

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
"DR. IGNACIO CHAVEZ"

## **IMPACTO DEL USO DE ESTATINAS EN LOS PRIMEROS 7 DIAS POSTERIOR AL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL. EVOLUCION CLINICA A 30 Y 180 DIAS**

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGIA

PRESENTA:

DR. JUAN JOSE FLORES MOLINA

ASESOR DE TESIS  
DR. HERMES ILARRAZA LOMELI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE  
REHABILITACIÓN CARDIACA Y MEDICINA FISICA

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
IGNACIO CHAVEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

ESTA TESIS FUE REALIZADA CON EL APOYO DE LA  
SECRETARIA DE RELACIONES EXTERIORES DE MEXICO

---

Dr. Hermes Ilarraza Lomelí

Tutor de Tesis  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE  
REHABILITACIÓN CARDIACA Y MEDICINA FISICA  
Instituto Nacional de Cardiología  
“Ignacio Chávez”

---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

## AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por ser mi gran timonel, por estar siempre a mi lado, guiarme en mi vocación y por permitirme servir de la manera que más me gusta.

A Nuestra Buena Madre, La Santísima Virgen Maria, por mantenerme entre sus brazos y hacer de mis preocupaciones, mis triunfos más grandes.

A mi Padre, que ha sido mi guía y modelo desde la infancia, mi apoyo, consejero incondicional, el hombre y padre que algún día llegare a ser.

A mi Madre, la mas grande de todas, la que supo alimentar en mi todas las virtudes para ser una buena persona y profesional, que nunca a dejado de confiar en mi a pesar de todas las adversidades.

A mi hermano, mi mejor amigo, al que admiro como persona y como medico, el que supo guiar mis primeros pasos en la vida y en mi profesión.

A mi abuelo Miguel (q.e.p.d.) por ser una de las personas que más influyo en mi vida y por haberme dado todo su amor y cariño que aun me mantienen.

A mis hermanos de carrera José Alejandro Y Julio por escribir en las mismas paginas muchos de los momentos importantes de nuestras vidas.

Al Dr. Hermes Ilarraza Lomeli por su paciencia y apoyo en la realización de esta empresa.

Al Dr. José Fernando Guadalajara Boo por compartir con nosotros su amor y pasión por la cardiología.

A la Dra. Sandra Yae Nagay, por su confianza, apoyo y sobre todo su amistad.

Al Instituto Nacional de Cardiología, al servicio de farmacología, laboratorio clínico, unidad coronaria, urgencias medicas, rehabilitación cardiaca por su ayuda en la realización de esta tesis.

A todos ellos, muchas gracias....

## INDICE

Marco Teórico.....	2
Planteamiento del problema y justificación.....	11
Hipótesis.....	10
Hipótesis teórica	
Hipótesis nula	
Objetivos.....	14
Objetivo General	
Objetivos específicos	
Materiales.....	15
Criterios de exclusión.....	17
Criterios de inclusión.....	17
Criterios de eliminación.....	18
Población de estudio.....	18
Procedimiento.....	19
Ética.....	20
Resultados.....	21
Discusión.....	29
Conclusión.....	31
Referencias.....	32

## MARCO TEORICO

Está demostrado, actualmente, beneficio de la terapia hipolipemiente con estatinas en la prevención primaria como en la secundaria de la enfermedad isquémica miocárdica, en términos de tratamiento a largo plazo. El tratamiento con las estatinas estaba fundamentalmente relacionado con su efecto hipolipemiente. En los últimos años se descubrió que las estatinas no solo reducen las cifras de colesterol sino que tienen efectos pleiotrópicos, que se observan antes que el efecto hipolipemiente, estos podrían explicar los efectos benéficos de las estatinas a corto plazo. De todos modos no hay aún ningún estudio que demuestre beneficios en la terapia precoz con estatinas en el síndrome coronario agudo en puntos finales como reducción de muertes o infartos. Durante la última década quedó demostrada la utilidad de las estatinas en prevención primaria como secundaria, esto les mereció un lugar en las directrices internacionales del tratamiento de la cardiopatía isquémica, entre los estudios que respaldaron esto se encuentra el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), publicado en el año 1994, el cual evaluó el efecto de la simvastatina comparada con placebo, en 1444 pacientes hipercolesterolémicos con antecedentes de cardiopatía isquémica; se les siguió por un periodo de 5,4 años y se observó una reducción significativa de la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, la necesidad de revascularización coronaria y los accidentes cerebrovasculares. Posteriormente se publicaron otros estudios que arrojaron resultados similares. Otros efectos de la estatinas, que se han publicado son los denominados pleiotrópicos, que se observan mucho más tempranamente que el clásico efecto hipolipemiente, esto podría jugar un papel importante en la utilidad de dichos fármacos en el síndrome coronario agudo. Los efectos pleiotrópicos descritos son: - Mejora de la función endotelial, Inhibición de la activación plaquetaria, Reducción de la

adhesividad de los monolitos. Reducción de la proteína C reactiva, Limitación de la formación plaquetaria de trombos entre otros.

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

Stenestrand y col. publicaron el estudio prospectivo de cohorte RISK – HIA, en el cual evaluaron la asociación entre el tratamiento con estatinas iniciado antes del alta hospitalaria, y la mortalidad a un año tras el infarto agudo de miocardio. Se incluyeron entre 1995 y 1998, un total de 19.599 pacientes, de los cuales 5.528 recibieron tratamiento con estatinas y fueron comparados con 14.071 que no las recibieron. La mortalidad al año post infarto fue del 9,3% (1307 muertes) en el grupo sin estatinas y del 4,0% (219 muertes) en el grupo de las estatinas. En el análisis de regresión, ajustando todos los posibles factores de confusión, seguía demostrándose que el tratamiento temprano con estatinas se acompañaba de una menor mortalidad anual (reducción del 25%;  $p=0,0001$ ). Ese beneficio se observó uniformemente en todos los subgrupos analizados, en función de edad, sexo y características clínicas basales

Aronow y col. en un estudio observacional retrospectivo, analizaron los datos de los estudios GUSTO IIb y PURSUIT, incluyendo un total de más de 20.000 pacientes y compararon la mortalidad de los dados de alta con estatinas ( $n = 3.653$ ) respecto del resto ( $n= 17.156$ ). El estudio GUSTO IIb agrupó pacientes afectados del síndrome



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

.Se considera al estrés oxidativo como un desequilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes. El Heart protection study, trató de disminuir el estrés oxidativo con suplementos de vitaminas antioxidantes, con resultados desalentadores ya que no

disminuyó la tasa de eventos cardiovasculares a diferencia del grupo tratado con simvastatina a dosis de 40mg/dl que si lo hizo. Las estatinas tienen beneficio que son independientes del efecto hipolipemiente de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) como son efectos sobre la inflamación, el endotelio y la cascada de coagulación. Diversos ensayos clínicos con inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas, demuestran una mejora en los eventos cardiovasculares no únicamente a través de una reducción de los valores de LDL , sino también por otros mecanismos como regulación anterógrada del óxido nítrico sintetasa inducible. La expresión de esta enzima inducible ha sido asociada al desarrollo de procesos ateroscleróticos, probablemente provocando un aumento del estrés oxidativo. Recientemente se ha comprobado que la incubación de células endoteliales con estatinas favorece la expresión de NO sintetasa endotelial constitutiva y previene la desregulación que sobre ella provocan las LDL oxidada. Este hecho que es independiente de las concentraciones de colesterol presentes en el medio en el que se encontraban las células, parece estar mediado por un aumento en la estabilidad del RNA mensajero de NO sintetasa endotelial. En esta acción de las estatinas, se han implicado a las proteínas Rho, que regulan negativamente la expresión de la NO sintetasa endotelial constitutiva. Estas proteínas necesitan ser modificadas, para unirse a la membrana plasmática y realizar su función inhibitoria de la expresión de la NO sintetasa endotelial. Una de las consecuencias más interesantes es que inclusive en condiciones en las que no existen altas concentraciones de LDLox, las estatinas son capaces de afectar a la expresión de la NO sintetasa como ocurre en situaciones hipóxicas, protegiendo de este modo la función endotelial en patologías isquémicas. De hecho más recientemente se ha comprobado que tanto simvastatina como pravastatina son capaces de activar directamente la NO sintetasa endotelial cuya expresión está regulada por la vía de la HMGCoA reductasa, también la expresión de endotelina está mediada por esta vía, de

manera que el tratamiento con simvastatina y atorvastatina fue capaz de inhibir la expresión de RNA mensajero de pre-pro-endotelina y por tanto disminuyó la síntesis de endotelina, péptido endotelial con propiedades vasoconstrictoras y proliferativas. Se ha comprobado como el tratamiento con estatinas mejora claramente la disfunción endotelial, que según la teoría de respuesta a la agresión es el desencadenante de la formación de la placa de ateroma y la responsable de la oxidación de las LDL. De manera que las estatinas podrían ser consideradas como un magnífico tratamiento preventivo de la aterosclerosis, ya que no sólo evita el incremento de los niveles sanguíneos de LDL, sino que previene la disfunción endotelial. Pero no solo puede ser considerado preventivo, sino que son capaces de mejorar el estado de un endotelio ya disfuncional y además afecta a los elementos formes de la placa de ateroma (disminuye la proliferación de células de musculatura lisa vascular y previenen la formación de células espumosas). Pero lo más llamativo al revisar las acciones de las estatinas, es que mucho de sus efectos beneficiosos son independientes de la concentración de colesterol. Este hecho abre las puertas por un lado a la terapéutica, ya que las estatinas podrían ser un tratamiento adecuado en algunas patologías en la que existe disfunción endotelial independientemente de la hipercolesterolemia. Por otro lado tiene gran importancia en la biología molecular, ya que se pone de manifiesto la importancia de la ruta metabólica del mevalonato en el control de muchos fenómenos que acompañan a la aterosclerosis, y surge el interés por el diseño de moléculas que inhiban más selectivamente la síntesis de determinados isoprenoides . La reducción de las LDL mediante estatinas puede disminuir el crecimiento del trombo en un 20%, la vasoconstricción, el tamaño del núcleo lipídico, así como mejorar el perfil fibrinolítico en pacientes con y sin enfermedad coronaria Experimentalmente, se han observado posibles efectos pleiotrópicos de las estatinas a dosis altas que reducen el potencial inflamatorio y trombótico, estabilizando la placa aterosclerótica. En cultivos humanos y

en modelos animales se ha demostrado que las estatinas lipofílicas (fluvastatina, simvastatina) suprimen la expresión del FT de monocitos/macrofágos a través de la inhibición de una proteína implicada en la biosíntesis del FT. Asimismo disminuyen el número de macrofágos activados y, en consecuencia, la liberación de MPI-1. Los marcadores inflamatorios relacionados con la función endotelial (VCAM-1, PCR) también son reducidos. Adicionalmente, declinan las concentraciones de FT y, por tanto, de la unión entre FVIIa y FX. Estos hallazgos sugieren que los cambios cualitativos en las placas ateroscleróticas y el proceso trombótico subyacente pueden ser causa de la importante reducción de los episodios vasculares obtenida con las estatinas. Actualmente se sugiere que en los síndromes coronarios agudos (ACS) hay una triada vascular patológica que consiste en inflamación, disfunción endotelial/activación y trombosis. Las estatinas inhiben a la enzima 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductasa, la cual juega un papel central en el metabolismo del colesterol pero también tiene un rol en la modulación en numerosas respuestas celulares dosis dependiente que implica a los ACS. 10 Los tratamientos para disminuir LDL-C como secuestradores de ácido biliar o bypass ileal requieren 5 a 7 años para mostrar efecto clínico, en contraste con los beneficios tempranos observados en las estatinas. Aunque las estatinas reducen LDL-C y marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), el índice de correlación entre PCR y LDL-C es débil aproximadamente 0.13, por lo que la reducción de PCR no se puede explicar solamente con la disminución de LDL-C. En el estudio A a Z se demostró una diferencia en las cifras séricas de LDL-C de 60mg/dl a los pacientes que se les dieron estatinas por 4 meses, pero no hubo beneficio clínico ni diferencia en los niveles de PCR logrados en el primer mes de tratamiento. El estudio PROVE IT-TIMI 22 demostró una diferencia en LDL-C solamente de 32mg/dl, pero una gran diferencia en los niveles de PCR, sugiriendo que los beneficios tempranos de las estatinas en pacientes con

ACS son mediados por procesos lípido -independientes. La inhibición de HMG-CoA reductasa por estatinas inhiben proteínas llamadas isoprenoides en células vasculares. La unión de isoprenoides a proteínas indicadoras (Rho y Ras) con capacidad de señales inflamatorias. Rho activa a factores de transcripción nuclear como factor nuclear Kappa B, el cual promueve un número de respuestas inflamatorias y reduce el óxido nítrico sintetasa el cual funciona como un factor protector en la enfermedad vascular. Las estatinas promueven efectos antiinflamatorios por inhibición Rho y también por regulación a la alza de la óxido nítrico sintetasa endotelial. Los diversos efectos biológicos lípidos independientes producidos por la inhibición de la síntesis de isoprenoides han sido referidos con los efectos pleiotrópicos<sup>10</sup>. El endotelio normal sintetiza óxido nítrico (NO) con efecto vasodilatador y propiedades antitrombóticas. El proceso de disfunción endotelial inducido por las LDL oxidadas se inicia a producirse una disminución de la producción de óxido nítrico, así como incremento de la expresión de moléculas de adhesión V-CAM, ICAM-1 y P-selectina que propician la adhesión de monocitos al endotelio dañado adherente. La superficie es no trombótica, expresa altos niveles de trombosmodulina <sup>TM</sup> y pequeñas cantidades de factor tisular (FT). Una pequeña cantidad de factor de von Willebrand (vWF) es liberado y se encuentra en equilibrio con el activador tisular del plasminógeno (tPA)/inhibidor activador del plasminógeno (PAI-1)<sup>19</sup>. La disfunción endotelial es un factor predictor independiente de riesgo clínico en pacientes con enfermedad coronaria. El endotelio normal se encuentra alterado en ACS. En respuesta a citocinas inflamatorias, el endotelio tiene una regulación de TM a la baja y de FT a la alta. También hay liberación de vWF y reducción en el índice tPA/PAI-1, el cual combinado con la reducción de NO favorece trombosis y vasoconstricción. El incremento de la expresión local de adhesión de moléculas en la superficie endotelial. Incrementando los niveles locales de sustancias quimiotácticas, resaltando adhesión y trans migración de células inflamatorias que se

localizaran en partes vulnerables de la pared del vaso. Los SCA esta asociado con elevaciones de marcadores solubles de activación endotelial como es vWF, E-selectin y el ICAM-1 y reducción de estos marcadores pareciendo correlacionar con reducción de mortalidad cardiovascular/morbilidad cardiovascular, así que tratamientos que reducen la activación endotelial pueden ser biológicamente benéficos. Las estatinas tienen beneficio en la función endotelial independientemente del efecto de reducir los lípidos y hay un incremento de la biodisponibilidad del NO En pacientes estables, las estatinas han mostrado la mejoría del flujo mediado por dilatación en las 3 primeras horas posterior a su administración, antes de que inicien los efectos hepáticos de inhibición HMG-CoA reductasa que impactan en los niveles séricos de LDL-C , también reduce la expresión de endotelina 1 y favorece la vasodilatación. Porque la PCR reduce el oxido nitrico sintetasa y mejora el flujo mediado por dilatación, algunos de los efectos benéficos sobre la función endotelial puede ser indirectamente mediado por la capacidad de las estatinas de disminuir la PCR. La experiencia clinicay los estudios prospectivos permiten establecer una asociación inequívoca entre estrés oxidativo es un evento precoz al desarrollo de disfunción endotelial subsecuente enfermedad cardiovascular. Afortunadamente, el aumento del estrés oxidativo y su impacto sobre la función endotelial son reversibles y/o controlables. De este modo, a partir de una muestra de sangre venosa se puede realizar la detección de marcadores de estrés oxidativo, evaluar la biodisponibilidad del oxido nítrico, la función antioxidante celular y estudiar marcadores precoces de inflamación, mediante métodos bioquímicos sencillos que pueden ser implementados por personal idóneo en cualquier centro de salud. La erosión de la superficie endotelial y la exposición de la circulación sanguínea puede ser el desencadenante para trombosis y pacientes con aumento en la circulación de los factores de coagulación tienen mayor riesgo, La reparación del endotelio dañado puede ocurrir por 2 mecanismos, primero por migración de células endoteliales o por

movilización de células progenitoras circulantes derivadas de la médula ósea. Las estatinas incrementan el número y la supervivencia de células endoteliales progenitoras en la circulación. Estas las movilizan a los sitios de daño, lo que acelera la reepitelización una semana después del tratamiento, las estatinas pueden reducir la recurrencia de eventos en los sitios de erosión por tener efectos favorables en la reparación celular. La oxidación de las LDL parece ser que se lleva a cabo en la pared arterial, y más concretamente en las que presentan en un principio de lesión aterosclerótica, ya que contiene altos iones de hierro y cobre (Cox y Cohen). Se han implicado en esta reacción al radical superóxido a través de la formación de peroxinitrito y a la actividad fosfolipasa D de los macrófagos que hace las LDL más sensibles a la acción oxidante de los cationes metálicos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION**

Las estatinas reducen el riesgo de mortalidad por eventos coronarios agudos a largo plazo, debido al efecto reductor de colesterol LDL y aumento del colesterol HDL que induce al retraso en la progresión de la placa aterosclerótica en las coronarias, pero también debido a los efectos pleiotrópicos de los agentes reductores de colesterol que ayudan a la estabilización de la función endotelial coronaria como sistémica desde el inicio del tratamiento. Siguiendo los avances, se sabe ahora que las estatinas no solo reducen las cifras del colesterol LDL, sino que también mejoran la función endotelial, inhiben la activación plaquetaria, reducen la adhesividad de los monocitos, reducen los niveles de PCR (relacionados con la inflamación) y limitan la formación plaquetaria de trombos, todos estos denominados efectos pleiotrópicos que se observan más tempranamente que el efecto hipolipemiante.

En la actualidad no hay evidencia clínica de que el inicio de tratamiento con estatinas inmediatamente posterior a un evento coronario agudo, implicara algún cambio en el desenlace de eventos finales a corto y mediano plazo.

El objetivo del estudio es analizar el papel de las estatinas, al administrarlas desde el inicio de un evento coronario agudo, determinar su efecto en la función endotelial y ver si el tratamiento a dosis máxima en los primeros siete días posterior al evento coronario agudo, influye en la presentación de eventos coronarios mayores a corto plazo y mediano plazo. En la actualidad existen múltiples estudios que demuestran la eficacia del tratamiento hipolipemiante con estatinas, tanto en la prevención primaria de pacientes con factores de riesgo como en la prevención secundaria, siempre hablando en términos de tratamientos a largo plazo. Surge entonces la necesidad de evaluar los



efectos de una administración precoz de estos fármacos en el síndrome coronario agudo.

Lo anterior nos hace plantear la siguiente pregunta.

¿Existe alguna diferencia en la evolución clínica y presentación de eventos cardiovasculares mayores a 30 y 180 días en los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del ST en los primeros 7 días con la administración o no de estatinas ?

### **HIPOTESIS TEORICA:**

El administrar estatinas a dosis altas en los primeros 7 días en pacientes con un infarto agudo de miocardio mejorara la evolución clínica y disminuirá el número de eventos cardiovasculares mayores a los 30 y 180 días.

### **HIPOTESIS NULA:**

El administrar estatinas a dosis altas en los primeros 7 días en pacientes con un infarto agudo de miocardio no mejorara la evolución clínica ni disminuirá el numero de eventos cardiovasculares mayores a los 30 y 180 días.

## **OBJETIVOS**

### **GENERALES:**

- Evaluar la evolución clínica en los pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST que reciben tratamiento con rosuvastatina en los primeros 7 días posterior al infarto contra aquellos pacientes que reciben placebo.

### **ESPECIFICOS:**

- Determinar el numero de paciente fallecidos en los dos grupos (estatina / placebo) durante un periodo de 180 días posterior al infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.
- Evaluar en que pacientes del grupo de estudio fue necesario llevarlos a terapia de revascularización ya sea esta por intervencionismo o cirugía.
- Verificar si la terapia con rosuvastatina en los primeros 7 días del evento cardiovascular agudo disminuye el número de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes que la reciben.

## **MATERIALES**

### **FISICOS:**

Unidad de cuidados coronarios y urgencias del Instituto Nacional de Cardiología  
"Ignacio Chávez"

### **MATERIAL:**

Tubos Vacutainer heparinizados o citrados

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

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

Amortiguador de fosfatos pH 7.3

Solución 1mM de  $\text{CuCl}_2$

Solución stop de batocuproína 1 mM

Celdas de Cuarzo

Espectrofotómetro de Ultravioleta-Visible

**DE PERSONAL:**

Departamento de farmacología del Instituto Nacional de Cardiología.

Laboratorio clínico del Instituto Nacional de Cardiología

Dr. Carlos Martínez Sánchez Jefe de la Unidad de Cuidados Coronarios

Dr. Hermes Ilarraza Lomeli, Jefe de rehabilitación Cardíaca

Dra. Sandra Yae Nagay. Jefe de Residentes

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Angina inestable de alto riesgo
- Infarto sin elevación del ST
- Ambos sexos
- Edad: mayores de 35 años.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

Pacientes que cursen con alguna de las siguientes patologías:

- Enfermedad de Parkinson,
- Enfermedad de Alzheimer
- Neoplasias
- Síndromes de ataxia-teleangiectasia
- Enfermedades del tejido conjuntivo
- Hepatopatía activa
- Antecedente de hipersensibilidad a estatinas
- Embarazadas
- Creatinina mayor de 2 al ingreso del paciente o que tengan ya el antecedente de IRC.

**CRITERIOS DE ELIMINACION:**

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

**POBLACION DE ESTUDIO:**

Pacientes que ingresen a Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología con el diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

## **PROCEDIMIENTO:**

Se elaboro un protocolo de investigación desde el mes de enero del 2007. Se busco bibliografía clínica y ensayos clínicos extraídos de la base de datos por método de búsqueda electrónica, utilizando las palabras claves: statins, acute coronary síndrome. La búsqueda se restringió a artículos publicados en el periodo de enero de 1994 hasta enero de 2007. El protocolo de investigación fue presentado en la Unidad de cuidados coronarios al Dr. Carlos Martínez Sánchez y médicos adscritos de dicho servicio para su conocimiento y aceptación.

Se incluyeron a pacientes con síndrome coronario agudo del tipo infarto de miocardio sin elevación del segmento ST que acudieron a urgencia del Instituto Nacional de cardiología de septiembre del 2006 a Febrero de 2007 que reunieron los criterios de inclusión y exclusión independiente del tratamiento medico o de intervencionismo que se decidieron para cada caso. Se definió infarto sin elevación del segmento ST como la presencia de angina o equivalentes anginosos con por lo menos una de las siguientes características: que se presentara en reposo y que durara mas de 20 minutos, dolor intenso de nueva presentación o dolor antiguo pero con patrón creciente asociado a la presencia de niveles de troponina T mayor de 0.03. Se recogieron la edad, sexo, peso, talla, padecimiento de enfermedades crónicas degenerativas, eventos cardiovasculares previos, lugar de residencia y numero telefónico, Se definió diabetes mellitus e hipertensión arterial cuando presentaban cifras superiores a 126 mg/dl ó 140/90 mmHg, respectivamente o bien recibían terapia específica. Se consideró fumador al que hubiese fumado más de 20 paquetes de cigarrillos en su vida o más de 1 cigarrillo por semana durante un año. Se denominó fumador activo al que mantenía el hábito



regularmente durante al menos el último mes. Se definió obesidad si el IMC > 25. Se anotaron los fármacos que tomaban los pacientes.

Los pacientes se aliatorizaron en 2 grupos uno de ellos recibió placebo y otro rosuvastatina a 40 mg cada 24 hrs. por 7 días. Se midieron los niveles de estrés oxidativo por reacción de reducción de cobre y además niveles de oxido nítrico en una muestra de sangre venosa, al ingreso a la unidad coronaria y posteriormente a los 7 días de la intervención con placebo o rosuvastatina. Se llevo un seguimiento por cita control, y llamada telefónica, además de valoración del expediente clínico del paciente a los 30 días y a los 180 dias posterior al infarto para valorar su evolución. El análisis estadístico se realizo en el programa SPSS. Para análisis de variables continuas se utilizó la prueba de T student además de la prueba de Fisher y Chi cuadrada. El valor de P se considero significativo si este era menor de 0.05.

### **CONSIDERACIONES ETICAS:**

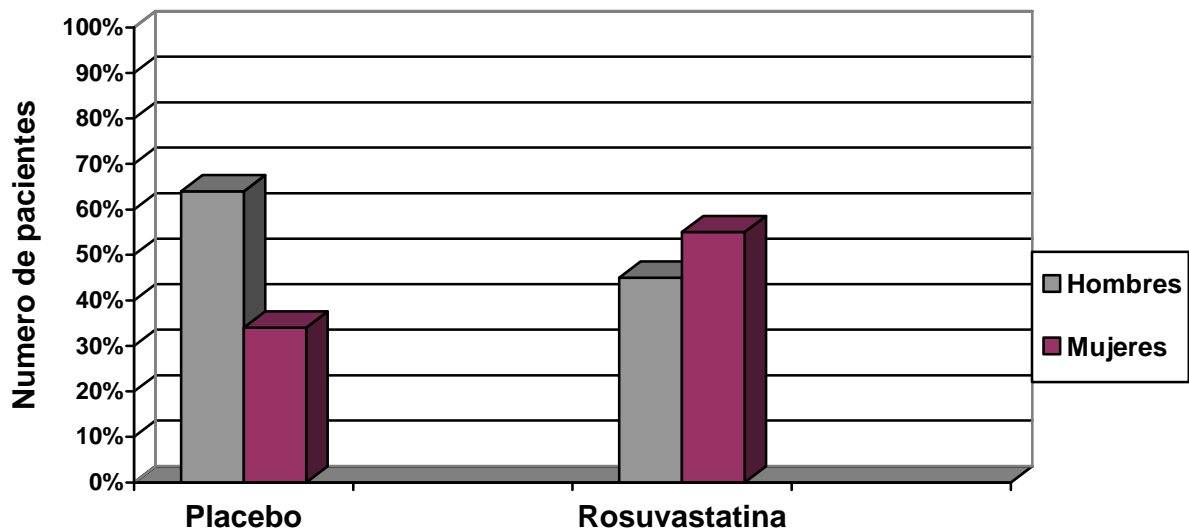
- Según a los principios básicos de la etica medica de la investigación establecida en la declaración de Helsinki en el año de 1962 y modificada en Tokio en 1975 y en la base a la Ley General de salud de los Estados Unidos Mexicanos establecidos en su titulo quinto sobre la investigación clínica para la salud, La información tendrá carácter confidencial. Se solicitó consentimiento informado.
- Se utilizo en el estudio la dosis mas alta de rosuvastatina que actualmente ha demostrado seguridad, la cual es de 40 mg al dia, (ASTEROID)
- La suspensión de los IECAS no tuvo implicaciones éticas ya que los IECAS no son clase I en el infarto sin elevación del segmento ST.

- No hay implicaciones éticas por tener un grupo placebo por 7 días posterior al infarto de miocardio sin elevación del segmento ST porque los estudios han demostrado beneficio de las estatinas en los primeros 30 días en el inicio.

## **RESULTADOS:**

Se incluyeron en el estudio un total de 22 pacientes de los cuales 10 (45%) fueron del sexo femenino y 12 (55%) del sexo masculino. El total de los pacientes se dividió en 2 grupos de 11 pacientes cada uno: Del Grupo que se le dio placebo (G 1), 7 (64%) fueron hombres y 4 fueron mujeres (34%); en el grupo con estatinas (G2) 5 (45%) fueron del genero masculino y 6 (55%) del genero femenino. La edad promedio fue de  $66 \pm 9$  difiriendo los grupos en edad G1:  $71 \pm 10$  mientras que en el G2:  $63 \pm 9$  (  $P= 0.04$ ).

**Grafica 1. Distribución de pacientes según sexo**

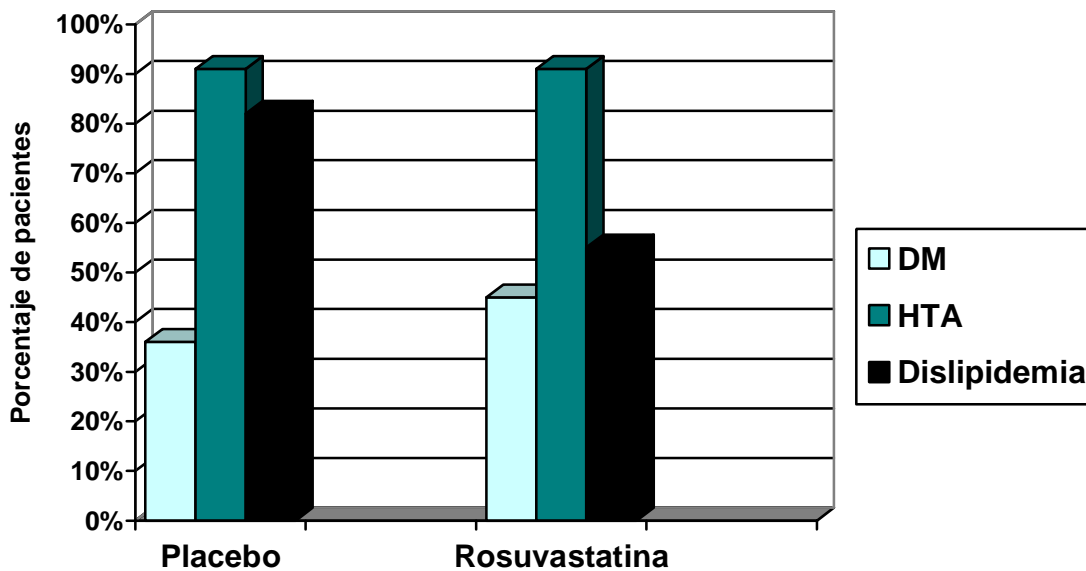


**Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES**

	<b>PLACEBO</b>	<b>ROSUVASTATINA</b>
	n=11	n=11
<i>Edad</i>	71 ( $\pm$ 10)	63 ( $\pm$ 9)
<i>Masculino</i>	7 (64%)	5 (45%)
<i>Femenino</i>	4 (34%)	6 (55%)
<i>Diabetes Mellitus</i>	4 (36%)	5 (45%)
<i>Hipertensión Arterial</i>	10 (100%)	10 (100%)
<i>Dislipidemia</i>	9 (82%)	6 (55%)
<i>Infartos previos</i>	5 (45%)	4 (36%)
<i>Cirugías previas</i>	0 (0)	2 (18%)
<i>Intervencionismo previo</i>	2 (18%)	1 (9%)

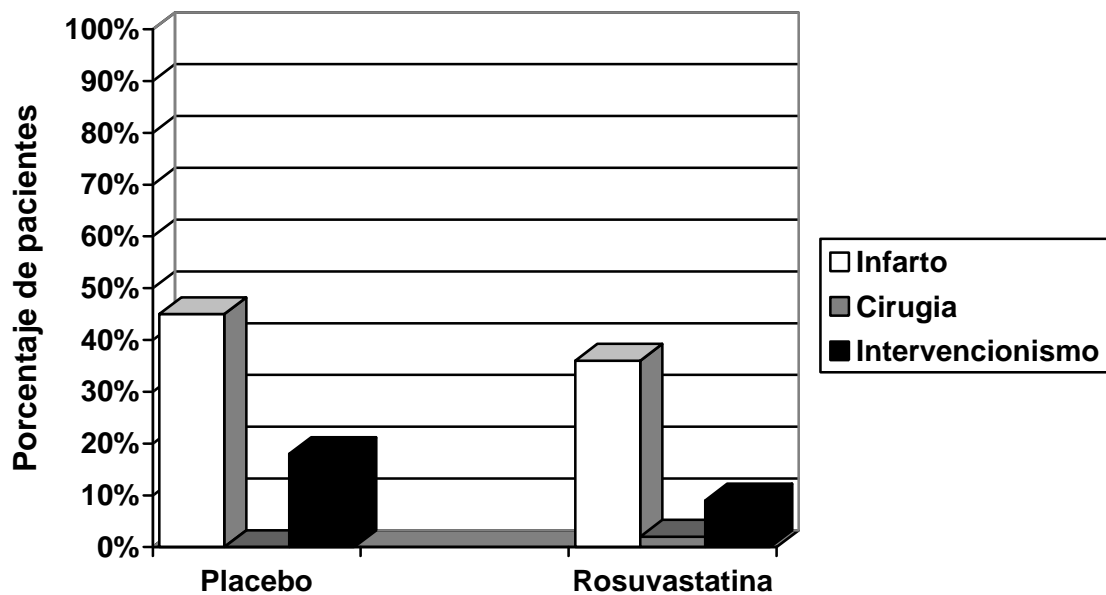
Los factores de riesgos encontrados fueron: Diabetes Mellitus tipo 2 en el 41% de los pacientes del estudio, en el grupo 1 de 36% y en el grupo 2 del 45%. El 68% de todos los pacientes tenían diagnóstico de dislipidemia; 82% en el grupo placebo y 55% en el grupo de estatinas. La hipertensión arterial estaba presente en el 90 % la población. 91% tanto en el G1 como en el G2. En las tres variables no se encontraron diferencias significativas.

**Grafica 2. Distribución de pacientes segun factores de riesgo**



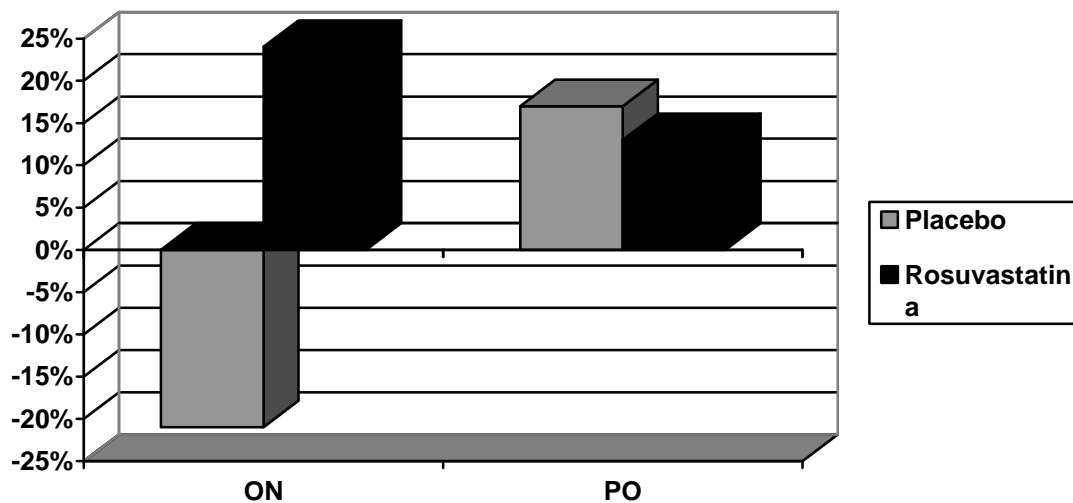
De los 22 pacientes que participaron en el estudio 41% ya habían presentado un infarto previo, el 45% de la población del G1 y el 36% de los del G2, así también ya habían sido revascularizados por cirugía el 9% de todos los pacientes, encontrándose el 18% de los revascularizados en el G2, mientras que en cuanto a intervencionismo coronario previo el 14% en general había necesitado de dicho procedimiento, el 18% de los pacientes del G1 y el 9% de los del grupo 2.

**Grafica 3. Eventos cardiovasculares mayores previos**



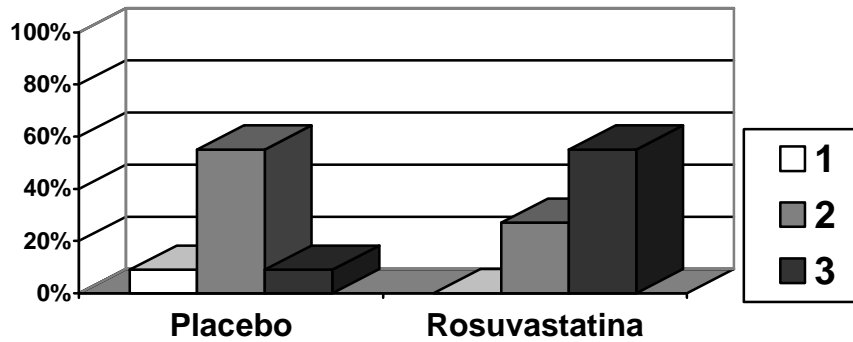
Los niveles de oxido nítrico disminuyeron en el Grupo 1 ( $\Delta$ -21%,  $P=0.17$ ) pero en el grupo 2 aumentaron ( $\Delta$ 24%  $p=0.005$ ) siendo estas deltas diferentes estadísticamente entre ellas. Por otro lado el PO incremento en ambos grupos de forma significativa, ( $\Delta$ G1 = 17% ,  $\Delta$ G2= 13%,  $p=0.001$ ) no encontrándose diferencias entre estos incrementos.

**Grafica 4.-Cambio en los niveles de ON y PO**



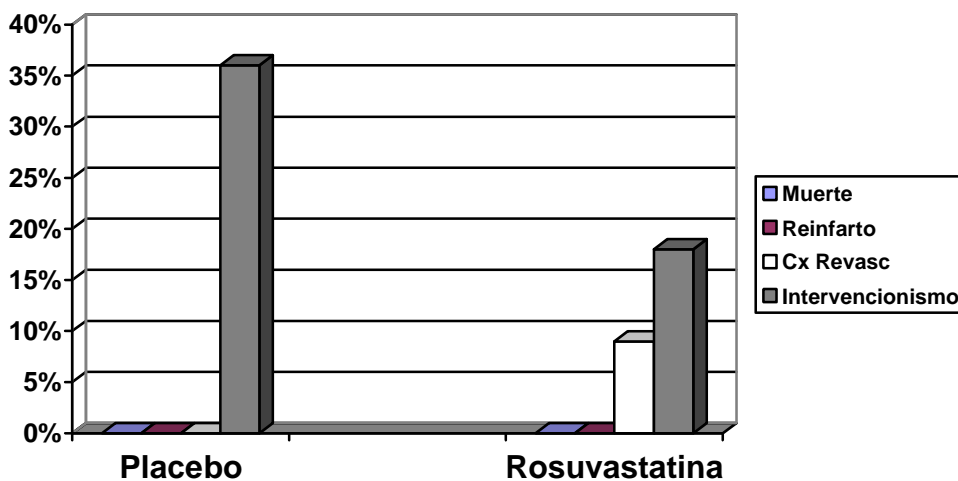
Se les realizo coronariografia diagnostica a los pacientes dentro del estudio, distribuyéndose de la siguiente manera: En el G1 el 55% de los pacientes tenia afección de 2 coronarias, el 9 % solo afección de 1 vaso al igual que un 9% afección de las 3 coronarias; mientras que en el grupo 2 el 55% presentaban obstrucción en 3 vasos y el 27% de 2 coronarias.

**Grafica 5.-Distribución de pacientes de acuerdo a numero de coronarias afectadas.**



Durante el periodo de seguimiento a 30 días, ningún paciente falleció o presento un nuevo evento coronario agudo. Fueron sometidos a ACTP 6 de los pacientes del grupo de estudio ( 27%) distribuidos de la siguiente manera: del G1 4 pacientes (36%) y 2 del G2 (18%). En este mismo periodo de tiempo 2 pacientes fueron llevados a cirugía de revascularización (9%) ambos del G2.

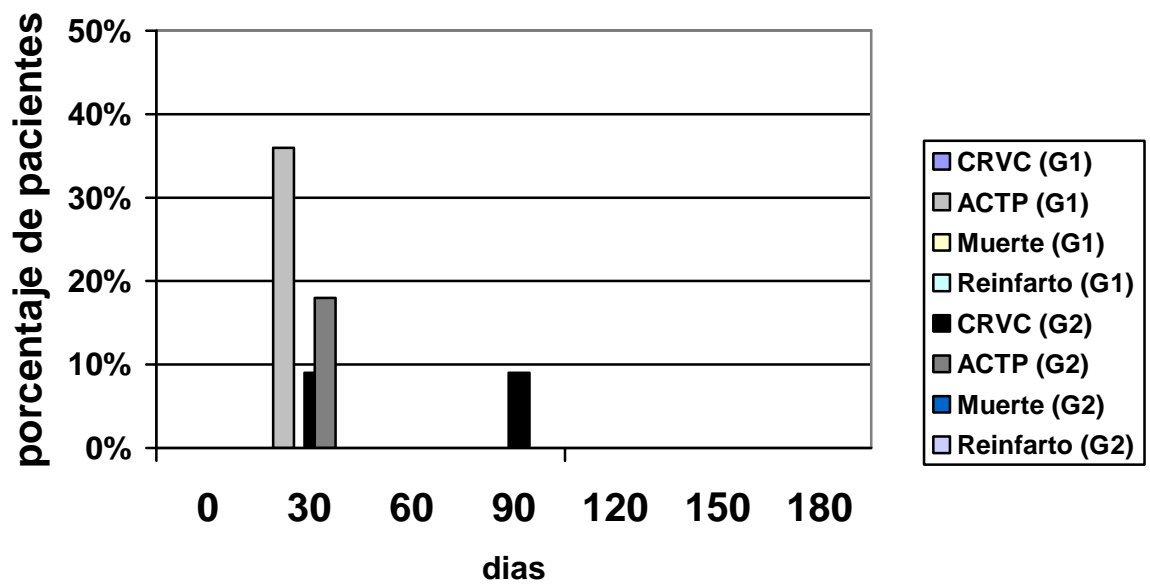
**Grafica 6.-Distribución de los pacientes de acuerdo a los eventos cardiovasculares mayores en los primeros 30 dias**





En cuanto al seguimiento a 6 meses ningún paciente falleció ni tampoco se presentaron casos de reinfarto. En ambos grupos ninguno de los pacientes fue llevado a intervencionismo y solo 1 de los pacientes del G2 fue llevado a cirugía de revascularización.

**Grafica 7.-Eventos cardiacos mayores en los pacientes del grupo de estudio a 30 dias y 180 dias**



## **DISCUSION**

Las características básicas de nuestros dos grupos son similares, difiriendo únicamente en los grupos de edad (G1, 71±10 vs G2, 63±9, p=0.04).

Se puede observar la influencia de las estatinas en la función endotelial en los niveles de óxido nítrico, mostrando una elevación importante de este en el grupo que recibió rosuvastatina, esto debido a la acción pleiotrópica, la regulación de la síntesis endotelial de óxido nítrico (eNOS). No ha sido en cuanto a los niveles de poder oxidativo en la cual no hubo una diferencia significativa aunque sí una tendencia a su disminución en el grupo que recibió estatinas (p=0.77).

En las células endoteliales la activación del receptor de la angiotensina (AT1) es uno de los mecanismos más importantes en la producción de radicales superóxido (ROS), la inhibición de la HMG-CoA reductasa que se obtiene con las estatinas reduce la liberación de radicales libres inducidos por la angiotensina II. Por ende se podría observar una disminución más marcada de los mismos con la utilización de medicamentos que influyan directamente en estos receptores (IECAS) que fueron excluidos en el presente estudio.

A pesar del aumento importante que tiene el óxido nítrico al utilizar estatinas en los primeros 7 días posterior al infarto sin elevación del segmento ST, se puede observar que durante el periodo de seguimiento tanto a 30 como a 180 días ningún paciente falleció o tuvo un evento coronario agudo en los dos grupos. Tanto el estudio CARE como el LIPID fueron determinantes en la disminución de la mortalidad en el grupo que utilizó la estatina, teniendo en cuenta que fueron estudios que utilizaron más de 5,000 pacientes y que el seguimiento de estos se dio a más de 2 años y determinándose además que el beneficio de la estatina es acumulativo con el tiempo de utilización. El estudio MIRACL cuyo objetivo fue determinar si el tratamiento con atorvastatina iniciado

entre las 24 y 96 horas posterior a un infarto agudo de miocardio, reducía la mortalidad y los infartos de miocardio no fatal mostró que a pesar de que estos eventos se presentaron ligeramente menos en el grupo con estatinas la diferencia estadística no fue significativa en estos puntos finales en los grupos que recibieron atorvastatina contra los que recibieron placebo. Si se observó una diferencia importante en la reducción de la isquemia miocárdica sintomática recurrente.

Se puede observar que el grupo que presentó mayor número de intervencionismos coronarios fue el grupo placebo (G1) con un 36% de los pacientes que ameritó de dicho procedimiento, contra el 18% de los del grupo que recibió rosuvastatina (G2), no se determinó una diferencia estadística de dichos resultados, pero sí una tendencia a la disminución de los casos de intervencionismo coronario en el G2.

Además de eso se puede ver que fue en el grupo que recibió estatinas en donde se presentaron los pacientes que necesitaron de cirugía de revascularización coronaria a 30 y 180 días (14%) pero también es en este grupo en donde se encuentra el mayor porcentaje de paciente con enfermedad coronaria trivascular (G1 9% vs G2 55%) determinándose en este porcentaje de pacientes por cateterismo cardíaco diagnóstico que las lesiones no eran susceptibles a tratamiento intervencionista aumentando así el número de procedimientos quirúrgicos.

Cabe mencionar que a pesar de que la diferencia en ambos grupos fue determinante en los resultados de los cambios producidos a nivel del óxido nítrico, se necesitaría de una muestra más grande así como una mayor evolución de los pacientes para definir aún mejor los cambios.

## **CONCLUSIÓN:**

En conclusión los resultados de este estudio indican que el tratamiento con 40 mg. de rosuvastatina dado a los pacientes con infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST en los primeros 7 días después del evento, si elevan los niveles sericos de oxido nítrico, mejorando la función endotelial.

En cuanto a los eventos cardiovasculares mayores los hallazgos de este estudio pueden ser de utilidad como referencia para estudios similares, ya que es necesario una muestra más grande y un periodo mayor de observación para concluir en resultados específicos.

## REFERENCIAS

- Teresa Mabel Canteros, Noelia Soledad Chamorro, Cecilia Gabriela Coronel, Dr. Silvio Gustavo Kippes.  
Administración precoz de estatinas en el síndrome coronario agudo Rev de Pos de la VIa Cátedra de Med  
2005; 151: 17-19
- Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K y col. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Undas A, Celinska-Lowenhoff M, Domagala TB y col. Early antithrombotic and anti-inflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost.* 2005; 94 (1):193-199.
- Li XP, Zhao P, Li J, Li JD, Xie XM, Peng J. The effect of early fluvastatin therapy on inflammatory factors in acute coronary syndrome. 2005;44(3)184-187.
- Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y et al. Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increase vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:395-9
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D y col. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005; 6 352 (1):20-28.
- Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-436.
- Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-436.
- Aronow HD, Topol EJ, Roe MT y col. effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357: 1063-1068.
- Saab FA, Eagle KA, Kline Rogers E, Fang J, Otter R, Mukherjee D. Comparison of outcomes in acute coronary syndrome in patients receiving statins within 24 hrs of onset versus at later times 2004 1;94(9) 1166-1168
- Kausik K. Ray and Christopher P. The Potencial Relevante of the Multiple Lipid-Independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *Cannon. J Am. Coll. Cardiol.* 2005;46;1425-1433
- Fuster V, Gotto A. Risk reduction. *Circulation* 2000;102:IV94-102
- Álvarez de Sotomayor, M.; Herrera M.D.; Pérez- Guerrero, C y Marhuenda, E. Interés terapéutico de las estatinas en el tratamiento de la aterosclerosis. *Ars Pharmaceutica*, 1999; 40:4;217-231
- Rauch U, Osende JI, Chesebr JH, Fuster V, Vorcheimer DA, Harris K, et al, Statin and cardiovascular diseases: the multiple effects of lipid-lowering therapy. *Atherosclerosis* 2000;153:181-9
- Aikawa M, Sujiyama J, Hill CC, Voglic SJ, Rabkin E, Fukimoto Y, et al. Lipid lowering reduce oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma. *Circulation* 2002;106:1390-6
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events *N Engl J Med* 2002;347: 1557-65
- Ray KK, Cannon CP. Time to Benefit: an emerging concept for assessing the efficacy of statin therapy in cardiovascular disease. *Crit Pathways Cardiol* 2005;4:43-5
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 29-38
- Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440-5
- Pearson JD. Endothelial cell function and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12:329-41
- Leeuwenberg JF, Smeets EF, Neeffjes JJ, et al. E selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology* 1992;77:543-9
- Ray KK, Morrow DA, Gibson CM, et al Predictors of the rise in vWF after ST elevation myocardial infarction: implications for treatment strategies and clinical outcome: an ENTIRE-TIMI 23 substudy. *Eur Heart J* 2005;26:440-6
- Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97:1129-35

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

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

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