

Universidad Católica de Santa María

Escuela de Postgrado

Maestría en Salud Pública



EFECTO DE LA ROSUVASTATINA SOBRE LOS CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA CORONARIA ISQUÉMICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL MILITAR III DE-EP DE AREQUIPA, 2021-2022

Tesis presentada por el Bachiller:

Luque Mendoza, César Alejandro

Para Optar el Grado

Académico de: Maestro en

Salud Pública.

Asesor: Dra. Pajuelo Ponce, Eleana Rossana.

**Arequipa – Perú
2024**

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
ESCUELA DE POSTGRADO
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR DE TESIS

Arequipa, 04 de Agosto del 2023

Dictamen: 009365-C-EPG-2023

Visto el borrador de Tesis del expediente 009365, presentado por:

2006004101 - LUQUE MENDOZA CESAR ALEJANDRO

Titulado:

**EFFECTO DE LA ROSUVASTATINA SOBRE LOS CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN
PACIENTES CON CARDIOPATÍA CORONARIA ISQUÉMICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
MILITAR III DE-EP DE AREQUIPA, 2021-2022**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

29266386 - AZALGARA LAZO PATRICIO GONZALO
DICTAMINADOR



29550447 - MEDINA ARCE NORMA ROXANA
DICTAMINADOR



29201360 - VILLANUEVA SALAS JOSE ANTONIO
DICTAMINADOR



EFFECTO DE LA ROSUVASTATINA SOBRE LOS CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA CORONARIA ISQUÉMICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL MILITAR III DE-EP DE AREQUIPA, 2021-2022

INFORME DE ORIGINALIDAD

29%

INDICE DE SIMILITUD

28%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

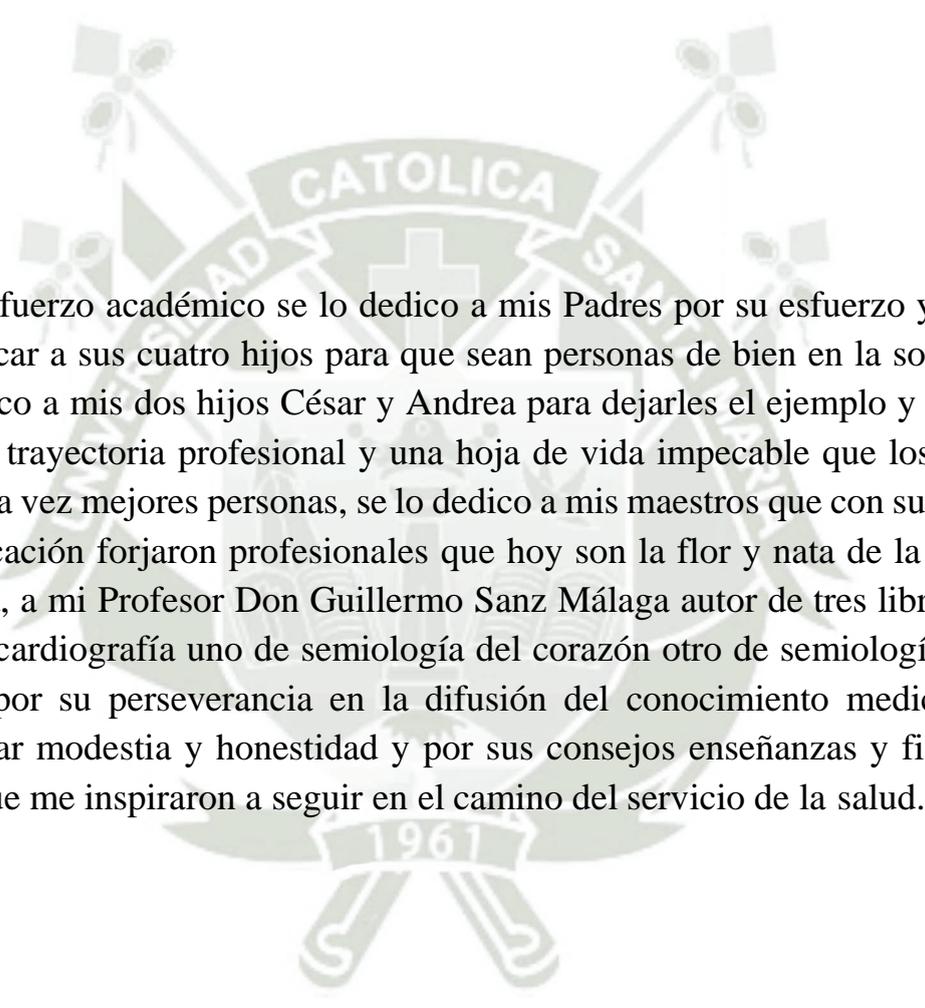
4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	redclinica.cl Fuente de Internet	11%
2	filadd.com Fuente de Internet	5%
3	www.slideshare.net Fuente de Internet	2%
4	infogarnuz.blogspot.com Fuente de Internet	1%
5	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	1%
7	www.studystack.com Fuente de Internet	1%

dev.revespcardiol.elsevier.es



Este esfuerzo académico se lo dedico a mis Padres por su esfuerzo y sacrificio de educar a sus cuatro hijos para que sean personas de bien en la sociedad, se lo dedico a mis dos hijos César y Andrea para dejarles el ejemplo y el camino de una trayectoria profesional y una hoja de vida impecable que los inspire a ser cada vez mejores personas, se lo dedico a mis maestros que con su paciencia y dedicación forjaron profesionales que hoy son la flor y nata de la profesión médica, a mi Profesor Don Guillermo Sanz Málaga autor de tres libros uno de electrocardiografía uno de semiología del corazón otro de semiología medica; quien por su perseverancia en la difusión del conocimiento medico por su ejemplar modestia y honestidad y por sus consejos enseñanzas y filosofía de vida que me inspiraron a seguir en el camino del servicio de la salud.

El bien máspreciado es la salud, y no la plata o el oro.

(Gandhi).

Solo recordamos el verdadero valor de la salud cuando la perdemos. En ese momento vemos que no hay ningún bien máspreciado.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT	viii
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO	4
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	36
CAPÍTULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	63
RECOMENDACIONES	64
BIBLIOGRAFÍA.....	65
ANEXOS.....	70
Anexo 1: Ficha de recolección de datos	
Anexo 2: Matriz de sistematización de información	

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Principales factores de riesgo de aterosclerosis.....	6
Tabla 2. Descenso porcentual del C-LDL según la dosis de estatina.....	23
Tabla 3. Categorización según la potencia de las estatinas.....	23
Tabla 4. Distribución de pacientes con infarto de miocardio según edad y género	42
Tabla 5. Antecedentes de riesgo cardiovascular en los pacientes con infarto de miocardio	44
Tabla 6. Valores de colesterol antes y después del tratamiento con rosuvastatina.....	46
Tabla 7. Variación de los niveles de colesterol con el tratamiento con rosuvastatina	48
Tabla 8. Valores de PCR antes y después del tratamiento con rosuvastatina.....	50
Tabla 9. Variación de los niveles de PCR con el tratamiento con rosuvastatina.....	52
Tabla 10. Recciones adversas asociadas al tratamiento con rosuvastatina.....	54
Tabla 11. Hallazgos en el EKG antes y después del tratamiento con rosuvastatina.....	56
Tabla 12. Variación del EKG con el tratamiento con rosuvastatina.....	58

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura básica de una placa aterosclerótica.....	5
Figura 2. Evolución de los cambios de la pared arterial	12
Figura 3. Secuencia de interacciones celulares en la aterosclerosis	16
Figura 4. Formación de las placas ateroscleróticas, actividades y evolución	17
Figura 5. Placas ateroscleróticas vulnerables y estables.....	20
Figura 6. Distribución de pacientes con infarto de miocardio según edad y género	43
Figura 7. Antecedentes de riesgo cardiovascular en pacientes con infarto de miocardio	45
Figura 8. Valores de colesterol antes y después del tratamiento con rosuvastatina.....	47
Figura 9. Variación de los niveles de colesterol con el tratamiento con rosuvastatina	49
Figura 10. Valores de PCR antes y después del tratamiento con rosuvastatina	51
Figura 11. Variación de los niveles de PCR con el tratamiento con rosuvastatina	53
Figura 12. Reacciones adversas asociadas al tratamiento con rosuvastatina	55
Figura 13. Hallazgos en el EKG antes y después del tratamiento con rosuvastatina.....	57
Figura 14. Variación del EKG con el tratamiento con rosuvastatina	59

RESUMEN

Título: Efecto de la rosuvastatina sobre cambios electrocardiográficos en pacientes con cardiopatía coronaria isquémica, Hospital Militar III DE-EP Arequipa, 2021-2022.

Objetivo: Identificar el efecto del uso de la rosuvastatina sobre los cambios electrocardiográficos en pacientes con cardiopatía coronaria isquémica.

Tipo y nivel: Estudio documental retrospectivo, analítico. La técnica empleada fue la revisión documental.

Metodología: Se revisaron historias clínicas de 150 pacientes con diagnóstico cardiopatía coronaria isquémica con alteraciones de la onda T en el electrocardiograma, los cuales recibieron rosuvastatina 20 mg/día durante 18 meses. En todos los pacientes se realizó un electrocardiograma, análisis de perfil lipídico y PCR, al ingreso y al término del periodo de tratamiento. Se comparan variables mediante prueba t pareada y prueba chi cuadrado de McNemar.

Resultados: El 76% de pacientes fueron varones y 24% mujeres, con edad de 62.61 ± 9.47 años para los varones y de 68.50 ± 9.12 años para las mujeres ($p < 0.05$). El 5.33% de casos tuvo infarto previo, en 4.67% había historia de angina inestable y en 8.00% de angina estable. En el EKG al momento del diagnóstico la onda T era plana en 35.33% e invertida en 64.67% de casos. Con el tratamiento con rosuvastatina, el 41.33% de casos normalizó su onda T, en 52% la onda seguía plana (con casos en que permaneció igual o que de negativa se volvió isoeléctrica) y en 6.67% de casos la onda T permaneció invertida ($p < 0.05$). El 88% de casos mejoró la onda T en el EKG y en 12% permaneció sin variación. Se produjo una mejoría significativa en los valores de colesterol y la PCR ($p < 0.05$). No se reportó ninguna reacción adversa en 81.33% de casos, y hubo mialgias en 7.33% de pacientes, dolor abdominal en 6% y náuseas en 5.33% de casos.

Conclusiones: la rosuvastatina produjo una normalización de la onda T en una gran proporción de pacientes con infarto de miocardio.

PALABRAS CLAVE: rosuvastatina, infarto de miocardio, onda T, electrocardiograma.

ABSTRACT

Title: Effect of rosuvastatin on electrocardiographic changes in patients with ischemic coronary heart disease, Military Hospital III DE-EP Arequipa, 2023

Objective: to identify the effect of the use of rosuvastatin on electrocardiographic changes in patients with ischemic coronary heart disease.

Type and level: Retrospective, analytical documentary study. The technique employed was documental review.

Methodology: The medical records of 150 patients diagnosed with ischemic coronary heart disease with T wave abnormalities on the electrocardiogram, who received rosuvastatin 20 mg/day for 18 months, were reviewed. An electrocardiogram, lipid profile analysis, and PCR were performed on all patients upon admission and at the end of the treatment period. Variables are compared using the paired t-test and McNemar's chi-square test.

Results: 76% of patients were male and 24% female, with an age of 62.61 ± 9.47 years for males and 68.50 ± 9.12 years for females ($p < 0.05$). 5.33% of cases had previous infarction, in 4.67% there was a history of unstable angina and in 8.00% of stable angina. In the EKG at the time of diagnosis, the T wave was flat in 35.33% and inverted in 64.67% of cases. With rosuvastatin treatment, 41.33% of cases normalized their T wave, in 52% the wave remained flat (with cases in which it remained the same or became isoelectric from negative) and in 6.67% of cases the T wave remained inverted ($p < 0.05$). 88% of cases improved the T wave on the EKG and in 12% it remained unchanged. There was a significant improvement in cholesterol values and PCR ($p < 0.05$). No adverse reaction was reported in 81.33% of cases, and there were myalgias in 7.33% of patients, abdominal pain in 6% and nausea in 5.33% of cases.

Conclusions: rosuvastatin produced normalization of the T wave in a large proportion of patients with myocardial infarction.

KEY WORDS: rosuvastatin, myocardial infarction, T wave, electrocardiogram.

INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo es el paradigma de la enfermedad aterosclerótica cardiaca y comprende un amplio conjunto de fenómenos que rodean a los eventos que significan una placa complicada. Inflamación, espasmo, agregación, trombosis y ulterior fibrosis vienen a coincidir, y los fármacos originalmente diseñados para reducir el colesterol circulante resultan fundamentales al momento de disminuir el conjunto de activaciones inadecuadas (1). El electrocardiograma es un elemento que ha sido decisivo para el diagnóstico de la cardiopatía coronaria, en la actualidad se dispone de otros elementos de ayuda diagnóstica más sofisticados pero que no son aplicables a todos los pacientes unas veces por no ser indispensables y en otras ocasiones por no estar disponibles y/o por su alto costo no estar al alcance de todos los pacientes en todos los hospitales y centros de salud.

Existe una estrecha relación entre las cifras elevadas del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL colesterol) con un mayor riesgo de aterosclerosis y sus diferentes complicaciones clínicas como el infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular cerebral y enfermedad arterial periférica (2).

Las estatinas inicialmente diseñadas para disminuir el colesterol, se convierten ahora en pieza clave para la estabilización y regresión del proceso de generación de placas ateromatosas (3). Numerosos estudios avalan la importancia de su administración en el momento crítico, y cada vez se dispone de más evidencia de que el paciente debe recibirlas más precozmente, justo en el momento que se diagnostica el proceso, incluso antes del intervencionismo, y a dosis altas y empleando estatinas potentes, ha demostrado producir regresión de la placa ateromatosa (4,5,6).

La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa, y su estructura molecular asegura una elevada afinidad para esta enzima. A diferencia de otras estatinas, la rosuvastatina no es un inhibidor o un inductor de las isoenzimas del sistema citocromo P450, por lo cual el riesgo de interacciones con otros fármacos es bajo. No se han demostrado interacciones farmacológicas con antidiabéticos, antihipertensivos, digoxina o fenofibrato (7), lo que la convierte en una droga ideal para el tratamiento en pacientes con cardiopatía coronaria asociada a otras patologías como hipertensión, insuficiencia cardiaca o diabetes.

Si bien en nuestro medio las estatinas son de uso frecuente para el manejo de las dislipidemias, no hemos encontrado información acerca del uso de estatinas de alta potencia en el tratamiento de la enfermedad coronaria para la reducción de placa ateromatosa. En la experiencia clínica, se ha observado que los pacientes con cardiopatía coronaria que presentaban inversión de la onda T como criterio electrocardiográfico de enfermedad coronaria y que recibían rosuvastatina presentaban no solo mejoría clínico-laboratorial de los valores de colesterol, sino que mostraban normalización de la onda T en el seguimiento, lo que constituiría un indicador indirecto de regresión de placa, de modo que el presente estudio contribuirá a comprobar la eficacia y seguridad de este medicamento en el tratamiento de pacientes coronarios para reducir el riesgo de eventos isquémicos del miocardio.

La presente investigación planteó como objetivos el identificar el efecto del uso de la rosuvastatina sobre los cambios electrocardiográficos en pacientes con cardiopatía coronaria isquémica, así como sus efectos sobre los niveles de colesterol LDL, valores de PCR, y la aparición de reacciones adversas.

En la presente investigación se presentan los temas organizados de la siguiente manera:

En el primer capítulo se fundamenta el marco teórico del problema con la revisión de antecedentes investigativos relacionados.

En el segundo capítulo se muestra el planteamiento metodológico para la realización del presente estudio que ha permitido la solución del problema planteado.

El tercer capítulo expone los resultados de la investigación y se realiza la discusión de los hallazgos en función a los antecedentes y marco teórico.

HIPÓTESIS

Dado que la administración intensiva de hipolipemiantes de la familia de las estatinas de alta potencia puede tener un efecto en disminuir el grosor de la placa ateromatosa en pacientes con enfermedad coronaria, que produce cambios específicos en el electrocardiograma, Es probable que la administración de rosuvastatina (la cual tiene mayor afinidad por receptor lo cual la hace la más potente de la familia de las estatinas) en pacientes con cardiopatía coronaria isquémica produzca normalización de los cambios electrocardiográficos.

OBJETIVOS

a) **Objetivo general**

Identificar el efecto del uso de la rosuvastatina sobre los cambios electrocardiográficos en pacientes con cardiopatía coronaria isquémica.

b) **Objetivos específicos**

1. Determinar los efectos del uso de la rosuvastatina en los niveles de colesterol LDL, valores de PCR, y reacciones adversas.
2. Determinar los cambios electrocardiográficos (onda T) provocados por el uso de la rosuvastatina. (que de manera indirecta determinaría la regresión de placa ateromatosa).
3. Tipificar las características clínico epidemiológicas intervinientes en el efecto del uso de la rosuvastatina sobre los cambios electrocardiográficos

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1. La cardiopatía coronaria como problema de salud pública

Las enfermedades crónico-degenerativas son un problema de salud pública, que van cediendo lugar a las enfermedades infectocontagiosas en países en vías de desarrollo. Dentro de ellas, las enfermedades cardiovasculares ocupan un lugar preponderante. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) plantea que, en la región de las Américas, aproximadamente, dos millones de personas mueren a causa de las enfermedades cardiovasculares. Entre las que más han contribuido a la carga de enfermedad se encuentran: cardiopatía isquémica, con 73.6 muertes por 100 000 habitantes; ataque cerebrovascular, con 32.3; otras enfermedades circulatorias, con 14.8; y enfermedad cardíaca hipertensiva, con 10.6. Para el Perú, en el 2019 constituían una carga de 73.5 casos por cada 100 000 habitantes, siendo el último en la región de las Américas, comparado con Haití (428.7 por 100 000) o México (150.1) o Chile (95.5) (26).

Su importancia como problema de salud pública radica no solo en la carga elevada y creciente en morbilidad, sino en la capacidad de poder detectarse precozmente y prevenirse. Existen factores de riesgo que no son modificables (la herencia, la edad, el sexo) y factores que sí se pueden modificar (las dislipidemias, los estilos de vida, el stress, la obesidad, la hipertensión) (27).

Dentro de las intervenciones posibles, las medidas para mejorar la calidad de vida como una dieta saludable, el ejercicio y el control de peso, tienen también un impacto positivo sobre los lípidos, pero se puede intervenir directamente a través del tratamiento hipolipemiente farmacológico. Pero, además, el tratamiento hipolipemiente también puede intervenir en la prevención secundaria en pacientes que ya padecieron de una cardiopatía coronaria, como se desarrolla a continuación (28).

2. Aterosclerosis

2.1. Concepto

El proceso aterosclerótico es la base de la patogenia de las enfermedades coronaria, cerebral y vascular periférica, y, en el mundo occidental, causa mayor morbilidad que ningún otro trastorno (es responsable de aproximadamente la mitad del total de muertes).

Dado que la enfermedad arterial coronaria es una importante manifestación de esta patología, los datos epidemiológicos relacionados con la mortalidad por aterosclerosis suelen incluir las muertes causadas por cardiopatía isquémica. En realidad, el infarto de miocardio es responsable de casi una cuarta parte de los fallecimientos en EE. UU. Una parte importante de esta morbimortalidad se corresponde con la enfermedad aterosclerótica aórtica y carotídea y el accidente cerebrovascular (8).

La probabilidad de desarrollo de aterosclerosis es determinada por una combinación de factores de riesgo adquiridos (p. ej., concentraciones de colesterol, consumo de tabaco, hipertensión), hereditarios (p. ej., mutaciones génicas del receptor de lipoproteínas de baja densidad [LDL]) y asociados al sexo y la edad. De forma concertada, producen lesiones de la íntima llamadas *ateromas* (o *placas ateromatosas* o *ateroescleróticas*), que protruyen hacia las luces vasculares. Normalmente, una placa ateromatosa corresponde a una lesión elevada, con un núcleo lipídico grumoso blando (principalmente de colesterol o de ésteres de colesterol) con una cubierta fibrosa (Figura 1) (9).

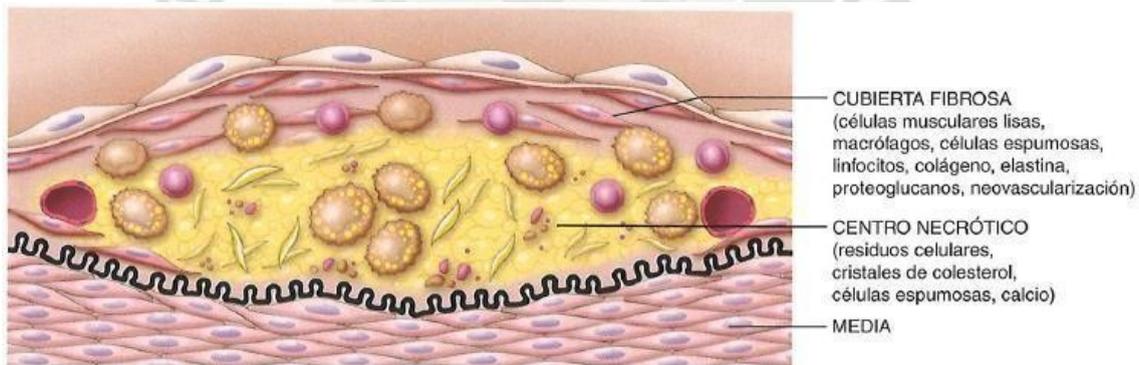


Figura 1. Estructura básica de una placa aterosclerótica. Obsérvese que la aterosclerosis es un proceso centrado en la íntima con interacciones complejas entre células y materiales extracelulares. Las placas pueden tener efectos secundarios en la media subyacente, incluida una reducción de las células musculares lisas (9).

Además de obstruir mecánicamente el flujo sanguíneo, las placas ateroscleróticas pueden romperse y causar una trombosis vascular obstructiva de extrema gravedad. Es posible que las placas ateroscleróticas también aumenten la distancia de difusión desde la luz a la media, provocando lesión isquémica y debilitamiento de la pared vascular que pueden favorecer la formación de aneurismas (10).

2.2. Epidemiología.

Aunque la cardiopatía isquémica asociada a aterosclerosis está muy extendida en la mayoría de los países desarrollados, la disminución del riesgo y la mejora de los tratamientos se han combinado para moderar la mortalidad relacionada. Al mismo tiempo, la reducción de la mortalidad por enfermedades infecciosas y la adopción de estilos de vida occidentales han determinado un aumento de la prevalencia de cardiopatía isquémica en los países con ingresos bajos. Como resultado, la mortalidad por enfermedad arterial coronaria en África, India y el sud este asiático supera actualmente la de EE. UU.; los países de Europa oriental tienen tasas 3-5 veces mayores que las estadounidenses y 7-12 veces más altas que las de Japón (9).

2.3. Factores de riesgo

La prevalencia y gravedad de la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica en personas y grupos se relacionan con una serie de factores de riesgo identificados a través de varios análisis prospectivos (p. ej., el Framingham Heart Study). Algunos de ellos son propios del organismo y, por consiguiente, menos controlables, mientras que otros son adquiridos o asociados a comportamientos específicos (11) y, por tanto, susceptibles de intervención (tabla 1).

Tabla 1 - Principales factores de riesgo de aterosclerosis (9)

No modificables (propios del organismo)	Modificables
Anomalías genéticas	Hiperlipidemia
Antecedentes familiares	Hipertensión
Aumento de la edad	Consumo de cigarrillos
Sexo masculino	Diabetes
	Inflamación

Estos factores de riesgo normalmente tienen efectos superiores a los adicionales, pero el tratamiento (incluso subóptimo) permite reducir parte del riesgo (12).

2.3.1. Factores de riesgo propios del organismo

- *Genética.* Los antecedentes familiares son el factor independiente de riesgo de aterosclerosis más importante. Algunos trastornos mendelianos presentan una

firme asociación a la aterosclerosis (p. ej., el hipercolesterolemia familiar), si bien solo son responsables de un pequeño porcentaje de casos. La predisposición familiar establecida a padecer aterosclerosis o cardiopatía isquémica suele ser poligénica, relacionada con pequeños efectos de muchos alelos compartidos comunes a una familia o población (12).

- *Edad.* El desarrollo de la placa aterosclerótica es progresivo y en general se manifiesta clínicamente hacia la mediana edad o con posterioridad. En consecuencia, entre los 40 y los 60 años, la incidencia del infarto de miocardio se multiplica por cinco. La mortalidad por cardiopatía isquémica aumenta cada década, incluso hasta edades avanzadas. Sin embargo, cada vez se acepta más que esta asociación con la edad es quizás superior a la producida por la mera lesión vascular a lo largo de los años. Sin duda, con el envejecimiento hay una tendencia al sobrecrecimiento de clones hematopoyéticos (la llamada *hematopoyesis clonal de potencial indeterminado [CHIP]*) con mutaciones que confieren una ventaja proliferativa. Muchas de estas afectan a modificaciones del ADN y la regulación de la transcripción (p. ej., *TET2* codifica una enzima que convierte la metilcitosina en 5-hidroximetilcitosina); como cabe esperar, estas pueden influir en último término en el riesgo de desarrollar neoplasias malignas hematológicas. Quizás sea más notable, no obstante, que esa hematopoyesis clonal se asocie incluso más significativamente con una mayor mortalidad cardiovascular por todas las causas. Está empezando a aparecer una explicación de que las mismas mutaciones CHIP que afectan a la proliferación celular (p. ej., *TET2*) también influyen en la respuesta inflamatoria de las células mononucleares, por tanto, en la aterogenia (13).
- *Sexo.* Las mujeres premenopáusicas presentan cierto grado de protección contra la aterosclerosis y sus consecuencias, en comparación con los hombres de la misma edad. Así pues, el infarto de miocardio y otras complicaciones de la aterosclerosis son infrecuentes en mujeres premenopáusicas, a no ser que muestren predisposición por otras causas, como diabetes, hiperlipidemia o hipertensión significativa. Sin embargo, después de la menopausia, la incidencia de las enfermedades relacionadas con la aterosclerosis aumenta y, a edades avanzadas, es superior a la de los hombres. Aunque se ha abogado por la influencia favorable de los estrógenos para explicar este fenómeno, los ensayos clínicos sobre tratamiento sustitutivo con estrógenos no han mostrado ningún

beneficio; de hecho, el tratamiento con estrógenos en la posmenopausia en realidad incrementó el riesgo cardiovascular en algunas mujeres de más edad (14).

2.3.2. Principales factores de riesgo modificables

La *hiperlipidemia* (en concreto, la hipercolesterolemia) es un importante factor de riesgo de aterosclerosis. Aun en ausencia de otros factores, la hipercolesterolemia basta para iniciar el desarrollo de lesión. El principal componente del colesterol sérico asociado a riesgo aumentado es el colesterol unido a las LDL (“colesterol malo”). Las LDL conforman el complejo lípido-colesterol-proteína que libera colesterol a los tejidos periféricos, en tanto que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) configuran el complejo que moviliza el colesterol de la periferia (incluidos los ateromas) y lo transporta al hígado para el catabolismo y la excreción biliar. Las concentraciones altas de colesterol unido a HDL (“colesterol bueno”) se correlacionan con una disminución de riesgo (15).

Las intervenciones dietéticas y farmacológicas que reducen el colesterol LDL o el sérico total suscitan un considerable interés. Curiosamente, las estrategias que se limitan a incrementar las HDL no son eficaces. Aunque antes se consideraban importantes, la contribución de la mayoría de las grasas dietéticas a la aterosclerosis se valora actualmente como mínima (16). A pesar de todo, los ácidos grasos omega-3 (abundantes en los aceites de pescado) se consideran beneficiosos, mientras que las grasas insaturadas producidas por la hidrogenación artificial de los aceites poliinsaturados (usados en productos de repostería y margarinas) afectan negativamente a los perfiles de colesterol. Las *estatinas* son un grupo de fármacos que reducen las concentraciones de colesterol circulantes inhibiendo la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima limitante de la velocidad en la biosíntesis hepática de colesterol. Las estatinas se usan universalmente para reducir las concentraciones sanguíneas de colesterol, de forma que se reduce la frecuencia de infartos de miocardio, presuntamente una de las historias de éxito más importantes de la investigación translacional (17). Además, parte del beneficio de las estatinas podría deberse a los efectos “fuera del objetivo” derivados de una reducción de la inflamación (1).

La *hipertensión* puede aumentar el riesgo de cardiopatía isquémica en aproximadamente el 60% con respecto a la población normotensa. La hipertensión crónica

es la causa más frecuente de hipertrofia ventricular izquierda, por lo que esta es también un marcador indirecto de riesgo cardiovascular (18).

El *consumo de tabaco*, y, en particular el consumo prolongado (años), duplica la tasa de muerte por cardiopatía isquémica. El abandono del consumo reduce sustancialmente el riesgo (17).

La *diabetes mellitus* provoca hipercolesterolemia y eleva de manera significativa el riesgo de aterosclerosis. En igualdad de condiciones para otros factores, la incidencia del infarto de miocardio es 2 veces mayor en pacientes diabéticos que en los normoglucémicos. Asimismo, es mayor el riesgo de accidente cerebrovascular, mientras que es 100 veces superior el de padecer gangrena de las extremidades inferiores inducida por aterosclerosis (19).

2.3.3. Factores de riesgo adicionales

Hasta el 20% de todos los episodios cardiovasculares se registran en ausencia de factores de riesgo importantes (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, consumo de tabaco o diabetes). De hecho, más del 75% de los episodios cardiovasculares que afectan a mujeres previamente sanas se producen con concentración es de colesterol LDL inferiores a 100 mg/dL (generalmente considerados indicadores de bajo riesgo). Así pues, está claro que otros factores también contribuyen al riesgo. Entre los que se han constatado o se sospechancabe citar los siguientes (9):

Inflamación. La inflamación está presente durante todas las fases de la aterogenia y se ve íntimamente ligada a la formación y la rotura de la placa aterosclerótica. Ante el creciente reconocimiento de que la inflamación desempeña una significativa función etiológica en la cardiopatía isquémica, la valoración de la inflamación sistémica ha adquirido importancia en la estratificación del riesgo global. Son numerosos los marcadores de inflamación que se correlacionan con el riesgo de cardiopatía isquémica y la *proteína C reactiva (CRP)* se ha confirmado como uno de los más estables y fáciles de medir (18).

La CRP es el reactante de fase aguda sintetizado fundamentalmente en el hígado. Aunque la CRP no parece estar relacionada causalmente con el desarrollo de aterosclerosis ni sus secuelas, ha quedado bien establecido que la CRP plasmática es un marcador sólido e independiente de riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca, incluso en personas aparentemente sanas. Por

este motivo, las concentraciones de CRP están ahora incorporadas a los algoritmos de estratificación de riesgo. Curiosamente, es característico que las concentraciones de CRP desciendan a la vez que se aplican otras medidas de reducción de riesgo, como dejar de fumar, adelgazar, hacer ejercicio y administrar estatinas (20).

Hiperhomocisteinemia. Las concentraciones séricas de homocisteína se correlacionan con aterosclerosis coronaria, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular y trombosis venosa. La *homocistinuria*, debida a un infrecuente error congénito del metabolismo, causa elevación de la homocisteína circulante ($> 100 \mu\text{mol/L}$) y se asocia a enfermedad vascular prematura (21).

Síndrome metabólico. Asociado a obesidad central, esta entidad clínica se caracteriza por resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia (LDL elevadas y HDL reducidas), hipercoagulabilidad y estado proinflamatorio. La dislipidemia, la hiperlipidemia y la hipertensión son los tres factores de riesgo cardiaco, en tanto que el estado hipercoagulable sistémico y el proinflamatorio contribuyen a menudo al desarrollo de disfunción endotelial y/o trombosis (17).

La *lipoproteína a [Lp(a)]* es una forma alterada de LDL que contiene la porción 100 de la apolipoproteína B unida a la apolipoproteína A (apo A). Las concentraciones de Lp(a) se asocian a riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular con independencia de las concentraciones de colesterol total o LDL (22).

Factores que afectan a la hemostasia. Varios marcadores de las funciones hemostática y/o fibrinolítica (p. ej., elevación del inhibidor del activador tisular del plasminógeno 1) son potentes factores predictivos de riesgo de episodios ateroscleróticos mayores, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Los factores derivados de plaquetas, al igual que la trombina, con efectos tanto procoagulantes como proinflamatorios, son reconocidos cada vez más como contribuyentes destacados a la patología vascular local (2).

Otros factores. Entre los demás factores asociados a un riesgo menos llamativo y/o difícil de cuantificar se cuentan la falta de ejercicio, el estilo de vida competitivo generador de estrés (personalidad de tipo A) y la obesidad (que puede complicarse con hipertensión, diabetes, hipertrigliceridemia o disminución de HDL) (17).

2.4. Patogenia de la aterosclerosis

La trascendencia clínica de la aterosclerosis ha suscitado un gran interés por comprender los mecanismos que subyacen a su evolución y sus complicaciones. La actual concepción de la aterogenia incorpora los diversos factores de riesgo hasta el momento enumerados y se designa como hipótesis de la “respuesta a la lesión”. Este modelo contempla la aterosclerosis como una respuesta inflamatoria y de cicatrización crónica de la pared arterial tras una lesión endotelial. La progresión de la lesión ocurre por interacción de las lipoproteínas modificadas, los macrófagos y los linfocitos T con las células endoteliales y células musculares lisas de la pared arterial. De acuerdo con este esquema, la aterosclerosis progresa siguiendo la siguiente secuencia (9):

- 1) *Lesión y disfunción endoteliales*, causantes (entre otras cosas) de aumento de la permeabilidad vascular adhesión de leucocitos y trombosis.
- 2) *Acumulación de lipoproteínas* (sobre todo LDL y sus formas oxidadas) en la pared vascular.
- 3) *Adhesión de monocitos al endotelio*, se guía de migración a la íntima y transformación en *macrófagos y células espumosas*.
- 4) *Adhesión plaquetaria*.
- 5) *Liberación de factores* por parte de plaquetas, macrófagos y células parietales activados, que inducen reclutamiento de *CML*, de la media o de precursores circulantes.
- 6) *Proliferación de células musculares lisas, producción de matriz extracelular y reclutamiento de linfocitos T*
- 7) *Acumulación de lípidos*, tanto extracelularmente como en las células (macrófagos y células musculares lisas).
- 8) *Calcificación* de matriz extracelular y los desechos necróticos tardíamente en la patogenia.

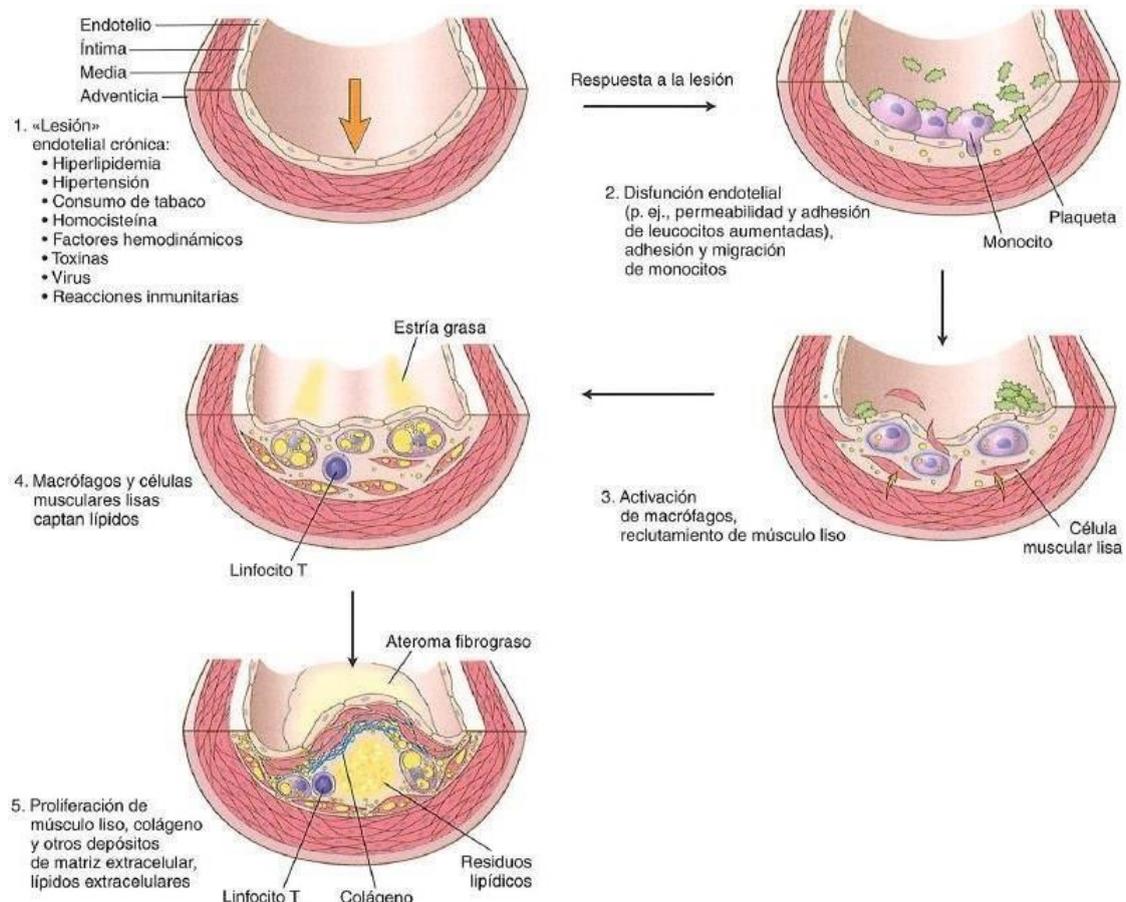


Figura 2. Evolución de los cambios de la pared arterial en respuesta a la hipótesis de lesión. 1, normal. 2, lesión endotelial con adhesión de monocitos y plaquetas. 3, migración de monocitos y células musculares lisas a la íntima, con activación de macrófagos. 4, captación por macrófagos y células musculares lisas de lípidos modificados, con ulterior activación. 5, proliferación de células musculares lisas en la íntima con producción de matriz extracelular, formando una placa desarrollada (9).

A continuación, se comenta la implicación de estos factores en la patogenia de la aterogenia, comenzando por la lesión endotelial (9).

- a) *Lesión endotelial.* La lesión de las células endoteliales es la pieza fundamental de la hipótesis de la respuesta a la lesión. Las lesiones iniciales comienzan en zonas de endotelio morfológicamente indemne que muestran las características de la disfunción endotelial: mayor permeabilidad, aumento de la adhesión de leucocitos y expresión génica alterada. Las causas de la disfunción de las células endoteliales son los tóxicos del humo de cigarrillos, la homocisteína y la producción local de citocinas inflamatorias. Sin embargo, las tres causas más importantes de disfunción endotelial son las alteraciones hemodinámicas, la hipercolesterolemia y la inflamación.

- b) *Alteraciones hemodinámicas.* La importancia de las turbulencias hemodinámicas en la aterogenia se pone de manifiesto por la observación de que las placas no se producen al azar, sino que tienden a localizarse en el origen de los vasos, los puntos de ramificación y a lo largo de la aorta abdominal posterior, donde los patrones de flujo se alteran y dejan de ser laminares. Esto se explica por el hecho de que el flujo no turbulento laminar aumenta la producción de factores de transcripción y, es especial, factor 2 similar al de Krüppel (KLF2) que activa los genes ateroprotectores y desactiva la transcripción de genes de la inflamación. Ya la inversa, el flujo turbulento no laminar impulsa un conjunto de transcripción génica que hace que esas zonas sean susceptibles a la aterosclerosis. Hay que destacar que algunos de los efectos protectores de las estatinas se deben a la regulación al alza de KLF2.
- c) *Hipercolesterolemia.* Los lípidos son transportados en el torrente circulatorio unidos a apoproteínas específicas (que forman complejos lipoproteínicos). Las *dislipoproteinemias* son anomalías de las lipoproteínas que pueden estar presentes en la población general (de hecho, se encuentran en muchos supervivientes de infartode miocardio), entre las que se cuentan: 1) concentraciones altas de colesterol LDL; 2) concentraciones bajas de colesterol HDL, y 3) concentraciones elevadas de Lp(a) anómala. Pueden ser consecuencia de mutación es en las apoproteínas o los receptores lipoproteínas, o relacionarse con otros trastornos subyacentes que afectan a las concentraciones de lípidos circulantes, como síndrome nefrótico, alcoholismo, hipotiroidismo o diabetes mellitus. Todas estas anomalías se asocian a un aumento del riesgo de aterosclerosis.

Las evidencias de implicación de la hipercolesterolemia en la aterosclerosis son las siguientes (15):

- *Los lípidos dominantes en las placas ateromatosas son el colesterol y los ésteres de colesterol.*
- *Las anomalías genéticas en la captación y el metabolismo de las lipoproteínas que causan hiperlipoproteinemia se asocian a aterosclerosis acelerada. Así, la hipercolesterolemia familiar debida a mutaciones que afectan a los receptores de LDL y la consiguiente captación y catabolismo de LDL inadecuada a nivel hepático, puede dar lugar a infartos de miocardio antes de los 20 años de edad en los homocigotos para la mutación. De manera similar la aterosclerosis acelerada se presenta en modelos animales con anomalías inducidas genéticamente en las apolipoproteínas o los receptores de LDL.*

- Los *análisis epidemiológicos* detectan una significativa correlación entre la gravedad de la aterosclerosis y las concentraciones plasmáticas de colesterol total o LDL.
- La *disminución del colesterol sérico* mediante la dieta o los fármacos ralentiza la progresión de la aterosclerosis, induce regresión de algunas placas y reduce el riesgo de episodios cardiovasculares.

Entre los mecanismos a través de los cuales la hiperlipidemia contribuye a la aterogenia se encuentran los siguientes (15):

- *Función alterada de las células endoteliales.* La hiperlipidemia crónica, particularmente la hipercolesterolemia, puede afectar directamente a la función de las células endoteliales, incrementando la producción de especies reactivas de oxígeno a nivel local. Con independencia del posible daño en membranas y mitocondrias, los radicales libres de oxígeno aceleran la degradación del NO, amortiguando su actividad vasodilatadora.
- *LDL modificadas.* En la hiperlipidemia crónica, las lipoproteínas se acumulan en la íntima, donde pueden agregarse o ser oxidadas por radicales libres producidos por células inflamatorias. Las LDL así modificadas se acumulan a continuación en macrófagos por medio de diversos receptores depuradores (distintos del receptor de LDL). Dado que las lipoproteínas modificadas no pueden ser completamente degradadas, su ingesta crónica conduce a la formación de unos macrófagos llenos de lípidos llamados *células espumosas*. De forma similar, las células de músculo liso se transforman en células espumosas llenas de lípidos por ingesta de lípidos modificados por medio de proteínas relacionadas con los receptores de LDL. Las lipoproteínas modificadas no solo son tóxicas para las células endoteliales, las células musculares lisas y los macrófagos, sino que su fijación y captación también estimulan la liberación de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, que establecen un círculo vicioso inflamatorio de reclutamiento y activación de monocitos. Las lesiones iniciales que contienen macrófagos llenos de lípidos se denominan *estrías grasas*.
- d) *Inflamación.* La inflamación crónica contribuye al inicio y progresión de las lesiones ateroscleróticas. Se cree que la inflamación es desencadenada por la acumulación de cristales de colesterol y de ácidos grasos libres en los macrófagos y otras células. Estas células perciben la presencia de materiales anómalos a través de receptores inmunitarios innatos citosólicos, que son componentes del inflamasoma. La

activación del inflamasoma resultante conduce a la producción de la citocina proinflamatoria interleucina (IL) 1, que recluta y activa células mononucleares, como macrófagos y linfocitos T. Esa activación de células mononucleares, a su vez, conduce a la producción local de citocinas y quimiocinas, que reclutan y activan más células inflamatorias. Los macrófagos activados producen especies reactivas del oxígeno, que incrementan la oxidación de LDL y elaboran factores de crecimiento que fomentan la proliferación de las CML. Los linfocitos T activados de las lesiones de la íntima en desarrollo elaboran citocinas inflamatorias (p. ej., interferón γ), que a su vez pueden activar macrófagos y células endoteliales y células musculares lisas. Así pues, muchas de las lesiones ateroscleróticas son atribuibles a una reacción inflamatoria crónica en la pared vascular (23).

- e) *Infección.* Aunque se han presentado evidencias circunstanciales que vinculan la aterosclerosis con los virus del herpes, el citomegalovirus y *Chlamydomphila pneumoniae*, no hay una relación causal contrastada con la infección.
- f) *Proliferación de musculo liso y síntesis de matriz.* La proliferación de CML de la íntima y el depósito de matriz extracelular hacen que una estría grasa se convierta en un ateroma maduro y favorecen el progresivo crecimiento de las lesiones ateroscleróticas. Diversos factores de crecimiento están implicados en la proliferación de las células musculares lisas y la síntesis de matriz extracelular, entre ellos el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), liberado por plaquetas localmente adherentes y por macrófagos, células endoteliales y células musculares lisas, el factor de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento transformante α . Estos factores también estimulan a las células musculares lisas para que sintetizen matriz extracelular (en especial colágeno), que estabiliza las placas ateroscleróticas. Por el contrario, las células inflamatorias activadas en los ateromas pueden aumentar la degradación de los componentes de la matriz, dando lugar a placas inestables.

2.5. Fisiopatología de la aterosclerosis

La figura 3 resume las principales vías patógenas que actúan en la aterogenia, destacando la naturaleza multifactorial de la enfermedad. Se pone de relieve el concepto de aterosclerosis como respuesta inflamatoria crónica (y, en última instancia, como intento de “cicatrización” vascular), generada por diversas agresiones, como lesión de las células endoteliales, oxidación y acumulación de lípidos e inflamación. Los ateromas son lesiones dinámicas constituidas por células endoteliales disfuncionales, células musculares lisas en

proliferación y linfocitos T y macrófagos entremezclados. Estos cuatro tipos de células pueden liberar mediadores que influyen en la aterogenia. Así pues, en las etapas tempranas, las placas de la íntima son poco más que agregados de células musculares lisas, macrófagos y células espumosas (9,24).

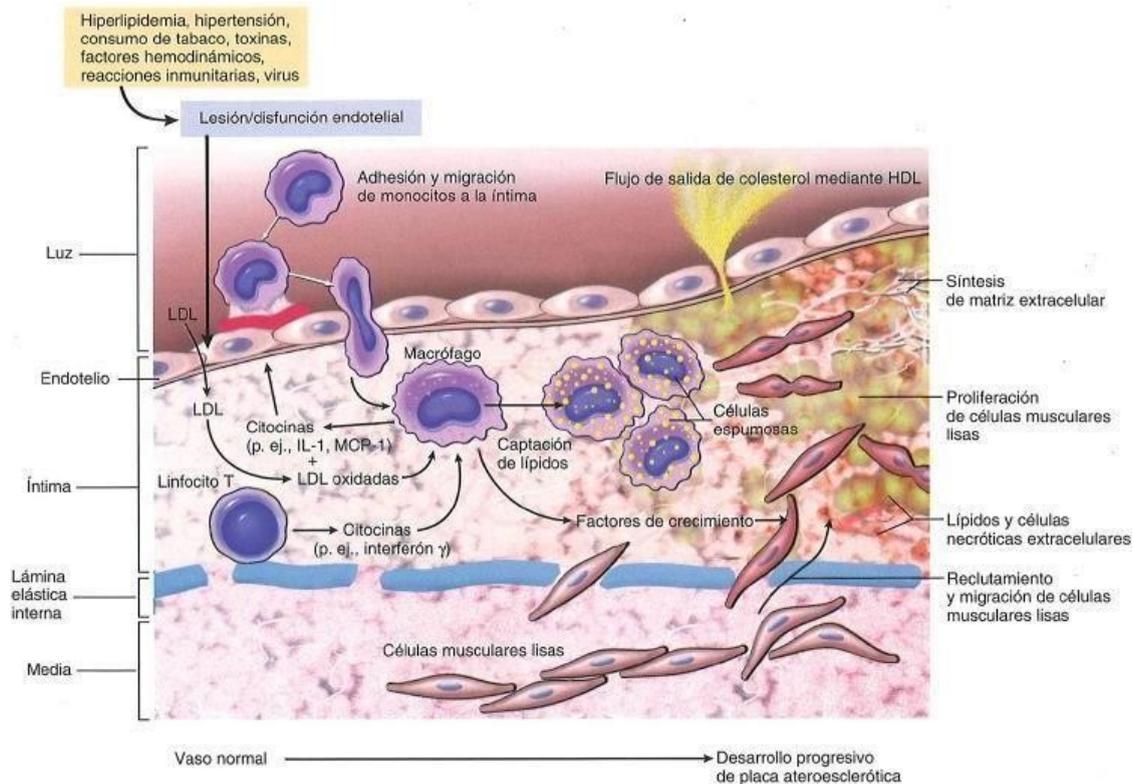


Figura 3. Secuencia de interacciones celulares en la aterosclerosis. La hiperlipidemia, la hiperglucemia, la hipertensión y otros factores causan una disfunción endotelial que induce adhesión de plaquetas y monocitos, con posterior liberación de citocinas y factores de crecimiento desde células inflamatorias, lo que provoca migración y proliferación de células musculares lisas. Las células espumosas de las placas ateromatosas proceden de los macrófagos y células de músculo liso que han acumulado lípidos modificados (p. ej., proteínas de baja densidad [LDL] oxidadas y agregadas) por medio de proteínas relacionadas con receptores depuradores y de LDL. Los lípidos extracelulares proceden de la insudación en la luz vascular, particularmente en presencia de hipercolesterolemia; así como de células espumosas en degeneración. La acumulación de colesterol en la placa refleja desequilibrio entre los flujos de entrada y salida. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) probablemente ayudan a eliminar colesterol de estas acumulaciones. En respuesta a las citocinas y quimiocinas elaboradas, las células musculares lisas migran a la íntima, proliferan y producen matriz extracelular, que comprende colágeno y proteoglicanos. IL-1, interleucina 1; MCP- 1, proteína quimiotáctica monocítica 1 (9).

La muerte de estas células genera lípidos y residuos necróticos. Al progresar el ateroma es modificado por la matriz extracelular sintetizada por células musculares lisas. El tejido

conjuntivo es particularmente abundante en la íntima, donde forma una cubierta fibrosa. Las lesiones suelen conservar un núcleo central de células cargadas de lípidos y residuos grasos, que pueden calcificarse. Aunque la placa de la íntima puede causar inicialmente remodelación de la media y expansión hacia fuera, la placa aterosclerótica creciente, con un grado variable de calcificación según la naturaleza de la matriz circundante, termina por ocupar la luz del vaso y reduce el flujo sanguíneo. La placa también puede comprimir la media subyacente, provocando su degeneración, o bien erosionarse o romperse para exponer factores trombógenos, con el resultado de formación de un trombo y oclusión vascular aguda (9).

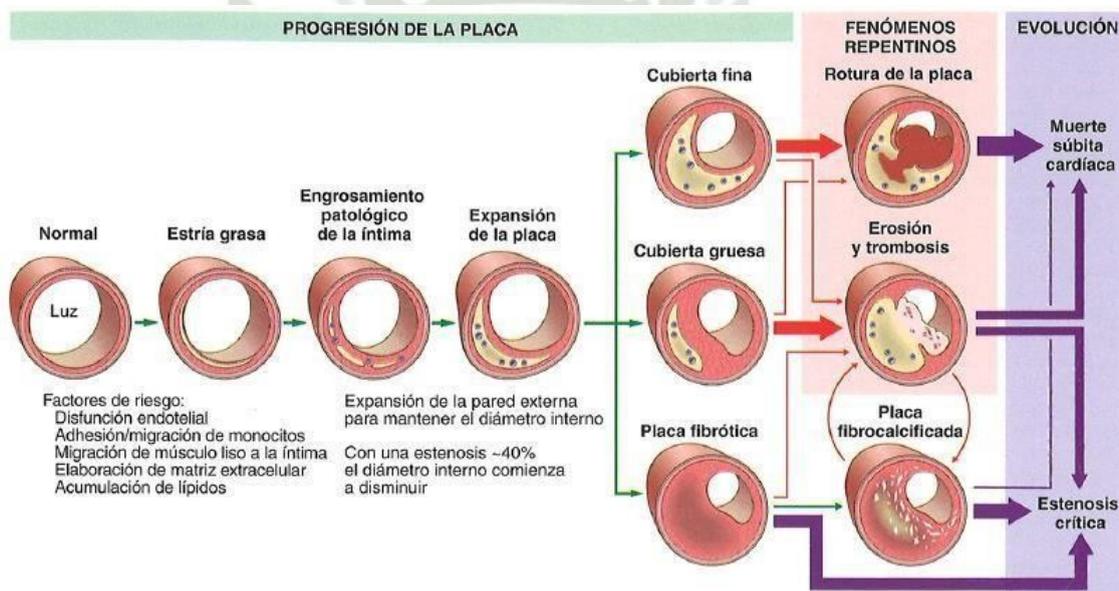


Figura 4. Formación de las placas ateroscleróticas, actividades y evolución. En un área proclive a las lesiones y en presencia de otros factores de riesgo, se forma una estría grasa reversible que puede progresar a aterosclerosis. El aumento de tamaño compensador impide inicialmente la reducción del flujo sanguíneo por el vaso. Una placa se puede convertir en una placa de cubierta fina (inestable, vulnerable) o de cubierta gruesa (estable), o en una placa fibrótica (estable). Las placas de cubierta fina son las más susceptibles a la rotura, que, por lo general, provoca la muerte súbita cardíaca. Es posible que las placas estables sufran erosión en la superficie y trombosis, que aumenta rápidamente el tamaño de la placa y causa calcificaciones más prominentes. Este fenómeno puede provocar una muerte súbita cardíaca. El estrechamiento extenso del diámetro luminal por las placas grandes provoca estenosis crítica, reduciendo el flujo sanguíneo del corazón y causando angina (9).

El infarto de miocardio (ataque cardíaco), el infarto cerebral (accidente cerebrovascular), los aneurismas aórticos y la enfermedad vascular periférica (gangrena de

las piernas) son las principales consecuencias de la aterosclerosis. Las grandes arterias elásticas (p. ej., las arterias aorta, carótida e iliaca) y las arterias musculares de tamaño grande e intermedio (p. ej., las arterias coronaria y poplítea) son las más afectadas por la aterosclerosis. En la mayoría de casos, la enfermedad aterosclerótica sintomática se desarrolla con mayor frecuencia en las arterias que irrigan el corazón, el encéfalo, los riñones y las extremidades inferiores. La evolución natural, las principales características morfológicas y los episodios patógenos más relevantes se esquematizan en la figura 4 (9).

A continuación, se describen los rasgos de las lesiones ateroscleróticas, que suelen ser responsables de las manifestaciones clínico-patológicas (9).

- a) *Estenosis aterosclerótica.* En las pequeñas arterias, las placas ateroscleróticas pueden obstruir gradualmente las luces vasculares, afectando al flujo sanguíneo y produciendo una lesión isquémica. En las fases iniciales de la estenosis, la remodelación externa de la media vascular tiende a preservar el tamaño de la luz. Sin embargo, hay límites para la extensión de la remodelación y, en última instancia, el ateroma en expansión comprime la luz del vaso hasta un punto en el cual el flujo de sangre se ve comprometido. La *estenosis crítica* es la fase en la que la oclusión es lo suficientemente grande como para generar isquemia celular. En la circulación coronaria (y en otras), esto suele ocurrir cuando la oclusión origina una disminución del 70-75% del área transversal luminal. Con una estenosis de tal grado, en ocasiones se desarrolla dolor torácico al realizar un esfuerzo (la llamada *angina estable*). Aunque la rotura aguda de la placa es la consecuencia más peligrosa, la aterosclerosis también condiciona una reducción crónica de la perfusión arterial. La oclusión mesentérica e isquemia intestinal, muerte súbita cardíaca, cardiopatía isquémica crónica, encefalopatía isquémica y claudicación intermitente (disminución de la perfusión de las extremidades) son consecuencias de la estenosis con limitación del flujo. En último término, los efectos de la oclusión vascular dependen de la irrigación arterial y de la demanda metabólica del tejido afectado. Si la estenosis se desarrolla lentamente, los vasos adyacentes de menor tamaño pueden compensar parcialmente aumentando de tamaño y creando una circulación colateral para perfundir al órgano (9).
- b) *Cambia agudo en la placa.* La erosión o rotura de la placa suele ir seguida de inmediato de una trombosis vascular parcial o completa, con el consiguiente infarto

agudo de los tejidos (p. ej., de miocardio o cerebral). Los cambios en la placa se encuadran en tres categorías generales (9):

- *Rotura/fisura*, con exposición de constituyentes de la placa altamente trombógenos que activan la coagulación e inducen trombosis, que a menudo es completamente oclusiva.
- *Erosión/ulceración*, con exposición de la membrana basal subendotelial trombógena a la sangre, lo que induce con menos frecuencia una trombosis completamente oclusiva.
- *Hemorragia en el ateroma*, con expansión de su volumen.

En la actualidad se reconoce que las placas responsables de los infartos de miocardio y otros síndromes coronarios agudos son con frecuencia asintomáticas antes de experimentar un cambio repentino, por lo general impredecible. En consecuencia, los estudios patológicos y clínicos ponen de manifiesto que la mayoría de las placas que sufren una rotura repentina, con oclusión coronaria, previamente mostraban una estenosis luminal no crítica, leve o moderada. Así, un gran número de adultos asintomáticos pueden estar expuestos al riesgo de sufrir un episodio coronario de extrema gravedad. Aunque se están desarrollando modalidades de imagen que podrían identificar de forma preventiva esas lesiones, está claro que los estudios angiográficos convencionales son desafortunadamente inadecuados para visualizarlas hasta después del suceso (25).

Las placas se rompen cuando no consiguen soportar las tensiones mecánicas generadas por las fuerzas de cizallamiento vascular. Los episodios que desencadenan cambios bruscos en las placas, con la consiguiente trombosis, son complejos, y comprenden tanto factores intrínsecos (p. ej., estructura y composición de la placa) como elementos extrínsecos (p. ej., presión arterial, reactividad plaquetaria, espasmo vascular) (9).

La capa fibrosa sufre una continua remodelación que puede estabilizar la placa o, a la inversa, hacerla más propensa a la rotura. El colágeno es el principal componente estructural de la cubierta, y es responsable tanto de su resistencia mecánica como de su estabilidad; el equilibrio entre la síntesis y la degradación del colágeno afecta a la integridad de la cubierta (9).

Así pues, las placas con cubiertas fibrosas delgadas y células inflamatorias activas por encima de un centro necrótico tienen más probabilidades de romperse; estas reciben el nombre de “placas vulnerables” (9).

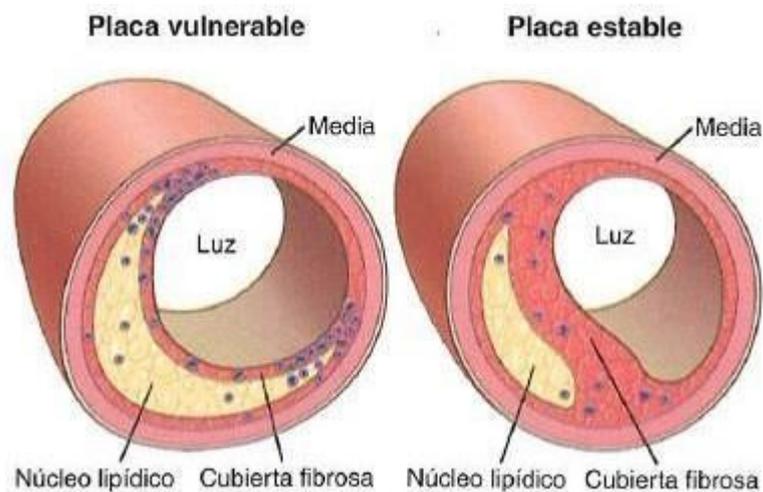


Figura 5. Placas ateroscleróticas vulnerables y estables. Las placas estables presentan una cubierta engrosada constituida por colágeno denso, con mínima inflamación y núcleo ateromatoso subyacente. Las placas vulnerables presentan una cubierta fibrosa fina, núcleo lipídico grande y mayor inflamación (9).

En la placa aterosclerótica, el colágeno es producido sobre todo por las células musculares lisas, por lo que la pérdida de estas genera una cubierta menos sólida. Además, el recambio de colágeno es controlado por metaloproteinasas (MMP), enzimas elaboradas en buena parte por los macrófagos y las CML en la placa ateromatosa. Por el contrario, los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), producidos por las células endoteliales, las células musculares lisas y los macrófagos, modulan la actividad de las MMP. En general, la inflamación de la placa determina un aumento neto de la degradación de colágeno y una reducción de su síntesis, lo que desestabiliza la integridad mecánica de la cubierta fibrosa. La inflamación inducida por los propios depósitos de colesterol puede contribuir a la desestabilización de la placa. En cambio, las estatinas ejercen un efecto terapéutico beneficioso, no solo reduciendo las concentraciones de colesterol circulante, sino también estabilizando las placas al reducir la inflamación (10).

Las influencias extrínsecas a las placas también contribuyen a los cambios agudos en ellas. La estimulación adrenérgica puede elevar la presión arterial sistémica o

inducir vasoconstricción local, aumentando las tensiones físicas que se ejercen sobre una capa determinada. De hecho, la estimulación adrenérgica asociada a las acciones de despertar y levantarse puede causar picos de presión arterial (seguidos de un aumento de la reactividad plaquetaria) que se han vinculado etiológicamente con la pronunciada periodicidad circadiana del inicio del infarto agudo de miocardio (con máximos entre las 6 de la mañana y el mediodía). Asimismo, el estrés emocional intenso contribuye a la rotura de las placas. Ello queda dramáticamente ilustrado por el repunte de los episodios de muerte súbita asociado a catástrofes naturales o de otro tipo, como terremotos o guerras (9).

También es importante observar que no todas las roturas de placa dan lugar a trombosis oclusivas de consecuencias extremadamente graves. De hecho, la rotura de placa con ulterior agregación plaquetaria superficial y trombosis es una complicación frecuente, repetitiva y, a menudo, clínicamente silente del ateroma. La resolución de estas roturas de placa subclínicas (y la organización de los correspondientes trombos) conforma un importante mecanismo en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas (9).

La trombosis parcial o total asociada a una placa rota es un elemento fundamental en los síndromes coronarios agudos. En su forma más grave, el trombo induce la oclusión total del vaso afectado. Por el contrario, en otros síndromes coronarios, la obstrucción luminal originada por el trombo es incompleta y fluctúa en el tiempo (9).

En ocasiones, los trombos murales en una arteria coronaria también embolizan. En los pacientes con aterosclerosis que mueren de forma repentina, cabe la posibilidad de encontrar pequeños fragmentos embólicos de trombo en la circulación intramiocárdica distal o en asociación a microinfartos. La trombina y otros factores relacionados con la trombosis son potentes activadores de las células musculares lisas y, por consiguiente, pueden contribuir al aumento de tamaño de las lesiones ateroscleróticas (9).

La vasoconstricción altera el tamaño de la luz y puede favorecer la rotura de la placa por incrementar las fuerzas mecánicas locales. La vasoconstricción en los focos de ateroma se ve estimulada por: 1) agonistas adrenérgicos circulantes; 2) contenido plaquetario liberado a nivel local; 3) disfunción de las células endoteliales con alteración de la secreción de factores relajantes derivados de endotelio (NO) en

relación con los factores de contracción, y 4) mediadores liberados por células inflamatorias perivasculares (9).

2.6. Estatinas en el manejo de la aterosclerosis

Las estatinas actúan, fundamentalmente a nivel hepático, inhibiendo la HMG CoA reductasa, imprescindible para la síntesis del ácido mevalónico, precursor del colesterol, con lo cual no sólo se reduce su producción, sino también se limita significativamente la elaboración de un gran número de moléculas, en especial isoprenoides que participan en múltiples vías metabólicas y ejercen procesos de regulación, tanto lipídicos como no lipídicos (29).

En relación al tiempo de acción, hay que distinguir:

- Los efectos no lipídicos, como la mejora en la recuperación de la función endotelial, se manifiestan tempranamente (entre 24 a 48 horas después de su toma).
- La acción hipolipemiante puede tardar entre 4 a 6 semanas
- El beneficio sobre eventos clínicos se ha detectado tan tempranamente como en los primeros 30 días posteriores a la aleatorización en un estudio en síndrome coronario agudo (SCA) y en otro de prevención primaria (1).

Entre otros efectos sobre el perfil lipídico, aumentan discretamente la concentración de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y disminuyen la de triglicéridos (TG). Además, modifica el fenotipo de las fracciones pequeñas y densas del C-LDL que son consideradas como las más aterogénicas, transformándolas en grandes y flotantes; sin embargo, es poco o nulo su efecto sobre la lipoproteína(a) [Lp(a)] (22).

El abanico del beneficio de las estatinas se aplica a todo el árbol arterial, aunque con mayor repercusión en la circulación coronaria y cerebral y en menor grado en las arterias periféricas (30).

2.6.1. Potencia y equivalencia

Todas las estatinas reducen el C-LDL en una forma no lineal dependiente de la dosis, lo cual resulta en una menor disminución (apenas el 6%) en la medida que se duplica la dosis; por tanto, sólo pequeños incrementos en la respuesta van a ser obtenidos con dosis cercanas a la máxima recomendada, una razón de peso para seleccionar una estatina potente

al momento de iniciar el tratamiento y a la dosis adecuada (Tabla 2). A pesar de las diferencias farmacológicas, las estatinas son una clase muy particular de fármacos, siendo la potencia en reducir el C-LDL y la inflamación microvascular determinada por la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus). Las dos principales características distintivas en el grupo. De allí que los beneficios sean mayores y más consistentes con las estatinas potentes (rosuvastatina y atorvastatina) (29).

Tabla 2. Descenso porcentual del C-LDL según la dosis de estatina

% descenso de C-LDL		20-23	24-28	29-35	36-41	42-46	47-50	51-54	55-57
Dosis en mg/día	Atorva			5	10	20	40	80	
	Fluva		20	40					
	Lova	10	20	40					
	Pita			1	2	4			
	Prava	10	20	40					
	Rosu				5	10	20	20-40	40
	Simva	5	20	20	40				

Una de las principales diferencias en las pautas europeas frente a las guías estadounidenses se refiere al control del C-LDL; mientras que las primeras continúan con las metas de C-LDL a alcanzar para la categoría de riesgo, el enfoque estadounidense propone la administración de las estatinas de mayor o menor poder hipolipemiante según la categoría de riesgo sin que fuese necesario seguir cuantificando el C-LDL (Tabla 3) (31,32).

Tabla 3. Categorización según la potencia de las estatinas según las pautas ACC/AHA (32)

Alta ↓ C-LDL ≥ 50%	Moderada ↓ C-LDL 30% a 49%	Baja ↓ C-LDL < 30%
Atorvastatina 40 a 80 mg. Rosuvastatina 20 a 40 mg. Simvastatina 20 a 40 mg Pravastatina 40 a 80 mg Lovastatina 40 a 80 mg Fluvastatina XL 80 mg Fluvastatina 40 mg bid Pitavastatina 1 a 4 mg	Atorvastatina 10 a 20 mg Rosuvastatina 5 a 10 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20 a 40 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10 a 20 mg

Lo resaltado (negrita) indica las estatinas específicas y las dosis en que han sido evaluadas en estudios controlados.

En su versión 2019, las pautas europeas afrontan el reto del “C-LDL mientras más bajo, mejor” un meta hecha realidad gracias a los estudios realizados con los inhibidores de

la proproteína convertasa subtilisinakexina 9 (PCSK9) donde se han obtenido valores tan bajos de C-LDL cercanos a 20 mg/dL sin efecto adverso sobre la salud y por tanto, dichas guías recomiendan valores más bajos según la categoría de riesgo (31,32).

2.6.2. Impacto de las estatinas sobre los desenlaces clínicos

Con el desarrollo de estos fármacos también se ganó un gran impulso en la metodología de la investigación clínica, desarrollándose nuevos modelos e introduciendo avances en la tecnología de imágenes para obtener resultados confiables y veraces. Es necesario destacar que todos los estudios realizados con esta clase terapéutica han demostrado, sin lugar a dudas, algún grado de beneficio, lo cual quiere decir que en general, todas ellas son eficaces en reducir la probabilidad de eventos, aunque con las más potentes estos son de mayor cuantía al obtenerse un descenso más temprano e importante en el C-LDL (33).

Las acciones beneficiosas tienen ciertas peculiaridades para resaltar (29):

- Son proporcionales al nivel de riesgo del paciente, razón por la cual en aquellos con riesgo alto, pero sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) se benefician tanto como el paciente en prevención secundaria (15).
- Precocidad en puntos finales, siendo que el tiempo al beneficio se reduce casi a la mitad con las estatinas frente a los hipolipemiantes convencionales (10,3 meses versus 20,0 meses, respectivamente) (34).
- Incremento en los beneficios con la duración del tratamiento: mientras más prolongado, mejores resultados.
- En varios estudios se obtuvo un beneficio significativo precoz en el análisis interino, motivando así la suspensión del mismo.
- Comparando los estudios con estatinas frente a no estatinas, cada mmol/L (38,6 mg/dL) de reducción en el C-LDL se corresponde con una disminución del 9% de eventos cardiovasculares en el primer año y, del 22 al 28% en los años subsiguientes (34).
- Se ha podido demostrar que un inicio temprano en la vida del tratamiento con una estatina conlleva un mayor beneficio y esto es particularmente importante en los jóvenes con C-LDL elevado y RCVG bajo en virtud que en la medida que avanzamos en edad, lejos de disminuir, aumenta el RCVG (35).

2.6.3. Propiedades pleiotrópicas de las estatinas

Se definen como acciones no lipídicas y muchas de ellas han sido comprobadas y otras son motivo de investigación. A través de estas propiedades, las estatinas están directamente involucradas en restaurar o mejorar la función endotelial, incrementar la biodisponibilidad de óxido nítrico, como antioxidantes, atenuar el remodelado vascular, inhibir la respuesta inflamatoria vascular y estabilizar la placa aterosclerótica. Estos efectos independientes de la acción hipolipemiente se deben predominantemente a la capacidad de inhibir la síntesis de isoprenoides, productos importantes para las moléculas de señalización intracelular, tales como Rho, Rac y Cdc42 (30).

En cuanto a la biología vascular, son numerosos los beneficios de estas drogas, resumidos en (36,37):

- a) **Estabilidad de la placa aterosclerótica:** La vulnerabilidad de una placa de ateroma está condicionada por factores tales como el núcleo lipídico rico en colesterol y de consistencia pastosa con una baja proporción de células del músculo liso vascular y una cubierta fibrosa delgada y débil y en la presencia de un intenso componente inflamatorio. El tratamiento regular con estatinas hace estas lesiones menos vulnerables y con mayor estabilidad al disminuir el contenido de colesterol, consolidar la cubierta fibrosa, reducir el proceso inflamatorio con una discreta disminución en su volumen. Esto se ha demostrado tanto en estudios experimentales como en ensayos clínicos controlados.
- b) **Modificación y/o reversión de la disfunción endotelial:** Los diversos mecanismos responsables se resumen en:
 - Aumento en la expresión y la actividad de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS), incrementando su biodisponibilidad.
 - Atenúa la degradación del óxido nítrico (NO) mediante la reducción del estrés oxidativo.
 - Modificación de la susceptibilidad del C-LDL a la oxidación haciéndolas más resistentes.
- c) **Regresión de la placa aterosclerótica:** Gracias a la histología virtual, la tomografía de coherencia óptica y resonancia magnética vascular se ha logrado demostrar la reducción del volumen porcentual del ateroma (VPA) en las arterias coronarias (culpables o no) con estatinas potentes, debido a la reducción del núcleo necrótico,

disminución del proceso inflamatorio, mejora en función endotelial, engrosamiento de la cobertura de la placa y mayor proporción de colágeno.

- d) **Efecto antiinflamatorio:** La evidencia señala el papel pivote de la inflamación sobre el inicio y exacerbación de la aterosclerosis. Los marcadores de inflamación como la PCRus y moléculas de adhesión están elevados en los pacientes con ECVA y se utilizan como marcadores de pronóstico. Las estatinas reducen significativamente las concentraciones circulantes de estos biomarcadores y, en consecuencia, retrasan o detienen el proceso inflamatorio.

2.6.4. Inconvenientes y limitaciones en el uso de las estatinas

Si bien estas drogas son bien toleradas en la mayoría de los casos, su amplio uso universal ha permitido conocer algunas acciones no deseables resumidas a continuación (38):

a) **Efectos adversos musculares:**

Son los más comúnmente informados, afectando hasta un 30% de la población de pacientes y son causa frecuente de no adherencia o suspensión del tratamiento. Clínicamente estos síntomas pueden ser definidos como mialgia, miopatía, miositis, mionecrosis y rabdomiólisis. La incidencia reportada de estos eventos es consistentemente más baja en los estudios controlados con placebo que en los de observación, lo cual fuertemente sugiere que no son siempre debidos a los efectos farmacológicos de las estatinas. La rabdomiólisis, una complicación amenazadora de la vida, sucede en solo 2 por 10.000 personas/años de tratamiento.

Condiciones asociadas a un mayor riesgo de miopatía (39):

- Edad (mayores de 80 años)
- Masa corporal pequeña o fragilidad evidente
- Compromiso de varios órganos (por ejemplo, insuficiencia renal crónica)
- Polimedicación
- Período perioperatorio
- Consumo de ciertos medicamentos, como: fibratos (mayor riesgo a mayor dosis de ambos grupos de fármacos, especialmente con gemfibrozilo), niacina (raro), ciclosporina, antimicóticos azólicos orales, macrólidos, inhibidores de

proteasa del VIH, verapamil, amiodarona, ingesta excesiva de jugo de toronja y abuso del alcohol.

Muchas de estas situaciones son frecuentes en la práctica clínica, por lo que se impone el juicio de la relación riesgo/beneficio con la interrupción temporal de la estatina mientras dure la situación de mayor riesgo.

b) *Metabolismo hidrocarbonado*

En la década pasada, diversos ensayos clínicos informaron del riesgo de aparición de DM2 asociado al uso de estatinas, aunque con ciertos condicionantes, circunscritos a pacientes con una mayor probabilidad a desarrollar tal condición, como (40):

- Glucemia en ayunas elevada (entre 100 a 125 mg/ dL) antes de iniciar el tratamiento con estatinas
- Historia de hipertensión arterial
- Triglicéridos elevados
- Mayor índice de masa corporal

El incremento en la incidencia de DM2 en los pacientes de mayor riesgo se calcula en la aparición de 1 caso adicional por cada 1.000 personas-año de tratamiento, lo que representa 1 nuevo caso por cada 255 pacientes tratados durante 4 años. Con esta misma exposición a estatinas se evitarían 5,4 muertes o infartos de miocardio, además del mismo número de ictus o revascularizaciones coronarias. Por lo tanto, la proporción estimada es de 9 a 1 a favor del beneficio cardiovascular (40).

En resumen, el balance riesgo/beneficio se mantiene favorable a las estatinas, incluyendo aquellos con riesgo de aparición de DM2 o con DM2 diagnosticada al inicio del tratamiento.

2.6.5. Falta de respuesta a las estatinas

La acción hipolipemiente de una estatina varía ampliamente: desde un 5% hasta un 55% de reducción en C-LDL. Los llamados resistentes no alcanzan la cifra meta deseada de C-LDL a pesar de emplear dosis máxima de las estatinas potentes. Esta resistencia es debida a numerosos mecanismos incluyendo polimorfismos en los genes involucrados en la síntesis

y metabolismo del colesterol, en el receptor de LDL y aquellos asociados con la farmacocinética de las estatinas (3).

Recién se ha podido esclarecer la interacción entre las estatinas con la PCSK9, ya que la disminución intracelular hepática del colesterol resulta en un aumento en los valores de PCSK9 y el receptor LDL (RLDL). Este incremento en PCSK9 se une al RLDL y lo direcciona hacia su degradación en el lisosoma, interrumpiendo su reciclaje normal, limitando la eficacia liporredutora de las estatinas y explican la “regla del 6%”. Esta coyuntura es una razón importante para iniciar con una estatina potente en aquellos pacientes con mayor RCVG y elevación del C-LDL que ameritan una pronta reducción >50% (41).

2.6.6. Intolerancia a las estatinas

Estos pacientes exhiben una mayor sensibilidad en los síntomas musculares o en la actividad de las enzimas hepática y debe incluir alguno de los siguientes criterios (42):

- Incapacidad para tolerar al menos dos estatinas diferentes, una de ellas a dosis baja recomendada de inicio y la otra, a cualquier dosis.
- Asociada con efectos adversos intolerables, vinculados a la estatina o anomalías significativas de laboratorio.
- Resolución de síntomas o de las anomalías de laboratorio o mejora significativa tras la reducción de la dosis o suspensión de la estatina.
- Síntomas o anomalías de laboratorio no atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas o situaciones que aumenten el riesgo de intolerancia.

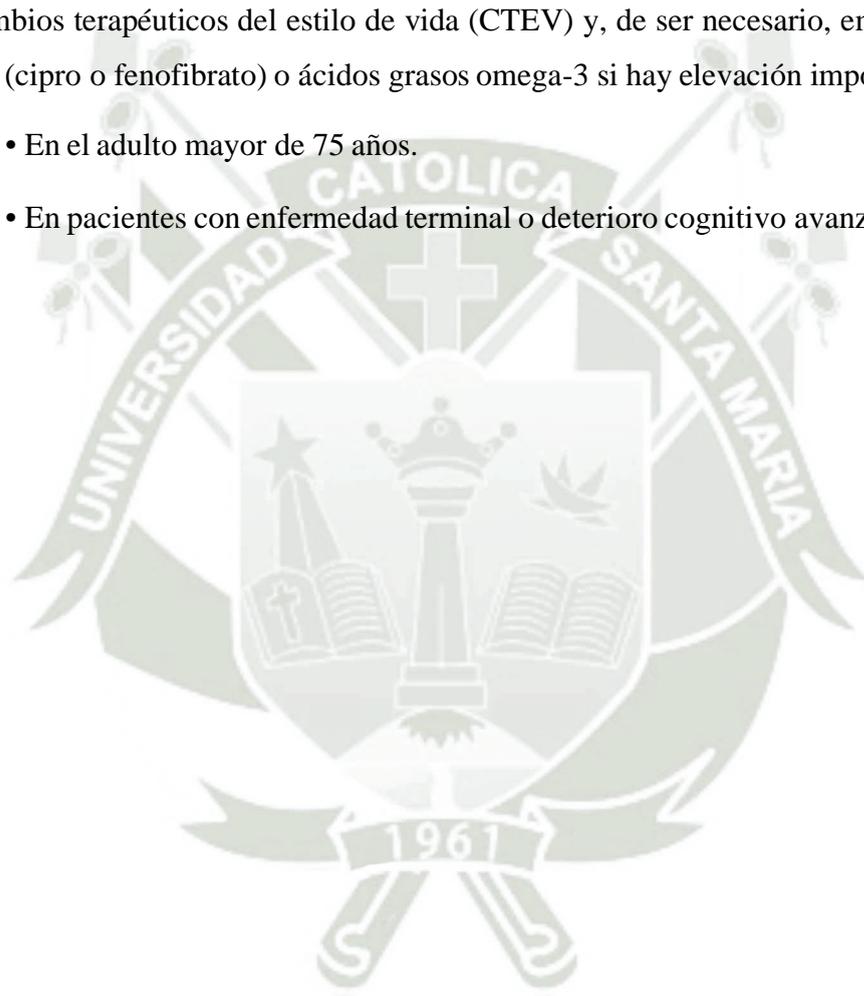
Es necesario destacar la necesidad de reintentar la administración de la estatina a menor dosis o cambiar a otra distinta. Estudios demuestran que después de un evento adverso cerca del 30% no reciben más estatinas, pero en aquellos que continúan la terapia muestran una reducción de riesgo de un episodio vascular entre el 10 a 20% (43). En suma, el criterio médico es fundamental para continuarlas y garantizar al paciente una máxima cobertura terapéutica (3).

Ninguna de estas acciones adversas derivadas del tratamiento con estatinas es amenazadora para la vida, salvo la rabdomiólisis que es un evento muy raro; pero sí pueden modificar la actitud del paciente e inclinar la balanza hacia la no adherencia (3).

2.6.7. Contraindicaciones de las estatinas

En ciertas condiciones su uso empleo depende del juicio clínico (41,42):

- Diabéticos < 40 años sin FRCV. Sin embargo, siempre debe considerarse el RCVG a largo plazo.
- Pacientes con prediabetes aún si coexisten con otros FRCV, más bien insistir con los cambios terapéuticos del estilo de vida (CTEV) y, de ser necesario, emplear ezetimiba, fibrato (cipro o fenofibrato) o ácidos grasos omega-3 si hay elevación importante de TG.
- En el adulto mayor de 75 años.
- En pacientes con enfermedad terminal o deterioro cognitivo avanzado.



3. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel local

No se han encontrado estudios locales o nacionales acerca del efecto de las estatinas en la regresión de placa aterosclerótica; sin embargo, existen estudios relacionados a aterosclerosis coronaria o al uso de estatinas.

A nivel nacional

3.1. Abarca SJ y Bryce M (2022), realizaron el estudio “Síndrome coronario agudo: pacientes que llegan al valor meta de LDL-C tras tres meses de terapia de estatinas a altas dosis” en Lima. Objetivos: Registrar el LDL-C basal y a los tres meses de terapia con estatinas, el porcentaje de pacientes que logran valores meta, parámetros lipídicos que contribuyen al riesgo residual, y efectos adversos. Métodos: Se reclutaron pacientes con SCA y se les tomó exámenes de laboratorio basales y después de tres meses de tratamiento regular. El análisis fue descriptivo mediante frecuencias para variables cualitativas y medias para cuantitativas. Resultados: De los 21 pacientes reclutados en total, 16 (76.19%) completaron el estudio. Las comorbilidades más comunes fueron obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus. El valor promedio inicial de LDL-C fue 106,1mg/dl y disminuyó a 53,1mg/dl. La mediana de HDL-C basal y final fue 38mg/dl y 33mg/dl, respectivamente. La mediana de triglicéridos basal y final fue 179mg/dl y 108 mg/dl, respectivamente. Después de tres meses, 81% ($p < 0,01$) de los pacientes se encontraban en meta de LDL-C y 56% logró una reducción de $>50\%$. No fueron reportados efectos adversos. Conclusiones: La mayoría de pacientes logró la meta de LDL-C. (44).

A nivel internacional

3.2. Nissen SE y cols. (2006), realizaron el estudio “Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis”, ensayo prospectivo, abierto y ciego con criterios de valoración en 53 centros comunitarios y de atención terciaria en Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia. Metodología: Se utilizó un ultrasonido intravascular (IVUS) para evaluar la carga de ateroma coronario al inicio del estudio y después de 24 meses de tratamiento. Entre noviembre de 2002 y octubre de 2003, 507 pacientes se sometieron a un examen IVUS inicial y recibieron al menos 1 dosis del

fármaco del estudio. Después de 24 meses, 349 pacientes tuvieron exámenes IVUS en serie evaluables. Todos los pacientes recibieron tratamiento intensivo con estatinas con rosuvastatina, 40 mg/d. Se preespecificaron dos parámetros principales de eficacia: el cambio en el volumen porcentual del ateroma (PAV) y el cambio en el volumen nominal del ateroma en el subsegmento de 10 mm con la mayor gravedad de la enfermedad al inicio del estudio. También se preespecificó una variable de eficacia secundaria, el cambio en el volumen de ateroma total normalizado para toda la arteria. El nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) basal medio (DE) de 130,4 (34,3) mg/dl disminuyó a 60,8 (20,0) mg/dl, una reducción media del 53,2% ($p < 0,001$). El nivel medio (DE) de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) al inicio del estudio fue de 43,1 (11,1) mg/dl, aumentando a 49,0 (12,6) mg/dl, un aumento del 14,7% ($p < 0,001$). El cambio medio (DE) en PAV para todo el vaso fue de -0,98 % (3,15%), con una mediana de -0,79% (IC del 97,5%, -1,21% a -0,53%) ($p < 0,001$ frente al valor inicial). El cambio medio (DE) en el volumen del ateroma en el subsegmento de 10 mm más afectado fue de $-6,1$ (10,1) mm^3 , con una mediana de $-5,6$ mm^3 (IC del 97,5 %, $-6,8$ a $-4,0$ mm^3) ($P < .001$ vs línea de base). El cambio en el volumen total del ateroma mostró una mediana de reducción del 6,8%; con una reducción media (DE) de $-14,7$ (25,7) mm^3 , con una mediana de $-12,5$ mm^3 (IC del 95%, $-15,1$ a $-10,5$ mm^3) ($p < 0,001$ frente al valor inicial). Los eventos adversos fueron poco frecuentes y similares a otros ensayos con estatinas. Conclusiones: el tratamiento a niveles de LDL-C por debajo de las pautas actualmente aceptadas, cuando se acompaña de aumentos significativos de HDL-C, puede hacer retroceder la aterosclerosis en pacientes con enfermedad coronaria(4).

3.3. Fellet A (2008), en Argentina evaluó el “Efecto cardioprotector de la rosuvastatina en condiciones de normocolesterolemia e hipercolesterolemia”. Sus resultados confirman los efectos cardioprotectores de la rosuvastatina y demuestra que su administración durante la reperfusión reduce el tamaño del infarto en los animales normocolesterolémicos e hipercolesterolémicos. Se consideró de interés en este trabajo evaluar la condición de hipercolesterolemia, dado que aproximadamente el 30-40% de los pacientes con cardiopatía isquémica presentan cierto grado de incremento de los niveles de colesterol plasmático. Además, los autores evidenciaron una mejoría significativa en la recuperación del estado contráctil y una atenuación en el incremento de la rigidez miocárdica sólo en los corazones de los animales hipercolesterolémicos.

Estos hallazgos sugieren que este efecto estaría relacionado con una reducción del área infartada mayor que en los animales normocolesterolémicos (45).

3.4. Soeda T y cols. (2011), en el estudio “Intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin stabilizes lipid-rich coronary plaques—evaluation using dual-source computed tomography”, en Japón, evaluaron la terapia intensiva de reducción de lípidos con rosuvastatina para estabilizar las placas coronarias ricas en lípidos (LRCP) mediante tomografía computarizada de fuente dual (DSCT). Metodología: Un total de 11 pacientes consecutivos con síndrome coronario agudo (SCA) y 13 LRCP se evaluaron en serie en DSCT antes y 24 semanas después del tratamiento con rosuvastatina. Resultados: En comparación con la línea de base, no hubo cambios en el diámetro mínimo de la luz después del tratamiento. Por el contrario, la relación entre el volumen del núcleo de lípidos y el volumen de la placa disminuyó significativamente de $48,0 \pm 9,9 \%$ a $43,7 \pm 10,6 \%$ ($P = 0,04$), y el volumen de la placa disminuyó de $144,5 \pm 85,5 \text{ mm}^3$ a $119,8 \pm 78,0 \text{ mm}^3$ ($P = 0,07$). El índice de remodelación de los LRCP objetivo disminuyó significativamente de $1,16 \pm 0,10$ a $1,06 \pm 0,12$ ($P = 0,02$). El porcentaje de reducción del volumen de la placa fue significativamente mayor en pacientes con una proporción más baja de lipoproteína de baja densidad a lipoproteína de alta densidad (cociente L/H $\leq 1,5$) en el seguimiento que los pacientes con un cociente L/H más alto ($>1,5$; mediana $-31,7 \%$ frente a $-6,8 \%$, $P = 0,03$). Conclusiones: la terapia con rosuvastatina redujo el volumen de los núcleos lipídicos y los LRCP y aumentó el valor de atenuación de CT de los LRCP. La DSCT es una modalidad eficaz para la evaluación no invasiva de los LRCP en pacientes con SCA (46).

3.5. Cordero A y cols. (2016) a través del estudio “Tendencias en factores de riesgo y tratamientos de pacientes con cardiopatía isquémica estable atendidos en consultas de cardiología entre 2006 y 2014” en España, hicieron una comparación directa de dos registros nacionales de pacientes con cardiopatía isquémica crónica realizados en 2006 ($n = 1.583$) y 2014 ($n = 1.110$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre un registro y otro, como mayor porcentaje de varones y fumadores entre los pacientes del registro de 2014, pero menor prevalencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial; la insuficiencia cardiaca y el accidente cerebrovascular fueron más prevalentes en el primer registro. Los pacientes del registro de 2014 tenían valores más favorables en perfil lipídico, glucemia, creatinina y filtrado glomerular. Se observó mayor utilización de los fármacos recomendados en prevención secundaria y un

incremento del tratamiento médico óptimo del 32,5 al 49,5% ($p < 0,01$). También se observó un incremento de la utilización de dosis altas de estatinas (del 10,5 al 42,8%; $p < 0,01$). Respecto al control de factores de riesgo, se observó mejora en dislipemia, frecuencia cardíaca y glucemia de los pacientes diabéticos, pero un descenso en el control de la hipertensión arterial (47).

3.6. Guijarro C (2017), en el estudio “¿Puede regresar la arteriosclerosis mediante la disminución extrema del colesterol? Respuestas a partir del estudio GLAGOV”, en España, tuvo como objetivo describir el efecto de evolocumab, un anticuerpo humano frente a PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9), sobre las lesiones coronarias en el estudio GLAGOV. Metodología: análisis de los resultados del estudio GLAGOV. Resultados: El evolocumab redujo significativamente, en torno al 60%, los valores de cLDL hasta cifras inferiores a 40 mg/dl en comparación con el placebo y demostró que dicho efecto se asocia a una regresión de las placas coronarias medidas con IVUS, que persiste hasta concentraciones finales de cLDL de 20 mg/dl. Evolocumabha demostrado estos efectos protectores en ausencia de efectos secundarios significativos. Se concluye que las implicaciones pronósticas favorables de la regresión de las lesiones aterosclerosas, ya conocidas con las estatinas, han sido recientemente confirmadas para evolocumab en el estudio FOURIER (48).

3.7. Velasteguí AS y Llerena JG (2019), evaluaron la “Prescripción de estatinas según la estimación del riesgo en 10 años de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes del Hospital Pablo Arturo Suárez” (Ecuador) según la evaluación de riesgo ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease; *Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica*) de la ACC/AHA [American College of Cardiology (ACC) / la American Heart Association (AHA)] durante el período de agosto 2017 a julio 2018. Metodología: Fue un estudio analítico, transversal y retrospectivo, en el cual se analizaron 563 pacientes. Resultados: fueron 70% mujeres y 30% hombres, predominó la etnia mestiza con el 93,30%, el 48,10% presentó el antecedente de diabetes mellitus, 18,70% fumaba, 62,30% tenía prescripción de medicamentos para la hipertensión arterial, 26,10% se encontraba en tratamiento con estatinas, siendo la más frecuente la simvastatina con el 96,60%. En referencia al riesgo cardiovascular, la media fue de $15,52 \pm 14,51\%$; el 44,90% tuvo un riesgo menor de 10% y el 29% mayor de 20%, con diferencia estadística según sexo $p < 0,001$. Conclusiones: el 58,60% de la población

estudiada no recibió una adecuada prescripción de estatinas según su riesgo cardiovascular (49).

3.8. Lorenzatti A (2020), de Argentina, realiza un comentario crítico acerca del “uso de estatinas y la tolerancia al ejercicio” en pacientes con enfermedad coronaria (EC). El estudio incluyó pacientes diagnosticados con EC mediante angiografía coronaria, con al menos 2 PECP con un intervalo ≥ 3 meses, entre febrero de 2014 y agosto de 2018, medicados con dosis fijas de estatinas entre las PECP, y que realizaron la misma modalidad de ejercicio (ejercicio en cinta rodante o ciclismo). La intensidad hipolipemiante de la estatina se clasificó en alta (más de 20 mg de atorvastatina o más de 10 mg de rosuvastatina por día) o moderada (entre 10 y 20 mg de atorvastatina o entre 5 y 10 mg de rosuvastatina por día). Se utilizó la prueba de esfuerzo del protocolo de Bruce para la prueba en cinta rodante, con cada etapa de 3 minutos de duración. En la prueba de ciclismo se utilizó el protocolo de rampa. Los participantes debían mantener una velocidad uniforme de 60 a 70 r/min al pedalear. El electrocardiograma, la presión arterial, el metabolismo de los gases y la respuesta de todo el cuerpo se controlaron durante la prueba de esfuerzo. Un total de 549 pacientes fueron incluidos en el presente estudio. El promedio del tiempo de seguimiento fue de 10 meses. La media de edad de los participantes fue de 58.4 ± 10.2 años y el 80.5% fueron varones. El 54.1% y el 45.9% de los pacientes tomaba atorvastatina y rosuvastatina, respectivamente. En lo referido a la intensidad hipolipemiante de las estatinas, la mayoría de los participantes (84.9%) recibía estatinas de intensidad moderada y el resto (15.1%), de intensidad alta. Durante el seguimiento, el VO_2 máx aumentó de manera significativa, en comparación con los valores basales (21.70 ml/kg/ min, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 18 a 25.85, frente a 20.7 ml/kg/min, IC 95%: 17.1 a 24.2; $p < 0.001$). El VO_2 UA, el VO_2 /HR@ VO_2 máx y la PEAO también mejoraron significativamente durante el seguimiento, en comparación con el inicio ($p < 0.001$). Sin embargo, el cambio en la pendiente VE/VCO₂ no fue estadísticamente significativo (27.85, IC 95%: 24.98 a 31.29 frente a 27.46, IC 95%: 25.03 a 30.4; $p = 0.167$) (50).

3.9. Merchán A y cols. (2020), en Colombia evaluaron el “Logro de las metas de colesterol LDL en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica establecida”. Estudio observacional descriptivo de corte transversal, en el que se seleccionaron pacientes de tres hospitales de alta complejidad, mayores de 18 años, con enfermedad aterosclerótica diagnosticada a partir del año 2017. El registro del perfil lipídico corresponde al

realizado al menos tres meses después del diagnóstico. Se incluyeron en total 746 pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica, con un promedio de edad de $65,3 \pm 10,9$ años y predominio del sexo masculino (75,5%). Del total de los pacientes evaluados se prescribieron un 97,8% de terapia con al menos una estatina, 0,7% de otros hipolipemiantes y 1,5% no presentaron tratamiento. Los pacientes con niveles de cLDL inferior a 70 mg/dl corresponden al 56%. Se concluye que la extensa divulgación de guías de práctica clínica para dislipidemias en adultos en Colombia, y la incorporación de estatinas de alta intensidad, demuestran una mejoría en la proporción del cumplimiento en metas de cLDL para pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida. Sin embargo, una alta proporción aún persiste fuera de metas, lo cual constituye una oportunidad de optimización del uso de terapias disponibles y recientemente desarrolladas (51).

CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

1. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE VERIFICACIÓN

Técnica: Para la realización del estudio se empleó la técnica de la revisión documentaria.

Instrumentos: Se empleó una ficha de datos (Anexo 1).

2. MATRIZ DE CONSISTENCIA

Variable	Indicador	Subindicador	Técnica	Instrumento
1. Efecto del uso de rosuvastatina Variable independiente	1.1. Niveles de colesterol	1.1.1. Variaciones del colesterol	Revisión documentaria	Ficha de recolección de datos
	1.2. Valores de PCR	1.2.1. Variaciones del PCR	Revisión documentaria	Ficha de recolección de datos
	1.3. Reacciones adversas	1.3.1. Por sistemas	Revisión documentaria	Ficha de recolección de datos
2. Cambios electrocardiográficos Variable dependiente	2.1. Características electrocardiográficas	2.2.1. Variaciones de la onda T	Revisión documentaria	Ficha de recolección de datos
3. Características clínico-epidemiológicas Variable interviniente	3.1. Sexo	3.1.1. Tipo	Revisión documentaria	Ficha de recolección de datos
	3.2. Edad	3.2.1. Rangos de edad	Revisión documentaria	Ficha de recolección de datos
	3.3. Antecedente de enfermedad coronaria	3.3.1. Presencia / ausencia de enfermedad cardiovascular	Revisión documentaria	Ficha de recolección de datos
		3.3.2. Enfermedades coronarias previas: angina, infarto	Revisión documentaria	Ficha de recolección de datos

3. CAMPO DE VERIFICACIÓN

3.1 Ubicación espacial:

El estudio se realizó en el servicio de Cardiología del Hospital Militar III DE-EP de Arequipa.

El Hospital Militar III DE-EP de Arequipa es un hospital nivel III, ubicado en la calle Ica N° 500 del distrito de Mariano Melgar. Este establecimiento de salud Hospital Militar Divisionario III DE Arequipa es de categoría II-1 en el distrito de Mariano Melgar y pertenecen a la DISA Arequipa; tiene la finalidad de proteger la integridad personal, impulsando la salud, evitando las enfermedades y respaldando la atención global de salud de todos los habitantes de Arequipa; proponiendo y conduciendo los objetivos de políticas sanitarias en concertación con los sectores públicos y los actores sociales.

3.2 Ubicación temporal:

El estudio se realizó en forma histórica en el periodo comprendido entre los años 2021 y 2022.

3.3 Unidades de Estudio y Muestra

Las unidades de estudio estuvieron conformadas por datos clínico-epidemiológicos contenidos en las historias clínicas.

Población: Todas las historias clínicas de pacientes con cardiopatía isquémica coronaria atendidos en el Hospital Militar III DE-EP de Arequipa en el periodo de estudio, en un aproximado de 150 casos en total en el periodo de estudio.

Muestra: No se consideró el cálculo de un tamaño de muestra ya que se estudió a todos los integrantes de la población que cumplieron los criterios de selección:

3.1.1. Criterios de inclusión

- Historia clínica de paciente con diagnóstico clínico y/o electrocardiográfico de enfermedad coronaria
- Que cuenten con un electrocardiograma de inicio, y luego otro posterior al tratamiento.

- Que cuenten con determinación de perfil lipídico antes y después del estudio.
- Que cuenten con determinación de PCR antes y después del tratamiento.
- Que hayan recibido rosuvastatina 20 mg/día por espacio de 18 meses.
- Seguimiento de al menos 18 meses.
- Con estudio electrocardiográfico al final del periodo de seguimiento.

3.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que se encontraban tomando estatinas por más de 3 meses durante los 12 meses previos al estudio
- Pacientes usuarios de digoxina
- Diabetes mal controlada con hemoglobina glicosilada >10%
- Niveles no controlados de triglicéridos > 500 mg/dL
- Pacientes no adherentes al tratamiento
- Que presenten miopatía aguda severa durante el tratamiento con rosuvastatina

4. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

4.1 ORGANIZACIÓN

Se hicieron coordinaciones con la dirección del Hospital Militar III DE-EP de Arequipa para obtener la autorización para la realización del estudio.

Se revisaron los registros de atención de pacientes con diagnóstico de cardiopatía coronaria isquémica, a los que se confirmó el diagnóstico a través de estudios electrocardiográficos. Siendo un médico cardiólogo en el servicio (el autor), los registros fueron realizados todos por el mismo médico con las mismas características, y todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento con rosuvastatina 20 mg/día durante 18 meses;

al final de dicho periodo se realizó una nueva evaluación clínica, laboratorio y electrocardiográfica. De estos pacientes tratados por el autor, es que se recogieron los datos de las historias clínicas.

Una vez concluida la recolección de datos, éstos se organizaron en bases de datos para su posterior interpretación y análisis.

4.2. VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

La Ficha de recolección de datos (Anexo 1) es un instrumento para recolectar información, por lo que no requiere de validación.

4.3. CRITERIOS PARA EL MANEJO DE LOS RESULTADOS

a) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 fueron codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b) Plan de Clasificación:

Se empleó una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso.

c) Plan de Codificación:

Se procedió a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala continua y categórica para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos fue electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

e) Plan de análisis

Se empleó estadística descriptiva con determinación frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, así como medidas de tendencia central (promedio, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango) para variables numéricas. Se comparan variables

cuantitativas pareadas mediante prueba t pareada para variables numéricas; la comparación de variables cualitativas pareadas se realizó con la prueba chi cuadrado de McNemar.





CAPÍTULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Características epidemiológicas de los pacientes tratados

Tabla 6

Distribución de pacientes con infarto de miocardio según edad y género

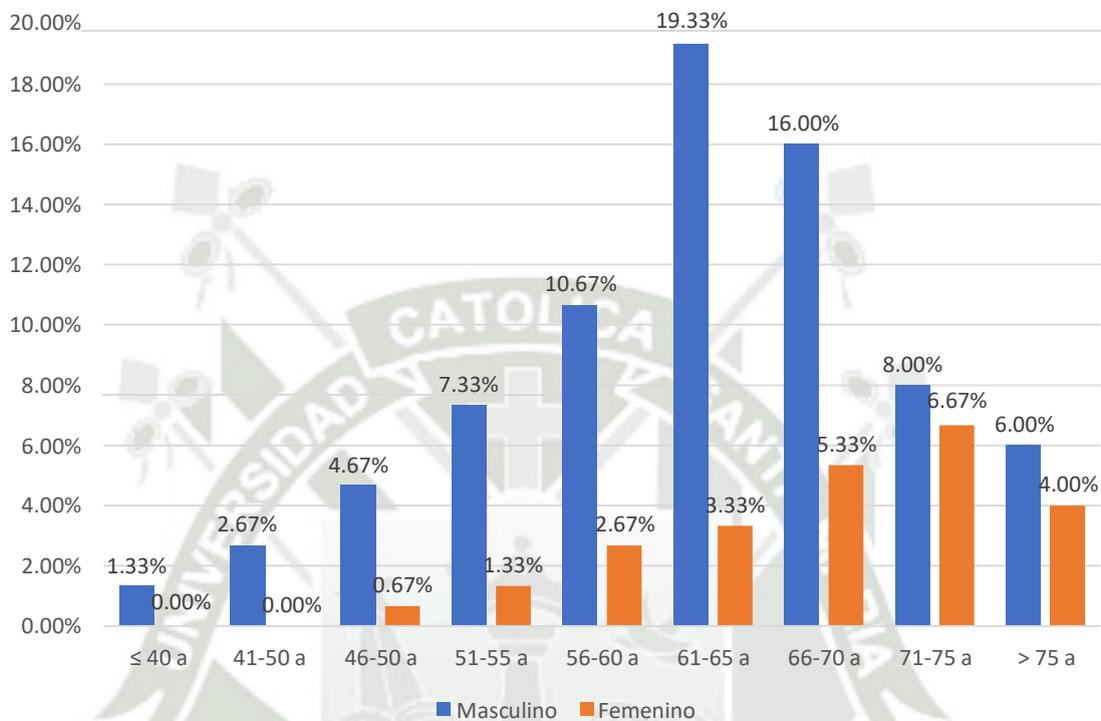
Edad	Masculino		Femenino		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
≤ 40 a	2	1.33%	0	0.00%	2	1.33%
41-50 a	4	2.67%	0	0.00%	4	2.67%
46-50 a	7	4.67%	1	0.67%	8	5.33%
51-55 a	11	7.33%	2	1.33%	13	8.67%
56-60 a	16	10.67%	4	2.67%	20	13.33%
61-65 a	29	19.33%	5	3.33%	34	22.67%
66-70 a	24	16.00%	8	5.33%	32	21.33%
71-75 a	12	8.00%	10	6.67%	22	14.67%
> 75 a	9	6.00%	6	4.00%	15	10.00%
Total	114	76.00%	36	24.00%	150	100.00%

Fuente: Elaboración propia

Se muestra la distribución de los participantes según edad y sexo; el 76% de pacientes con infarto de miocardio fueron varones y 24% mujeres, con edades que en 68.67% estuvieron por encima de los 60 años. La edad promedio de los varones fue de 62.61 ± 9.47 años (Rango: 36 – 85 años) y para las mujeres de 68.50 ± 9.12 años (Rango: 47 – 85 años), siendo las diferencias significativas ($p < 0.05$).

Figura 6

Distribución de pacientes con infarto de miocardio según edad y género



Fuente: Elaboración propia

Edad promedio \pm D. estándar (mín – máx)

- Masculino: 62.61 \pm 9.47 años (36 – 85 años)
- Femenino: 68.50 \pm 9.12 años (47 – 85 años)
- Total: 64.03 \pm 9.69 años (36 – 85 años)

Prueba t: 3.31 G. libertad = 148 p < 0.05

Tabla 7**Antecedentes de riesgo cardiovascular en los pacientes con infarto de miocardio**

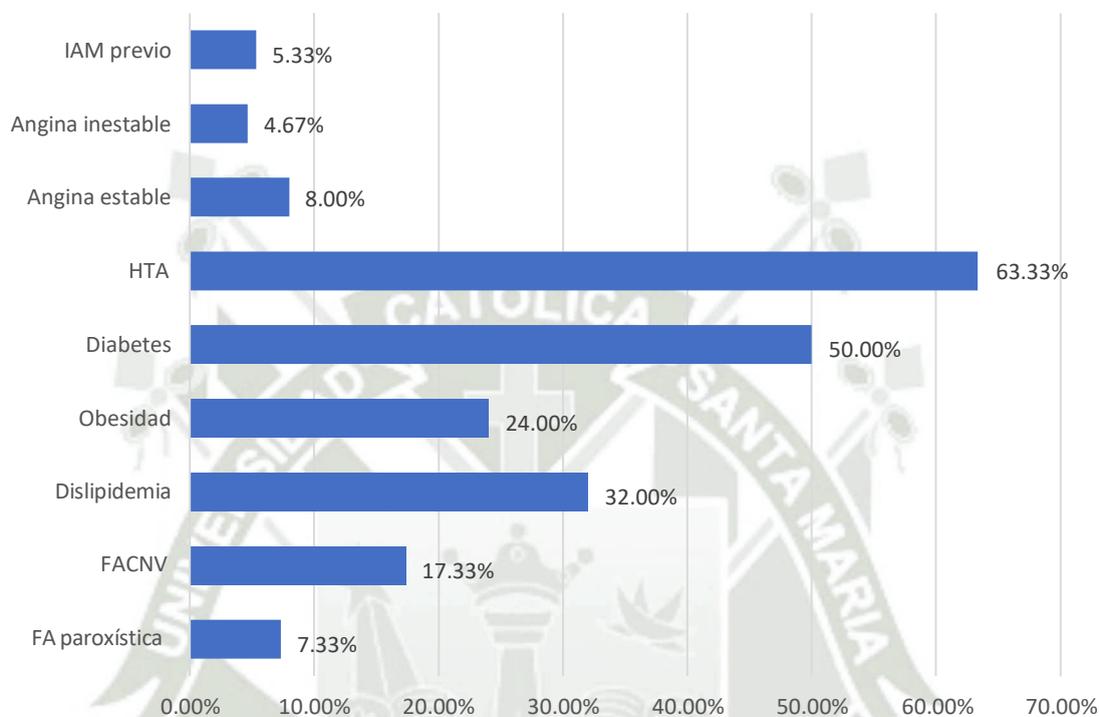
	N°	%
IAM previo	8	5.33%
Angina inestable	7	4.67%
Angina estable	12	8.00%
HTA	95	63.33%
Diabetes	75	50.00%
Obesidad	36	24.00%
Dislipidemia	48	32.00%
FACNV	26	17.33%
FA paroxística	11	7.33%

Fuente: Elaboración propia

Se muestra los antecedentes de los pacientes con diagnóstico de IAM; el 5.33% tuvo un IAM previo, en 4.67% había historia de angina inestable y en 8.00% de angina estable. El 63.33% de pacientes tenía HTA, el 50.00% eran diabéticos, y 24.00% tenía obesidad; en 32.00% había diagnóstico previo de dislipidemia. Un 17.33% tenía FACNV, y 7.33% FA paroxística.

Figura 7

Antecedentes de riesgo cardiovascular en los pacientes con infarto de miocardio



Fuente: Elaboración propia

3.2. Efectos del uso de la rosuvastatina en los niveles de colesterol, PCR y reacciones
adversas

Tabla 8

Valores de colesterol antes y después del tratamiento con rosuvastatina

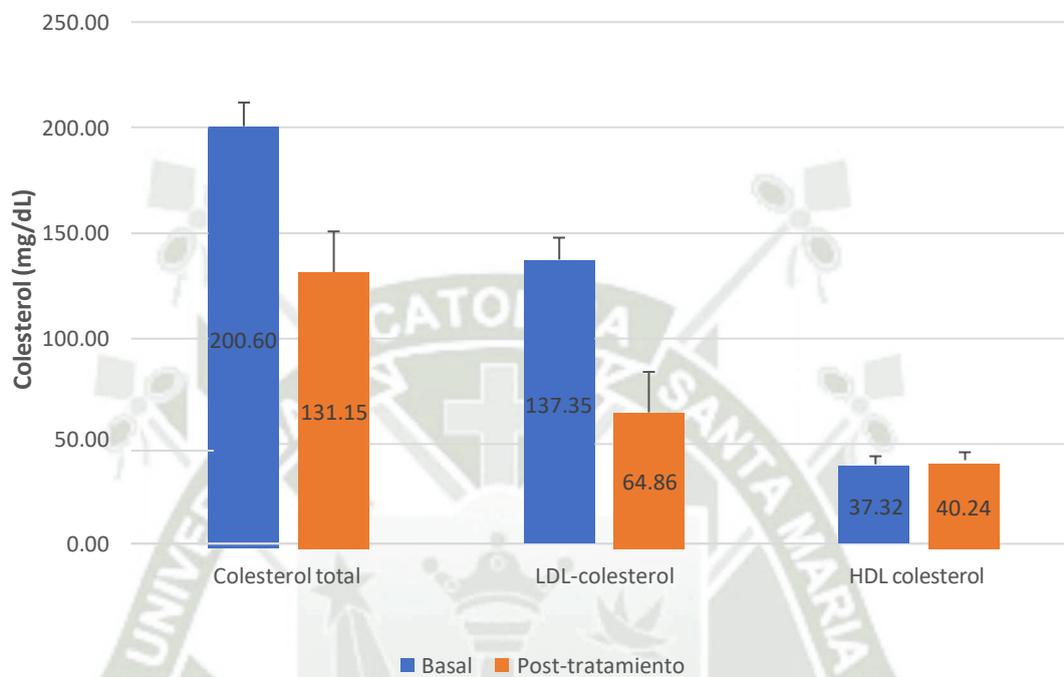
	Basal		Post-tratamiento		t pareada	p
	X	DE	X	DE		
Colesterol total	200.60	11.23	131.15	19.55	45.41	0.00
LDL-colesterol	137.35	10.39	64.86	19.19	47.97	0.00
HDL colesterol	37.32	3.90	40.24	3.86	-25.08	0.00

Fuente: Elaboración propia

Se muestran los valores de colesterol antes y después del tratamiento con rosuvastatina. El colesterol total varió de 200.60 ± 11.23 mg/dL a 131.15 ± 19.55 mg/dL, con una disminución promedio de 69.45 mg/dL; el colesterol LDL disminuyó de 137.35 ± 10.39 mg/dL a 64.86 ± 19.19 mg/dL (diminución de 72.49 mg/dL). El colesterol HDL por su parte subió ligeramente de 37.32 ± 3.90 mg/dL (subiendo de 2.92 mg/dL); en todos los casos las variaciones fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Figura 8

Valores de colesterol antes y después del tratamiento con rosuvastatina



Fuente: Elaboración propia

Tabla 9

Variación de los niveles de colesterol con el tratamiento con rosuvastatina

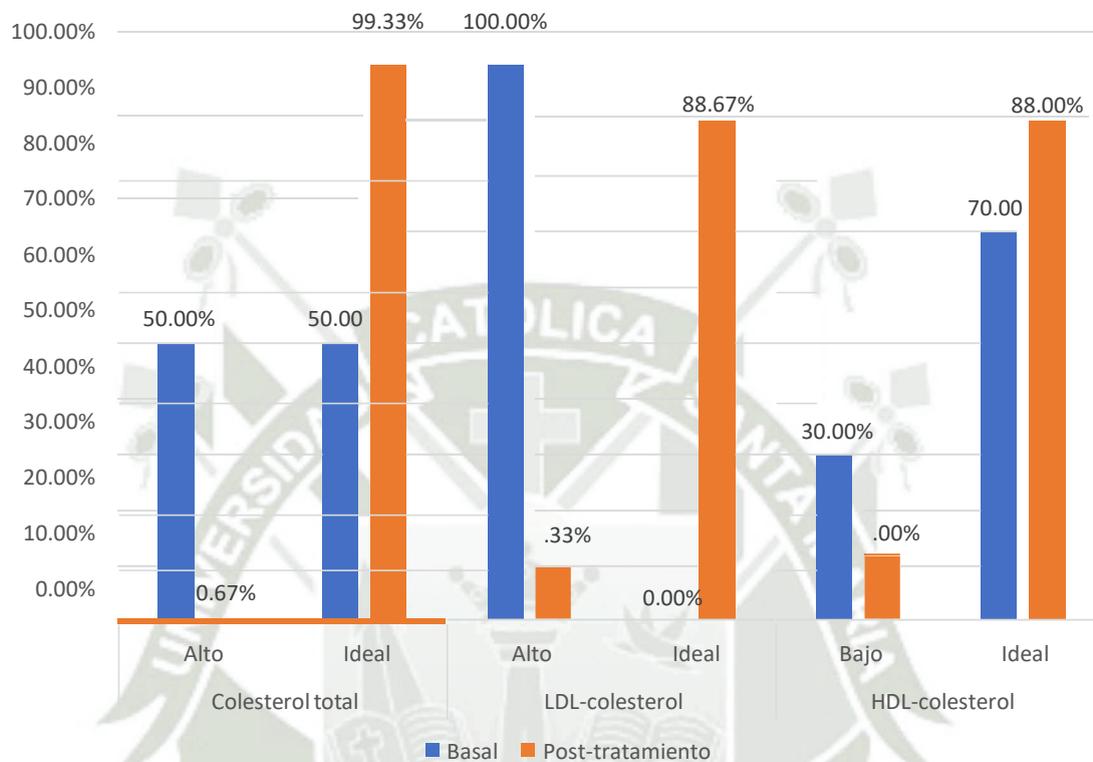
		Basal		Post-tratamiento		Chi ²	P
		N°	%	N°	%		
Colesterol total	Alto	75	50.00%	1	0.67%	96.50	0.00
	Ideal	75	50.00%	149	99.33%		
LDL-colesterol	Alto	150	100.00%	17	11.33%	238.92	0.00
	Ideal	0	0.00%	133	88.67%		
HDL-colesterol	Bajo	45	30.00%	18	12.00%	14.65	0.00
	Ideal	105	70.00%	132	88.00%		
Total		150	100.00%	150	100.00%		

Fuente: Elaboración propia

El colesterol total pasó de valores altos en 50% de casos al inicio a ideales en 99.33% luego del tratamiento ($p < 0.05$); el colesterol LDL pasó de valores elevados en 100% de casos a ideales en 88.67% ($p < 0.05$). El colesterol HDL pasó de valores bajos en 30% a ideales en 88% ($p < 0.05$).

Figura 9

Variación de los niveles de colesterol con el tratamiento con rosuvastatina



Fuente: Elaboración propia

Tabla 10

Valores de PCR antes y después del tratamiento con rosuvastatina

	Basal		Post-tratamiento	
	X	DE	X	DE
PCR	6.85	1.67	3.70	1.26

Fuente: Elaboración propia

t pareada = 23.62

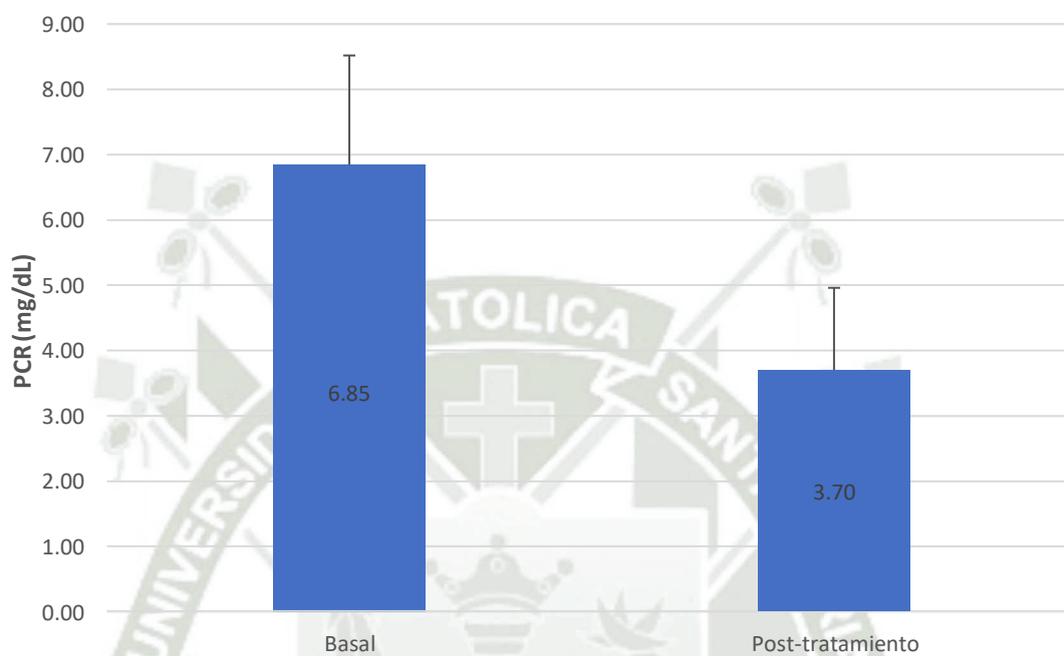
G. libertad = 149

p < 0.05

El valor promedio pasó de 6.85 ± 1.67 mg/dL antes del tratamiento a 3.70 ± 1.326 mg/dL, siendo las diferencias significativas ($p < 0.05$).

Figura 10

Valores de PCR antes y después del tratamiento con rosuvastatina



Fuente: Elaboración propia

Tabla 11

Variación de los niveles de PCR con el tratamiento con rosuvastatina

	Basal		Post-tratamiento	
	N°	%	N°	%
Alto	129	86.00%	20	13.33%
Normal	21	14.00%	130	86.67%
Total	150	100.00%	150	100.00%

Fuente: Elaboración propia

$\text{Chi}^2 = 158.42$

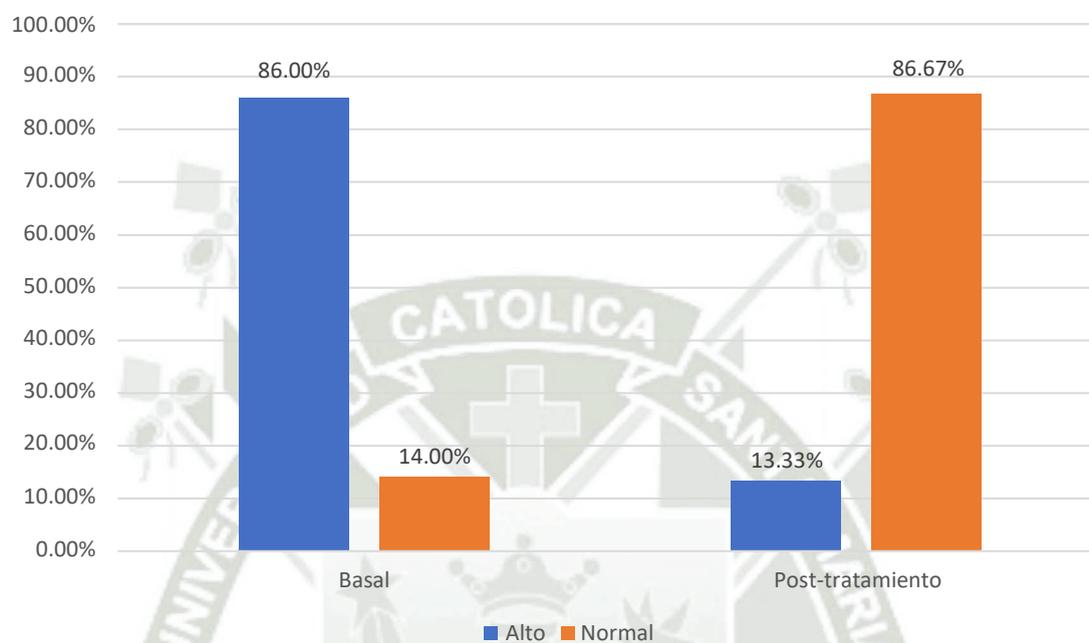
G. libertad = 1

$p < 0.05$

El nivel de PCR pasó de alto en 86% al inicio a normal en 86.67%, diferencias también significativas ($p < 0.05$).

Figura 11

Variación de los niveles de PCR con el tratamiento con rosuvastatina



Fuente: Elaboración propia

Tabla 12**Recciones adversas asociadas al tratamiento con rosuvastatina**

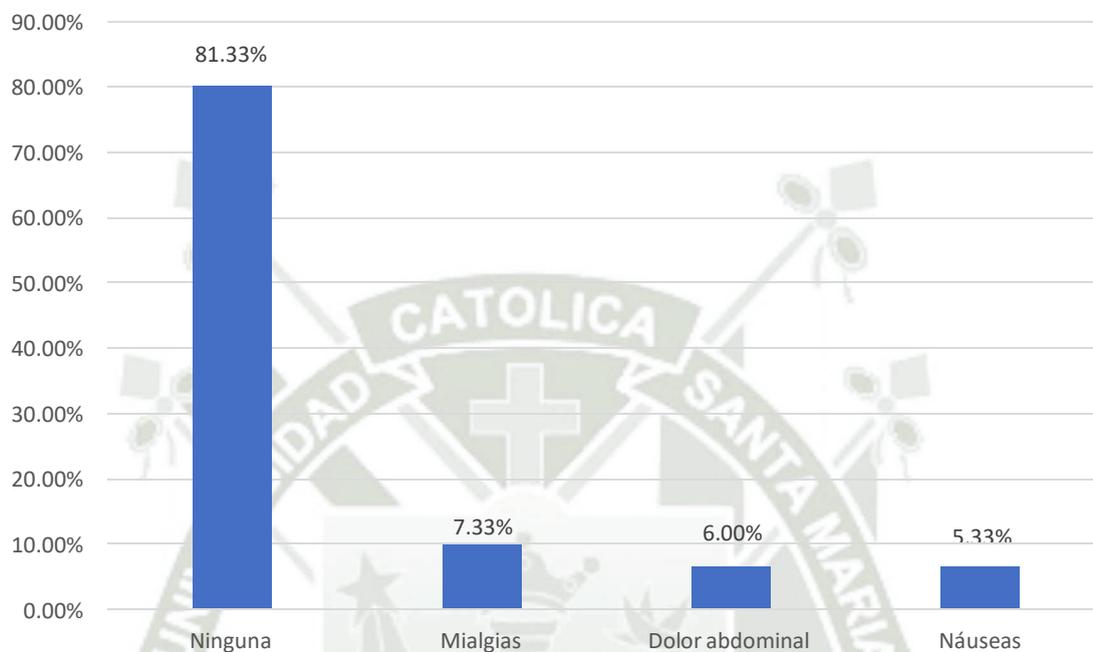
	N°	%
Ninguna	122	81.33%
Mialgias	11	7.33%
Dolor abdominal	9	6.00%
Náuseas	8	5.33%
Total	150	100.00%

Fuente: Elaboración propia

Se muestran las reacciones adversas al tratamiento con rosuvastatina. No se reportó ninguna reacción en 81.33% de casos, hubo mialgias en 7.33%, dolor abdominal en 6.00% y náuseas en 5.33% de pacientes. Las reacciones adversas observadas con rosuvastatina fueron de carácter leve y transitorio, no fue necesario suspender el tratamiento.

Figura 12

Recciones adversas asociadas al tratamiento con rosuvastatina



Fuente: Elaboración propia

3.3. Cambios electrocardiográficos por uso de la rosuvastatina

Tabla 13

Hallazgos en el EKG antes y después del tratamiento con rosuvastatina

	Basal		Post-tratamiento	
	N°	%	N°	%
Onda T normal	0	0.00%	62	41.33%
Onda T plana	53	35.33%	78	52.00%
Onda T invertida	97	64.67%	10	6.67%
Total	150	100.00%	150	100.00%

Fuente: Elaboración propia

$$\text{Chi}^2 = 137.51$$

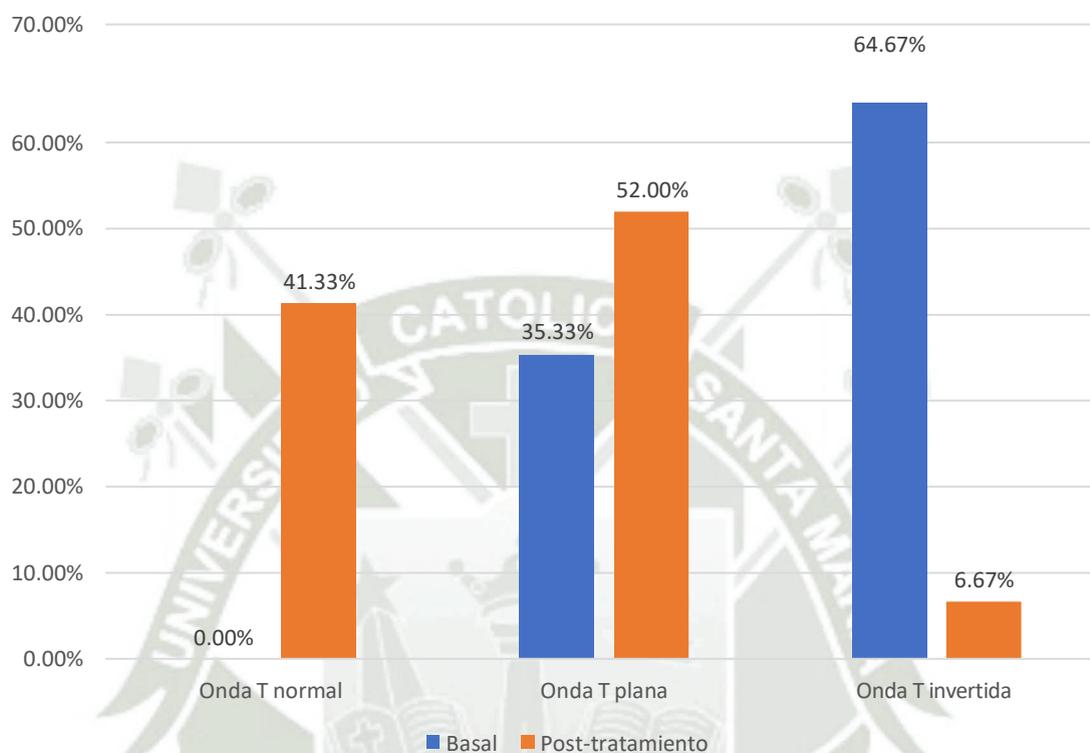
$$\text{G. libertad} = 2$$

$$p < 0.05$$

En el EKG se identificaron cambios al momento del diagnóstico, dentro de los cuales la onda T era plana en 35.33% de casos e invertida en 64.67%. Con el tratamiento con rosuvastatina, el 41.33% de casos normalizó su onda T, en 52% la onda seguía plana (con casos en que permaneció igual o que de negativa se volvió isoeletrica) y en 6.67% de casos la onda T permaneció invertida.

Figura 13

Hallazgos en el EKG antes y después del tratamiento con rosuvastatina



Fuente: Elaboracion propia

3.4. Efectos del uso de la rosuvastatina en los cambios electrocardiográficos

Tabla 14

Variación del EKG con el tratamiento con rosuvastatina

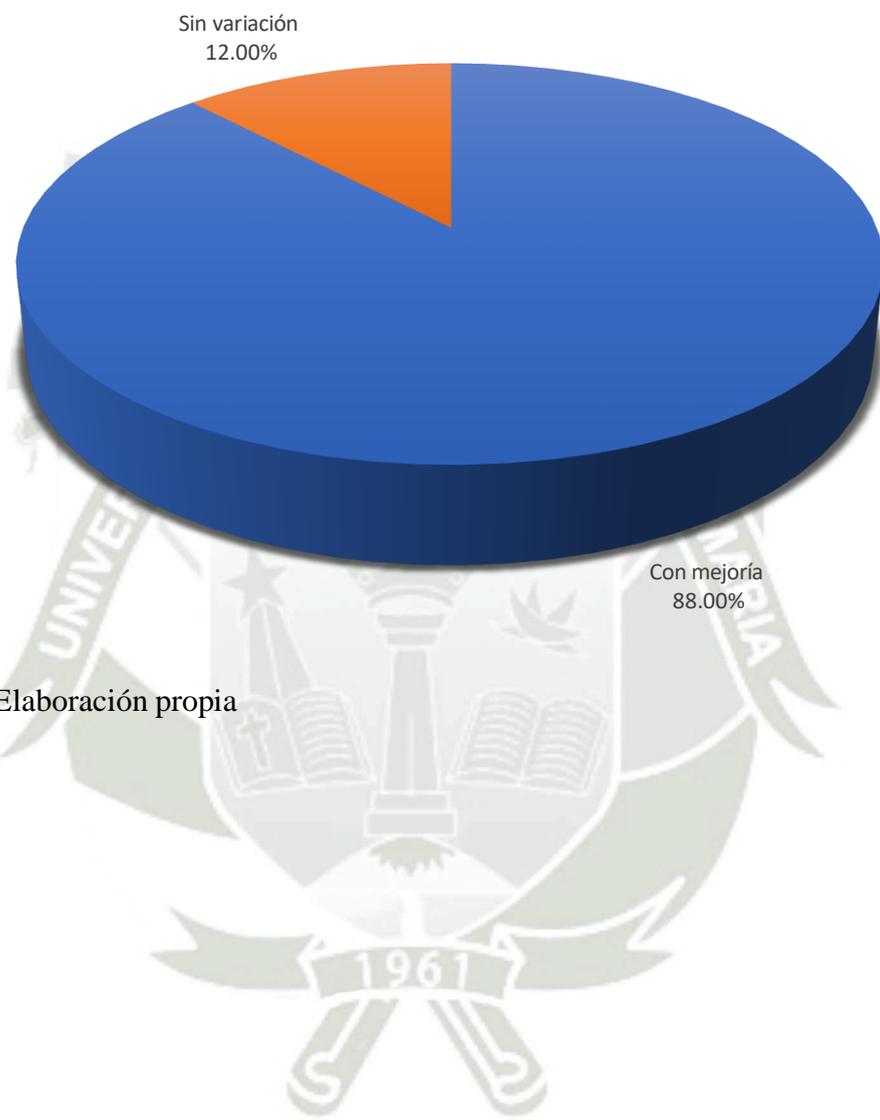
	N°	%
Con mejoría	132	88.00%
Sin variación	18	12.00%
Total	150	100.00%

Fuente: Elaboración propia

Los cambios con el tratamiento fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$). En suma, el 88% de casos mejoró la onda T en el EKG y en 12% permaneció sin variación.

Figura 14

Variación del EKG con el tratamiento con rosuvastatina



Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Se realizó el estudio para identificar el efecto del uso de la rosuvastatina sobre los cambios electrocardiográficos en pacientes con cardiopatía coronaria isquémica en pacientes con cardiopatía coronaria isquémica atendidos en el Hospital Militar III DE-EP de Arequipa como una alternativa de tratamiento para esta patología, dado que esta sería una manera indirecta de constatar la regresión de placa en estos pacientes y esto dado el alto costo del tratamiento (cine coronariografía, angioplastia y stent) y la baja posibilidad de acceso a este tipo de tratamiento para la gran mayoría de pacientes, por un lado, y por otro lado el de reducir costos de tratamiento en el sistema de salud de la gran mayoría de pacientes beneficiados con un tratamiento económico y al alcance de todos.

En la **Tabla y Figura 6** se muestra la distribución de los participantes según edad y sexo; la participación del menor número de mujeres está en relación a la presentación tardía de esta enfermedad en mujeres dada su protección hormonal a esta enfermedad (14). Esto debido a que diversos estudios han demostrado que después de la menopausia, las mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir una enfermedad del corazón. Diversos investigadores han vinculado este hecho a la disminución de los niveles de estrógeno una hormona femenina durante la menopausia un proceso que comienza alrededor de los 50 años de edad, en nuestro estudio el rango de edad de las pacientes estaba entre 47 y 85 años. El estrógeno está relacionado con niveles más elevados de lipoproteínas de alta densidad (HDL o colesterol bueno) y niveles más bajos de lipoproteínas de baja densidad (LDL o colesterol malo). Este cambio hormonal es tan marcado que una de cada cuatro mujeres mayores de 65 años de edad sufre de algún tipo de enfermedad cardiovascular (28).

En la **Tabla y Figura 7** se muestra los antecedentes de los pacientes con diagnóstico de IAM; aquí podemos observar que el 63% de nuestros pacientes cursaban con HTA, siendo el antecedente de mayor prevalencia de nuestro estudio el siguiente es DM2 con el 50 % de incidencia aquí es preciso anotar que por definición todo paciente diabético es considerado como un paciente coronario, así mismo los pacientes con antecedentes de haber sufrido un episodio coronario agudo son considerados también coronarios (17). La diabetes mellitus y la cardiopatía isquémica constituyen hoy en día una epidemia global, representando una gran carga para la salud pública. El número de diabéticos crece de forma alarmante; estimándose que afecta a más de 422 millones de personas en todo el mundo. Para el año 2035 se proyecta 592 millones de diabéticos, en nuestro estudio el 50 % de nuestros pacientes eran diabéticos.

La obesidad se presentó en 24 %, como sabemos la obesidad es un factor de riesgo mayor de enfermedades cardiovasculares, incluidas la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardiaca, la fibrilación auricular, las arritmias ventriculares y la muerte súbita.

En la **Tabla y Figura 8** se muestran los valores de colesterol antes y después del tratamiento con rosuvastatina. La rosuvastatina ha demostrado disminuir el colesterol LDL por debajo de 100 mg/dL, y esta reducción hace la regresión de placa ateromatosa, y disminuye el LDL a este nivel debido a su alta afinidad de receptor en relación a otras estatinas (7,34). En nuestro estudio se redujo el LDL de 137 a 64 mg/dL, un resultado similar se obtuvo en el estudio de Nissen y cols. (4) donde redujo el LDL de 130mg/dL a 60 mg/dL.

Otro resultado similar se observó en el estudio Abarca SJ y Bryce M (2022) realizaron el estudio “Síndrome coronario agudo: pacientes que llegan al valor meta de LDL-C tras tres meses de terapia de estatinas a altas dosis” en Lima. Donde se observó una disminución de LDL de 106 mg/dL a 53 mg/dL.

En la **Tabla y Figura 9** se muestra la variación de los niveles de colesterol con el tratamiento; la rosuvastatina ha demostrado en diversos estudios ser la más potente estatina en el mercado debido a su alta afinidad por receptor (34). En nuestro estudio se obtuvo un aumento promedio del HDL colesterol de 37.2 mg/dL a 40.24 mg/dL, un aumento inferior al obtenido en el ensayo de Nissen y cols. (4) donde se obtuvo un aumento de 43mg/dL a 49 mg/dL.

En la **Tabla y Figuras 10 y 11** se muestra los valores y niveles de PCR con el tratamiento; la rosuvastatina, así como la pérdida de peso y el ejercicio, han demostrado ser eficaces para reducir las concentraciones de PCR que es una proteína de fase aguda que aumenta en el suero resultado de la liberación de interleuquina 6. Indica presencia de inflamación vascular de los pacientes con cardiopatía coronaria isquémica (36).

Luego de un infarto de miocardio, se ha demostrado que la rosuvastatina reduce el tamaño del infarto, aunque en modelos animales normocolesterolémicos e hipercolesterolémicos, como describen Fellet y cols. (45) de modo que podrí recomendarse la administración de rosuvastatina en pacientes que han sufrido un infarto, sin necesidad de tomar en cuenta su estado de colesterolemia.

En la **Tabla y Figura 12** se muestran las reacciones adversas al tratamiento con rosuvastatina. En comparación con el estudio Abarca SJ y Bryce M (2022) donde de los 21

pacientes al inicio del estudio solo 16 concluyeron el estudio y en general no se observó efectos adversos probablemente, esto probablemente al bajo número de pacientes.

Los cambios en el EKG y la onda T se muestran en la **Tablas y Figuras 13 y 14**. La normalización de la onda T en el electrocardiograma nos indica de manera indirecta la probable regresión de placa aterosclerótica, el hecho de que esta regresión se vea con solo 20 mg de rosuvastatina por día en el plazo de 18 meses sería un indicativo de que la placa aterosclerótica del peruano sea menos densa que la placa ateromatosa de pacientes americanos.

Esto es apoyado por los resultados de Soeda T y cols. (46) en pacientes japoneses, que muestran que la administración de rosuvastatina como terapia intensiva de reducción de lípidos no solo estabiliza la placa aterosclerótica en coronarias de pacientes con infarto, sino que también puede reducir el volumen de la placa.

El presente estudio ha demostrado la hipótesis planteada que la rosuvastatina a dosis elevadas puede disminuir el colesterol y contribuir en la regresión de la placa medida a través de la normalización de la onda T ante la dificultad en nuestro medio de realizar estudios invasivos de flujo coronario. A pesar de las limitaciones de todo estudio retrospectivo, contamos con la ventaja de haber aplicado un mismo esquema de manejo y evaluación a todos los pacientes al ser el autor el único médico tratante, y puesto que la indicación de las estatinas es parte del tratamiento estándar en estos pacientes, no se ha realizado intervenciones onerosas o excesivas en estos casos.

Se espera entonces que se generalice la recomendación de uso de estatinas de alta potencia en pacientes que han sufrido un evento coronario agudo para ayudar a mejorar el flujo coronario y lograr así una recuperación de la zona afectada con el restablecimiento de los cambios electrocardiográficos.

CONCLUSIONES

PRIMERA. - El uso de la rosuvastatina produjo una disminución significativa de los niveles de colesterol LDL y de los valores de PCR en pacientes con infarto de miocardio, con baja frecuencia de reacciones adversas.

SEGUNDA. - La rosuvastatina produjo mejoría de los cambios electrocardiográficos (onda T) a los dieciocho meses tras un infarto en un 88% de casos.

TERCERA. - Los pacientes con infarto de miocardio tratados con rosuvastatina fueron en su mayoría varones mayores de 60 años con dislipidemia caracterizada por elevación del LDL colesterol, con antecedente de infarto previo o angina de pecho, pero más de la mitad fueron hipertensos o diabéticos.

RECOMENDACIONES

- 1) Se recomienda al Hospital Militar elaborar un protocolo de atención para pacientes con cardiopatía coronaria que incluya el uso de rosuvastatina como estatina base por sus efectos demostrados sobre el perfil lipídico y la mejora en el electrocardiograma, que indirectamente demuestra una regresión de placa ateromatosa en este tipo de paciente.
- 2) Se recomienda a la Facultad de Medicina de la Universidad Católica, la realización de estudios que verifiquen la regresión electrocardiográfica de la placa ateromatosa con estudios de IVUS intracoronario.
- 3) Se recomienda a la Universidad Católica Santa María financiar un estudio en cuatro sedes hospitalarias (MINSA, ESSALUD, FFAA) con mil quinientos pacientes para definir la viabilidad de un tratamiento masivo de pacientes coronarios, reduciendo costos de tratamiento y mejorando las guías de manejo terapéutico basado en evidencias clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

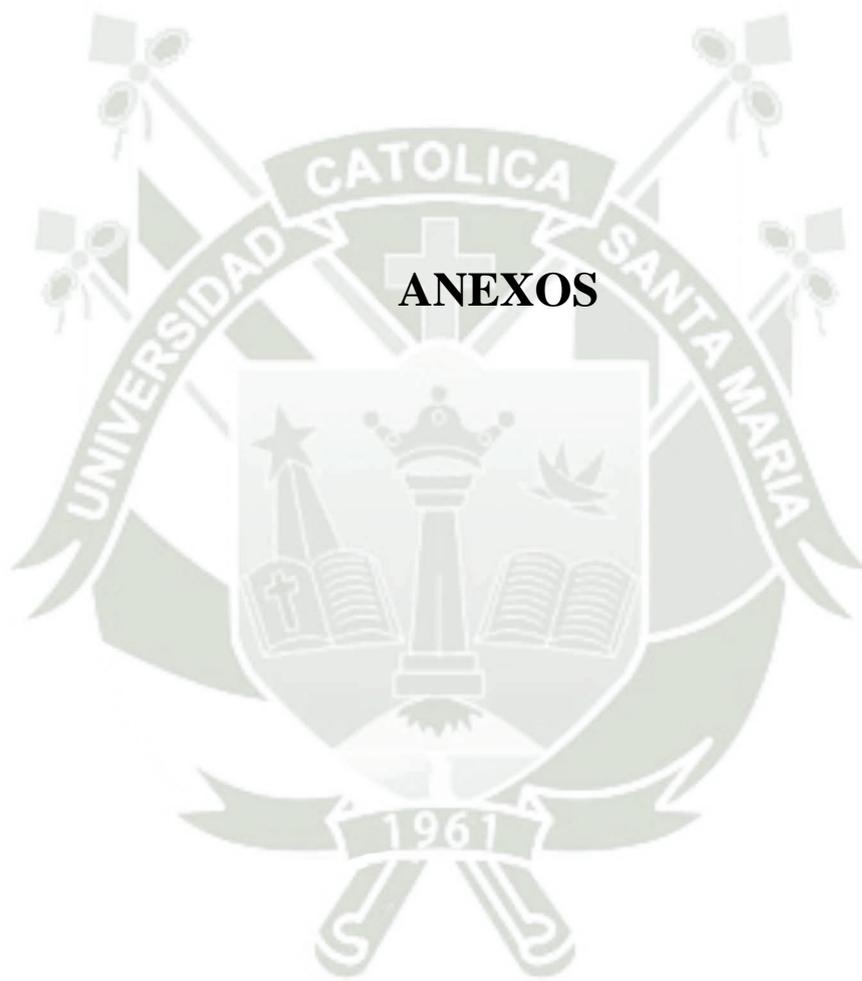
1. Galve E, Oristrell G, García-Dorado D. Estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo. Más allá de las lipoproteínas de baja densidad. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2015; 15(Suppl 1): p. 28-33.
2. Libby P, Bornfeldt KE, Tall AR. Atherosclerosis. Successes, surprises, and future challenges. *Circ Res*. 2016; 118: p. 531-4.
3. Arocha-Rodulfo I. Estatinas, drogas de amplio espectro de acción y beneficios. *Rev. Hosp. Clin. Univ. Chile*. 2019; 30: p. 238-251.
4. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295(13): p. 1556-1565.
5. Puri R, Libby P, Nissen SE, Wolski K, Ballantyne CM, Barter PJ. Long-term effects of maximally intensive statin therapy on changes in coronary atheroma composition: Insights from SATURN. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15: p. 380-388.
6. Raber L, Taniwaki M, Zaugg S, Kelbæk H, Roffi M, Holmvang L. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in noninfarct-related coronary arteries (IBIS-4): A serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J*. 2015; 36: p. 490-500.
7. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Rosuvastatin for lowering lipids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 11(CD010254).
8. Tomey MI, Narula J, Kovacic JC. Advances in the understanding of plaque composition and treatment options: year in review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(16): p. 1604-1616.
9. Mitchell RN, Halushka MK. Cap. 11. Vasos sanguíneos. In Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins y Cotran Patología Estructural y funcional*. 10th ed. España: Elsevier; 2021. p. 485-526.
10. Casco J, Zago AC, de Casco MF, Bortolini MA, Flores IV. Patofisiología de la placa coronaria aterosclerótica vulnerable y síndromes coronarios agudos. *Revista Médica Hondureña*. 2015; 83(1-2): p. 57-65.
11. Abramowitz Y, Roth A, Keren G. Whole-exome sequencing in individuals with multiple cardiovascular risk factors and normal coronary arteries. *Coron Artery Dis*.

- 2016; 27(4): p. 257-66.
12. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 140(11): p. e563-e595.
 13. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(2): p. 111-121.
 14. Hurtado-Martínez L, Saldarriaga-Giraldo CI, Jaramillo-Jaramillo LI, Hormaza-Ángel MP. Riesgo cardiovascular durante la menopausia: una visión del cardiólogo y del ginecólogo. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2022; 29(1): p. 7-15.
 15. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, Barlow CE, Radford NB, Willis BL. LongTerm association of low-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*. 2018; 138: p. 2315-25.
 16. Zhong VW, Van Horn L, Cornelis MC, Wilkins JT. La asociación entre la ingesta de colesterol y el consumo de huevos con el riesgo cardiovascular. *Panorama actual del medicamento*. 2019; 43(422): p. 291.
 17. Hechavarría A, Iglesias O, Teruel R. Factores de riesgo coronario modificables en el servicio de enfermería del Hospital General Universitario VI Lenin. *Noviembre 2016- Noviembre 2018. Multimed*. 2019; 23(5): p. 1095-1111.
 18. Torres RF, Quinteros MS, Pérez MR, Molina EP, Ávila FM, Molina SC, et al. Factores de riesgo de la hipertensión arterial esencial y el riesgo cardiovascular. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2021; 16(4): p. 321-328.
 19. Das SR, Everett BM, Birtcher KK. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(9): p. 1117-45.
 20. García M, Medina C. Microalbuminuria y Proteína C Reactiva como índices de riesgo cardiovascular en pacientes con Síndrome Metabólico. *Boletín Médico de Postgrado*. 2019; 35(2): p. 30-34.
 21. Murillo-Godínez G. Homocisteína, another cardiovascular risk factor. *Med Int Mex*.

- 2022; 38(4): p. 903-913.
22. Gencer B, Mach F. Lipoprotein(a): the perpetual supporting actor. *Eur Heart J.* 2018; 39: p. 2597–9.
23. Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis.* 2017; 24(5): p. 443-451.
24. Jinnouchi H, Guo L, Sakamoto A, Torii S, Sato Y, Cornelissen A, et al. Diversity of macrophage phenotypes and responses in atherosclerosis. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2020; 77: p. 1919-1932.
25. Chou R. Cardiac screening with electrocardiography, stress echocardiography, or myocardial perfusion imaging: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2015; 162(6): p. 438-47.
26. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) - 2 de diciembre de 2021. [Online].; 2022 [cited 18 feb 2022. Available from: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-2-diciembre-2021>.
27. Sanabria-Montañez C, Cabrejos J, Olortegui AR, San Juan H, Lama MA, Villamonte R. Patrones de costos de atención a pacientes con enfermedades isquémicas del corazón en el Instituto Nacional Cardiovascular, 2019. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2022; 83(2): p. 104-111.
28. Varleta P, Acevedo M, Valentino G, López R. Recomendaciones en la prevención secundaria de cardiopatía isquémica en la mujer. *Revista chilena de cardiología.* 2020; 39(3): p. 280-289.
29. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014; 88: p. 3-11.
30. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res.* 2017; 120: p. 229–43.
31. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal.* 2020; 41(1): p. 111-188.
32. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher K, Blumenthal RS, et al. 2018

- AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139(25): p. e1082-e1143.
33. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(1): p. 47-54.
34. Barter PJ, Waters DD. Variations in time to benefit among clinical trials of cholesterol-lowering drugs. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: p. 857-62.
35. Thanassoulis G, Sniderman AD, Pencina MJ. A long-term benefit approach vs standard risk-based approaches for statin eligibility in primary prevention. *JAMA Cardiol*. 2018; 3: p. 1090-5.
36. Oesterle A, Liao JK. The pleiotropic effects of statins - from coronary artery disease and stroke to atrial fibrillation and ventricular tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019; 17: p. 222-32.
37. Vogiatzi G, Oikonomou E, Siasos G, Tsalamandris S, Briasoulis A, Androulakis E. Statins and inflammation in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2017; 23(46): p. 7027-7039.
38. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018; 39: p. 2526-39.
39. Taylor BA, Thompson PD. Statin-associated muscle disease: advances in diagnosis and management. *Neurotherapeutics*. 2018; 15: p. 1006-17.
40. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. How do we know that statins are diabetogenic, and why? Is it an important issue in the clinical practice? *Kardiol Pol*. 2018; 76: p. 1217-23.
41. Nozue T. Lipid Lowering Therapy and Circulating PCSK9 Concentration. *J Atheroscler Thromb*. 2017; 24: p. 895-907.
42. Stulc T, Ceška R, Gotto AM. Statin Intolerance: the Clinician's Perspective. *Curr Atheroscler Rep*. 2015; 17: p. 69.
43. Zhang H, Plutzky J, Shubina M, Turchin A. Continued statin prescriptions after adverse

- reactions and patients outcomes: a cohort study. *Ann Int Med.* 2017; 167: p. 221-7.
44. Abarca SJ, Bryce M. Síndrome coronario agudo: pacientes que llegan al valor meta de LDL-C tras tres meses de terapia de estatinas a altas dosis: Tesis para optar el título de médico cirujano. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2022.
45. Fellet A. Efecto cardioprotector de la rosuvastatina en condiciones de normocolesterolemia e hipercolesterolemia. *Revista argentina de cardiología.* 2008; 76(2): p. 91-92.
46. Soeda T, Uemura S, Okayama S, Kawakami R, Sugawara Y, Nakagawa H, et al. Intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin stabilizes lipid-rich coronary plaques—evaluation using dual-source computed tomography. *Circulation Journal.* 2011; 75(11): p. 2621-2627.
47. Cordero A, Galve E, Bertomeu-Martínez V, Bueno H, Fácila L, Alegría E, et al. Tendencias en factores de riesgo y tratamientos de pacientes con cardiopatía isquémica estable atendidos en consultas de cardiología entre 2006 y 2014. *Revista Española de Cardiología.* 2016; 69(4): p. 401-407.
48. Guijarro C. ¿Puede regresar la arteriosclerosis mediante la disminución extrema del colesterol? Respuestas a partir del estudio GLAGOV. *Clín. investig. arterioscler.* (Ed. impr.). 2017; 29(Supl 1): p. 9-15.
49. Velasteguí AS, Llerena JG. Prescripción de estatinas según la estimación del riesgo en 10 años de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes del Hospital Pablo Arturo Suárez según la evaluación de riesgo ASCVD de la ACC/AHA durante el período de agosto 2017 a julio 2018: Tesis para título profesional, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2019.
50. Lorenzatti A. El uso de estatinas y la tolerancia al ejercicio. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2020; 19(9): p. 1203-1208.
51. Merchán A, García AA, Isaza D, Isaza N, Reynales H. Logro de las metas de colesterol LDL en pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica establecida. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2020; 27(6): p. 508-513.



Anexo 1: Ficha de recolección de datos

Ficha N° _____

Valoración inicial

1. Nivel inicial de colesterol total: _____ mg/dL
2. Nivel inicial de colesterol LDL: _____ mg/dL
3. Nivel inicial de colesterol HDL: _____ mg/dL
4. PCR inicial: _____ mg/L

Seguimiento:

5. Nivel final de colesterol total: _____ mg/dL
6. Nivel final de colesterol LDL: _____ mg/dL
7. Nivel inicial de colesterol HDL: _____ mg/dL
8. PCR final: _____ mg/L
9. Reacciones adversas: Ninguna náuseas dolor abdominal mialgias

Cambios en el electrocardiograma

10. Cambios de la onda T: inversión (sin cambio) aplanamiento normalización

Datos del paciente

11. Edad: _____ años
12. Sexo: Varón Mujer
13. Antecedente de enfermedad cardiovascular: No Sí
14. Antecedente de enfermedad coronaria: No Sí infarto angina

Observaciones:

.....

.....

Valores normales:

Colesterol total	Normal < 200 mg/dL
Colesterol LDL	Normal < 100 mg/dL
Colesterol HDL	Normal > 35 mg/dL (mujeres), > 40 mg/dl (varones)
PCR	Normal < 5 UI

Anexo 2: Matriz de sistematización de información

N°	Edad	Sexo	IAM	Angina inestable	Angina estable	HTA	HTA + Dm	HTA + DM + obesidad	HTA + dislipidemia	FACNV + HTA	FA parox	Cambio en el EKG	EKG inicial	Tipo cambio	Mejoría de angina	Colesterol inicial	Colesterol final	LDL-c inicial	LDL-c final	HDL-c inicial	HDL-c final	PCR inicial	PCR final	RAM
1	36	Mas		x		x	x					Si	Negativa	Isoeléctrico	Sí	195	115	130	50	36	38	8.67	2.6	Náuseas
2	39	Mas				x	x	x	x			Si	Isoeléctrico	Positivo	Sin variación	191	170	128	102	33	38	7.75	5.96	Ninguna
3	44	Mas				x	x		x			Si	Isoeléctrico	Positivo	Sí	216	137	152	72	35	38	4.43	4.25	Ninguna
4	43	Mas				x						Si	Negativa	Positivo	Sí	196	128	133	66	38	39	8.61	4.09	Ninguna
5	45	Mas				x	x	x	x			Si	Isoeléctrico	Positivo	Sin variación	192	120	125	53	38	41	5.16	2.86	Ninguna
6	42	Mas										Si	Negativa	Positivo	Sí	213	169	152	104	35	40	8.35	2.67	Ninguna
7	47	Mas										Si	Negativa	Isoeléctrico	Sí	205	181	140	119	34	39	7.09	5.6	Ninguna
8	48	Mas										Si	Isoeléctrico	Positivo	Sí	188	100	129	37	37	38	8.07	3.56	Ninguna
9	50	Mas		x		x	x	x	x	x		Si	Negativa	Isoeléctrico	Sí	194	116	132	53	38	39	6.45	3.41	Ninguna
10	46	Mas										No	Isoeléctrico	Isoeléctrico	Sí	202	135	135	64	37	40	6.07	3.66	Ninguna
11	47	Mas										Si	Negativa	Isoeléctrico	Sin variación	184	118	125	48	36	40	6.16	3.56	Ninguna
12	49	Mas	x									Si	Isoeléctrico	Positivo	Sí	196	132	134	61	36	40	5.16	4.62	Ninguna
13	48	Mas										Si	Negativa	Isoeléctrico	Sí	204	125	147	59	35	36	7.58	4.59	Ninguna
14	47	Fem				x	x	x				Si	Negativa	Isoeléctrico	Sí	184	111	126	50	36	38	7.72	3.64	Ninguna
15	51	Mas				x	x			x		Si	Negativa	Positivo	Sí	205	181	143	110	39	44	4.18	3.66	Ninguna
16	54	Mas										Si	Negativa	Isoeléctrico	Sí	205	120	147	58	37	40	5.65	4.54	Ninguna
17	52	Mas				x	x	x	x			Si	Negativa	Isoeléctrico	Sí	197	112	136	41	36	41	8.7	4.76	Ninguna

18	54	Mas				x	x					Si	Isoelectrico	Positivo	Sin variación	183	126	124	59	38	40	7.57	3.61	Ninguna
19	53	Mas										No	Isoelectrico	Isoelectrico	Sin variación	223	126	156	61	38	42	8.1	3.18	Ninguna
20	54	Mas										Si	Negativa	Isoelectrico	Si	200	125	136	56	38	40	8.22	4.93	Ninguna
21	55	Mas										Si	Isoelectrico	Positivo	Si	190	124	136	62	33	38	6.61	2.98	Dolor abdominal
22	53	Mas										Si	Negativa	Isoelectrico	Si	193	113	129	50	35	40	7.82	3.56	Náuseas
23	55	Mas				x	x	x			x	Si	Negativa	Positivo	Si	200	135	143	69	34	38	7.95	4.24	Náuseas
24	52	Mas				x	x				x	Si	Negativa	Isoelectrico	Si	200	191	135	122	38	42	5.72	2.19	Ninguna
25	52	Mas	x			x	x	x				No	Negativa	Negativa	Si	181	115	120	54	34	38	8.19	4.9	Ninguna
26	53	Fem										Si	Negativa	Positivo	Si	186	115	127	54	33	35	5.86	2.21	Ninguna
27	54	Fem										Si	Negativa	Positivo	Si	195	153	121	82	46	49	7.67	3.35	Mialgias
28	59	Mas			x	x	x					Si	Negativa	Isoelectrico	Si	212	124	147	56	38	43	8.45	2.69	Ninguna
29	60	Mas		x								Si	Negativa	Positivo	Si	199	124	141	64	32	35	6.71	5.33	Ninguna
30	58	Mas	x									Si	Isoelectrico	Positivo	Si	205	139	151	73	32	37	5.75	2.56	Náuseas
31	59	Mas				x	x	x			x	Si	Negativa	Isoelectrico	Si	197	127	138	67	36	39	8.08	2.3	Ninguna
32	59	Mas										Si	Isoelectrico	Positivo	Si	192	121	130	49	37	41	8.04	4.34	Ninguna
33	57	Mas										No	Negativa	Negativa	Si	186	114	119	50	38	40	5.68	3.19	Ninguna
34	58	Mas				x	x	x	x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	188	117	130	49	36	39	8.16	4.71	Mialgias
35	57	Mas				x	x	x				Si	Negativa	Isoelectrico	Si	193	111	132	51	36	38	4.02	3.36	Ninguna
36	58	Mas		x		x	x				x	Si	Negativa	Positivo	Si	185	168	126	107	38	39	4.04	2.21	Ninguna
37	60	Mas				x	x				x	Si	Negativa	Isoelectrico	Si	205	120	147	61	34	36	7.69	2.86	Ninguna
38	59	Mas				x	x	x	x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	202	180	139	120	32	33	6.35	5.6	Ninguna
39	59	Mas	x			x						No	Isoelectrico	Isoelectrico	Si	205	132	142	67	36	41	8.71	2.07	Ninguna

40	57	Mas				x						Si	Isoelectrico	Positivo	Si	212	137	150	72	34	37	6.23	4.02	Ninguna
41	58	Mas				x						Si	Isoelectrico	Positivo	Si	203	115	136	49	37	42	6.72	3.49	Ninguna
42	57	Mas										No	Negativa	Negativa	Si	203	132	143	61	39	42	7.3	2.47	Ninguna
43	57	Mas			x							Si	Negativa	Isoelectrico	Si	185	119	123	48	39	40	4.64	3.64	Ninguna
44	60	Fem				x	x	x				Si	Isoelectrico	Positivo	Si	220	143	150	62	48	50	4.61	3.4	Ninguna
45	58	Fem	x			x	x		x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	202	131	135	65	38	39	7.39	2.79	Ninguna
46	60	Fem				x	x	x				Si	Isoelectrico	Positivo	Si	184	110	121	45	42	44	6	4.2	Ninguna
47	57	Fem				x	x	x	x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	217	134	149	65	38	41	8.16	6.24	Ninguna
48	62	Mas				x						Si	Negativa	Positivo	Si	218	173	156	102	37	40	8.78	2.24	Dolor abdominal
49	61	Mas										Si	Negativa	Isoelectrico	Si	182	115	121	51	36	41	5.26	4.04	Ninguna
50	65	Mas				x			x			No	Isoelectrico	Isoelectrico	Si	189	124	132	60	35	40	4.84	3.98	Ninguna
51	64	Mas				x	x		x			No	Negativa	Negativa	Si	196	120	133	58	39	41	6.87	2.15	Mialgias
52	61	Mas										Si	Negativa	Positivo	Si	204	121	141	55	39	43	8.36	5.02	Ninguna
53	64	Mas				x	x	x	x			Si	Negativa	Positivo	Si	196	119	139	53	32	35	4.27	2.79	Ninguna
54	61	Mas				x	x	x	x	x		No	Negativa	Negativa	Si	186	124	120	50	39	44	6.15	4.91	Mialgias
55	62	Mas				x	x		x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	176	100	119	34	34	39	8.18	2.18	Ninguna
56	63	Mas			x							Si	Isoelectrico	Positivo	Si	208	135	148	67	38	40	8.42	2.55	Ninguna
57	62	Mas				x	x		x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	213	121	149	56	34	38	9.17	6.07	Ninguna
58	61	Mas				x	x					Si	Negativa	Isoelectrico	Si	188	128	125	59	39	40	4.87	2.82	Ninguna
59	61	Mas			x							Si	Negativa	Isoelectrico	Si	194	104	132	49	33	34	6.67	3.41	Ninguna
60	62	Mas				x	x		x			No	Isoelectrico	Isoelectrico	Si	198	130	139	64	34	37	6.03	4.56	Ninguna
61	62	Mas				x	x	x	x			Si	Negativa	Isoelectrico	Sin variación	206	136	144	71	38	42	5.74	3.48	Ninguna

62	62	Mas				x	x	x				Si	Isoelectrico	Positivo	Si	207	124	151	68	34	35	8.75	3.56	Dolor abdominal
63	65	Mas				x	x		x	x		Si	Isoelectrico	Positivo	Si	212	135	146	69	35	40	7.28	3.18	Dolor abdominal
64	63	Mas				x	x		x			Si	Isoelectrico	Positivo	Si	205	116	141	53	34	36	4.06	2.38	Ninguna
65	62	Mas										Si	Negativa	Isoelectrico	Sin variación	185	125	127	63	37	40	8.89	5.5	Ninguna
66	63	Mas				x	x		x			No	Negativa	Negativa	Si	216	132	155	66	34	38	7.64	2.16	Náuseas
67	62	Mas										No	Negativa	Negativa	Sin variación	209	174	151	105	36	40	6.57	3.73	Ninguna
68	63	Mas				x						Si	Negativa	Isoelectrico	Si	199	116	133	56	38	39	5.96	2.58	Ninguna
69	65	Mas										Si	Negativa	Isoelectrico	Si	195	123	136	63	32	37	5.72	2.72	Ninguna
70	63	Mas				x				x		Si	Negativa	Isoelectrico	Si	195	128	130	59	39	40	10.47	6.26	Ninguna
71	65	Mas										Si	Negativa	Isoelectrico	Si	212	126	150	62	33	34	6.3	3.85	Dolor abdominal
72	63	Mas										Si	Isoelectrico	Positivo	Si	212	136	153	75	36	39	8.7	3.98	Ninguna
73	65	Mas				x	x		x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	213	139	149	66	37	42	12.79	8.57	Ninguna
74	62	Mas				x	x		x			Si	Isoelectrico	Positivo	Si	216	126	154	56	37	41	4.57	3.62	Ninguna
75	61	Mas										Si	Isoelectrico	Positivo	Si	205	128	137	62	38	39	7.96	4.88	Ninguna
76	64	Mas				x	x					Si	Negativa	Isoelectrico	Si	191	126	127	64	36	37	5.46	2.68	Ninguna
77	61	Fem				x	x	x	x	x		No	Negativa	Negativa	Si	217	125	148	51	42	44	6.37	2.7	Ninguna
78	62	Fem				x	x	x	x	x		Si	Negativa	Isoelectrico	Si	214	136	143	56	48	51	8.2	2.13	Mialgias
79	64	Fem				x				x		Si	Negativa	Isoelectrico	Si	206	134	134	62	45	48	8.43	2.35	Dolor abdominal
80	65	Fem										Si	Isoelectrico	Positivo	Si	189	128	121	56	45	47	8.24	4.26	Ninguna
81	61	Fem				x	x	x				Si	Negativa	Isoelectrico	Si	215	138	142	70	42	45	8.2	2.82	Dolor abdominal

82	69	Mas				x	x	x	x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	203	172	149	117	33	34	8.7	5.9	Ninguna
83	70	Mas										Si	Negativa	Positivo	Si	180	118	119	50	39	43	4.49	3.52	Ninguna
84	68	Mas				x	x	x		x		Si	Negativa	Isoelectrico	Si	208	136	146	65	39	42	7.04	5.55	Ninguna
85	69	Mas				x	x	x	x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	204	123	141	63	32	33	6.65	4.7	Ninguna
86	66	Mas										Si	Isoelectrico	Positivo	Si	190	116	121	48	39	42	8.48	3.57	Ninguna
87	70	Mas				x	x		x			Si	Isoelectrico	Positivo	Si	192	119	134	63	33	34	12.15	7.93	Ninguna
88	68	Mas				x	x	x	x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	204	163	142	100	36	39	7.46	4	Ninguna
89	66	Mas										Si	Negativa	Isoelectrico	Si	191	119	130	55	32	33	8.95	3.54	Ninguna
90	66	Mas				x	x	x				Si	Isoelectrico	Positivo	Si	180	109	123	51	33	35	8.91	4.17	Ninguna
91	68	Mas										No	Negativa	Negativa	Si	212	128	147	59	39	44	6.86	2.96	Ninguna
92	69	Mas	x			x						Si	Negativa	Isoelectrico	Si	205	129	146	68	36	38	4.46	2.94	Náuseas
93	66	Mas		x		x	x					Si	Negativa	Isoelectrico	Si	221	126	153	63	37	42	5.32	3.09	Ninguna
94	67	Mas										No	Isoelectrico	Isoelectrico	Si	210	141	147	74	35	39	7.48	2.72	Ninguna
95	69	Mas										Si	Isoelectrico	Positivo	Si	206	129	138	63	37	41	6.57	4.54	Ninguna
96	67	Mas				x	x	x	x			Si	Isoelectrico	Positivo	Si	195	112	128	47	39	41	5.08	3.75	Ninguna
97	67	Mas			x	x				x		Si	Negativa	Isoelectrico	Si	216	138	155	70	36	41	7.16	2.85	Ninguna
98	68	Mas				x	x		x			No	Negativa	Negativa	Si	188	117	119	45	38	43	5.51	3.47	Ninguna
99	68	Mas				x	x		x	x		Si	Negativa	Isoelectrico	Si	194	113	135	50	36	41	9	2.37	Mialgias
100	69	Mas				x	x	x	x	x		Si	Negativa	Isoelectrico	Sin variación	207	116	143	55	34	37	6.96	2.09	Ninguna
101	68	Mas				x						Si	Negativa	Isoelectrico	Si	222	130	155	66	38	39	7.26	5.2	Ninguna
102	69	Mas			x	x	x	x				Si	Negativa	Positivo	Si	208	129	145	66	37	39	7.64	5.63	Ninguna
103	70	Mas										Si	Negativa	Isoelectrico	Si	197	127	139	57	34	39	6.04	2.58	Ninguna
104	70	Mas				x	x		x	x		Si	Isoelectrico	Positivo	Si	203	116	139	51	38	42	5.28	2.01	Ninguna

105	69	Mas										Si	Negativa	Positivo	Si	218	124	154	64	33	38	5.66	2.27	Ninguna
106	69	Fem			x	x						Si	Negativa	Isoelectrico	Si	200	129	137	58	41	44	4.18	2.73	Ninguna
107	68	Fem		x								Si	Isoelectrico	Positivo	Si	185	124	123	62	34	35	8.56	3.59	Ninguna
108	68	Fem			x	x						Si	Negativa	Isoelectrico	Si	179	116	121	57	33	35	5.03	2.16	Ninguna
109	69	Fem			x	x		x				Si	Isoelectrico	Positivo	Si	196	121	126	50	45	47	7.72	2.53	Mialgias
110	66	Fem										Si	Negativa	Isoelectrico	Si	198	125	140	63	33	36	7.53	3.3	Ninguna
111	67	Fem			x							Si	Negativa	Isoelectrico	Si	220	132	148	60	43	45	4.05	3.31	Ninguna
112	67	Fem		x								Si	Negativa	Isoelectrico	Si	208	124	143	52	40	42	6.57	4.02	Ninguna
113	66	Fem			x			x				No	Isoelectrico	Isoelectrico	Si	217	128	140	58	46	49	5.13	4.82	Ninguna
114	72	Mas			x	x		x		x		Si	Negativa	Isoelectrico	Si	203	192	140	123	33	38	4.21	3.53	Ninguna
115	73	Mas								x		Si	Negativa	Isoelectrico	Si	198	122	142	53	33	38	6.64	2.77	Mialgias
116	73	Mas								x		Si	Isoelectrico	Positivo	Si	193	115	138	56	33	35	4.45	2.49	Ninguna
117	72	Mas			x	x		x	x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	215	175	153	105	39	43	6.67	2.3	Ninguna
118	71	Mas			x	x	x	x		x		Si	Negativa	Isoelectrico	Si	204	126	138	60	36	39	6.02	2.54	Mialgias
119	74	Mas								x		Si	Isoelectrico	Positivo	Sin variación	190	122	123	58	39	40	6.01	4.89	Ninguna
120	72	Mas								x		Si	Negativa	Positivo	Sin variación	202	132	142	66	35	40	4.17	2.46	Dolor abdominal
121	74	Mas			x	x		x		x		Si	Isoelectrico	Positivo	Si	196	128	142	70	32	34	7.52	2.36	Mialgias
122	74	Mas								x		Si	Isoelectrico	Positivo	Si	190	177	132	119	32	33	5.73	4.71	Ninguna
123	71	Mas								x		No	Isoelectrico	Isoelectrico	Si	200	119	136	52	38	41	7.35	6.01	Ninguna
124	71	Mas								x		Si	Negativa	Isoelectrico	Sin variación	189	124	127	61	36	39	12.87	6.99	Ninguna
125	73	Mas										Si	Negativa	Isoelectrico	Si	189	125	121	54	38	42	4.73	3.97	Ninguna

126	74	Fem				x						Si	Isoelectrico	Positivo	Si	212	145	144	71	46	48	5.88	2.4	Ninguna
127	73	Fem			x	x	x	x				Si	Isoelectrico	Positivo	Si	201	172	141	109	35	37	6.6	2.35	Ninguna
128	73	Fem				x	x	x				Si	Isoelectrico	Positivo	Si	197	119	129	52	40	42	6.2	4.92	Ninguna
129	75	Fem										Si	Isoelectrico	Positivo	Si	202	122	132	51	44	45	5.19	3.86	Ninguna
130	73	Fem										Si	Isoelectrico	Positivo	Si	212	144	144	71	44	45	6.31	3.2	Ninguna
131	74	Fem										Si	Negativa	Isoelectrico	Sin variación	227	141	153	71	43	46	8.78	6.29	Ninguna
132	73	Fem			x	x						Si	Isoelectrico	Positivo	Si	203	130	133	66	40	42	7.12	4.44	Ninguna
133	71	Fem				x	x		x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	199	117	132	55	36	39	6.37	3.09	Ninguna
134	74	Fem			x							Si	Negativa	Isoelectrico	Sin variación	224	136	152	60	47	48	8.55	2.92	Ninguna
135	71	Fem				x	x		x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	201	109	130	37	44	47	9.47	5.55	Ninguna
136	78	Mas		x		x	x	x	x	x		Si	Negativa	Isoelectrico	Si	208	129	151	68	32	35	6.31	3.5	Ninguna
137	84	Mas				x	x		x	x		Si	Isoelectrico	Positivo	Si	199	126	137	53	38	42	7.39	3.06	Ninguna
138	79	Mas										Si	Negativa	Isoelectrico	Si	196	132	132	66	35	39	7.48	3.17	Mialgias
139	83	Mas	x			x				x		Si	Negativa	Isoelectrico	Si	193	136	134	66	37	42	5.72	2.72	Ninguna
140	85	Mas				x	x	x	x			Si	Isoelectrico	Positivo	Si	186	131	121	61	39	40	4.28	2.5	Ninguna
141	77	Mas	x			x	x					Si	Isoelectrico	Positivo	Si	210	115	147	49	36	37	7.94	3.69	Ninguna
142	80	Mas				x				x		Si	Isoelectrico	Positivo	Si	193	110	129	47	33	38	5.72	4.96	Ninguna
143	82	Mas				x	x	x	x			Si	Isoelectrico	Positivo	Si	192	128	129	57	38	40	8.33	2.17	Dolor abdominal
144	82	Mas			x	x				x		Si	Negativa	Isoelectrico	Si	182	113	123	45	37	42	7.13	5.76	Ninguna
145	77	Fem				x	x	x	x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	208	210	132	129	48	50	6.85	2.46	Ninguna
146	77	Fem				x	x		x			Si	Negativa	Isoelectrico	Si	223	148	154	71	48	51	4.87	3.38	Ninguna

147	76	Fem				x	x		x			Si	Negativa	Positivo	Si	215	171	152	104	42	45	7.23	4.74	Ninguna
148	76	Fem				x	x			x		Si	Negativa	Isoelectrico	Si	209	137	139	59	46	47	5.09	4.84	Náuseas
149	77	Fem				x						Si	Negativa	Positivo	Si	205	165	138	106	36	37	6	4.86	Náuseas
150	84	Fem		x		x	x		x	x		Si	Isoelectrico	Positivo	Sin variación	187	125	119	50	44	45	5.31	2.55	Ninguna

