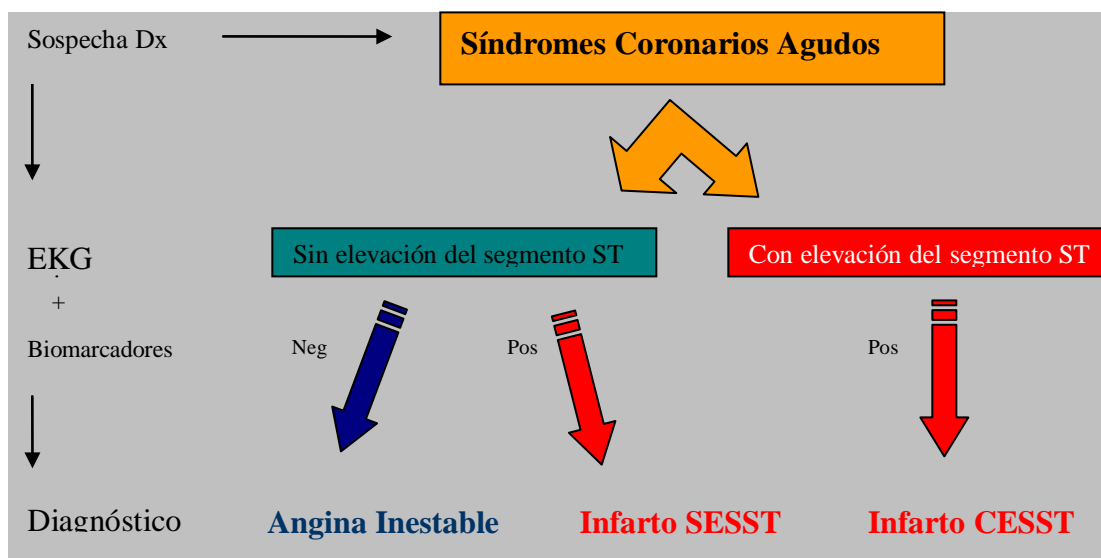


Figura 1. Síndrome Coronario Agudo. Espectro de presentaciones de los pacientes con SICA.

Los SICA incluyen a los pacientes con gran variedad de diagnósticos, entre ellos encontramos a la Angina Inestable, Infarto al miocardio sin elevación del ST (SESST) y el infarto al miocardio con elevación del ST (CESST) <sup>10</sup> figura 1.

La diferencia entre los posibles cuadros de presentación de los síndromes coronarios agudos depende del grado de afección a nivel coronario. Los síndromes coronarios agudos se dividen en 2 grupos los que presentan elevación del segmento ST y los no presentan elevación del segmento ST en el electrocardiograma, este ultimo grupo tiene dos posibles cuadros de presentación, la Angina Inestable o el infarto al miocardio sin elevación del segmento ST.

El infarto con elevación del segmento ST se define por la presencia de supradesnivel del segmento ST en dos derivaciones contiguas de más de 1 milímetro en el electrocardiograma de superficie, acompañado de elevación de marcadores cardiacos séricos como troponinas y creatinin-fosfoquinasa fracción MB (CK-MB) 2 desviaciones estándar por arriba de la media en el contexto de un paciente con cuadro clínico sugestivo de isquemia miocárdica. El infarto sin elevación del segmento ST se define por la presencia de infradesnivel del segmento ST de 0.5 milímetros o un electrocardiograma sin alteraciones pero con elevación de marcadores séricos cardiacos (troponina y CK-MB) 2 desviaciones estándar por arriba de la media en el contexto de un paciente con cuadro clínico sugestivo de isquemia miocárdica. La angina inestable se define como la presencia de dolor anginoso de reposo mayor a 20 minutos, de reciente inicio (menor 2 meses), de esfuerzo, angina acelerada o de patrón cambiante, angina variante y la angina post infarto, que se presente con infradesnivel del segmento ST de 0.5 milímetros en el electrocardiograma de superficie o sin alteraciones electrocardiográficas, pero sin elevación de marcadores séricos cardiacos <sup>1, 10,11</sup>.

Los pacientes con SICA CESST tienen una alta probabilidad de oclusión total de la arteria afectada con evidencia angiográfica de trombo en mas del 90% de estos pacientes, a diferencia de 1% de los pacientes con angina estable, 35% con angina inestable y 75% de los pacientes con SICA SESST <sup>10,27,28</sup>.

Hasta las guías de la AHA/ ACC / ESC para SICA CESST publicadas en el 2004, el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST era la única indicación de tratamiento de reperfusión temprano ya sea por angioplastia o trombolisis, a diferencia de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que tenían la recomendación de recibir tratamiento médico anti-isquémico y valorar la angioplastia en las siguientes 24 a 96 hrs. <sup>10</sup>.

La nueva definición de infarto publicada por la ESC/AHA/ACCF/WHF del 2007 en la que se determino que al detectar pacientes con cuadro clínico sugestivo de SICA, que presentan cambios en el segmento ST, onda T, presencia de onda Q patológica en el ECG, evidencia de pérdida de miocardio viable o alteración en la movilidad regional nueva, en presencia de elevación de marcadores cardiacos de preferencia troponina, tiene indicación de tratamiento de reperfusión temprana ya sea por angioplastia o trombolisis <sup>1</sup>.

En el 2007 se realizó el registro OPERA, *Observatoire sur la Prise en charge hospitaliere, l'Evolution a un an et les caRacteristiques de patients presentant un infArctus dy myocarde avec ou san sonde Q*, el cual tenia como objetivo primario describir el manejo hospitalario y resultados cardiovasculares a los pacientes ingresados en 1 año con Infarto Agudo al Miocardio utilizando la nueva definición. Los resultados de este estudio demostraron que no existen diferencias significativas en la mortalidad intrahospitalaria y a un año entre ambos grupos, también demostró después del análisis multivariado que uno de los factores independientes de peor pronostico y mayor mortalidad es la dislipidemia sin tratamiento, y se evidenció que el tratamiento con estatinas se asocia a menor mortalidad intrahospitalaria y a un año de seguimiento <sup>11</sup>. Con estos datos se demostró que la nueva definición de infarto, así como la indicación de tratamiento de reperfusión temprano para los pacientes con SICA SESST, es una modificación adecuada para el pronóstico de los pacientes.

## *2.2 Fisiopatología del Síndrome Coronario Agudo*

La disrupción de una placa vulnerable o de alto riesgo en la pared vascular, es el detonante del proceso trombótico responsable de la oclusión coronaria, la inflamación vascular contribuye a la desestabilización de la placa. Lo que aun no esta claro es el porque existen pacientes con enfermedad coronaria que sufren una disrupción de la placa de ateroma mientras que existe un gran número de pacientes con la enfermedad que nunca desarrollan un SICA. <sup>4</sup>

Hace unos años el tratamiento de la hipercolesterolemia y de la hipertensión arterial, suponía una disminución importante quizá hasta el punto de erradicar la enfermedad arterial coronaria. En los últimos años esto se ha demostrado como falso, ya que la enfermedad cardiovascular continuara siendo la principal causa de muerte a nivel mundial en los siguientes 15 años, esto por el aumento en la prevalencia e incidencia de obesidad y diabetes mellitus <sup>12</sup>.

Las lesiones ateroscleroticas son engrosamientos asimétricos focales en la intima de las arterias, consiste de células, elementos de tejido conectivo, lípidos y restos celulares. La placa de ateroma esta precedida por la acumulación de macrófagos oxidados con gran cantidad de lípidos por debajo del endotelio vascular. En el centro de la placa existen células espumosas y lípidos extracelulares para formar el centro lipídico, que esta rodeado por una capa de músculo liso y matriz extracelular rica en colágena. Esta placa de ateroma se infiltra y crece por la presencia de células T, macrófagos y mastocitos, que demuestran datos de actividad y producción de citocinas inflamatorias <sup>12</sup>.

El paradigma clásico para el desarrollo de Infarto es aquel en el que el depósito de placas ricas en lípidos con el paso del tiempo ocluye de manera gradual la luz del vaso limitando el flujo coronario hasta la oclusión completa. Sin Embargo este modelo se evidenció incorrecto cuando se demostró que la mayoría de los SICA CESST se desarrollan de manera súbita, teniendo como sustrato una placa que ocluye con menos de 50% de estenosis la luz del vaso <sup>20-21</sup>, ya que los pacientes con

IAM que tenían coronariografía previa, la arteria involucrada en el infarto subsecuente no estaba usualmente afectada de manera significativa, motivo por el que la teoría de la desestabilización de la placa es ahora la que prevalece <sup>4, 22</sup>.

La evolución natural de la placa de aterosclerosis, especialmente de aquellas con centro lipídico, pueden sufrir un cambio abrupto y catastrófico, caracterizado por disrupción y ruptura de la placa fibrosa o erosión de la superficie generando un Síndrome coronario agudo. Las placas más vulnerables o en alto riesgo de sufrir estos cambios son usualmente no obstructivas y caracterizadas por abundantes macrófagos y otras células inflamatorias que se localizan en las ramas o bifurcaciones del árbol arterial.

Después de la disrupción de la placa y la exposición de sustancias que promueven la activación, adhesión y agregación plaquetaria, se inician varias reacciones en cadena que avanzan desde la degeneración de fibrinógeno hasta la generación de trombina para la formación de un trombo que puede ocluir de manera completa la luz del vaso epicárdico <sup>1, 16, 17</sup>.

La ruptura de la placa depende de varios factores entre ellos el tamaño y la consistencia del centro de la placa de ateroma, el grosor y contenido de la capa fibrosa, actividad inflamatoria y degradación de la colágena y matriz extracelular mediada por macrófagos activados, células T y mastocitos que producen varios tipos de moléculas entre ellas citocinas inflamatorias, proteasas, factores de coagulación, radicales y moléculas vasoactivas que desestabilizan la placa, degradan la colágena de la capa fibrosa, y promueven la formación de trombo que eventualmente genera isquemia y un SICA <sup>12</sup>.

### *2.3 Factores de Riesgo Cardiovascular y Enfermedad Coronaria.*

La aterosclerosis es la enfermedad responsable por la mayoría de los casos de enfermedad arterial coronaria. Esta coronariopatía se puede ver modificada por varios factores, entre los más importantes la Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, tabaquismo, dislipidemia, edad, y género,

por lo que el establecimiento de metas para la detección y la modificación de estos factores de riesgo tiene un lugar importante en la patogenia y el manejo de la aterosclerosis<sup>37,38</sup>. La presencia de estos factores y su asociación con enfermedad arterial coronaria esta bien demostrada, existen mecanismos diferentes de afección a nivel vascular que promueve la progresión de la enfermedad con el consecuente aumento del riesgo de sufrir un SICA.

### 2.3.1 *Dislipidemias*

La evidencia de la importancia de los niveles séricos de colesterol como patógeno de enfermedad arterial coronaria es tomada de estudios en los que se ha demostrado que la disminución de los niveles totales de colesterol y de colesterol de baja densidad (LDL) disminuye la incidencia de eventos coronarios y la mortalidad<sup>69</sup>.

Existen varios tipos de anomalías de los lípidos que se asocian a riesgo coronario alto, entre estos destacan:

- Colesterol total y colesterol LDL elevado.
- Colesterol de alta densidad (HDL) bajo
- Relación colesterol total/ HDL elevada
- Hipertrigliceridemia
- Colesterol No-HDL elevado
- Elevación de apolipoproteína B (LDL) y disminución de apolipoproteína A-I (HDL)

Varios estudios epidemiológicos han demostrado consistentemente que los niveles de colesterol LDL se correlacionan con el riesgo de enfermedad cardiovascular. La disminución de los niveles de

LDL son el blanco principal del tratamiento para la prevención de enfermedad coronaria y aunque aún no se ha determinado el nivel de colesterol en el cual se deben de mantener para prevenir eventos coronarios, hasta el día de hoy las recomendaciones nos indican que el colesterol LDL idealmente debe de estar por debajo de 70 mg/dl en pacientes con cardiopatía isquémica<sup>69</sup>.

La prevalencia de las dislipidemias esta aumentada en los pacientes con coronariopatía y va desde 75 al 85%, comparado con controles de la misma edad que tienen una prevalencia de 40 a 48%<sup>39,40</sup>. En el estudio INTERHEART, en pacientes de 52 países, la dislipidemia definida como elevación del ratio de Apo B / Apo A-1, se atribuyó el 49% del riesgo de IAM de la población estudiada<sup>41</sup>.

### *2.3.2 Hipertensión arterial*

La Hipertensión arterial es un factor de riesgo bien establecido para eventos cardiovasculares, en los que se incluye a la cardiopatía isquémica y los eventos vasculares cerebrales, en el estudio INTERHEART se le atribuyo el 18% del riesgo de infarto agudo al miocardio (IAM)<sup>41,42</sup>.

La presión arterial sistólica es igual de importante que la presión arterial diastólica para riesgo coronario, de manera particular en pacientes de edad avanzada y la hipertensión sistólica aislada ya se considera un factor de riesgo coronario<sup>43</sup>.

El exceso de riesgo coronario asociado a la hipertensión arterial es evidente en subgrupos con otros factores de riesgo y en pacientes con datos de daño a órgano blanco. Un apartado diferente es la meta de nivel de presión arterial en los pacientes que tienen enfermedad arterial coronaria o riesgo alto de enfermedad cardiovascular. Los estudios epidemiológicos en la población general han demostrado que el riesgo cardiovascular aumenta de manera progresiva con cifras de presión arterial por arriba de 110/75 mmHg, y de igual manera en pacientes con enfermedad arterial coronaria<sup>44</sup>.



Así mismo los datos obtenidos de estudios como el HOPE, CAMELOT y EUROPA demuestran un beneficio por la disminución de la presión arterial y por el uso de inhibidores de ECA en pacientes de alto riesgo es que se recomienda que se mantengan con cifras de presión arterial por debajo de 130/80 mmHg <sup>45-47</sup>.

### 2.3.3 *Diabetes Mellitus*

La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y los niveles elevados de glucosa sérica, se asocian a aterosclerosis <sup>48,49</sup>. En el estudio Copenhagen Heart Study, el riesgo relativo de IAM o evento vascular cerebral (EVC) estaba aumentado 2 a 3 veces en los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 y el riesgo de muerte también estaba aumentado 2 veces en estos pacientes de manera independiente de otros factores de riesgo <sup>50</sup>.

Se ha documentado disfunción endotelial en los pacientes con DM, que tienen coronarias normales sin otros factores de riesgo, el grado de afección es dependiente del tiempo de evolución de la diabetes así como del control de los niveles de glucosa <sup>62-64</sup>.

La DM produce varios efectos a nivel plaquetario que condiciona trombosis coronaria, estos incluyen aumento de la agregación plaquetaria, aumento de la activación plaquetaria, y estos pueden estar afectados por niveles elevados de glucosa, en un estudio de 42 pacientes con enfermedad coronaria estable, la glucosa de ayuno elevada se considera un predictor independiente de trombosis dependiente de plaquetas y esta relación se mantiene a pesar de mantener niveles considerados normales de glucosa <sup>65</sup>.

La composición de la placa de ateroma es diferente en los pacientes con DM, ya que en un estudio de pacientes sometidos a aterectomía, los pacientes con DM contienen placas de ateroma con mayor cantidad de lípidos, así como mayor infiltración de macrófagos, lo que se asocia con mayor riesgo de ruptura así como de incidencia de trombosis <sup>66</sup>.

El control adecuado de los niveles de glucosa o de hemoglobina glucosilada ha demostrado disminuir el riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos y en no diabéticos, ya que el aumento de 1 % en los niveles de hemoglobina glucosilada se asocia con aumento del riesgo cardiovascular <sup>53</sup>.

Además de la importancia de la diabetes como factor de riesgo, los pacientes diabéticos tienen más factores de riesgo aterogénico que los no diabéticos ya que la mayoría tienen uno o más de otros factores de riesgo, en los que se incluye hipertensión, obesidad, aumento de la relación colesterol total / HDL e hipertrigliceridemia. Por esta razón es que se recomienda el tratamiento más agresivo de las dislipidemias así como de la presión arterial y niveles de glucosa para disminuir el riesgo cardiovascular en estos pacientes <sup>51,52</sup>.

#### *2.3.4 Tabaquismo*

Este es un factor de riesgo cardiovascular muy importante ya que la incidencia de IAM se aumenta hasta seis veces en mujeres y tres veces en hombres que fuman por lo menos 20 cigarrillos al día comparado con no fumadores <sup>54,55</sup>. En el estudio INTERHEART se adjudicó el 36% del riesgo de un primer evento de IAM <sup>41</sup>.

El efecto directo del tabaquismo en aterosclerosis se estudió en el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). Este estudio consistió en 10,914 pacientes en quienes se midió el grosor de la íntima con ultrasonido por un periodo de tres años y el tabaquismo se asoció a un incremento del 50% en la progresión de la aterosclerosis en comparación con los no fumadores y los expuestos a humo de tabaco con aumento de 20% <sup>56</sup>.

El tabaquismo activa el sistema nervioso simpático, produce un incremento en la frecuencia cardiaca y la presión arterial y posiblemente vasoconstricción coronaria, además promueve el estado protrombótico por inhibición del activador de plasminógeno por parte del endotelio, elevación de la concentración de fibrinógeno, aumento de la actividad plaquetaria y expresión del factor tisular por lo que el tabaquismo se asocia de manera importante con daño vascular, impidiendo la adecuada vasodilatación dependiente de endotelio y reduce la reserva coronaria, promueve la disfunción endotelial por hipercolesterolemia, aumento del estrés oxidativo y aumento de la oxidación de LDL <sup>57-61</sup>.

#### 2.4 Estatinas

Las estatinas son medicamentos que se aislaron a partir de un mohó, *Penicillium citrinium*. Son inhibidores competitivos de la de 3-Hidroxi-3-Metil-Glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), que bloquea la biosíntesis del colesterol al inhibir a la enzima que promueve la síntesis de ácido mevalónico, precursor metabólico del colesterol <sup>5</sup>. Figura 2.

Las estatinas reducen los niveles plasmáticos de colesterol total (60-65%) y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (25-40%), así como disminución de triglicéridos y elevación de 5-20% los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL)<sup>5</sup>. En la actualidad han revolucionado el tratamiento de las dislipidemias, están indicadas en pacientes con hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, para retardar la progresión de la aterosclerosis coronaria y en la prevención secundaria de eventos adversos cardiacos mayores <sup>23</sup>.

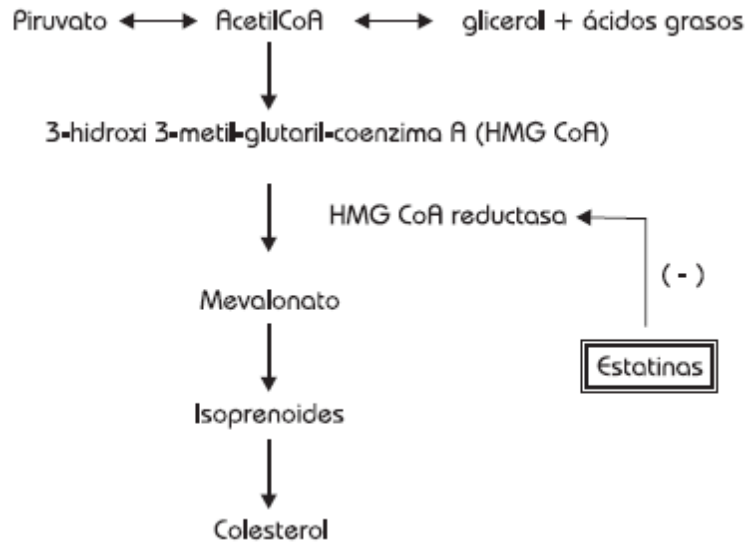


Figura 2. Inhibición de las estatinas de la enzima HMG-CoA reductasa, implicada en la síntesis de ácido mevalónico, precursora del metabolismo del colesterol.

Estos medicamentos se han convertido en el tratamiento hipolipemiante más recetado en pacientes con niveles de colesterol elevado. A la fecha existen varios estudios que han demostrado no solo que son bien tolerados, sino que además son seguros y que disminuyen de manera significativa la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia. Sin embargo, el beneficio obtenido con el tratamiento con estatinas en pacientes con niveles variables de colesterol, no puede ser atribuido a su efecto hipolipemiante, sino que surgió el cuestionamiento acerca de la posible presencia de efectos adicionales además de la disminución del colesterol<sup>6</sup>.

Muchos de estos efectos llamados pleiotrópicos de las estatinas, han demostrado ser secundarios a la inhibición de la síntesis de intermediarios en la vía del ácido mevalónico. Entre estos se ha observado que pueden tener un efecto anti-inflamatorio al unirse a un sitio específico en los leucocitos, aumentar la actividad vasodilatadora y atenuación de la actividad vasoconstrictora endotelial y aumento de la producción de óxido nítrico (ON) por las células endoteliales<sup>5,6</sup>. Estos efectos pueden verse simplificados, ya que las estatinas han demostrado tener diferentes efectos en cada uno de los componentes de la tríada vascular en aterotrombosis. Figura 3.

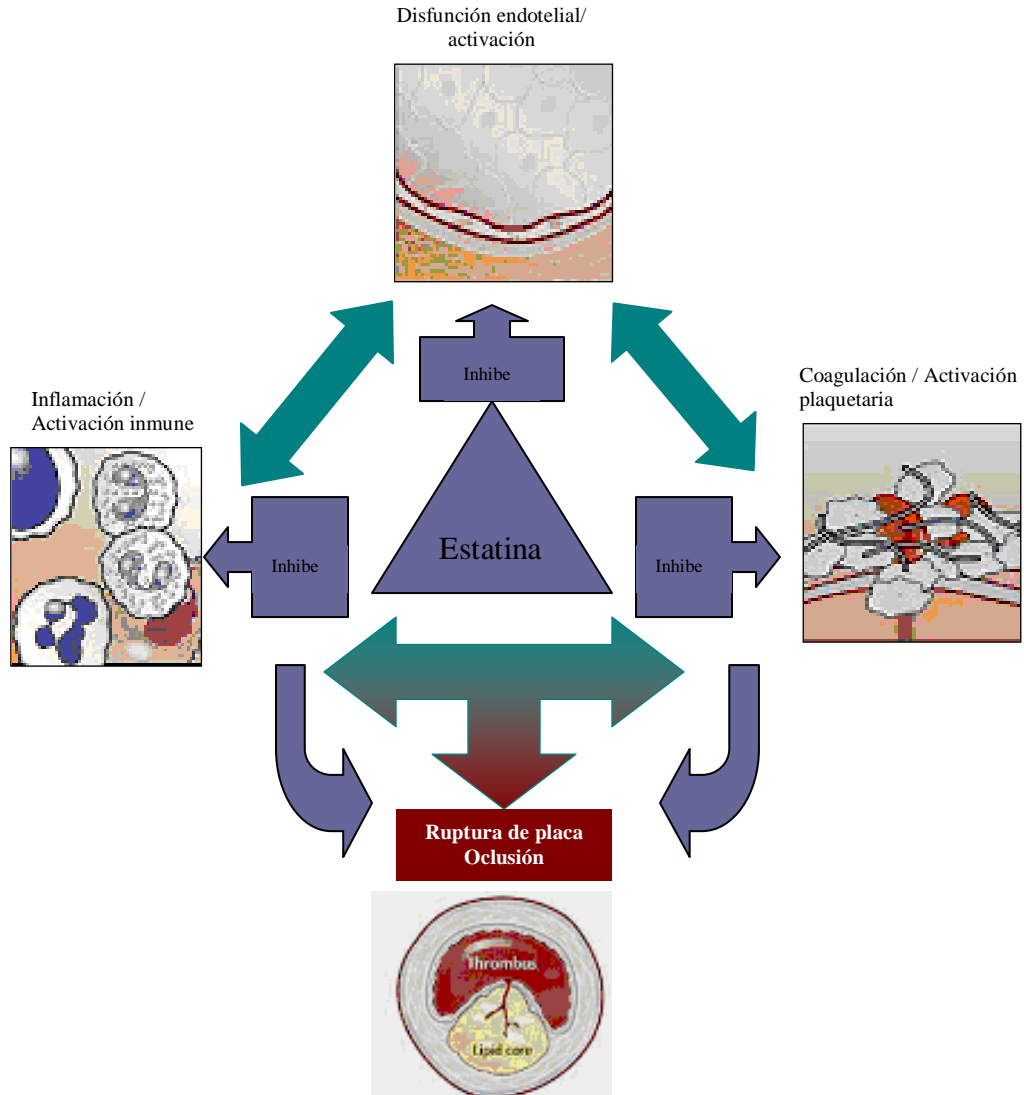


Figura 3. "Triada patológica vascular" implicada en los SICA y los efectos de las estatinas en la modificación de la Progresión de la patología vascular.

En la actualidad existen varios estudios que han demostrado el beneficio de estos efectos pleitrópicos en los pacientes con SICA, ya que en pacientes tomando estatinas por lo menos tres días previos a la realización de una coronariografía y angioplastía por SICA SESST, se observó que el uso de estatinas disminuye la incidencia de infarto peri-procedimiento posterior a la angioplastía <sup>7</sup>. De la misma forma otros estudios han evidenciado el beneficio del uso de las estatinas, ya que la administración de estos medicamentos en las primeras 24 hrs. de un SICA

CESST, redujo de manera importante la mortalidad a 7 los días post-Infarto <sup>8</sup>. De igual manera el uso de simvastatina por 4 semanas en pacientes con enfermedad arterial coronaria, mejora la función endotelial independientemente de la disminución de los niveles de colesterol <sup>19</sup> y a largo plazo el uso de estatinas a dosis elevadas en el contexto de un SICA, ha demostrado reducción del 25% de la mortalidad cardiovascular <sup>17</sup>.

Otros estudios han confirmado que el tratamiento con estatinas por lo menos por un año, reduce el tamaño de la placa de aterosclerosis a nivel carotídeo y aórtico a un seguimiento a 2 años y un estudio con simvastatina demostró falta de progresión de la lesiones coronarias estenóticas a 10 años de tratamiento <sup>13,26</sup>. Así mismo se demostró que el uso de estatinas en pacientes sometidos a coronariografía y termografía en el contexto de un SICA, el grupo de pacientes en tratamiento con estatina la lesión culpable del evento coronario produce menos calor o temperatura en comparación a los no tratados con estatinas, lo que sugiere menor actividad inflamatoria en estas lesiones <sup>18</sup>.

Estudios recientes han sugerido que las estatinas reducen la recurrencia de eventos coronarios en pacientes con hipercolesterolemia y con niveles de colesterol normal, así como estudios angiográficos han demostrado que el tratamiento intenso con estatinas retrasa la progresión de la aterosclerosis coronaria <sup>30-33</sup>. El estudio ESTABLISH evidenció que los pacientes con SICA aleatorizados para el tratamiento con atorvastatina presentaron reducción del volumen de la placa en las lesiones no culpables del SICA a 6 meses de tratamiento valorado por ultrasonido intracoronario y que además el grado de disminución correlaciona con una disminución significativa de los niveles de LDL, de manera independiente del nivel basal de este antes del evento coronario <sup>34</sup>.

Se ha propuesto que la recurrencia de los SICA se debe a la presencia de otras lesiones vulnerables y su relación con inestabilidad coronaria global, por lo que el tratamiento con estatinas es efectivo para prevenir la recurrencia de estos eventos <sup>35</sup>, como se demostró en el estudio

MIRACL, en el cual se observó una disminución del 16% de la recurrencia de síndrome coronario agudo en pacientes tratados con estatinas a las 16 semanas de manera independiente a los niveles de colesterol <sup>36</sup>, por lo que se supone que estos efectos benéficos observados en los pacientes tratados con estatinas son mediados por los efectos “pleiotrópicos” de estos medicamentos y que a pesar de la existencia de dos tipos de estatinas no hay evidencia contundente para demostrar que estos efectos sean relacionados a un solo tipo de estatina y no un efecto de clase.

### **3. Justificación**

El tratamiento de las dislipidemias, así como de la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica comprende el uso de estatinas, cuyo beneficio ha sido demostrado previamente.

No hay ningún estudio en el cual se describa el porcentaje de estenosis coronaria ni la longitud de las lesiones en los pacientes con SICA y si el tratamiento con estatinas modifica las lesiones culpables y en resto del árbol arterial.

Por lo que la presente investigación se pretende establecer si el uso de estatinas modifica la forma de presentación de los síndromes coronarios agudos y además se quiere observar y describir grado de estenosis y la longitud de las lesiones coronarias de la arteria culpable y del resto del árbol arterial en los pacientes con dislipidemia en tratamiento previo con estatinas en su primer evento de SICA y comparar estas lesiones con las que presentan los pacientes con dislipidemia sin tratamiento con estatinas en su primer evento de SICA.

### **4. Objetivos**

Establecer si el uso crónico de estatinas antes de presentar un SICA, tiene efecto en la presentación clínica de los síndromes coronarios agudos, en el número de lesiones, grado de estenosis y longitud de las lesiones coronarias en todo el árbol arterial.



## **5. METODOLOGIA**

### **Universo**

Pacientes adultos que ingresaron al CMABC campus observatorio con diagnóstico de síndrome coronario agudo de enero del 2007 a diciembre del 2008

### **Tipo de estudio**

- Observacional
- Descriptivo
- Retrospectivo
- Comparativo
- Longitudinal
- Cegado

### **Selección de Pacientes**

Se realizó la revisión de expedientes y se incluyeron pacientes en forma consecutiva siempre y cuando cumplieran con los criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión.**

Pacientes de cualquier género, mayores de 18 años, con diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo (infarto con elevación del segmento ST, infarto sin elevación del segmento ST o angina inestable) de acuerdo con los criterios diagnósticos establecidos por la AHA/ACC/ESC sometidos a coronariografía durante su internamiento, con antecedente de cualquier tipo de dislipidemia.

### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica.
- Pacientes con antecedente de Cirugía de Revascularización Coronaria y/o Angioplastia previa.
- Pacientes con IRCT en hemodiálisis.
- Pacientes con diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo sin dislipidemia diagnosticada.

La revisión del expediente fue realizada por el investigador utilizando el formato de expediente electrónico OnBase, obteniendo los siguientes datos de las notas de ingreso e historia clínica “Edad, Género, diagnóstico de ingreso, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, dislipidemia, tratamiento con estatinas y haber sido sometido a coronariografía”.

Las coronariografías y angioplastias revisadas fueron realizadas por diferentes cardiólogos hemodinamistas de acuerdo a la técnica estándar por vía de acceso femoral, se canularon de manera selectiva las arterias coronarias y se realizaron proyecciones a discreción del operador según las necesidades de cada caso. Los estudios se realizaron en un equipo General Electric Medical Systems modelo INNOVA 3100/3100 flat panel. La revisión de los estudios fue realizado en forma cegada por el tutor experto en el tema quien desconocía los antecedentes y el expediente del paciente, reportando longitud de lesión, grado de estenosis, diámetro de referencia y diámetro de lesión mediante un software dedicado para la detección automática de bordes para angiografía coronaria cuantitativa (QCA).

## **6. ANALISIS ESTADISTICO**

Los resultados se expresan para las variables paramétricas en promedios y modas. Las diferencias para las estadísticas se utilizaron t de student; para el análisis de la edad los grupos se distribuyeron en decenios y se analizaron como variables no paramétricas, expresando el resultado en promedios y la significancia estadística se analizó mediante la prueba de chi cuadrada. Se utilizó razón de momios para identificar la tendencia de lesiones y características de las lesiones en los diferentes grupos. El análisis se llevo acabo con ayuda del software SPSS versión 15.0.

## **7. Análisis de Resultados.**

Se revisaron 304 expedientes de pacientes hospitalizados en el Centro Médico ABC campus observatorio con diagnóstico de síndrome coronario, de los cuales se excluyeron 92 casos por no cumplir criterios diagnósticos de síndrome coronario agudo, 47 por tener antecedente de cardiopatía isquémica previa y 107 por no tener antecedente de dislipidemia.

De los 58 casos incluidos para el análisis epidemiológico, 15 no se evaluaron por grado de estenosis y longitud por no contar con el estudio de coronariografía. Se revisaron las coronariografías de los 43 pacientes y se compararon las lesiones observadas en el árbol arterial (culpable y lesiones en otros vasos) y se clasificaron con base en su longitud y grado de estenosis.

Se obtuvieron 2 grupos: el grupo con estatinas que las tomo (cualquiera de ellas) por lo menos 6 semanas previas a debutar con el SICA. El grupo sin estatinas o en tratamiento menor a 6 semanas o más de 6 meses de haberlo suspendido, previo a debutar con el SICA. Ambos grupos (como se mencionó en los criterios de inclusión) con antecedente de dislipidemia.

De los 58 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, las características demográficas de ambos grupos se muestran en la tabla 1, en la que no existe diferencia significativa entre ambos grupos y se observa de manera global predominio de pacientes de sexo masculino con una relación Hombre: Mujer (H:M) de 7:1, así como de pacientes en el grupo de edad de 56 a 65 años (31%), los factores de riesgo cardiovascular en la población del estudio con Hipertensión arterial sistémica (HAS) en el 56%, Diabetes mellitus (DM) 23%, Tabaquismo 50%, con Dislipidemia (DLP) en 100 % y con 2 o más factores de riesgo cardiovascular el 85%.

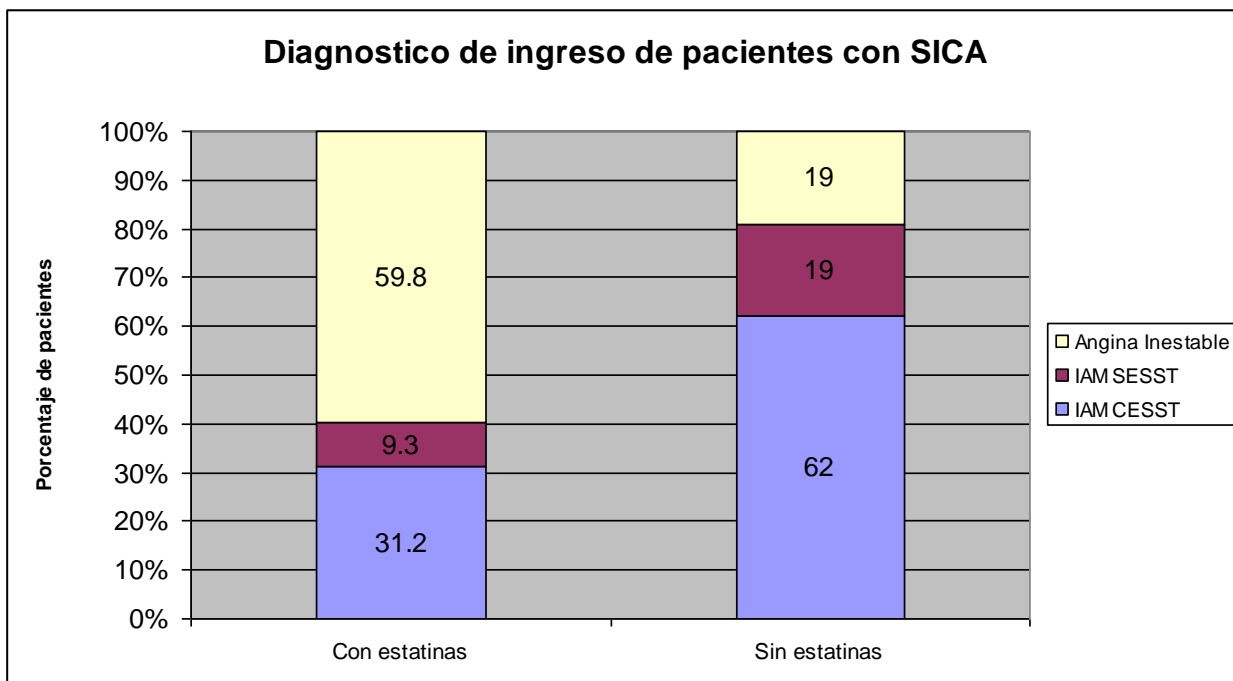
Datos demográficos y clínicos			
Variables	C/ Estatinas n= 32	S/ Estatinas n = 26	p
< 45 años	3 (8.8%)	1 (3.8%)	P= 0.40
46 a 55 años	5 (14.7%)	7 (30%)	P= 0.29
56 a 65 años	10 (31.2%)	8 (31%)	P= 0.96
66 a 75 años	10 (31.2%)	7 (30%)	P= 0.71
> 76 años	4 (12.5%)	3 (11.5%)	P= 0.91
Proporción H:M	3.5:1 25 (78.12%)	12:01 24 (92.3%)	P= 0.13
Tabaquismo	18 (52%)	12 (46%)	P= 0.44
HAS*	21 (65.6%)	12 ( 46%)	P= 0.13
DM**	8 (23.5%)	6 (23%)	P= 0.86
DLPa^	4 ( 14%)	5 ( 19%)	
Factores de riesgo 1 a 2	18 (56.25)	17 (68)	P= 0.47
3 o mas	14 (43.75)	9 (32)	P= 0.47
Defunciones	1 (2.9%)	1 (3.8%)	P= 0.88

Tabla 1.- Características demográficas de la población del estudio, dividida en grupo con tratamiento y sin tratamiento con estatinas.

HAS\* Hipertensión arterial sistémica, DM\*\* Diabetes mellitus, DLPa^ dislipidemia como único factor de riesgo.

De los pacientes tratados con estatina previo a presentar un SICA, se observa una tendencia marcada al uso de atorvastatina (Lipitor) en un 47%, seguido de rosuvastatina (Crestor) con un 26% y pravastatina con un 17%.

Como parte inicial del estudio se analizó el cuadro clínico y el diagnóstico de ingreso en donde se observa que en el grupo tratado con estatina previo al SICA el diagnóstico de ingreso más frecuente fue catalogado como angina inestable con predominio de 59.3%, seguido de IAM CESST con 31.2% e IAM SESST con 9.3%, a diferencia en el grupo sin tratamiento con estatinas en los que el diagnóstico de ingreso fue de IAM CESST en el 62%, seguido de angina inestable e IAM SESST con 19% respectivamente. Grafica 1.

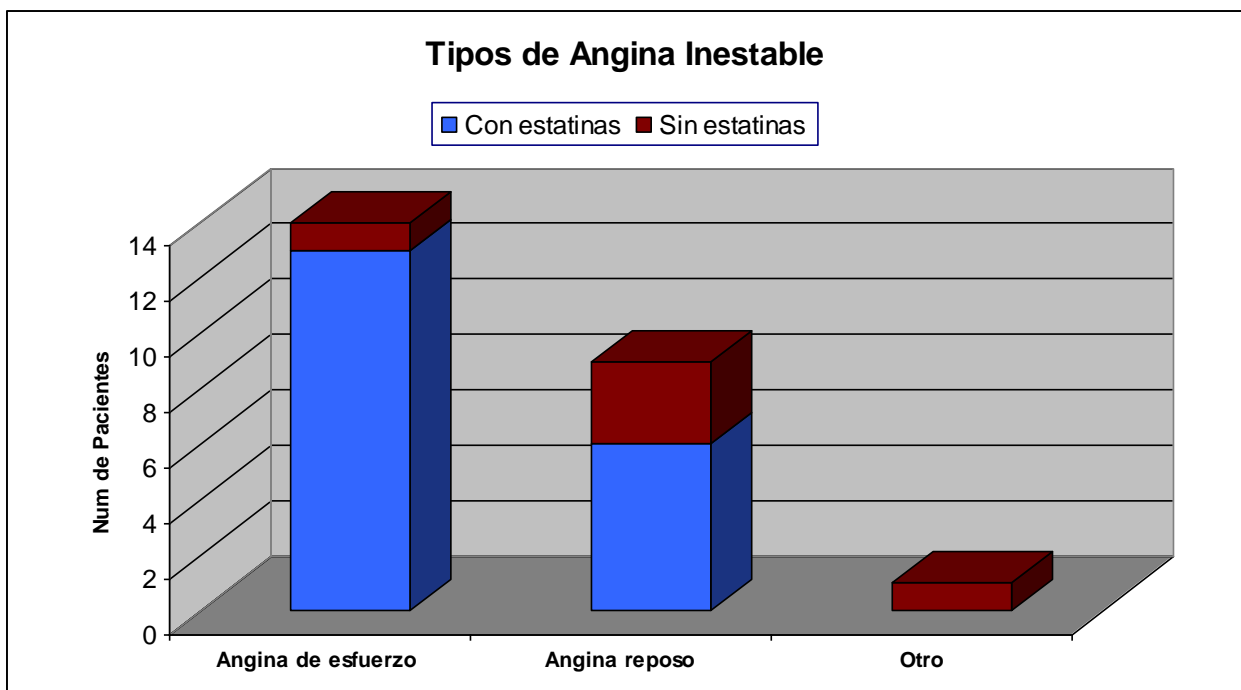


Grafica 1. Diagnostico de ingreso de los pacientes y su relación con el uso de estatinas.  
 IAM CESST; Infarto con elevación del segmento ST, IAM SESST; Infarto sin elevación del segmento ST, AI; Angina Inestable.

El cuadro clínico de los pacientes diagnosticados con angina inestable fue en el 68% del grupo tratado con estatinas correspondía con angina de esfuerzo, en 10% de estos el cuadro de angina que inicio 2 meses previo con angina de esfuerzo y que progreso hasta angina en reposo y 21% se presentaron con angina de reposo. En el grupo sin tratamiento con estatinas el 60% se presentaron con angina en reposo, 20% con cuadro de angina de esfuerzo y 20% con sintomatología gastrointestinal (grafica 2).

El análisis de riesgo de presentar uno de los tipos de síndrome coronario agudo en los pacientes con estatinas vs los que no están tratados con estatinas (tabla 2) se observa que los pacientes con estatinas tienen un RR de 0.28 con IC de 0.09 a 0.84 comparado con el grupo sin tratamiento con estatinas que tienen RR 3.5 con IC 1.18 a 10.4 con una  $p= 0.02$ , para presentar un SICA con elevación del segmento ST, en los pacientes que ingresaron con SICA sin elevación del segmento ST no existe diferencia significativa en ambos grupos ( $p=0.27$ ) y en los pacientes que ingresaron con diagnóstico de angina inestable se observa que el grupo de pacientes tratados con estatinas tienen un RR de 6.13 con IC de 1.84 a 20.45 vs los pacientes sin estatinas con RR 0.16 con IC de 0.04 a 0.54 con  $p= 0.002$ .

Grafica 2.



Grafica 2. Caracterización de tipos de angina inestable en pacientes con y sin estatinas.

Con respecto a el numero de Stents utilizados en estos pacientes se observa que en el grupo tratado con estatinas el promedio fue de 1.7 stents por paciente y en grupo sin estatinas el

promedio fue de 1.3 stents por paciente con  $p=0.21$ . Cabe mencionar de la misma forma en el grupo tratado con estatinas hay mas pacientes que se enviaron para cirugía de revascularización coronaria que el grupo no tratado con estatina (11.7% vs. 0%) respectivamente.

Tabla 2.

Diagnostico de Ingreso	Con estatinas n= 32	Sin estatinas N= 26	
	RR IC 95%	RR IC 95%	
IAM CESST	0.28 (0.09-0.84)	3.5 ( 1.18-10.4)	p= 0.02
IAM SESST	0.43 (0.09-2.02)	2.3 (0.49-10.7)	p= 0.27
AI	6.13 (1.84-20.45)	0.16 (0.04-0.54)	p= 0.002

*IAM CESST*; Infarto con elevación del segmento ST, *IAM SESST*; Infarto sin elevación del segmento ST, *AI*; Angina Inestable.

Los pacientes del grupo con estatinas presentaron cifras promedio de colesterol HDL de 41.48 mg/dl, LDL de 104.6 mg/dl y de colesterol total de 180 mg/dl, comparado con el grupo sin tratamiento con estatinas que presentaron valores de HDL 39.2 mg/dl, LDL 108.1 mg/dl y de colesterol total de 185 mg/dl.

De los 43 estudios angiográficos se observó que el número de lesiones observadas en ambos grupos es diferente con un promedio de lesiones por paciente de 1.85 (moda 1) en el grupo sin tratamiento con estatinas y de 2.2 (moda 2) en el grupo tratado con estatinas, con un numero de lesiones totales de 36 vs 52 respectivamente con una  $p=0.19$ . Así también se observo que el promedio de la longitud de las lesiones en general comparando ambos grupos que no existe diferencia ya que en el grupo tratado con estatinas la longitud promedio de la lesión fue de 12.49 mm vs 12.74 mm de los no tratados con estatinas. El análisis de el promedio del grado de estenosis de las lesiones observadas también revela que la diferencia no es significativa ya que en el grupo con estatinas el promedio fue 53.85% vs 53.94% respectivamente.



En el grupo tratado con estatinas la frecuencia de la longitud de las lesiones fue con predominio de lesiones menores a 10 mm con el 49%, seguido de las lesiones entre 10 a 20 mm con el 34% y las lesiones mayores a 20 mm con el 17%, de la misma forma el rango de estenosis que se presento con mayor frecuencia fue el rango de lesiones con estenosis entre 25-50% con el 34.60%, seguido por el rango de 50.1 a 75% con el 32.69%, el rango mayor a 75.1% con el 26.9% y el rango de lesiones menores a 25% con el 5.7%. (Tabla 3)

En el grupo sin tratamiento con estatinas la frecuencia de la longitud de las lesiones fue con predominio de lesiones menores a 10 mm con el 50%, seguido de lesiones entre 10-20 mm con el 32% y las lesiones mayores a 20 mm con el 15%. El grado de estenosis se observa con predominio de estenosis entre 25.1 a 50% con el 29.7%, seguido del grupo entre 50.1 a 75% con el 27%, el rango de estenosis mayores a 75.1% a 100% con el 35% y el rango menor a 25% de estenosis con el 8.1%

Longitud de la lesión	Con estatinas		Sin estatinas	
	num.	%	num.	%
Menor a 10 mm.	23	48.9	14	50
10 a 20 mm.	16	34.04	9	32.1
Mayor a 20 mm.	8	17.02	5	17.85
Porcentaje de estenosis	num.	%	num.	%
0 a 24.9 %	3	5.7	3	8.1
25 a 49.9 %	18	34.6	11	29.7
50 a 74.9%	17	32.6	10	27.02
75 a 100 %	14	26.9	13	35.1

Tabla 3. Número y porcentaje de lesiones por grado de estenosis y longitud en ambos grupos.

El análisis estadístico en el que se compararon estos rangos de estenosis y la longitud de las lesiones se expone en la tabla 4. Se analizó el RR de presentar lesiones de diferente longitud entre ambos grupos en donde se observa que el grupo tratado con estatinas con respecto a la longitud de las lesiones menores de 10 mm tiene un RR de 0.95 (IC de 0.37 a 2.44) vs RR de 1.04 (IC 0.40 a 2.66)  $p=0.92$  del grupo no tratado con estatinas, las lesiones con longitud de 10 a 20 mm en el grupo tratado con estenosis el RR es de 1.09 (IC de 0.40 a 2.95) vs 0.92 (IC de 0.33 a 2.48)  $p=0.86$  del grupo no tratado con estatinas, y en las lesiones mayores a 20 mm en los tratados con estatinas con RR de 0.94 (IC 0.27 a 3.22) vs RR de 1.05 (IC 0.30 a 3.62)  $p=0.92$  del grupo sin tratamiento con estatinas.

Longitud de la lesión	Con estatinas		Sin estatinas		
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	
Menor a 10 mm.	0.95	0.37 – 2.44	1.04	0.40 - 2.66	$p=0.92$
10 a 20 mm.	1.09	0.40 – 2.95	0.91	0.33 - 2.48	$p=0.86$
mayor a 20 mm.	0.94	0.27 – 3.22	1.05	0.30 - 3.62	$p=0.92$
Porcentaje de estenosis	RR	IC 95%	RR	IC 95%	
0 a 24.9 %	0.69	0.13 – 3.64	1.44	0.27 - 7.5	$p=0.66$
25 a 49.9 %	1.25	0.50 – 3.10	0.79	0.32 - 1.98	$p=0.62$
50 a 74.9%	1.31	0.51 – 3.31	0.76	0.30 - 1.92	$p=1.92$
75 a 100 %	0.68	0.27 – 1.69	1.47	0.59 - 3.65	$p=0.40$

Tabla 4. Análisis estadístico comparativo en ambos grupos tomando en cuenta la longitud de las lesiones y el grado de estenosis.

El análisis del porcentaje de estenosis revela que los pacientes tratados con estatinas tienen un RR de presentar lesión menor a 25% de 0.69 (IC 0.13 a 3.64) vs un RR de 1.44 (IC 0.27 a 7.5)  $p=0.66$  de los pacientes sin tratamiento con estatinas, las lesiones de 25 a 50% los pacientes con estatinas con RR de 1.25 (IC 0.50 a 3.10) vs RR de 0.79 (IC 0.38 a 1.98)  $p=0.62$  del grupo no

tratado, en lesiones de 50 a 75% el grupo con estatinas con RR de 1.31 (IC 0.51 a 3.31) vs RR de 0.76 (IC 0.30 a 1.92) y  $p=1.92$  del grupo no tratado con estatinas, en lesiones con estenosis mayores a 75% el grupo con estatinas con RR de 0.68 (IC 0.27 a 1.69) vs RR de 1.47 (IC 0.59 a 3.65)  $p=0.40$  del grupo no tratado con estatinas.

Tabla 5.

Localización de lesión	Con estatinas		Sin estatinas	
	Num.	%	Num.	%
Descendente anterior				
Proximal	7	13.46	6	16.2
Medio	11	21.15	8	21.6
Distal	0		0	
1 Diagonal	3	5.7	1	2.7
Circunfleja				
Proximal	4	7.69	3	8.1
Medio	4	7.69	7	18.91
Distal	0		2	5.4
OM	5	9.6	0	
Coronaria Derecha				
Proximal	6	11.5	4	10.8
Medio	6	11.5	3	8.1
Distal	4	7.69	2	5.4
DP	2	3.84	0	
PL	0		1	2.7

Tabla 5. Número y porcentaje de lesiones en ambos grupo por segmento afectado.  
1 diagonal: Primera diagonal, OM: Obtusa marginal, DP: Descendente posterior, PL: Postero lateral

Con el fin de comparar si existe alguna relación entre el uso de estatinas y el número de lesiones por segmento afectado (tabla 5), así como si el uso de estatinas se relaciona con los segmentos afectados, se realizó el análisis del riesgo de presentar una lesión en dicho segmento con estatinas y sin estatinas (Tabla 6) en el que se observó que para la Descendente Anterior (DA) el uso de estatinas tiene un RR de 0.75 (IC 0.18-2.9) vs 1.3 (IC 0.33 a 5.2)  $p= 0.68$ , la DA en su tercio medio con RR de 0.96 (IC 0.25 a 3.6) vs RR de 1.03 (IC 0.27 a 3.9)  $p= 0.73$ , la primera diagonal con RR de 2.5 (IC 0.24 a 26) vs RR de 0.4 (0.03 a 4.25)  $p=0.43$ , la Circunfleja (Cx)

proximal con RR de 1.33 (IC 0.22 a 7.7) vs RR de 0.75 (IC 0.12 a 4.35) p= 0.74, Cx en su tercio medio RR de 0.31 (IC 0.06 a 1.6) vs RR de 3.15 (IC 0.60 a 16.3) p=0.165, la Coronaria Derecha (CD) proximal con RR de 1.3 (IC 0.26 a 6.6) vs RR de 0.75 (IC 0.15 a 3.7) con p=0.72, la CD tercio medio con un RR de 1.16 (IC 0.21 a 6.19) vs RR de 0.85 (IC 0.16 a 4.55) con p=0.85 y la CD distal con RR de 1.14 (IC 0.16 a 7.6) vs RR de 0.87 (IC 0.13 a 5.88) p=0.89 del grupo no tratado con estatinas.

## 8. Discusión

La aterosclerosis es una enfermedad progresiva que tiene muchos factores que predisponen su aparición. En la actualidad continúa siendo la principal causa de enfermedad cardiovascular coronaria a nivel mundial. Varios estudios en los últimos años han demostrado el beneficio del tratamiento medico con estatinas para evitar la progresión de la enfermedad coronaria.

Localización de lesión	Con estatinas		Sin estatinas		
	RR	IC 95%	RR	IC95%	
Descendente anterior					
Proximal	0.75	0.18 – 2.9	1.3	0.33 – 5.2	p= 0.68
Medio	0.96	0.25 – 3.6	1.03	0.27 – 3.9	p= 0.73
Distal	0	0	0	0	
1 Diagonal	2.5	0.24 – 26	0.4	0.03 - 4.25	p= 0.43
Circunfleja					
Proximal	1.33	0.22 – 7.7	0.75	0.12 - 4.35	p= 0.74
Medio	0.31	0.06 – 1.6	3.15	0.60 - 16.3	p= 0.165
Distal	0	0	0	0	
OM	0	0	0	0	
Coronaria Derecha					
Proximal	1.3	0.26 – 6.6	0.75	0.15 – 3.7	p= 0.72
Medio	1.16	0.21 - 6.19	0.85	0.16 - 4.55	p= 0.85
Distal	1.14	0.16 – 7.6	0.87	0.13 - 5.88	p= 0.89
DP	0	0	0	0	
PL	0	0	0	0	

Tabla 6. Riesgo relativo de presentar lesión por segmentos en ambos grupos.

1 diagonal: Primera diagonal, OM: Obtusa marginal, DP: Descendente posterior, PL: Postero lateral

Con este estudio pretendemos evidenciar el efecto del tratamiento con estatinas en pacientes con dislipidemia en la enfermedad arterial coronaria analizado por angiografía coronaria en el contexto de un SICA.

Los resultados de nuestro estudio demuestran que el uso de estatinas hace diferencia significativa en la presentación de la enfermedad arterial coronaria, cerca del 60% de los pacientes en tratamiento con estatina se presentaron con un cuadro clínico compatible con angina inestable con diferencia significativa ( $p=0.02$ ), a diferencia de los pacientes sin estatinas que en su mayoría (62%) se presentaron con un infarto con elevación del segmento ST (ver tabla 2), el análisis de riesgo de estos grupos sugiere que el uso de estatinas es un factor protector para la presencia de Infarto con elevación del segmento ST en el contexto de un SICA en comparación con los pacientes sin estatinas que se considera de riesgo para desarrollo de un infarto con elevación del segmento ST.

En el grupo de pacientes tratados con estatinas, con diagnóstico de angina inestable en su mayoría se presentaron como angina de esfuerzo con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.05$ ) comparado al grupo no tratado con estatinas. Esta diferencia creemos se debe a que el grupo tratado con estatinas tiene lesiones con cierto grado de estenosis que al realizar actividades que aumentan la demanda de oxígeno a nivel miocárdico presentan angor, a diferencia en el grupo no tratado con estatinas que se presentaron con angina de reposo. Otros estudios han demostrado el efecto de las estatinas a nivel de la placa de ateroma. El uso de estatinas promueve el engrosamiento de la capa fibrosa de la placa en las lesiones coronarias, uno de los factores que determinan la vulnerabilidad de la placa de ateroma es el grosor de esta capa. El aumento de la misma confiere mayor estabilidad y menor vulnerabilidad para la ruptura y el desarrollo de un SICA<sup>70</sup>. En nuestro estudio encontramos que el uso de estatinas permite la disminución de la vulnerabilidad de la placa y que los pacientes presenten cuadros de angina de esfuerzo que se

asocian a estenosis alrededor del 70% de la luz y no cuadros de angina en reposo los cuales se relacionan con estenosis cercanas al 90% de la luz del vaso o infarto con elevación del ST (grafica 1).

En nuestro estudio el tratamiento con estatinas se relaciona con la presencia de mayor numero de placas en el árbol arterial y estas se consideraron significativas angiograficamente, tanto por el hecho de que el numero de lesiones por paciente fue mas alto (2.2 vs 1.8), el número de stents utilizados por paciente también fue mayor (1.7 vs 1.3) en el grupo tratado con estatinas que en el grupo sin tratamiento con estatinas y esto aunado a que el 11% de los pacientes tratados con estatinas fueron referidos para realización de cirugía de revascularización coronaria en comparación con el grupo sin estatinas que ningún paciente fue referido para tratamiento quirúrgico

A pesar de que se observo un mayor número de lesiones con predominio de estenosis entre 25 y 75%, mayor numero de stents y de lesiones por paciente en el grupo tratado con estatinas, en el análisis estadístico del grado de estenosis de las lesiones no existe diferencia significativa con el grupo sin tratamiento con estatinas. De igual forma el análisis estadístico de la longitud de las lesiones es muy similar en ambos grupos sin alcanzar diferencia significativa. El análisis de la localización de las lesiones no demostró que exista predominio de algún segmento que se vea afectado por el uso de estatinas siendo que no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos (tabla 5 y 7).

Estos resultados son controvertidos ya que en la literatura mundial reciente se publicaron los estudios ASTEROID y METEOR en los cuales se evidencio que el uso de estatinas a dosis altas ( pravastatina 40 mg, atorvastatina 80 mg y rosuvastatina 40 mg) por lo menos 24 meses disminuye la placa de ateroma a nivel coronario en correlación con disminución de los niveles de LDL, pero

solo en los grupos tratados con dosis altas de estatinas ( atorvastatina 80 mg y rosuvastatina 40 mg) y se estima que estos cambios en la placa de ateroma se observan a partir del décimo mes de tratamiento con estatinas<sup>69</sup>.

Otro estudio que analizo el cambio en los componentes de la placa de ateroma por ultrasonido intracoronario con tecnología de histología virtual ( IVUS- VH ) en el cual evidencian que el cambio en la conformación de la placa esta directamente relacionado con la elevación de los niveles de HDL y los cambios en la longitud de la placa esta relacionado con el llevar los niveles de LDL por debajo de 100 mg/dl<sup>68</sup>.

En los resultados de laboratorio de nuestros pacientes los niveles de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL son muy similares a pesar del tratamiento con estatinas, esto pudiera deberse a que se indica una dosis mas baja de la referida en estos estudios o a que el tiempo de uso de las estatinas no ha sido el suficiente para tener impacto en la regresión de la placa de ateroma.

Creemos que a pesar de la falta de cambio de los niveles de colesterol, las estatinas no evidenciaron efecto sobre la longitud y estenosis de la placa de ateroma por las imágenes en la angiografía, pero si tenían mayor estabilidad de la misma evidenciado por la menor tasa de presentación de infarto con elevación del segmento ST.

No existieron diferencias en las cifras de colesterol entre los grupos, lo que pudiera reflejar que el grupo bajo efecto de estatinas tiene una dislipidemia más importante que aquellos sin tratamiento farmacológico, no conocemos las cifras de colesterol previas al inicio de tratamiento farmacológico y esto pudiera constituir un sesgo en los resultados. Así mismo la distribución desigual de género entre los grupos debe influir en los resultados encontrados.

Es de suponer que el efecto del uso de las estatinas, sin importar cual de estas sea, tiene un factor protector y de prevención para la aparición de SICA CESST, a pesar de que en los casos en los que no se logre la meta de elevar el HDL y disminuir el LDL no se disminuya la progresión y se promueva la regresión de la placa, si se influya en la evolución de una enfermedad con una placa menos vulnerable y mas estable que permite que el paciente tenga un pronostico mejor al presentarse con cuadros de angina de esfuerzo y no con infartos con elevación del segmento ST.

Es difícil concluir que lo observado es consecuencia únicamente del efecto pleiotrópico de las estatinas, puesto que tenemos el efecto confusor del género, sin embargo, por lo demás los grupos tuvieron una distribución uniforme.



## 9. Conclusiones.

El uso de estatinas disminuye el riesgo de presentar un infarto con elevación del segmento ST, aun cuando no se logren las metas de disminución del colesterol total, LDL y aumento de HDL. El uso de estatinas se relaciona con el desarrollo de angina inestable con patrón clínico de angina de esfuerzo, mientras que los que no tomaban estatinas se relacionó con angina inestable en reposo.

Se requiere de la realización de estudios prospectivos para evaluar la asociación de las estatinas con los cuadros de angina inestable para determinar su efecto en la presentación y el tipo de angina que presentan, así como estudios en los que se conozca la dosis de estatina que consumen los pacientes para poder evaluar de manera real el efecto de las dosis altas de estatinas en las placas de ateroma cuando los pacientes presentan un SICA.

## 10. Limitantes

Una de las principales limitantes que encontramos en este estudio es que al ser realizado de manera retrospectiva, no se obtiene información completa con respecto a las dosis de estatinas que usaban los pacientes antes de presentar un evento coronario. Otra limitante es que no conocemos el tipo de dislipidemia y los valores de colesterol total, LDL y HDL con la que fueron diagnosticados los pacientes y por esta razón no podemos determinar si el uso de estatinas estaba siendo efectivo en el grupo tratado.

## 11. Bibliografía

1. Thygesen et al; *Universal Definition of Myocardial Infarction*; Circulation, 2007; 116:2634-2653.
2. A Garcia-Castillo y cols ; *RENASICA II*; Arch Cardiol Mex 2005; 75:S6-S19.
3. B. Huerta Robles; *Epidemiología de los Síndromes coronarios agudos (SICA)*; Arch Cardiol Mex 2007; 77:S4, 214-218.
4. Sorin J. Brenner; *Insights into the pathophysiology of ST-elevation myocardial infarction*; Am Heart J 2006; 151:S4-S10.
5. Fabiola Huacuja Álvarez y cols; *Efecto de las estatinas más allá del colesterol*; Revista de Endocrinología y Nutrición 2006; 14(2); 73-88.
6. P.O.Bonneti, L.O. Lerman, C. Napoli, A. Lerman; *Statin effects beyond lipid lowering-are they clinically relevant?*; European Heart Journal(2003)24,225-248.
7. Carlo Briguori, Antonio Colombo, et al; *Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact o periprocedural myocardial infarction*; European Heart Journal (2004) 25, 1822-1828.
8. T. Lenderink et al, *Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes*; European Heart Journal (2006), 27, 1799-1804.
9. Kausik K. Ray, Christopher P. Cannon; *The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent (Pleiotropic) Effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes*; J Am Coll Cardiol. 2005; 46; 1425-1433.
10. ACC/AHA; *Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction*; Circulation 2004; 110, 82-292.
11. Gilles Montalescot et al; *STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry)*; European Heart Journal (2007) 28, 1409-1417.
12. Göran K. Hansson; *Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease*; N Engl J Med 2005; 352:1685-95.
13. Roberto Corti, Valentin Fuster, et al; *Lipid Lowering by Simvastatin Induces Regression of Human Atherosclerotic Lesions: Two Years´ Follow-Up by High-Resolution Noninvasive Magnetic Resonance Imaging*; Circulation 2002; 106:2884-2887.
14. ACC/AHA *Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTCA Guidelines)-Executive Summary: A Report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) Endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions*; Circulation 2001;103;3019-3041.
15. ACC/AHA/SCAI 2005 *Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention)* J. Am. Coll. Cardiol., Jan 2006; 47: 216 - 235.

16. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee, Spencer B. King, III, Sidney C. Smith, Jr, John W. Hirshfeld, Jr, Alice K. Jacobs, Douglass A. Morrison, and David O. Williams  
*2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention*  
J. Am. Coll. Cardiol., January 15, 2008; 51: 172 - 209.
17. Tarat N. Patel, Medí H. Shishehbor, Deepak L. Bhatt, *A review of high-dose statin therapy: targeting cholesterol and inflammation in atherosclerosis*; European Heart Journal (2007) 28; 664-672.
18. C.Stefanidis et al; *Statin treatment is associated with reduced thermal heterogeneity in human atherosclerotic plaques*; European Heart Journal (2002) 23, 1664-1669.
19. Stephan Fichtlscherer, et al, *Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for "pleiotropic" functions of statin therapy*; European Heart Journal (2006) 27, 1182-1190.
20. Fuster, V. Moreno, PR, Fayad ZA, et al. *Atherothrombosis and high-risk plaque: part 1: evolving concepts*; J Am Coll Cardiol 2005; 46:937.
21. Ambrose, JA, Tannenbaum, MA, Alexopoulos, D, et al. *Angiographic progression of coronary artery disease in the development of myocardial infarction*; J Am Coll Cardiol 1988; 12:56.
22. Giroud, D, Li, JM, Urban, P, et al. *Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography*. J Am Coll Cardiol 1992; 69:729.
23. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT. *The evolving role of statins in the management of atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1-10.
24. Zaacks SM, Liebson PR, Calvin JE, Parrillo JE, Klein W; *Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: does the clinical diagnosis have therapeutic implications?*, J Am Coll Cardiol 1999; 33:107-108
25. Liebson PR, Klein LW: *The non-Q wave myocardial infarction revisited: 10 years later*. Prog Cardiovasc Dis 1997; 39: 399-444.
26. *Effect of simvastatin on coronary atheroma, The Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS)*. Lancet. 1994; 344:633-638.
27. Libby P. *Current concepts of the pathogenesis of acute coronary syndromes*. Circulation 2001; 104: 365-372.
28. Davies MJ. *The pathophysiology of acute coronary syndromes*. Heart 2000; 83:361-6.
29. Donald S. Baim; *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*. ; capitulo 11, capitulo 22.
30. *Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet. 1994; 344: 1383-1389

31. *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 Interventions with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 339:1349-1357.
32. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN, Deber LW, Mahrer PR, Masteller MJ, Vailas LI, Alaupovic P, Hirsch LJ, et al. *Coronary angiographic changes with lovastatin therapy.* The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). The MARS Research Group. *Ann Intern Med* 1993; 119:969-976.
33. Jukema JW, Bruscke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, Cansen H, Boema GJ, van Rappard FM, Lie KI, et al. *Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS).* *Circulation* 1995;91:2528-2540.
34. Shinya Okazaki, MD; Takayuki Yokohama, MD; Katsumi Miyauchi, MD; Kazunori Shimada, MD; Takeshi Murata, MD; Hitoshi Sato, MD; Hiroyuki Daida, MD. *Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome, Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study.* *Circulation* 2004;110;1061-1068.
35. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. *Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction.* *N Engl J Med.* 2000;343:915-922.
36. Von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, Baumgart D, Schmermund A, Erbel R. *Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (>=12 months) follow-up intravascular ultrasound.* *Circulation.* 2003; 108:2757-2762.
37. Posmas I. Paraskevas, Nikolaos Bessias, Theofanis T. Papas, Cristos D. Gemas, Vassilios Andrikopoulos and Dimitri P. Mikhailidis. *Do Different Vascular Risk Factors Affect All Arteries Equally?* *Angiology* 2008; 59; 397
38. Gulden tacoy, Akif Serhat balcioglu, Sinan Akinci, Güliz Erdem, Sinan Altan Kocaman, Timar Timurkaynak and Atiye Çengel. *Traditional Risk Factors Are Predictive on Segmental Localization of Coronary Artery Disease.* *Angiology* 2008;59;402.
39. Roncaglioni, MC, Santoro, L, D'Avanzo, B, et al. *Role of family history in patients with myocardial infarction: An Italian case-control study.* GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation* 1992; 85:2065.
40. Genest, JJ, Martin-Munley, SS, McNamara, JR, et al. *Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease.* *Circulation* 1992; 85:2025.
41. 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.
42. Lewington, S, Clarke, R, Qizilbash, N, et al. *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.* *Lancet* 2002; 360:1903.
43. Franklin, SS, Larson, MG, Khan, SA, et al. *Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging?: the Framingham Heart Study.* *Circulation* 2001; 103:1245.

44. Sipahi, I, Tuzcu, EM, Schoenhagen, P, et al. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:833.
45. Yusuf, S, Sleight, P, Pogue, J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145.
46. Fox, KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782.
47. 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.
48. Kannel, WB, McGee, DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation* 1979; 59:8.
49. Kannel, WB, McGee, DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2:120.
50. Norhammar, A, Tenerz, A, Nilsson, G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction, and no previous diagnosis of diabetes mellitus: A prospective study. *Lancet* 2002; 359:2140.
51. Miura, K, Daviglius, ML, Dyer, AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: The Chicago Heart Association detection project in industry. *Arch Intern Med* 2001; 161:1501.
52. 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). *Circulation* 2002; 106:3143.
53. Selvin, E, Marinopoulos, S, Berkenblit, G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421.
54. Njolstad, I, Arnesen, E, Lund-Larsen, PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996; 93:450.
55. Prescott, E, Hippe, M, Schnohr, P, et al. Smoking and the risk of myocardial infarction in women and men: Longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316:1043.
56. Howard, G, Wagenknecht, LE, Burke, GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279:119.
57. Newby, DE, Wright, RA, Labinjoh, C, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking. A mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99:1411.
58. Kannel, WB, D'Agostino, RB, Belanger, AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113:1006.
59. Fusegawa, Y, Goto, S, Handa, S, et al. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 1999; 93:271.
60. Nowak, J, Murray, JJ, Oates, JA, et al. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987; 76:6.
61. Barua, RS, Ambrose, JA, Eales-Reynold, LJ, et al. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001; 104:1905.
62. Eckel, RH, Wassef, M, Chait, A, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 2002; 105:e138.

63. Clarkson, P, Celermajer, DS, Donald, AE, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:573.
64. Makimattila, S, Virkamaki, A, Groop, PH, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996; 94:1276.
65. Shechter, M, Merz, CN, Paul-Labrador, MJ, Kaul, S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:300.
66. Moreno, PR, Murcia, AM, Palacios, IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102:2180.
67. Krone RJ, Shaw RE, Klein LW, Block PC, et al. Evaluation of the American College of Cardiology / American Heart Association and the Society for Coronary Angiography and Interventions lesion classification system in the current "stent era" of coronary interventions (from the ACC-National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2003; 92: 389-394
68. Myeong-Ki Hong, MD, Duk-Woo Park, MD, Cehol-Whan Lee, MD, et al; Effects of statin treatment on coronary plaques by volumetric virtual histology intravascular ultrasound analysis; *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;2:679-88
69. Jean Ferrieres; Effects on coronary atherosclerosis by targeting low-density lipoprotein cholesterol with statins; *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9 (2)
70. Shigeo Takarada, Toshio Imanishi, Takashi Kubo, Takashi Tanimoto, Hinori Kitabata, Nobuo Nakamura, Atsushi Tanaka, Masato Mizukoshi, Takashi Akasaka; Effect of statin therapy on coronary fibrous-cap thickness in patients with acute coronary syndrome; Assessment by optical coherence tomography study; *Atherosclerosis* 202 (2009) 491-497.