



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA**

**PAPEL DE LAS ESTATINAS EN EL SÍNDROME
CORONARIO AGUDO**

T E S I S
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
C A R D I O L O G Í A
P R E S E N T A
DR. RENE LUIS ALEJANDRO HURTADO CARVALLO

ASESOR: DR. JAVIER ANTEZANA CASTRO



México, D.F.

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: REYES LOIS ALVARADO

HERRERA CASULLO

FECHA: 22/01/04

FIRMA: 



Dr. Rubén Argüero Sánchez

Director

Hospital de Cardiología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Juan Carlos Necochea Alva

Jefe de la División de Educación e Investigación

Hospital de Cardiología

Centro Médico Nacional Siglo XXI



HOSP. DE CARDIOLOGÍA

C.M.N. SIGLO XXI

COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Dr. Rodolfo Castaño Guerra

Titular del curso Cardiología

Hospital de Cardiología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

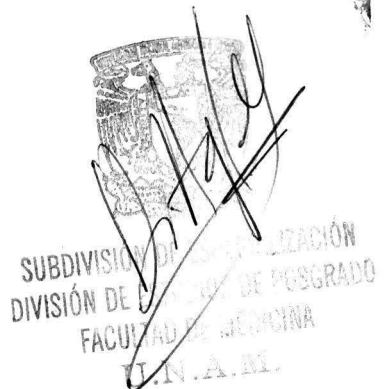
Dr. Javier Antezana Castro

Asesor

Médico adscrito de la unidad coronaria

Hospital de Cardiología

Centro Médico Nacional Siglo XXI



AGRADECIMIENTOS

Gratitud a mis padres, a mis hermanos, a mi esposa y a mis amigos, que con amor y amistad me ayudaron.

Al Hospital de Cardiología, con todo su personal y sus pacientes que han contribuido en mi formación y mi experiencia tanto académica como personal.

INDICE GENERAL

I. TITULO.....	3
II. AUTORES.....	4
III. SERVICIO.....	5
IV. ANTECEDENTES.....	6
V. JUSTIFICACIÓN.....	15
VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
VII. HIPÓTESIS.....	17
VIII. OBJETIVOS.....	18
IX. MATERIAL Y METODOS.....	19
X. CONSIDERACIONES ÉTICAS	24
XI. RECURSOS PARA EL ESTUDIO	25
XII. RESULTADOS.....	26
XIII. DISCUSIÓN.....	32
XIV. CONCLUSIONES	34
XV. BIBLIOGRAFÍA.....	35
XVI. ANEXOS.....	40

1. TITULO

PAPEL DE LAS ESTATINAS EN EL SÍNDROME
CORONARIO AGUDO, ESTUDIO PILOTO.

II. AUTORES

DR RENE LUIS ALEJANDRO HURTADO CARVALLO
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA.

DR. JAVIER ANTEZANA CASTRO
MEDICO ADSCRITO DE LA UNIDAD CORONARIA

DR ARMANDO MANSILLA OLIVARES
JEFE DE LA UNIDAD EN INVESTIGACIÓN EN CARDIOLOGÍA

III. SERVICIO

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CORONARIOS
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI.

IV. ANTECEDENTES

Uno de los objetivos fundamentales para el control de la cardiopatía isquémica radica en los diferentes tipos de estrategias encaminadas a combatir los factores de riesgo cardiovascular, así la prevención primaria estaría dirigida a evitar la aparición de enfermedad coronaria, mientras que la prevención secundaria trataría de reducir la frecuencia de acontecimientos recurrentes de cardiopatía isquémica, tras haber sufrido un accidente isquémico^{1,2} El riesgo cardiovascular establece la probabilidad de sufrir un episodio cardiovascular en un determinado periodo de tiempo, generalmente 5 a 10 años, como episodio cardiovascular se entiende la cardiopatía Isquémica, la enfermedad cerebro vascular o la arteriopatía periférica³ Este cálculo es interesante desde un punto de vista clínico, ya que permite valorar el riesgo cardiovascular de nuestros pacientes y, de una manera más eficiente, la introducción de un tratamiento en pacientes que aun no han padecido un acontecimiento cardiovascular. Cuando el paciente ya ha sufrido un episodio cardiovascular la indicación de tratamiento farmacológico en estos casos esta determinado por otro tipo de valoraciones, por ejemplo tratamiento hipolipemiente de acuerdo a la valoración de colesterol total y colesterol unido a lipoproteína de baja densidad, así, en las guías para el manejo de la angina inestable del colegio americano de cardiología se recomienda el manejo hipolipemiente con fármacos que inhiben la enzima HMG-CoA reductasa cuando las cifras de colesterol LDL > 130 mg/dl⁴.

A fines de la década de los setenta varios estudios epidemiológicos prospectivos evaluaron la importancia de la hipercolesterolemia como factor de riesgo MRFIT, PROCAM^{5,6} demostraron categóricamente que el nivel elevado de colesterol constituía un factor de riesgo de morbi-mortalidad de causa cardiovascular. Esta plenamente establecido que el tratamiento de la hipercolesterolemia disminuye la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por

todas las causas, tanto en pacientes isquémicos como en los que no lo son^{7,8} el tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas es eficaz para prevenir las enfermedades cardiovasculares, diversos estudios han demostrado que tratamientos con estatinas pueden prevenir la recurrencia de eventos coronarios a través de la reducción de los niveles elevados de colesterol, LIPID,4S,^{8,1,9} en el estudio WOSCOPS^{7,1} se determinó que el tratamiento con pravastatina 40 Mg por día resultó en un significativo descenso de infartos de miocardio no fatales y de muertes debido a enfermedad coronaria en adición estudios angiográficos han demostrado que esta terapia puede inducir la reducción de la progresión de la placa e inducen la regresión de la lesión coronaria, REGRESS,¹⁰ estos resultados y otros, L-CAD, ALLHAT-LLT,^{11,12} se pueden interpretar como coherentes con la recomendación de controlar las cifras de colesterol para prevenir la enfermedad cardiovascular, en el estudio CARE,¹³ se demostró que la reducción de colesterol LDL con pravastatina, reduce significativamente el número de eventos coronarios recidivantes sin embargo no se observó una reducción de los eventos coronarios entre los pacientes con concentraciones basales de colesterol LDL inferiores a 125 mg/dl esto podría indicar que una concentración de cLDL de 125 podría ser el límite inferior por debajo del cual no se incrementaría el beneficio de disminuir el colesterol, sin embargo debemos conocer que factores condicionan el efecto preventivo de las estatinas para poder utilizarlas en forma racional. En los pacientes isquémicos con una concentración de cLDL basal de 100-130 mg/dl, la decisión de iniciar tratamiento con estatinas debe tomarse desde un punto de vista individual, ya que el beneficio clínico en este grupo de pacientes no está claramente demostrado.

En conclusión, se puede extraer de los 5 grandes estudios publicados con estatinas, WOSCOPS, AFCAPS/texCAPS, CARE, LIPID, 4S,^{7,2,8,2,9,1,13,1,14} que el beneficio es muy superior en prevención secundaria comparado con el beneficio obtenido en prevención primaria, los pacientes con enfermedad coronaria y con niveles elevados de colesterol serán los que más

se beneficien del tratamiento con estatinas. Cuando un paciente es hospitalizado por un evento coronario agudo o para un procedimiento coronario se debe tomar un perfil de lipoproteínas a su ingreso o dentro las próximas 24 horas, cuando los niveles de colesterol LDL están entre 100 y 129 mg/dl, el juicio clínico será el que determine el manejo farmacológico¹⁵

El síndrome coronario agudo a menudo está asociado con la ruptura de una placa ateromatosa vulnerable, formación de un trombo coronario y abrupta limitación del flujo coronario, la estabilización de la placa vulnerable representa un concepto terapéutico que tiene la capacidad de prevenir o limitar la aparición de una nueva ruptura para reducir la recurrencia o severidad de eventos coronarios¹⁶. La aterosclerosis se caracteriza por acumulación de lípidos, células, componentes fibrosos y calcio en las arterias^{16.1} este proceso comienza en etapas tempranas de la vida y es exacerbado por diabetes, hiperlipidemia, tabaquismo y obesidad^{16.2} el daño vascular, reclutamiento de monocitos, mononucleares e infiltración de células espumosas en combinación con linfocitos T forman la estria grasa^{16.3} el depósito de lípidos es acompañado por migración de células musculares lisas. La ruptura de la placa lleva a la exposición del sub-endotelio, activación plaquetaria, agregación y formación de trombo mural, las citosinas producidas por macrófagos y células espumosas contribuyen al reclutamiento de monocitos y mononucleares^{16.4} en estados avanzados enzimas pro-oxidantes incrementan el stress oxidativo, la matriz arterial puede ser alterada por proteinasas y catepsinas, facilitando la migración celular y contribuyendo al crecimiento de la placa^{16.5} la elevación de los niveles séricos de proteína C reactiva en asociación con adelgazamiento de la placa, apoya el concepto que la inflamación es un importante componente de la inestabilidad de la placa¹⁷. La estabilización de la placa puede ser definida como el proceso a través del cual aparecen cambios en el contenido y estructura de la placa para lograr una reducción en el riesgo de ruptura y trombosis^{16.6} dentro de los factores que incrementan su vulnerabilidad incluyen infiltración de macrófagos, acumulación de células

inflamatorias, degradación enzimática de la capa fibrosa, cambios hemodinámicos, cambios en el ciclo circadiano neuro-humoral e incluso algunos agentes infecciosos han sido asociados a la ruptura de la placa ^{16,7} Estabilizar la placa representa una estrategia terapéutica que potencialmente puede prevenir o reducir la severidad de nuevas rupturas.^{16,8} La ruptura, fisura o erosión de la placa de ateroma arterial son los precipitantes de la trombosis que ocasiona las complicaciones agudas en este caso coronarias ^{18,19} por otro lado es bien conocido que la mortalidad y los eventos de isquemia recurrente son frecuentes en forma temprana después de un síndrome coronario agudo^{20,21,22} el riesgo de muerte infarto del miocardio es de aproximadamente 10% a los 6 meses y casi una cuarta parte de los pacientes presentan esos eventos o angina refractaria dentro de los 6 meses de su presentación inicial y la mitad de esos eventos ocurren dentro de los 7 días de su presentación, OASIS Registry, ²³ hay razones teóricas y clínicas para creer que una terapia temprana con estatinas podría ser beneficiosa.

Es plausible pensar por lo tanto, que fármacos capaces de disminuir la precipitación de un fenómeno trombótico, podrían disminuir la frecuencia de isquemia recurrente, infarto agudo del miocardio, y mortalidad después de un síndrome coronario agudo, en consecuencia la estabilización de la placa tiene relevancia en el contexto de un síndrome coronario agudo.

Todas la estatinas inhiben la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa bloqueando la síntesis del colesterol en el escalón del mevalonato de forma reversible ²⁴ actúan sobre todo en el hígado reduciendo la síntesis de lipoproteínas y aumentando la expresión de los receptores de LDL ²⁵ la reducción de colesterol intra-hepático estimula la síntesis de los receptores de las apoproteínas B Y E, y así aumentan la eliminación de las partículas sobrantes de LDL y de lipoproteínas de muy baja densidad. Aumentando de forma modesta la lipoproteínas de elevada densidad^{24,1} con la inhibición de la HMG CoA reductasa la estatinas bloquean tanto la síntesis de colesterol como la de otros metabolitos de la vía del mevalonato,

incluyendo compuestos necesarios para el crecimiento y la viabilidad celular, la fosforilación del mevalonato produce isoprenoides que se asocian covalentemente con proteínas intracelulares modificando sus funciones²⁶.

Se han atribuido a las estatinas funciones mas allá de la actividad hipolipemiente, llamadas funciones Pleiotrópicas entre las que encontramos las siguientes^{27,28,29,30} mejoran la disfunción endotelial mediada por oxido nítrico y por modificación de la expresión de la endotelina, tienen efectos antioxidantes, inhiben la síntesis de colesterol en los macrófagos, aumentando la degradación y reduciendo la susceptibilidad de las LDL a la oxidación, frenan la formación de células espumosas, inhibe la proliferación de células musculares lisas, y previenen el engrosamiento de la intima arterial algunas estatinas reducen los valores de fibrinogeno y la viscosidad, inhiben la agregabilidad plaquetaria, disminuyen la producción de fibrinogeno y de trombos, normaliza la fibrinólisis, se ha sugerido que las estatinas podrían interferir en la actividad y síntesis de mediadores de la inflamación, se ha demostrado que las estatinas disminuyen la expresión de moléculas de adhesión, esto seria un primer paso en la limitación de la respuesta inflamatoria vascular. Las estatinas administradas en la fase aguda de los episodios coronarios, podría estabilizar la placa de ateroma y mejorar los síntomas e incluso, reducir el riesgo de trombosis en caso de rotura de la placa.

Recientes evidencias han mostrado que las estatinas median estas acciones biológicas llamadas acciones pleiotrópicas^{31,32} estas acciones, como se menciona, incluyen disminución en la viscosidad del plasma, alteran la agregación plaquetaria y suprimen la generación de trombina, terapia con estatinas también suprime la inflamación e inhibe la producción de matriz metaloproteinasas^{33,34,35,36,37,38} mediadores que directamente pueden contribuir a la desestabilización de la placa en un síndrome coronario agudo, los mecanismos por los cuales las estatinas modulan el proceso inflamatorio pueden estar relacionados posiblemente a que estos

fármacos inhiben directamente integrinas $\alpha 1, \beta 2$,^{34,1,39} se ha postulado también que las estatinas pueden revertir la disfunción endotelial en directa relación con la disminución de los lípidos y una regulación positiva de las sustancias vasodilatadoras⁴⁰

Es cierto que las estatinas son eficaces en reducir las concentraciones de colesterol y es posible que se beneficie algún paciente en términos de morbimortalidad pero a costa de tratar muchos pacientes, el número necesario de pacientes a tratar durante 5 años para evitar un caso de enfermedad coronaria fue de 42, aun más los pacientes que se benefician de este tratamiento tendría que tener cifras de colesterol por encima de 252 mg/dl.⁴¹ La pravastatina es altamente eficaz para reducir el colesterol pero de poco beneficio en términos poblacionales.

Si la terapia con estatinas modula directamente o indirectamente, los procesos fisiopatológicos involucrados en el síndrome coronario agudo, la evidencia clínica podría mostrar beneficios de la indicación temprana de estos fármacos. Las estatinas administradas en la fase aguda de los episodios coronarios, podría estabilizar la placa de ateroma y mejorar los síntomas, e incluso reducir el riesgo de trombosis en caso de rotura de la placa^{25,1}

La indicación indiscriminada de estatinas después de un síndrome coronario agudo, sin lugar a dudas debe ser una indicación precisa, Las estatinas no son fármacos inocuos, todos los inhibidores de la HMG-CoA presentan una curva de dosis respuesta en meseta, por lo que se comprueba que las reducciones por miligramo de dosis ocurren con dosis bajas, grandes aumentos de dosis proporcionan pequeños incrementos de eficacia, aumentado las reacciones adversas^{42,43} se ha establecido en algunos estudios que las estatinas y los fibratos causan cáncer en roedores, la extrapolación de estos resultados a seres humanos requiere de estudios clínicos a largo plazo y una vigilancia cuidadosa para determinar si estos fármacos causan cáncer en seres humanos⁴⁴, diversos estudios indican que las estatinas podrían provocar ocasionalmente efectos

deletéreos en el sistema nervioso periférico, la polineuropatía idiopática tiene 26 veces mayor probabilidad de suceder en personas que toman estatinas por mas de dos años.⁴⁵

Sin embargo los datos de estudios observacionales sostienen la hipótesis que una indicación temprana de estatinas esta asociada con reducción en los índices de mortalidad y reinfarto o isquemia recurrente ^{46,47,48,49} estos datos de hecho pueden reflejar los efectos o las acciones pleiotropicas de las estatinas. Parece probado que existe un efecto beneficioso sobre la función endotelial de algunas estatinas, aunque no se conoce si este efecto esta relacionado directamente con el descenso de LDL, ni tampoco cual es el intervalo de tiempo que el fármaco necesita para lograr este efecto, a pesar que podría ser corto ya que la estabilización o la desestabilización de la placa es un fenómeno dinámico agudo. Si esto fuera así, el beneficio en el síndrome coronario agudo al mejorar la función endotelial seria trascendente. aun quedan preguntas por responder y no hay suficiente evidencia que apoye la indicación precoz de estatinas después de un síndrome coronario agudo, aun no se responde en forma convincente si es menor la mortalidad, el reinfarto o la isquemia recurrente en pacientes con un síndrome coronario agudo que inician tratamiento precoz con estatinas, las estatinas han demostrado su eficacia en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular pero no se recomienda el comienzo de tratamiento antes del alta hospitalaria, los resultados de un manejo agresivo con estatinas puede variar según los niveles de colesterol⁵⁰ la aparición de resultados contradictorios en relación al manejo temprano con estatinas después de un síndrome coronario agudo ⁵¹ y los conflictos de interés en los estudios observacionales ha puesto de manifiesto el desconocimiento sobre el papel de las estatinas en el manejo temprano del síndrome coronario agudo y sus complicaciones agudas mortalidad, reinfarto o isquemia recurrente. Los resultados del estudio LIPID en sentido estricto, solamente pueden ser aplicables para enfermedad coronaria estable, ya que los pacientes fueron reclutados al menos tres meses después de su ultimo episodio

coronario, tanto el estudio LIPID, como el 4S, y CARE no incluyen a pacientes con angina o IAM en los últimos tres meses por lo que no aclaran el efecto de las estatinas en el síndrome coronario agudo por este motivo el efecto de las pravastatina en la fase aguda de la enfermedad es una incertidumbre. Se ha postulado que la pravastatina puede mejorar la función endotelial, los resultados del estudio RECIFE^{40,1} así lo sugieren, de hecho mejorar la función endotelial es un mecanismo a través del cual se puede estabilizar la placa y por tanto reduce el infarto miocárdico así como también muertes coronarias^{16,9}. La prescripción temprana de estatinas podría potencialmente mejorar resultados y acortar el tiempo de beneficio. El estudio MIRACL^{47,1} tomo en cuenta esas consideraciones, aunque este estudio mostró modesto beneficio de la prescripción temprana, a las 16 semanas no existieron diferencias en mortalidad o infarto agudo del miocardio, y en dicho estudio se excluyeron del análisis los pacientes sometidos a procedimientos de intervención percutánea o quirúrgica, que en realidad representan los pacientes con mayor riesgo y en los cuales la inestabilidad de la placa y fenómenos vasoactivos son mas pronunciados. En contraste estudios observacionales a los que ya hemos hecho referencia, han sugerido mejores resultados, entre los pacientes que al alta hospitalaria estaban tomando estatinas^{52,53,54,55} para entender mejor estos datos discordantes, en el estudio SYMPHONY^{51,1} se evaluó la prescripción temprana de estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo y los resultados fueron evaluados a los 90 días y un año a pesar del evidente efecto en la disminución de los lípidos y de 91% de adherencia al tratamiento no se pudo confirmar en la cohorte de 12365 pacientes, el beneficio asociado con la prescripción temprana de estatinas en términos de mortalidad, reinfarto o isquemia recurrente, los efectos pleiotrópicos de la estatinas podrían conferir ventajas en su prescripción temprana después de un síndrome coronario agudo, sin embargo lo inmediato de estos efectos y su traducción clínica no ha sido probada.

El objetivo de este estudio es delimitar el camino para establecer si la isquemia recurrente en un seguimiento a corto plazo, es menor en pacientes que inician tratamiento precoz con pravastatina independientemente de los niveles basales de colesterol total y LDL colesterol.

V. JUSTIFICACIÓN.

La estabilización de la placa ateromatosa es relevante en el contexto de los eventos coronarios agudos, ya que precisamente su inestabilidad condiciona la aparición de un síndrome coronario agudo con todas sus implicaciones clínicas, epidemiológicas, y económicas. Por tanto el poder prevenir la aparición de un síndrome coronario agudo o en su defecto disminuir su reaparición cuando este ya se desarrollo sustentan nuestra investigación en la búsqueda de un manejo racional de fármacos como las estatinas en el sentido de ampliar su utilización mas alla de emplearlos como fármacos hipolipemiantes, hay información controversial al respecto. La propuesta es un ensayo clínico .En nuestro medio no existen publicaciones sobre el papel de las estatinas en el síndrome coronario agudo, esto nos obliga a tomar como referencia publicaciones de otros países, en vista de ello nos proponemos realizar un estudio piloto que servirá para definir en estudios futuros el camino a seguir. La existencia de este estudio piloto es obligada por el elevado tamaño muestral que toma en cuenta variables ajenas a nuestro medio. En vista de ello surge este paso inicial.

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Determinar si la indicación temprana de pravastatina, inmediatamente después de un síndrome coronario agudo, 40 MG al día durante 4 semanas, produce una disminución en la incidencia de isquemia recurrente, en comparación con los pacientes a los que no se les indicó este fármaco, se podrá establecer si la pravastatina produce una disminución de los eventos coronarios agudos después de un primer evento, en pacientes hospitalizados en la unidad coronaria del Hospital Luis Méndez centro médico nacional Siglo XXI .

VII. HIPÓTESIS.

La prescripción de pravastatina, en la fase inicial del síndrome coronario agudo, reduce la incidencia a corto plazo de isquemia recurrente, independientemente de los niveles basales de colesterol total.

VIII. OBJETIVOS.

1.- OBJETIVO GENERAL

Comparar el tiempo de estancia hospitalaria entre los pacientes a los que se les indico pravastatina y los que no la recibieron.

1.1.- OBJETIVO ESPECÍFICO

Observar si la prescripción de pravastatina durante la fase inicial del síndrome coronario agudo, reduce la incidencia a corto plazo de isquemia recurrente independientemente de los niveles basales de colesterol

IX. MATERIAL Y METODOS

a. DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico controlado. Estudio piloto

b. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes que ingresaron a la unidad coronaria del hospital de cardiología del Centro médico Nacional siglo XXI del IMSS, a quienes se les estableció el diagnóstico de síndrome coronario agudo.

c. VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

Tratamiento con pravastatina 40 Mg al día

VARIABLES DEPENDIENTES

Aparición de eventos coronarios nuevos después de la prescripción de pravastatina.

Numero de eventos coronarios después de la prescripción de pravastatina.

d. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

I. TAMAÑO DE LA MUESTRA.- En este estudio piloto se observaran 10 pacientes, que nos permitirán fundamentar los datos necesarios para calcular el tamaño de la muestra

II. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos mayores de 18 años
- De uno u otro género (masculino o femenino)
- Sin enfermedad concomitante en fase terminal o aguda
- Con o sin factores de riesgo
- Todos los pacientes a los que se les estableció diagnóstico de síndrome coronario agudo, el que se definió de acuerdo a las siguientes características: angina o dolor precordial de naturaleza isquémica que aparece en reposo, con ejercicios mínimos o emoción, episodios que duren 5 minutos o un episodio

Con una duración mayor a 10 minutos, con evidencia de enfermedad coronaria, al menos con una de las siguientes características: depresión del segmento ST, inversión de la onda T o elevación transitoria del segmento ST, elevación de enzimas, troponina I o T, CK, o CKMB, evidencia de enfermedad coronaria en angiografía o gamagrafía perfusoria⁵⁶. El diagnóstico se establecerá inicialmente por las características clínicas del evento coronario y por los cambios electrocardiográficos, posteriormente este diagnóstico será apoyado por las modificaciones en los marcadores enzimáticos de infarto.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes con infarto miocárdico transmural
 - Pacientes a los que se les estableció previamente dislipidemia, dislipidemia se define como : historia de dislipidemia diagnosticada y tratada, los criterios para definir dislipidemia incluye valores séricos de colesterol >200 Mg/dl (5-18 mmol/l) o LDLc > o igual a 130 Mg/dl (3,37 mmol/l) o HDL <40 mg/dl (1.04mmol/l) y que se mantienen bajo tratamiento hipolipemiente.
- 57
- Pacientes cuya categoría corresponde a un síndrome coronario de bajo riesgo de acuerdo a las guía propuestas por ACC/AHA
 - Pacientes con angina secundaria (fiebre, anemia, hipoxemia, taquicardia, tirotoxicosis o enfermedad valvular severa)

- Tratamiento con otros hipolipemiantes
- Pacientes embarazadas
- Que este participando en otro protocolo que afecte la respuesta a la pravastatina
- Pacientes con enfermedad hepática severa
- Pacientes con enfermedad hepática activa

e. METODOS Y TÉCNICAS EMPLEADAS

El paciente estará enterado del estudio y deberá dar su consentimiento por escrito, se obtendrá de cada paciente historia clínica completa, serán divididos en dos grupos en forma aleatoria, un grupo iniciara tratamiento con pravastatina 40 Mg cada 24 horas, indicada en las primeras 24 horas después del evento. El segundo grupo no recibirá pravastatina, la prescripción será independientemente de los niveles de colesterol establecidos en el examen de laboratorio. Todos lo pacientes serán sometidos a consejo higiénico dietético, modificaciones en la dieta y en el estilo de vida deberán establecerse en ambos grupos.

Se tomara perfil lipídico, proteína c reactiva y fibrinogeno en las primeras 24 horas del evento coronario, antes del inicio del tratamiento hipolipemiente con pravastatina. Otra muestra de sangre se obtendrá en el momento del alta hospitalaria y posteriormente a los 7, 15 y 30 días, se evaluara en el momento del alta y durante el seguimiento: tiempo de estancia intrahospitalaria, isquemia recurrente(isquemia recurrente se define al dolor de tipo anginoso durante el reposo con o sin cambios electrocardiográficos, dolor que parece después del evento inicial^{57.1} re-infarto (re-infarto se define como la elevación en los valores séricos de CKMb por

lo menos 50% de los valores previos, re-elevación de los marcadores cardiacos de infarto^{57.2})se evaluara también angina post infarto, muerte, si el paciente fue llevado a cateterismo diagnostico o terapéutico se especificara el motivo de esta indicación, el seguimiento del paciente será durante la fase inicial del síndrome coronario agudo, se define fase inicial al tiempo comprendido entre el evento coronario agudo inicial y 7 días después, el seguimiento se prolongara a corto plazo dos semanas después del evento y podrá extenderse a 30 días y 6 meses.

f. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis estadístico de la información que se obtendrá, con este estudio piloto. El número de pacientes que cumplen con los criterios de selección es muy reducido y por las características del estudio no se pueden realizar pruebas de estadística inferencial por lo que los resultados se limitaron a ser presentados como estadística descriptiva.

X.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que los estudios que se realizarán no implica riesgo biológico para el paciente, solo se solicitara consentimiento informado de las personas que queden incluidas en el estudio y/o sus familiares.

XI. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- i. Recursos humanos, comprende asesor clínico, estadístico y residente de cardiología
- ii. Recursos materiales, 200 hojas de tamaño carta una computadora, lapiz, todos propiedad e los investigadores, medicamentos (Pravastatina) proporcionados por el instituto mexicano del seguro social
- iii. Recursos financieros: el material de escritorio sera financiado por los investigadores. Los pacientes involucrados en el estudio deberán estar internados en la unidad coronaria y se les prescribirá en forma aleatoria Pravastatina
- iv. El fármaco (Pravastatina), será proporcionado por el instituto mexicano del seguro social, asi como también los costos de hospitalización en la unidad coronaria y en piso, serán asumidos por el IMSS.
- v. Todos los pacientes serán derecho-habientes

XII. RESULTADOS

En el mes de octubre del año 2003, se valoró para su eventual inclusión en el estudio un total de 80 pacientes que ingresaron a la unidad coronaria del hospital de cardiología, 10 pacientes fueron incluidos en el estudio al satisfacer criterios de selección. La población estudiada consistió en 10 pacientes, 50 % hombres y 50% mujeres los cuales constituyen el 12.5% del total de los ingresos, fueron divididos en dos grupos en forma aleatoria simple, uno recibió pravastatina 40 MG vía oral durante las primeras 24 horas de ingreso y el otro grupo no recibió el fármaco, a su ingreso se realizó determinación de proteína C reactiva, Colesterol total, triglicéridos, Fibrinogeno, marcadores enzimáticos de infarto, las características básicas de los pacientes a su ingreso se muestran en la tabla I. Los factores de riesgo cardiovascular se muestran en el gráfico I, el 50% de los pacientes se les estableció la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2, y al 40% de los pacientes se les estableció la presencia de hipertensión arterial, a ningún paciente se le diagnosticó a su ingreso dislipidemia y ninguno de los pacientes tenía historia de claudicación o evento vascular cerebral, el 60% de los pacientes tenían historia de tabaquismo, el 60% de los pacientes tenía antecedentes de angina previa, y el 30% desarrollo infarto miocárdico previo a su ingreso, las cifras de colesterol, fibrinogeno, y triglicéridos se muestran en la tabla II, las cifras de proteína C reactiva no se tomaron en cuenta porque la medición sérica fue de proteína C reactiva no específica, 9 pacientes fueron llevados a cateterismo por la presencia de angina de alto riesgo, el 77% de los pacientes presentaba enfermedad trivascular, dos pacientes fallecieron durante su estancia intra hospitalaria, uno de ellos como consecuencia de complicaciones de una enfermedad crónica degenerativa, el otro paciente falleció después de someterse a revascularización quirúrgica desarrollando en el post-

operatorio infarto peri operatorio y falleció por choque cardiogénico. En relación a los procedimientos intervencionistas 4 pacientes fueron llevados a angioplastia y colocación de Stent intracoronarios, 4 pacientes fueron llevados a revascularización miocárdica quirúrgica programada, el resto de los pacientes fue egresado bajo tratamiento médico. El tiempo de estancia intra hospitalaria fue de 4 a 29 días con una media de 11.1 días, entre los pacientes a los que se les prescribió Pravastatina el tiempo de estancia intra hospitalaria varió de 6 a 29 días con una media de 13, 6 días mientras que el grupo que no uso Pravastatina el tiempo medio de estancia fue de 8.6 días Durante su estancia intra hospitalaria el 40% de los pacientes desarrollo isquemia recurrente, que constituye el 5% de los ingresos registrados en la unidad coronaria durante el mes de octubre, la mitad de estos pacientes es decir el 20% estaba con Pravastatina y la otra mitad no, ninguno de los pacientes desarrolló isquemia recurrente a los 7 días de estancia intra hospitalaria, las mismas características se observaron al egreso de los pacientes. En el seguimiento a corto plazo, transcurridas dos semanas después del egreso de los pacientes solo dos pacientes (20%) desarrollaron angina inestable, sin cambios electrocardiográficos estos pacientes se mantenían bajo tratamiento con Pravastatina , el resto de los pacientes evoluciono sin cambios clínicos, asintomáticos.

Tabla 1: CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES A SU INGRESO

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
EDAD AÑOS MEDIA (61.50) D.ESTÁNDAR (10.763)	48	51	51	54	59	62	65	72	75	78
GENERO	M	F	M	F	F	F	M	F	M	M
DM2	NO	SI	NO	SI	NO	SI	SI	NO	NO	SI
H.A.S.	NO	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO
D.L.P.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
T.A.B	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	NO
IAM, PREVIO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
ANGOR PREVIO	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO
Dx.INGRE.	AIRI	AIRI	AIRI	AIRI	AIRI	AIRI	AIRI	AIRI	AIRI	AIRI
C.F.ANGINA CCS	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III
E.V.C	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
CLUDICACION	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
PRAVASTATINA	SI	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	SI	NO
FIBRI Mg/dl	528	862	176	600	400	752	376	529	856	836
PCR Mg/dl	7.2	7.1	3.6	3.0	2.2	15.2	2.3	2.2	0.4	6.6
COL Mg/dl	200	200	156	136	179	156	199	200	186	145
TRI Mg/dl	197	217	134	120	159	128	123	244	155	120

AIRI: Angina inestable de Reciente Inicio, DM2: Diabetes mellitus, HAS: Hipertensión arterial, DLP: Dislipidemia, TAB: Tabaquismo, IAM: Infarto Miocárdico, EVC: Evento Vascular Cerebral, PRAVASTA: Pravastatina, FIBRI: Fibrinogeno, PCR: Proteína C reactiva, COL: Colesterol Total, TRI: Triglicéridos.

TABLA II: FIBRINOGENO, COLESTEROL, TRIGLICERIDOS, Y PROTEINA C REACTIVA AL INGRESO (Mg/dl)

	N	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION E.
FIBRINOGENO	10	176	862	591.50	233.912
COLESTEROL	10	136.0	200.0	168.0	42.40
TRIGLICERIDOS	10	120.0	244.0	159.7	44.68
P.C.R.	10	3	15.2	4.792	4.46

TABLA III: TIEMPO DE ESTANCIA INTRA-HOSPITALARIA EN DÍAS (TEIH)

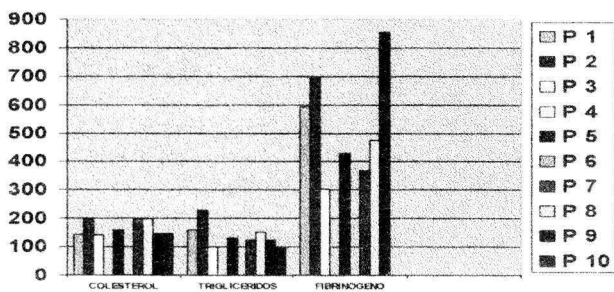
	N	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION E.
TEIH	10	4	29	11.10	7.370

TABLA IV: PROTEINA C REACTIVA, FIBRINOGENO, COLESTEROL, TRIGLICERIDOS EN EL MOMENTO DEL ALTA (Mg/dl)

	N	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	DESVIACION E.
P.C.R.	8	0	4	2.24	1.286
FIBRINOGENO	8	303.0	856.0	535.750	181.1738
COLESTEROL	8	140	200	165.750	27.7064
TRIGLICERIDOS	8	96.0	228.0	138.500	42.0272

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

GRAFICO III: NIVELES SÉRICOS DE COLESTEROL,
TRIGLICERIDOS Y FIBRINOGENO EN EL MOMENTO DEL ALTA



XIII- DISCUSIÓN

Cada vez es más abundante la literatura acerca de los efectos pleitrópicos de las estatinas. La descripción detallada de los numerosos efectos fisiológicos y bioquímicos de las moléculas de las estatinas quedan fuera del alcance de este trabajo, sin embargo las características fisiopatológicas del síndrome coronario agudo, donde la inestabilidad de la placa ateromatosa juega un papel trascendental han llevado a la búsqueda de fármacos que permitan la estabilidad de la placa y así disminuir la incidencia de eventos coronarios agudos, el conocimiento de los fenómenos que llevan la placa ateromatosa a la inestabilidad aun están en desarrollo y son fenómenos no bien comprendidos, se han atribuido propiedades estabilizadoras de placa que permiten a las estatinas “disminuir el número de eventos coronarios recurrentes después de un síndrome coronario agudo” los estudios que han tratado de demostrar este efecto han sido de tipo observacional y sin claridad al observar las cifras de colesterol de los pacientes. Incluidos en los mencionados estudios, es sabido, a través de estudios epidemiológicos que el tratamiento de la hipercolesterolemia disminuye la posibilidad de un evento coronario en este grupo de pacientes. Si las estatinas tienen propiedades estabilizantes de placa estas propiedades se harán patentes independientemente de las cifras de colesterol y disminuirían la incidencia de eventos coronarios recurrentes en quienes han sufrido un evento inicial, este estudio abre el camino para un estudio más grande, que tenga las características de ensayo clínico y que permita obtener la evidencia sobre el uso de estatinas en el síndrome coronario agudo, tomando en cuenta las premisas mencionadas, el tamaño de la muestra es demasiado grande por lo que se planteó inicialmente este estudio piloto que incluyó pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo con evidencia clínica de inestabilidad de placa, en quienes la disminución del riesgo de recurrencia está en relación directa con la estabilidad de la placa, se incluyeron todos los

pacientes que desarrollaron angina inestable de alto riesgo, infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST, sin tomar en cuenta los niveles de colesterol en el momento de iniciar la inclusión en el estudio, se tomaron en cuenta las variables epidemiológicas de nuestro medio, es así que en el mes de Octubre del año 2003 ingresaron a la unidad coronaria 80 pacientes con diversos diagnósticos de los cuales solo el 12,5% desarrollaron síndrome coronario agudo de elevado riesgo, la elección fue aleatoria simple, se formaron dos grupos se debe tomar en cuenta que no se incluyó en el análisis determinaciones de Troponina, consideramos importante esta determinación ya que los pacientes con determinaciones de Troponina desarrollan un riesgo mayor de recurrencia de eventos coronarios a los 30 días de seguimiento, que pueden llegar a 25%, sin embargo las características clínicas de los pacientes incluidos en este trabajo nos permiten afirmar que el 100% de los pacientes incluidos presentaban angina de alto riesgo. Con cambios electrocardiográficos, el 90% de los pacientes fue llevado a cateterismo demostrándose enfermedad coronaria en todos los pacientes cateterizados. Debemos tomar en cuenta que la inestabilidad de la placa es un fenómeno dinámico y por tanto los beneficios de la estabilización podrían verse a corto plazo después de un evento coronario inicial, en este trabajo piloto los pacientes incluidos no presentaban en el momento de la inclusión hipercolesterolemia, y el 40% de los pacientes desarrollo isquemia recurrente durante su estancia hospitalaria, la mitad de estos pacientes se mantenía bajo manejo con Pravastatina, no se demostraron diferencias entre los pacientes que fueron aleatorizados a tomar Pravastatina y los pacientes que no, en ninguna de las variables medidas, el tiempo de estancia intra hospitalaria fue similar en ambos grupos, en el seguimiento a corto plazo la Pravastatina no demostró disminuir la incidencia de eventos coronarios ya que dos pacientes que tomaban Pravastatina desarrollaron angina inestable que amerito manejo hospitalario a las

dos semanas, los resultados de este estudio no nos permiten sacar evidencias concluyentes pero nos dan una idea sobre la posibilidad de un estudio mas grande.

XIV. CONCLUSIONES,

El tiempo de estancia intra hospitalaria fue similar en los dos grupos observados, la Pravastatina no demostró disminuir la incidencia de isquemia recurrente durante la estancia intra-hospitalaria y tampoco en un seguimiento a corto plazo, no se analizaron las cifras de colesterol y sus variaciones pues no es objetivo de este trabajo. Es evidente que existen limitaciones en este estudio por tratarse de un estudio piloto, el numero de pacientes incluidos es muy bajo mas sin embargo nos da algunas luces para un futuro trabajo de mas envergadura, cuyas conclusiones pondrán arrojar evidencia sobre la utilidad de las estatinas en la fase aguda del síndrome coronario agudo

XV. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Grundy SM National Cholesterol Education Program Second Report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation* 1994;89(3):1329-1445*
- 2 Pyörälä K. et al prevention of coronary heart disease in clinical practice, recommendations of the task force of the European society of cardiology, European atherosclerosis society and European society of hypertension. *Eur Heart J* . 1994;15:1300-31
3. Anderson K, Odell P, Wilson P, Kannel W, Cardiovascular disease risk profiles *Am Heart J* 1990;121:293-8
- 4 Braunwald E, Gibbons R, Antman E, Alpert J, Foxon D, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka L, Jacobs A, Smith S. American College of cardiology-www.acc.org 2002 ACC/AHA practice guidelines
- 5 Stamler J, Wentworth D, Neaton J. for the MRFIT Research Group Is Relationship Between serum Cholesterol and risk of premature Death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA* 1986;256:2823-2828
- 6 Assmann G, Shulte H. relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglyceridemia to incidence of atherosclerotic coronary artery diseases (the PROCAM Experience). *Am J cardiol* 1992;70:733-7
- 7 Shepherd J, Cobbe s, Ford I, Isles C, Lorimer A, Macfarlane P, McKillop J, Packard Christopher Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia *N Engl J Med* 1995;333:1301-7
- 8 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89
- 9 Marschner I, Colquhoun D, Simes J, Glasziou P, Harris P, Singh B, Friedlander D, White H, Thompson P, Tonkin A, Long-term Risk Stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results From the Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:56-63

10 de Groot E, Jukema J, Van Boven A, Reiber J, Zwinderman A, lie K, Ackestaff R, Brusckhe A. Effects of Pravastatin on progresión and regresión of coronary atherosclerosis and vessel wall changes in carotid and femoral arteries: a report from the Regresión Growth Evaluation Statin Study. *Am J cardiol* 1995;76:40C-6C

11 Arntz H, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fisher F, Schultheiss H. Beneficial Effects of pravastatin initiated immediately after a coronary event (the Randomized lipid coronary artery Disease L-CAD Study) *Am J Cardiol* 2000;86:1293-1298

12 Davis B, Cutler J, Gordon D, Furberg C, Wright J, Cushman W, Grimm R, LaRosa J, Whelton P, Perry H, Alderman M, Ford C, Oparil S, Francis C, Proschan M, Pressel S, Black H, Hawkins C. Rationale and Design for the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) *Am J Hypertens* 1996;9:342-60

13 Sacks F, Pfeffer M, Moyé L, Brown L, Hamm P, Cole T, Lemuel A, East C, Steven g, nash D, Rouleau J, Lucien J, Ssex B, Theroux P, Vanden R, Braunwald E. Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction: The cholesterol and recurrent Events trial (CARE) *Am J cardiol* 1991;68:1436-46

14 Downs Jr, Clearfield M, Weiss S, Whitney E, Shapiro D, Beere D, for the AFCAPS/texCAPS Research group primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women wirh average cholesterol levels results of AFCAPS/texCAPS air force/texas coronary atherosclerosis prevention study. *Jama* 1998;279:1615-1622.

15 Berra K, Klieman L, National cholesterol Education program Adult Treatment panel III- new recommendations for lifestyle and medical management of dyslipidemia *J Cardiovasc Nurs* 2003;18(2):85-92

16 Monroe S, Kerensky R, Rivera E, Smith K, Pepine C, Pharmacologic plaque passivation for the reduction of recurrent cardiac events in acute coronary syndromes *Circulation* 2002;105:2019-23

17 Bueke A, tracy R, Kolodgie F et al Elevated C reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002;105:2019-23

18 Davies M, Thomas A. plaque fissuring the cause of acute myocardial infarction. Sudden ischemic death and crescendo angina *Br heart J* 1985;53:363-373

19 Falk E, Shah P, Fuster V coronary plaque disruption *Circulation* 1995;92:657-671

20 platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM PLUS) Study investigators *N. Engl J Med* 1998;338:1488-1497

21 Fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease (FRISC II) investigators, Invasive compared with non invasive treatment in unstable coronary disease , prospective randomised multicentre study *Lancet* 1999;354:708-715

- 22 Antman E, Cohen M, Bernink P, McCabe C, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making JAMA 2000;284:835-884
- 23 Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L, Avezum A, Anderson J, Keltai M, Fox K, Ceremuzynski L, Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST Elevation OASIS Registry Lancet 1998;352:507-14
- 24 Chong P, Bachenheimer B. Current, new and future treatment in dyslipidemia and atherosclerosis Drugs 2000;60:55-93
- 25 Wheeler D, Are there potential non lipid lowering uses of statins? Drug 1998;56:517-522
- 26 White C. Pharmacological effects of HMG CoA reductase inhibitors other than lipoprotein modulation. J Clin Pharmacol 1999;39:111-118
- 27 Knopp R, drugs treatment of lipid disorders N Engl J Med 1999;341:498-511
- 28 Gujjarro C, Blanco C, Massy Z, O'Donnell M, Kasiske B, Keane W. Lipophilic statins induce apoptosis of human vascular smooth muscle cells. Kidney Int 1999;56(71):88-91
- 29 Dangas G, Badimon J, Smith D, Unger A, Levine D, Shao J, Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. J Am Coll Cardiol 1999;33:1294-304
- 30 Cummings s, Bauer D. Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? JAMA 2000;283:3255-3257
- 31 Rosenson R, Tangney C Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction JAMA 1998;279:1643-1650
- 32 Frenette P. Locking a leukocyte integrin with statins. N Engl J Med 2001;345:1419-1421
- 33 Avellone G, Di garbo V, Cordova R, Raneli G, De simone R, Bompiani G. Changes induced by pravastatin treatment on hemostatic and fibrinolytic patterns in patients with type IIB hyperlipoproteinemia Curr Ther Res Clin Exp 1994;55:1335-1344
- 34 pravastatin multinational study group for cardiac risk patients. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors Am J Cardiol 1993;72:1031-1037
- 35 Le Quan Sang K, Levenson J, Megnien J, Simon A, devinck M. Platelet cytosolic CA⁺ and membrane dynamics in patients with primary hypercholesterolemia: effects of pravastatin Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:759-764.

36 Treasure C, Klein L, Weintraub W, Talley hang J, Boccuzzi S, Cedarholm J, Alexander R. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease *N Engl J Med* 1995;332:581.

37 Tracy R Inflammation markers and coronary heart disease *Curr opin Lipidol* 1999;10(5):435-441

38 Albert M, Danielson E, Rifai N, Ridker P, Effect of statin therapy on C reactive protein levels: the pravastatin inflammation /CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study *JAMA* 2001;286:64-70

39 Weitz S, Welsenbach K, Brinkman V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, Cottens S, Takada Y, Hommel U. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site *Nat Med* 2001;7(6):687-692

40 Dupuis J, Tardif J, Cernacek P Theroux P, Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999;99:3227-3233

41 Shepened J, cobbe S, Ford I, Christopher I, Ross L, Macfarlane P, McKillop J, Packard C. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hipercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;346:1467-1471

42 Blum C. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994;73:3-11

43 Schectman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drugs therapies: implications for treatment. *Ann intern med* 1996;125:990-1000.

44 Newman T, Hulley S. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA* 1996;275(1):55-60.

45 Gaist D, Jeppesen U., Andersen M, Rodriguez L, Hallas J, Sindrup S, Statins and risk of polyneuropathy: A case control study. *NEUROLOGY* 2002;58:1333-1337.

46 Tonkin A, Colquhoun D, Emberson J., Hague W, keech A, Lane G, MacMahon S, Simes J, Thompson P, White H, Hunt D, Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the LIPID study. *Lancet* 2000;355:1871-1875

47 Schwartz G, Ezekowitz M, Ganz P, Oliver M, Waters D, Zeiher A, Chaitman B, Sally L, Stern T, for the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) Study Investigators Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes *JAMA* 2001;85:1711-1718

48 Bybee K, Wright R, William B, Murphy G, Holmes D, Kapecky S. Effects of concomitant or very early statin administration on in hospital-mortality and reinfarction in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;87:771-774.

- 49 Artztz H, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fisher F, Schultheiss H. Beneficial effects of pravastatin immediately after a coronary events (the Randomised lipid Coronary artery disease, L-CAD study. *Am J Cardiol* 2000;86:1293-1298.
- 50 Newby K, Kristinsson A, Bhapkar M, Aylward P, Dimas A, Klein W, McGuire D, Moliterno Dm, Vergeugt F, Weaver W, Califf R. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;287(23):3087-3095
- 51 The SYMPHONY investigators comparison of sibrafiban whith aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. *Lancet* 2000;355:337-45
- 52 Fonarow G, G awliski A, Maugharabi S, Tillish J. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a cardiac hospitalization atherosclerosis management program (CHAMP) *Am J Cardiol* 2001;87:819-822
- 53 Aronow H, Topol E, Roe M, Houghtaling P, Wolski K, Lincoff M, Harrington R, Califf R, Ohman M, Kleisman N, Keitai M, Wilcox R, Vahanian A, Armstrong P, Lauer M. Effect of lipid lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study *Lancet* 2001;357:1063-68
- 54 Muhlestein J, Horne B, Bair T, Li Q, Madsen T, Pearson R, Anderson J. Usefulness of in hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease in improving continued compliance and reduced mortality *Am J cardiol* 2001;87:257-261
- 55 Swedish register *JAMA* 2003;285:430-436
- 56 Keith AA, Fox, Acute coronary syndromes presentation-clinical spectrum and management. *Heart* 2000;84:93-100
- 57 Battler A, Brindis R, Cox J, Ellis S, Every N, Mitchell K, Morrison S et al American college of cardiology Key data Elemts and definitions for measuring the management and outcomes of patients with acute coronary syndromes *JACC* 2001;38(7):2114-30

XVI ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE _____ AFILIACIÓN _____
EDAD _____ SEXO _____ FECHA DE INGRESO _____ TEL _____

DIAGNOSTICO DE INGRESO _____

FACTORES DE RIESGO

CARDIOVASCULAR _____

HISTORIA CARDIOVASCULAR _____

CAMBIOS

ELECTROCARDIOGRAFICOS _____

CAMBIOS EN MARCADORES SERICOS DE INFARTO

(CK,CKMB) _____

CLASE FUNCIONAL ANGINA SEGÚN ACC. _____

CIFRAS DE COLESTEROL A SU INGRESO _____ COLESTEROL LDL _____ -PROTEINA C
REACTIVA _____ COLESTEROL HDL _____ TRIGLICÉRIDOS _____
FIBRINOGENO _____

TRATAMIENTO INICIADO DETALLE _____

CORONARIOGRAFIA HALLAZGOS _____

PROCEDIMIENTO INTERVENCIONISTA _____

CIRUGÍA DE REVASCULARIZACION _____

TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA _____ Dx DE
ALTA _____

EVENTOS CORONARIOS DURANTE SU ESTANCIA HOSPITALARIA(CAMBIOS ECG?, REINFARTO,
ISQUEMIA RECURRENTE.)

PCR AL ALTA _____ FIBRINOGENO _____ COLESTEROLY SUS
FRACCIONES _____ TRIFLICERIDOS _____

OTROS: _____