

**DR. DIEGO M.M. BARES
UM4220SNU9584**

(PROPOSAL OF WORK OF CLINICAL INVESTIGATION)

**"DETERMINATION AND PROGNOSIS VALUE, PRE AND POST
TREATMENT WITH ESTATINAS, FOR BIOCHEMICAL AND IMAGE
MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DISLIPEMIC PRIMARY
PATIENTS"**

**A Final Work Presented to
The Academic Department
Of the Atlantic International University
In Partial Fulfillment of the Requirements
For the Degree of "Medicine Master in Lipids Disorders"**

**ATLANTIC INTERNATIONAL UNIVERSITY
HONOLULU, HAWAII
March 03-26-2007**

II

DEDICACIONES:

- A las 2 personas que motorizan, hacen posible mi existencia, mi vida y mi esfuerzo cotidiano.....*mis hijos*.... Joaquín y Felipe.
- A quienes me han ayudado ineludiblemente, me han enseñado los valores humanos realmente importantes para desenvolverme en mi vida, me han guiado casi sin fallas en el áspero camino “*del todos los días*” y a quienes jamás podré devolverles lo que hicieron por mi.....*a mis padres*... Raquel y Jorge.
- A quienes llevo y llevare eternamente en mi corazón a pesar de cualquier circunstancia....*mis hermanos* ... María Virginia, Julieta y Juan Martín.

III

AGRADECIMIENTOS:

- A mis *Maestros Médicos*..... Profesor Dr. Oscar Giacomantone; Profesor Dr. Carlos Federico Bellone.
- A mi *esposa*.....Maria Mercedes Moirano.
- A mis *amigos*.....por su incondicional apoyo y sencillamente por esa condicion.....por ser mis amigos.
- A los *Directores Médicos* de mis habituales lugares de trabajo por permitirme desarrollar libremente mis actividades medicas cotidianas, recibiendo su aliento y estimulo permanente..... *“Instituto de Diagnostico Cardiovascular La Plata”*.....Dr Adrian Lamarque, Dr Ernesto Pis Diez, a *“Clínica PERINAT”*...Dr Juan Carlos Del Bono , Dr José Romero , Dr Gustavo Vampa....
- A mis *amigas y compañeras de guardia* por siempre.....Isabel Suárez y Valeria Collar.
- A todos los que *no olvidan* a sus maestros y a quienes les han dejado algún legado de vida por mas sencillo que pareciese.....
- A la vida misma , que como excepción de la muerte, me permite aun estar aquí para seguir disfrutando y sintiendo cada minuto como si fuera el ultimo
- A quienes ya no están, y nunca jamás olvidare....mi tío Roberto Daball, mi abuelo Juan Francisco Bares, mi abuela Raquel Ida Núñez West.....
- A todos los que me enseñaron a pelear en la vida hasta dejar la ultima gota de sudor, enseñándome que”...*la única lucha que se pierde es la que se abandona.....”*

GRACIAS DE VERDAD.....

DECLARACION JURADA:

Por la presente declaro que esta propuesta es mi propio trabajo y hasta donde llegan mis conocimientos, no contienen material previamente publicado o escrito por otra persona , ni material que de manera alguna haya sido aceptado para el otorgamiento de premios de cualquier otro grado y/o diploma de la Universidad u otro Instituto de Enseñanza Superior , excepto donde se ha hecho reconocimiento debido y correspondiente en el texto de desarrollo del presente trabajo.

Dr Diego M. Bares
MP 111.650
Medico
Especialista Jerarquizado Universitario en Clínica Medica
La Plata (Bs. As)
Argentina

La Plata 26 de marzo de 2007

INTRODUCCION:

La **aterosclerosis** es la causa principal de mortalidad en el mundo, situación que detectada a tiempo, puede retardarse, detenerse o hasta generar procesos de regresión parcial y / o total si existiese obstrucción de la luz vascular.

El **endotelio**, cual podría considerarse el órgano mas grande de la economía, mide alrededor de 700 m², y no solo actúa como una barrera mecánica entre la sangre y la pared del vaso arterial, sino también es reconocida su acción regulando el tono arterial, la proliferación del músculo liso, la agregación plaquetaria, la hemostasia, la trombolisis y la inflamación sistémica y local (a nivel de la pared vascular).

Estas funciones son posibles merced a la habilidad del **endotelio** para detectar estímulos humorales y hemodinámicos y en función de estos, producir una serie de respuestas con la finalidad de mantener la homeostasis vascular.

La primera alteración fisiopatológica en la aterosclerosis es la disfunción endotelial.

Por cuestiones fisiológicas, a partir de los 30 años de edad, se observa un deterioro paulatino de la **función endotelial** debido a procesos de envejecimiento normal, en el cual se observa un incremento de la reactividad endotelial a los factores vasoconstrictores y un desequilibrio entre las sustancias prooxidantes y antioxidantes en favor de las primeras, induciendo estrés oxidativo y consecuentemente **disfunción endotelial**.

Concomitantemente la presencia de *edad mayor a 50 años , sexo masculino, dislipemias, hábito tabáquico, hipertensión arterial , diabetes mellitus , alteraciones genéticas varias, concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína, microorganismos infecciosos(y la combinación de éstos y otros factores) lipoproteína a , etc.* representan también otras causales ya definidas de **disfunción endotelial**.

La enfermedad cardiovascular aterosclerosa es la principal causa de mortalidad en los países desarrollados.

Estudios epidemiológicos extensos han puesto de manifiesto que en la patogenia de la aterosclerosis, la *hiperlipidemia* es el factor de riesgo más contundente en su desarrollo, en especial el papel crucial de las *LDL oxidadas* en provocar los cambios celulares en el endotelio que inducen la formación de la placa ateromatosa y que han sido perfectamente documentados. La *hipertensión arterial* y la *diabetes tipo 2* exacerbaban este proceso

VI

provocando aterosclerosis acelerada. La *resistencia a la insulina* y su *hiperinsulinemia* compensatoria han sido consideradas como el factor central en explicar la fisiopatología de la constelación de entidades aterogénicas que ocurren al mismo tiempo en individuos con sobrepeso.

El exceso de grasa corporal es el factor desencadenante de esta resistencia a la insulina. Así mismo, se ha podido establecer con claridad que un exceso de grasa corporal, principalmente visceral, se correlaciona con la aparición de la enfermedad arterial coronaria. La evidencia epidemiológica y fisiopatológica es contundente.

Por esto, resulta indispensable, aplicando procedimientos médicos y bioquímicos precoces y preventivos, estudiar el estrés oxidativo y los mecanismos de defensa antioxidante como marcadores precoces de **disfunción endotelial** y por ende del inicio **de la aparición e instauración de la placa aterosclerótica**.

Conjuntamente con esto es de fundamental importancia la **pesquisa clínica** de los factores de riesgo recién mencionados en etapas lo mas precoces posibles, con el objeto de prevenir futuras complicaciones que pongan en serio riesgo la vida del paciente.

Dentro de las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis pueden citarse: *enfermedad de arterias coronarias*, *enfermedad cerebrovascular* (accidentes hemorrágicos, isquémicos o mixtos), *enfermedad vascular periférica* y *aneurisma de aorta*, entidades médicas absolutamente prevalentes, causales de morbi-mortalidad poblacional extremadamente alta a nivel mundial e inductora de millonarios gastos en salud.

El compromiso medico-científico del presente **Proyecto de Trabajo de Investigacion**, tienen por objeto definir de manera absolutamente precoz y temprana estas circunstancias patologicas, para evitar sus posteriores y futuras complicaciones medicas manifestadas en párrafos anteriores como manifestaciones clínicas de la aterosclerosis.

Para esto, se han tomado 3 elementos fundamentales en su organización básica:

- 1º) Las **dislipemias**, como entidad clínica principal inductora de disfunción endotelial.
- 2º) Las **estatinas**, como fármacos “antinflamatorios para evitar dicho proceso.
- 3º) El Dosaje de **Fibrinógeno plasmático** y la determinación del **EIM Carotideo** por **Ecodoppler color** como exámenes complementarios para determinar su utilidad y medir resultados finales.

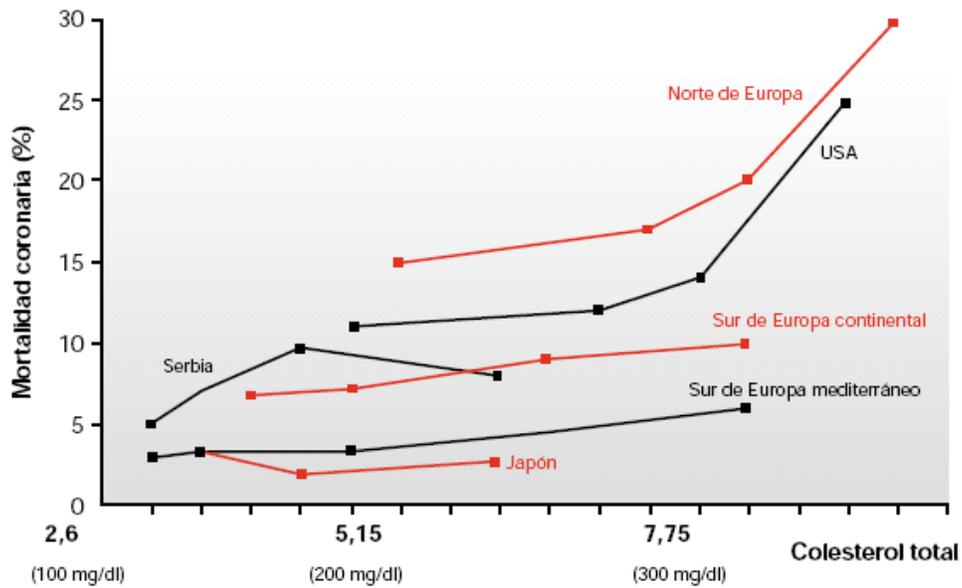
VII

De esta forma, será posible , muy probablemente , controlar cuasi en su totalidad los factores de riesgo inductores de **Disfunción Endotelial** y por ende de formación de **placa aterosclerótica** , ya mencionada como productora de múltiples entidades clínicas con altísima morbi-mortalidad.

LIPIDOS Y SU RELACION CON LA MORTALIDAD CORONARIA , COMO INDUCTORES INICIALES DE FORMACION DE PLACA ATEROSCLEROTICA: (Fig. 2)

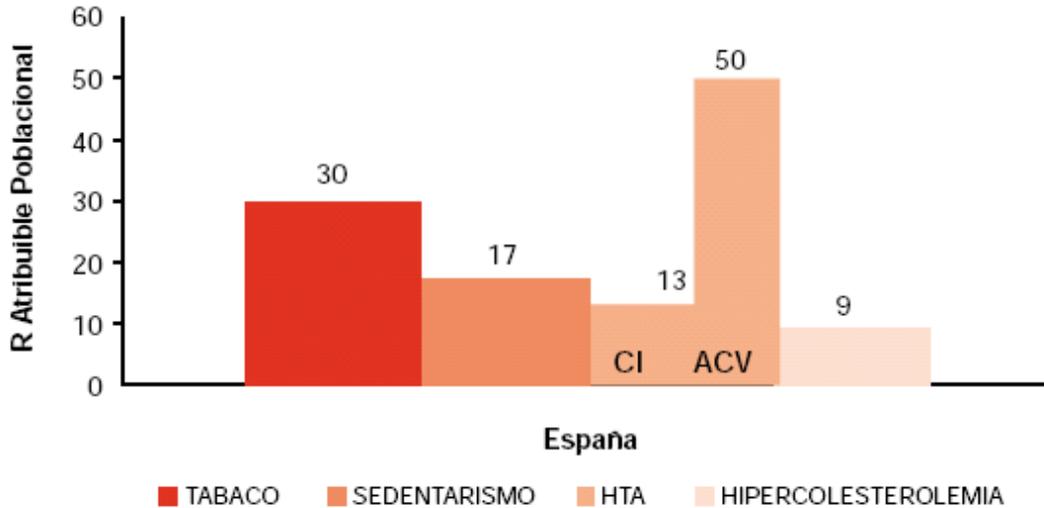
Figura 2. Diferentes tasas de mortalidad a 25 años y su relación con la concentración de colesterol t (Kromhout D. European Heart Journal 1999;20:796-802)

TASA DE MORTALIDAD CORONARIA POR NIVEL DE COLESTEROL EN DIVERSAS PARTES DEL MUNDO



RIESGO ATRIBUIBLE POBLACIONAL DE CI PARA LOS CUATRO FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS EN ESPAÑA

Banegas JR et al. Rev Epidemiol Santé Pub 1992;40:313-322



INDICE:

1) CAPITULO 1:

a- **Problemática de investigación:** La investigación esta orientada a demostrar la utilidad del grupo de drogas *estatinas*, como agentes antiinflamatorios precoces en el desencadenamiento del *proceso inflamatorio/ disfunción endotelial/ aterosclerosis* y sus *consecuencias clínicas* posteriores en la población general. Así mismo, se plantea evaluar el resultado de esta prevención precoz en el desarrollo del proceso aterosclerótico a través de medidores establecidos ya de manera consensuada internacionalmente, con múltiples trabajos científicos que avalan su utilización como marcadores de *Disfunción Endotelial*.

Esto permitiría detener el avance de dicha enfermedad (**aterosclerosis**) que no solo se encuentra como factor de riesgo en los pacientes **Dislipemicos**, si no también en otros pacientes con patologías extremadamente prevalentes como son: **Hipertensión Arterial; Diabetes Mellitus; Tabaquismo; Sedentarismo; Hiperhomocisteinemia; Hiperuricemia; Obesidad; Cardiopatía Isquémica ;**

Asma Bronquial ; EPOC y otras alteraciones metabólicas de la homeostasis de la glucemia.

Establecer por lo tanto la utilidad **antiinflamatoria precoz** en este gran número de pacientes, utilizando drogas con muy buena tolerancia, pocos efectos adversos y muy accesibles a la población general representaría un trascendental avance en el retardo de aparición, control, regresión y porque no **cura** de esta lenta, pero temible y mortal entidad patológica.

Concomitantemente, es importante destacar, que los métodos de medición utilizados, carecen absolutamente de riesgos y/ o complicaciones para el paciente, siendo los mismos de muy fácil acceso, factibilidad económica, y con una significativa sensibilidad y especificidad.

- b- Objetivos:** El objetivo primario de este trabajo incluye definir los *efectos antiinflamatorios y de posibilidades de reversión de placa aterosclerótica* con la utilización de fármacos como son las *estatinas* (utilizándose Simvastatina 20mg/ día vía oral), evitando o retrasando el desencadenamiento de la cascada antiinflamatoria que generaría **Disfunción Endotelial** y **Aterosclerosis Precoz** en pacientes portadores de **Dislipemias Primarias** (sin otras entidades patológicas concomitantes y/ o consumidores de fármacos causantes también de Disfunción Endotelial) y / o revirtiendo las placas ateroscleróticas en etapas iniciales formadas en el árbol vascular sistémico.

Dicha definición, permitiría el abordaje temprano y precoz de todos los pacientes que presentan elementos de riesgo para Disfunción Endotelial evitando por lo tanto el desarrollo posterior de sus severas complicaciones.

- c- Hipótesis:** Demostrar con **parameros biológicos** (dosables en sangre) y a través de **métodos de imágenes**, la posibilidad de detener prematuramente la **Disfunción Endotelial (y por ende la futura aterosclerosis)** producida por las dislipemias primarias, utilizando estatinas (simvastatina) en dosis estándar.

d. Variables y Métodos de investigación: Serían incluidos pacientes de ambos sexos entre 18 y 50 años de edad, vírgenes de tratamientos para Dislipemias y/ u otros fármacos u entidades patológicas que pudiesen alterar de manera positiva o negativa la disfunción endotelial y por ende su determinación objetiva a través de métodos tanto **Imgentologicos como Bioquímicos.**

Serán excluidos aquellos pacientes portadores de: Obesidad; Hipertensión Arterial ; Glucemia Alterada en Ayunas (GAA); Intolerancia a la Glucosa (IAG); DBT Mellitus; Etilismo; Asma bronquial; EPOC; Tabaquismo y Antec de Cardiopatía Isquémica.

Serán excluidos también aquellos pacientes que: ingieran o hayan ingerido (en el ultimo año) los siguientes fármacos: IECA; Bloqueantes ATT ; AAS: Beta bloqueantes; Bloqueantes cálcicos: Anticoagulantes orales; Hipoglucemiantes orales; Insulina y Broncodilatadores agonistas b 2.

Los mencionados efectos antiinflamatorios y de posible reversión de placa aterosclerótica, serán definidos a través de 2 determinaciones posibles y definidas para medir **Disfunción Endotelial** como son:

- 1) **Marcadores de Imágenes:** Determinación del Espesor Intima Media Carotidea (**EIMC**) por Ecodoppler Carotideo. (Variable Combinado)

Es deseable por tanto contar con métodos no invasivos para identificar pacientes de riesgo con aterosclerosis subclínica.

El curso de la enfermedad aterosclerótica podría ser mejor evaluado por marcadores sucedáneos de la enfermedad que por los factores de riesgo. Estos marcadores proporcionarían mediciones reproducibles, no invasivas, y seguras para estimar la extensión y progresión de la enfermedad .1) Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. Am J Cardiol 2002; 89 (suppl):32B–39B; 2) Barth JD. Which tools are in your cardiac workshop? Carotid ultrasound, endothelial function, and magnetic resonance imaging. Am J Cardiol 2001;87(suppl):8A–14A. El EIM mostró valor diagnóstico por su correlación positiva con los factores de riesgo (clásicos y emergentes) y con la prevalencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. También el EIM tuvo valor pronóstico como predictor de riesgo de por su relación con la incidencia de enfermedad cardiovascular y

cerebrovascular y un importante rol en el control de la progresión, estabilización y regresión de la enfermedad aterosclerótica con el tratamiento hipolipemiante, antihipertensivo y el de otros factores de riesgo coronarios (Bots ML, Evans G, Riley W y col. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke*. 2003; 34:2985-2994. Hay dos modalidades diagnósticas por ultrasonido (no invasivo) que concentran actualmente la atención como marcadores sucedáneos de enfermedad aterosclerótica y de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares: 1) **La medición del espesor íntima media carotídeo (EIM) e identificación de placa ateromatosas** (de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A y col. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109[suppl III]: III-33–III-38. 2) Mancini J, M Dahlof B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular. structural markers. *Circulation* 2004; 109[suppl IV]: IV-22–IV -30. y 2) **La dilatación mediada por flujo de la arteria braquial para evaluar función endotelial**. (Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial Dysfunction A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:168-175

La medición del EIM y la presencia de placas ateromatosas en las arterias carótidas, puede valorarse de cuatro modos principales:

1. La medición del **EIM combinado** de todos los segmentos carotídeos extracraneales, en las paredes cercana y/o lejana de la arteria carótida,
2. La medición del **EIM** de la pared lejana de la arteria carótida común en el tercio distal
3. La medición del **EIM** de la arteria carótida común más el EIM de la bifurcación carotídea,
4. Presencia de placa, su caracterización y cuantificación.

Los **trabajos epidemiológicos** más importantes que utilizaron esta metodología fueron el Atherosclerosis Risk in Communities (**ARIC**) Study; el Cardiovascular Health Study (**CHS**); y el **Rotterdam Study**.

XII

De los ensayos clínico-terapéuticos que utilizaron el **EIM combinado**, podemos mencionar el *Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group*; el *Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II)* y el *Atorvastatin vs. Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP)*.

La presencia de placa carotídea es un marcador de severidad de aterosclerosis, y enfermedad arterial coronaria y se define como una prominencia focalizada >50% respecto de las paredes vecinas, con espesor >1mm, >1,2 mm o >2 mm.

El EIM carotideo combinado se relaciona con la *PREVALENCIA* de eventos cardiovasculares. El estudio *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* muestra que el aumento del EIM combinado fue 10% mayor en pacientes con IAM, 6% mayor en presencia de angina, 19% mayor en presencia de enfermedad arterial periférica, y 8% mayor en cualquier tipo de enfermedad cardiovascular. En este estudio la prevalencia de enfermedad arterial coronaria, además de estar asociada con el EIM carotideo, presentó relación con el EIM de la arteria poplítea. En el *Cardiovascular Health Study (CHS)*, el **EIM combinado** presenta más estrecha asociación con la presencia de enfermedad arterial coronaria en adultos mayores que el EIM de la carótida interna y aún mayor que el EIM de la carótida común. **Baldassare y col.** mostraron también que el **EIM máximo** y el **EIM combinado** se relacionaron de modo significativo pacientes con enfermedad arterial coronaria, vascular periférica, pero no con enfermedad vascular cerebral.

Se ha demostrado una estrecha correlación entre el aumento del EIM máximo y del EIM combinado, con la presencia de enfermedad arterial coronaria.

EIM carotideo combinado se relaciona con la *INCIDENCIA* de eventos cardio y cerebrovasculares. El *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* evaluó la relación entre EIM y accidentes cerebrovasculares en un seguimiento de 6 a 9 años. Observaron que un aumento del **EIM combinado** de la pared lejana se asoció con un aumento del riesgo relativo de accidentes cerebrovasculares y del riesgo relativo de IAM. El *Cardiovascular Health Study (CHS)* estudió la incidencia de IAM o accidentes cerebrovasculares y su relación con el **EIM carotideo**. El **EIM combinado** presenta más estrecha asociación con la incidencia de enfermedad arterial coronaria que el EIM de la carótida interna y aún mayor que el EIM de la

XIII

carótida común. El EIM de la carótida común presentó una asociación de riesgo relativo con accidentes cerebrovasculares mayor que el EIM de la carótida común, pero menor que la asociación con el EIM combinado. El estudio **Rotterdam** valoró la incidencia de infarto de miocardio y el EIM en un seguimiento de 4 a 6 años. Esta relación de riesgo es mayor para el EIM de la bifurcación, el EIM de la carótida interna y el EIM combinado que para el EIM de la carótida común.

*En síntesis, un individuo con **EIM combinado** de todos los segmentos carotídeos <0.86 mm tiene un riesgo bajo de evento cardiovascular o cerebrovascular (<4.6%) a los 6 años. Cuando el EIM combinado está aumentado entre 0.89 y 1.49 mm el riesgo es moderado (8.2-13.3%). Cuando el EIM combinado es >1.49 mm el riesgo es severo (24.54%). El **EIM de la carótida común** >0.82 mm fue marcador de riesgo de evento cerebrovascular y >0.98 mm se consideró marcador de riesgo significativo de IAM. En presencia de placa no estenótica >2 mm de espesor, el riesgo de desarrollar eventos a los 6 años fue 18.4%, y cuando las placa son estenóticas >50% (velocidad sistólica pico >1.20 m/s) el riesgo de eventos a 6 años fue del 42% [41].*

La disminución en la progresión o la regresión de la aterosclerosis se puede evaluar a través de los cambios en el EIM (0.01 a 0.03 mm/año), los que ocurren lentamente. Se ha demostrado disminución en la progresión o regresión de la aterosclerosis con tratamiento antihipertensivo, hormonal e hipolipemiante. **Los hipolipemiantes mostraron que la progresión del EIM carotídeo puede enlentecerse significativamente al compararla con placebo**

2) Parámetros Bioquímicos; utilizándose en este caso Dosaje de **Fibrinógeno plasmático**.

El fibrinógeno es una glucoproteína de elevado peso molecular, responsable de la formación de fibrina por degradación. En la población su nivel en plasma varía entre 150 y 400 mg/dl., aunque valores superiores a 300 mg/dl ya se deben tener en cuenta. A pesar de que aún está en controversia su rol como factor de riesgo para enfermedad arterial aterosclerótica, las evidencias epidemiológicas parecen ser en su mayoría coincidentes a favor de un papel destacado como marcador o predictor

de nuevos o reiterados episodios aterotrombóticos. Concentraciones elevadas de fibrinógeno, secundarias al proceso inflamatorio implicado en el riesgo cardiovascular pueden ocasionar un incremento de los depósitos de fibrina que acompañan a la activación de los factores de coagulación, y un aumento de la reactividad plaquetaria.

La bibliografía plantea una comprobada relación entre concentraciones elevadas de Fibrinógeno y enfermedad coronaria. Se han informado concentraciones plasmáticas aumentadas de proteínas reactantes de fase aguda, *marcadores de inflamación*, como la PCR y el fibrinógeno en los síndromes coronarios agudos inestables y aún en sujetos aparentemente sanos.

Han sido publicados numerosos estudios demostrativos de que las elevadas concentraciones plasmáticas del fibrinógeno aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular, tanto isquémica cardíaca hasta el infarto, así como enfermedad arterial y venosa oclusivas, y aún apoplejía, con un índice de probabilidad patogénica (Odds ratio = de 2,3 –Intervalo de confianza 1,9 a 2,8-) según un meta-análisis de los estudios prospectivos más importantes, vale decir con una correlación nosogénica absolutamente ratificada. (**Ernst E, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor – A Meta-Análisis and review of the literature. JAMA 1998, 379:1477-1482.**)

Todos los estudios expresan que el riesgo fundamental de la hiperfibrinogenemia reside en su capacidad de aumentar el riesgo de trombosis, ya sobre áreas "sufridas" de los endotelios vasculares (particularmente en venas) pero alcanzando aún a la microcirculación. Influencia patogénica que sería agravada (quizás aun desencadenada) por vasoespasmos, alteración local consecuente a desequilibrio de prostaglandina, el pH y la concentración de catecolaminas y ciertas inmunoglobulinas plasmáticas de origen infeccioso-inflamatorio. (**1). Anderson JL, Carloquist JF, King GJ et al: Markers of inflammation vs. Infectious serology as markers for coronary artery disease and myocardial infarction. Circulation 1997, (suplemento):1-100. 2). Assman G, Schulte H: Identification of individuals at a high risk for myocardial infarction. Atherosclerosis 1994, 110 (supl):511-521. 3). Baker IA,**

Elwood PC: Total and differential leukocyte counts as predictors of ischemic heart disease. Am J Epidemiol 1997, 145:416-421. 4). Banegas JR: Concepto de factor de riesgo. Contribución de los principales factores de riesgo a la mortalidad cardiovascular en España. En: Factores de riesgo vascular. Ed. Fundación Ciencia y Medicina, Madrid 1995, pp. 16-28.; 5). Broton C: El paciente con múltiples factores de riesgo cardiovascular. En: Talleres de trabajo sobre factores de riesgo cardiovascular. Ed. Bristol-Myers Squibb, Barcelona, 1995. 6). Burr ML, Holliday RM, Fehili AM et al: Haematologic prognostic indexes after myocardial infarction. Eur Heart J 1992, 13:166-170.

Con relación a la enfermedad cardíaca isquémica, se sabe desde 1950 que un infarto agudo de miocardio genera hiperfibrinogenemia (1) **Banegas JR: Concepto de factor de riesgo. Contribución de los principales factores de riesgo a la mortalidad cardiovascular en España. En: Factores de riesgo vascular. Ed. Fundación Ciencia y Medicina, Madrid 1995, pp. 16-28.; 2), Broton C: El paciente con múltiples factores de riesgo cardiovascular. En: Talleres de trabajo sobre factores de riesgo cardiovascular. Ed. Bristol-Myers Squibb, Barcelona, 1995.3). Burr ML, Holliday RM, Fehili AM et al: Haematologic prognostic indexes after myocardial infarction. Eur Heart J 1992, 13:166-170., 4). Ernst E, Koenig W, Lowe GDO, Meade TW (compiladores): Fibrinogen, a "new" cardiovascular risk. Ed. Blackw Oxford, 1992. 5). Ernst E, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor – A Meta-Análisis and review of the literature. JAMA 1998, 379:1477-1482.6). Fermo I, Vigano-D'Angelo S, Paroni R et al: Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early onset venous and arterial occlusive disease. Ann Int Med 1995, 123:747-753.**

Igualmente ha sido demostrada la elevación progresiva de la fibrinogenemia en el curso evolutivo de la aterosclerosis coronaria, habiéndose verificado que sobre más de 4800 pacientes sobrevivientes de un infarto de miocardio solo sufrieron reinfarto aquellos en los que el fibrinógeno se mantuvo elevado (hasta por encima de 750 mg/dl) con el dato adicional que se comprobaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de fibrinogenemia entre los pacientes que sobrevivieron a un infarto de miocardio y los que murieron en el lapso de 2 años. En estos informes los índices de probabilidad letal mostraron una correlación casi lineal con los valores de la fibrinogenemia (Odds ratio = 1,8, con índice de

confianza 1,6 a 2,0). Si bien se ha interpretado la hiperfibrinogenemia reactiva como expresión de una respuesta de "fase aguda", se sabe ya que los índices elevados de fibrinogenemia y de la viscosidad sanguínea se mantienen prolongadamente, hasta años tras un infarto (1) Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD et al: **Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. Circulation 1997, 96:1102-1108.**; 2) Marckmann P, Sandstrom B, Jespersen J: **The variability of and associations between measures of blood coagulation, fibrinolysis and blood lipids. Atherosclerosis 1992, 96:235-244.**; 3) Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell IWG et al: **Fibrinogen viscosity and the 10 year incidence of ischemic heart disease. Eur Heart J 1996, 17:1814-1820.**

Cabe mencionar adicionalmente que la fibrinogenemia se reduce o se mantiene en márgenes fisiológicos por el ejercicio físico regular, por una dieta rica en ácidos grasos polinsaturados (tanto n-3 como n-6), asimismo por la nutrición equilibrada con abundancia de vegetales, parcialmente crudívora, en la menopausia por la sustitución hormonal adecuada.(1)Chambless LE, Heiss G, Folsom AR y col. **Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol 1997; 146:483-494;** 2) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, y col. **Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. N Engl J Med. 1999; 340:14-22.** 3) Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G y col. **Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow -up study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16:851-856;** 4) Foerch C, Buehler A, von Kegler S y col. **Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. Hypertension 2003; 42: e17.**

Ambos parámetros de medición, serán realizados al inicio del tratamiento, a los 30, 60 y 90 días.

2) CAPITULO 2:Marco referencial:

- a) **“Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death “.** Thomas J. Wang, M.D., Philimon Gona, Ph.D., Martin G. Larson, Sc.D., Geoffrey H. Tofler, M.D., Daniel Levy, M.D., Christopher Newton-Cheh, M.D. (N Engl J Med 355; 25 www.nejm.org december 21, 2006.)
- b) **“Disfunción Endotelial en el estado pre diabético “.**Am J Cardiol 96(9):1273-1277, 2005.
- c) **“Diagnostico Preclinico de la aterosclerosis: Función Endotelial.”** (Dr. David García Barreto, Dr. Raymid García Fernández, Dr. Javier García Pérez-Velazco, Dra. Ariadna Concepción Milián y Dra. C. Amalia Peix González. **Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.**
- d) **“Análisis de las diferencias encontradas en la dilatación mediada por flujo según la terapia seguida en pacientes con enfermedad coronaria”.** Enrique Novo García, Javier Balaguer, Eulalia Jiménez, Alberto García Lledó, Manuela Caballero y Manuel Chaparro. **Sección de Cardiología. Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España.(09-07)**
- e) **“Marcadores de estrés oxidativo. Su valor en la prevención y detección precoz de la enfermedad cardiovascular en el Hospital de Día”.** Lucas Masnatta; Patricia Fischer, Graciela Domínguez. , Edmundo Cabrera Fischer, Agustín Ramírez, Ramiro Sánchez. **Universidad Favaloro. Buenos Aires. Argentina.**
- f) **“Estatinas en Prevención Primaria de Enfermedad cardiovascular. ¿Uso basado en la evidencia o evidencia tergiversada?** Boletín de Información Farmacoterapéutico de Navarra.Vol. 15 N° 1. Enero 2007.
- g) **“El eje adipovascular: Entendiendo la disfunción endotelial a través de la biología molecular del tejido adiposo.”** Revista Mexicana de Cardiología. Vol. 16; N° 3. Septiembre de 2005.

XVIII

- h) **“Relación entre fibrinógeno y riesgo de accidente cerebrovascular”.** *Stroke 37(10):2488-2492, 2006.*
- i) **“Los bloqueantes cálcicos en la terapéutica anti aterosclerosis”.** Nifedipine improves coronary and peripheral endothelial Function in patients with coronary artery disease: Are calcium channel blockers acquitted on the charges? *International Journal of Cardiology 2007; 116: 406407.*
- j) **“Control lipídico en el tratamiento de la diabetes tipo 2: guía clínica del Colegio Americano de Médicos”.** Snow V, Aronson MD, Hornbake ER et al. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice Guidelines from the American College of Physicians. *Ann Intern Med 140:644-649, 2004.*
- k) **“Factores genéticos involucrados en la aterosclerosis de carótida”.** *Stroke 37(9):2253-2259, 2006.*
- l) **Técnica simplificada para la medición del grosor medio-intimal carotideo. Repetitividad y relación con factores de riesgo.** Dres. Lardani Héctor, Lombardero Martin, Trivi Marcelo, Sánchez Gustavo, Aranda Adriana, Cavallero Elizabeth, Frank F. **Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires. (Junio 2007)**
- m) **“Efecto rápido de la atorvastatina sobre la aparición de eventos cardiovasculares”.** Colhoun HM; et al: Rapid emergence of effect of atorvastatin on cardiovascular outcomes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia 48: 2482-2485, 2005.*
- n) **“Propiedades del flujo sanguíneo en la obesidad”** MARTA L. RASIA, GLADIS N. HERNÁNDEZ. *Cátedra de Física Biológica, Facultad de Ciencias Médicas UNR. Rev. Med Rosario 70:150-154, 2004.*
- o) **“Avances recientes en intervenciones para inhibir la progresión del espesor de la íntima y media de carótida en pacientes con diabetes tipo 2”.** *Yokohama H et al. Recent Advances of Intervention to Inhibit Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Stroke 37: 2420-2427, 2006*

- p) **“Regression or reduction in progression of atherosclerosis, and avoidance of coronary events, with lovastatin in patients with or at high risk of cardiovascular disease: a Review”**. Clin Drug Investig. 2007; 27(9):591-604. Review.
- q) **“Beneficial effects of statins on endothelial dysfunction and vascular stiffness”** Curr Vasc Pharmacol. 2007 Jul; 5(3):227-37. Review.
- r) **“Fibrinogen, lipoprotein (a), albumin and bilirubin (F-L-A-B) levels and cardiovascular risk calculated using the Framingham equation”**. In Vivo. 2007 Jul-Aug; 21(4):685-94.
- s) **“Statins: an essential component in the management of carotid artery disease.”** J Vasc Surg. 2007 Aug; 46(2):373-386. Review.
- t) **“Relationship of fibrinogen with arterial stiffness and wave reflections”**. J Hypertens. 2007 Oct; 25(10):2110-6.
- u) **“Protective effect of atorvastatin on acute systemic inflammation-induced endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic subjects.”** Eur Heart J. 2007 Sep; 28(17):2102-9. E pub 2007 Jun 27.
- v) **“Mechanisms for the role of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease”**. Clin Sci (Lond). 2007 Jul; 113(2):47-63. Review.
- w) **“Effects of atorvastatin therapy on hypercholesterolemic rabbits with respect to oxidative stress, nitric oxide pathway and homocysteine.”** Life Sci. 2007 Jun 20; 81(2):121-7.
- x) **Yee K, Ikari Y, Schwartz S. An update of the Grützbalg hypothesis: The role of thrombosis and coagulation in atherosclerotic progression.** Thromb Haemost 2001; 85: 207-217.
- y) **Hiperfibrinogenemia en la cardiopatía chagásica asociada a hiperhomocisteinemia.** Rubén A. Storino; Miguel E. Jorge ; Esteban Bergoglio ;Ralph Hemmington Baldomir M. fliess Fundación INCALP, La Plata ; Centro Médico Mar del Plata ; Centro Médico Social Universalista Houston, Texas, EE.UU. de N.A.

CONCLUSIONES GENERALES:

Conocido es en el mundo de la medicina moderna, la cantidad incontrolable de afecciones y problemas de salud que afectan a gran porcentaje de la población a lo largo y a lo ancho del mundo.

No cabe duda alguna que una de las labores más trascendentes de los profesionales de la medicina, deberían apuntar justamente a interferir positivamente en la prevención, control, manipulación y abordaje integral de estas entidades patológicas que tanta morbi-mortalidad agregan a todos los hombres, mujeres y niños del planeta.

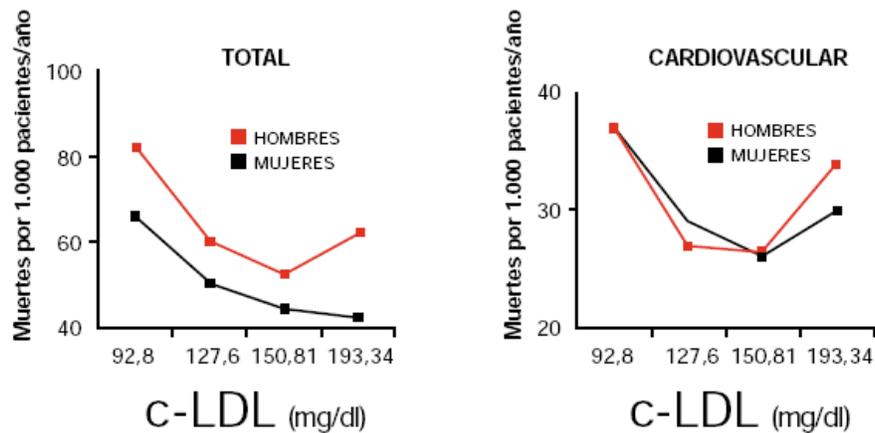
La idea central del presente **Trabajo de Investigación Clínica**, presentaría como objetivo fundamental abordar desde el punto de vista de la prevención, quizás temprana y abordaje terapéutico, a uno de los mayores (si no el mayor!!) problemas de salud pública en todas las esferas sanitarias en el mundo entero.

Se encuentra definido sin ningún lugar a dudas que la **aterosclerosis**, representa una enfermedad extremadamente frecuente, y lo suficientemente grave como para intentar actuar con la mayor celeridad posible buscando intentar detener su progresión a tiempo, o sea en etapas donde el daño orgánico aun no representa una amenaza real para la vida del paciente.

Para dicha labor, se realizaría una selección de pacientes, con causa definida de **Disfunción Endotelial**, interpretando a la misma como el inicio del proceso aterosclerótico en el total del árbol vascular orgánico, eligiendo como causa de dicha **Disfunción** las **Dislipemias**, conociendo a las mismas como la principal situación clínica (basicamente a través del aumento de los valores de las LDL-colesterol) para el desarrollo y evolución de la temida **Disfunción Endotelial**.

Es importante destacar, que las **Dislipemias** (basicamente el trastorno relacionado con el incremento de las LDL-colesterol) representan un cuadro patológico muy frecuente en la población adulta, muchas veces asintomático y en muchas oportunidades detectable una vez instaurado el daño en el órgano blanco, viéndose totalmente alterada la morbi-mortalidad del paciente afectado, así como su calidad de vida.

Figura 5. Mortalidad total y cardiovascular en hombres y mujeres ancianos y concentración de c-LDL (Tikhonoff V et al. J Am Geriatr Soc 2005;53:2159-64)



A estos pacientes involucrados en el trabajo, los cuales deberían cumplir determinados parámetros estrictos (ya mencionados) para ser randomizados se les determinarían, 2 parámetros marcadores de **Disfunción Endotelial**: *Dosaje plasmático de Fibrinógeno* (en mg / dl) y determinación del *Espesor Intima Media Carotideo* (EIM) por Ecodoppler Color.

Posteriormente a dicha determinación, se les iniciaría tratamiento por vía oral con Simvastatina 20 mg/día (única toma nocturna) acompañado de las Medidas Higiénico-Dietéticas (dieta y actividad física aeróbica) ensamblada acorde a sexo, edad y características generales del paciente.

Se dosaría *Fibrinógeno plasmático* y se determinaría el *EIM carotideo* a los 6 meses, al año y a los 2 y 3 años de iniciado dicho tratamiento, intentando concluir definiendo la utilidad de la Simvastatina (y probablemente de otras estatinas) para detener el proceso de **Disfunción Endotelial**, antes del desarrollo de la **placa aterosclerótica** y las posteriores complicaciones de la misma.

Otro punto importante a destacar es la relación ya confirmada y mencionada de manera “oculta” o “solapada” durante el presente trabajo, como es el **Síndrome Metabólico**, su importancia clínica, y su relación con el proceso **Disfunción Endotelial-Cascada inflamatoria-Placa aterosclerótica**.

El Síndrome Metabólico, definido de varias maneras (utilizaremos la clasificación de la NCEP; ATP III) se puede definir:

- 1) **Obesidad abdominal (circunferencia abdominal > 102 cm en hombres y >88 cm en mujeres)**
- 2) **TG \geq 150 mg/dl**
- 3) **HDL colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.**
- 4) **Presión arterial \geq 130-85 mmHg**
- 5) **Glucemia basal en ayunas \geq 100 mg**

(El diagnóstico se basa en la presencia de 3 o más criterios)

En los EEUU, la prevalencia de Síndrome Metabólico entre los adultos de 20 a 74 años, llega hasta un 65%, habiendo aumentado aprox un 24% en 1988-1994 hasta un 27% en 1999-2000, teniendo un muy elevado % de posibilidades de evolucionar a Diabetes Mellitus franca y/o a desarrollar Enfermedad Cardiovascular.

El Síndrome Metabólico es un estado pro inflamatorio y pro trombotico en el cual la toxicidad de la glucosa y de los lípidos contribuye a la aparición de alteraciones metabólicas y vasculares.

Habitualmente estos pacientes, presentan obesidad central u abdominal (como fue mencionado en los criterios diagnósticos), obesidad metabólicamente activa que produce ácidos grasos libres y citoquinas inflamatorias que llegan al hígado, se depositan en él y generan una gran sobreproducción de LDL-colesterol, gran causal de la dislipemia aterogénica, con la consecuente **Disfunción Endotelial**, y formación de **Placa aterosclerótica**.

Como ya fue mencionado, cualquier factor de riesgo que genere alteraciones funcionales a nivel del endotelio merecen tratamientos agresivos, incluso con la administración de fármacos si fuese necesario, recalcando una vez más lo trascendental y crucial de la posibilidad de prevenir y actuar de manera certera y veloz, evitando el desencadenamiento de la ya comentada **Disfunción Endotelial-Cascada Inflamatoria-Aterosclerosis** para el cuidado de la salud poblacional frente a un agente tan agresivo y posiblemente mortal a través del tiempo.

(“The Metabolic Syndrome: concepts and Controversy”) Johnson L; Weinstocks R. Mayo Clinic Proceedings 81 (12) :1615-1620, Dic 2006.)

BIBLIOGRAFIA:

- 1) ***“Marcadores de estrés oxidativo. Su valor en la prevención y detección precoz de la enfermedad cardiovascular”***. Lucas Masnatta, Patricia Fischer, Graciela Domínguez, Edmundo Cabrera Fischer, Agustín. Ramírez, Ramiro Sánchez.

(Investigadores de la Universidad Favaloro. Buenos Aires. Argentina.
Fundación Favaloro. Buenos Aires. Argentina.)

- 2) Rev. Cubana Med 2003; 42(1):58-63 Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular ***“Diagnostico pre clínico de la aterosclerosis / función endotelial”***

(Dr. David García Barreto, Dr. Raymid García Fernández, Dr. Javier García Pérez-Velasco, Dra. Ariadna Concepción Milin y Dra. C. Amalia Peix González.)

- 3) ***” El eje adipovascular: Entendiendo la disfunción endotelial a través de la biología molecular del tejido adiposo”***.

(Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC Revista Mexicana de Cardiología. Número 3 Julio-Septiembre; 2005 Volumen 1 6)

- 4) **“Múltiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death “**. Thomas J. Wang, M.D., Philimon Gona, Ph.D., Martin G. Larson, Sc.D., Geoffrey H. Tofler, M.D., Daniel Levy, M.D., Christopher Newton-Cheh, M.D. (N Engl j Med 355; 25. December 21, 2006.

- 5) **“Disfunción Endotelial en el estado pre diabético “**Am J Cardiol 96(9):1273-1277, 2005.

- 6) **“Diagnostico Preclinico de la aterosclerosis: Función Endotelial.”** (Dr. David García Barreto, Dr. Raymid García Fernández, Dr. Javier García Pérez-Velasco, Dra. Ariadna Concepción Milián y Dra. C. Amalia Peix González. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Año 2006

- 7) **“Análisis de las diferencias encontradas en la dilatación mediada por flujo según la terapia seguida en pacientes con enfermedad coronaria”**. Enrique Novo García, Javier Balaguer, Eulalia Jiménez, Alberto García Lledó, Manuela Caballero y Manuel Chaparro. **Sección de Cardiología. Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España.(09-07)**
- 8) **“Marcadores de estrés oxidativo. Su valor en la prevención y detección precoz de la enfermedad cardiovascular en el Hospital de día”**. Lucas Masnatta; Patricia Fischer, Graciela Domínguez. , Edmundo Cabrera Fischer, Agustín Ramírez, Ramiro Sánchez. **Universidad Favaloro. Buenos Aires. Argentina. Año 2006**
- 9) **“Estatinas en Prevención Primaria de Enfermedad cardiovascular. ¿Uso basado en la evidencia o evidencia tergiversada?** Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra.Vol. 15 N° 1. Enero 2007.
- 10) **“El eje adipovascular: Entendiendo la disfunción endotelial a través de la biología molecular del tejido adiposo.”** *Revista Mexicana de Cardiología.* Vol. 16; N° 3. Septiembre de 2005.
- 11) **“Relación entre fibrinógeno y riesgo de accidente cerebrovascular”**. *Stroke* 37(10):2488-2492, 2006.
- 12) **“Los bloqueantes cálcicos en la terapéutica anti aterosclerosis”**. Nifedipine improves coronary and peripheral endothelial function in patients with coronary artery disease: Are calcium channel blockers acquitted on the charges? *International Journal of Cardiology* 2007; 116: 406407.
- 13) **“Control lipídico en el tratamiento de la diabetes tipo 2: guía clínica del Colegio Americano de Médicos”**. Snow V, Aronson MD, Hornbake ER et al. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice Guidelines from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 140:644-649, 2004.
- 14) **“Factores genéticos involucrados en la aterosclerosis de carótida”**. *Stroke* 37(9):2253-2259, 2006.
- 15) **Técnica simplificada para la medición del grosor medio-intimal carotideo. Repetitividad y relación con factores de riesgo.** Dres. Lardani Héctor,

Lombardero Martin, Trivi Marcelo, Sánchez Gustavo, Aranda Adriana, Cavallero Elizabeth, Frank F. **Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires. (Junio 2007)**

- 16) **“Efecto rápido de la atorvastatina sobre la aparición de eventos cardiovasculares”**. Colhoun HM; et al: Rapid emergence of effect of atorvastatin on cardiovascular outcomes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia* 48: 2482-2485, 2005.
- 17) **“Propiedades del flujo sanguíneo en la obesidad”** MARTA L. RASIA, GLADIS N. HERNÁNDEZ. *Cátedra de Física Biológica, Facultad de Ciencias Médicas UNR. Rev. Med Rosario 70:150-154, 2004.*
- 18) **“Avances recientes en intervenciones para inhibir la progresión del espesor de la íntima y media de carótida en pacientes con diabetes tipo 2”**. *Yokohama H et al. Recent Advances of Intervention to Inhibit Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Stroke 37: 2420-2427, 2006*
- 19) **“Regression or reduction in progression of atherosclerosis, and avoidance of coronary events, with lovastatin in patients with or at high risk of cardiovascular disease: a Review”**. *Clin Drug Investig. 2007; 27(9):591-604.* Review.
- 20) **“Beneficial effects of statins on endothelial dysfunction and vascular stiffness”** *Curr Vasc Pharmacol. 2007 Jul; 5(3):227-37.* Review.
- 21) **“Fibrinogen, lipoprotein (a), albumin and bilirubin (F-L-A-B) levels and cardiovascular risk calculated using the Framingham equation”**. *In Vivo. 2007 Jul-Aug; 21(4):685-94.*
- 22) **“Statins: an essential component in the management of carotid artery disease.”** *J Vasc Surg. 2007 Aug; 46(2):373-386.* Review.
- 23) **“Relationship of fibrinogen with arterial stiffness and wave reflections”**.
 - a. *J Hypertens. 2007 Oct; 25(10):2110-6.*
- 24) **“Protective effect of atorvastatin on acute systemic inflammation-induced endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic subjects.”** *Eur Heart J. 2007 Sep; 28(17):2102-9.* E pub 2007 Jun 27.

- 25) **“Mechanisms for the role of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease”**. Clin Sci (Lond). 2007 Jul; 113(2):47-63. Review.
- 26) **“Effects of atorvastatin therapy on hypercholesterolemic rabbits with respect to oxidative stress, nitric oxide pathway and homocysteine.”** Life Sci. 2007 Jun 20; 81(2):121-7.
- 27) **Metabolic & Molecular Bases Inherited Disease. Oxford University Press (OUP) Author(s): Scriver, Charles R.; Beaudet, Arthur L.; Sly, William S.; Valle, David)}**
- 28) **Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2001 and from Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227–239.
- 29) **The Pathogenesis of Atherosclerosis.** En Braunwald E., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson J.L. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 15th Edition. Mac Graw Hill. 2001 P1377-1382.
- 30) **Lipoprotein(a), Measured With an Assay Independent of Apolipoprotein(a) Isoform Size, and Risk of Future Cardiovascular Events Among Initially Healthy Women** Jacqueline Suk Danik; Nader Rifai; Julie E. Buring; Paul M Ridker JAMA 2006; 296: 1363-1370.
- 31) **Scandinavian Simvastatin Survival Study Group Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).** *The Lancet* 1994; 344:1383-8.
- 32) **The Heart Protection Study.** *Int J. Clin Pract.* 2002; 565 (1): 53-56.

- 33) The long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (**LIPID**) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. **N Eng J Med** 1998; 339: 1349-57.
- 34) ILIB. Blood Lipids and Coronary Heart Disease by International Lipid Information Bureau. New York: **ILIB**; 2000; 42-47.
- 35) Despres, JP, Lemieux I, Dagenais, GR, Cantin B, Lamarche B. 2000. **HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk**: the Quebec c Brotons Cuixart C, Fornasini Salvador M.
- 36) Prevention of Coronary and Stroke Events With Atorvastatin in Hypertensive Patients Who Have Average or Lower-Than-Average Cholesterol Concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (**ASCOT-LLA**): A Multicentre Randomised Controlled Trial. **The Lancet** 2003; 361:1149-1158.
- 37) **Risk Factors and Secondary Prevention in Women with Heart Disease**: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. **Annals of Internal Medicine** 2003; 138:81-89.
- 38) The West of Scotland Coronary Prevention Study (**WOSCOPS**). **N Eng J Med**. 1995; 333: 1301-1307.
- 39) The long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (**LIPID**) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. **N Eng J Med** 1998; 339: 1349-57.
- 40) **Risk Factors and Secondary Prevention in Women with Heart Disease**: **The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study**. **Annals of Internal Medicine** 2003; 138:81-89.

- 41) **PROVE-IT** Trial Results: Intensive Lipid Lowering Benefits ACS Patients
Cannon CP, et al. **N Engl J Med.** 2004; 350. Topol EJ. *N Engl J Med.* 2004; 350.
- 42) B. Alberts, *et al.* (2004) "Essential Cell Biology, 2nd Edition." **Garland Science.**
- 43) **Revista Argentina de Cardiología**, Vol. 69, Suplemento 1-Año 2001 Comisión de Dislipemias .Pág. 1-8
- 44) Pagana KD, Pagana TJ. **Manual of Diagnostic and Laboratory Tests.** 2da. edición, Mosby, 2003
- 45) Plutzky J. 2000. Emerging concepts in metabolic abnormalities associated with coronary artery disease, **Curr. Opin. Cardiol.** 15:416–421.
- 46) 23. Nelson DL, Cux MM. 2005. Lehninger. **Principles of Biochemistry. Editorial Freeman N.Y.**, página 149.
- 47) BISOENDIAL RJ, HOVINGH GK, LEVELS JH, LERCH PG, ANDRESEN I, HAYDEN MR, ET AL: Restoration of endothelial function by increasing high-density lipoprotein in subjects with isolated low high-density lipoprotein. **Circulation 2003**; 107: 2944-2948.
- 48) HIGH DENSITY LIPOPROTEINS (HDL). A THERAPEUTIC OBJECTIVE IN THE ATHEROSCLEROSIS PREVENTION? Óscar Pérez Méndez Investigador en Ciencias Biomédicas D. Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. **Arch Cardiol Méx.** 2004; Vol. 74(1):53-67
- 49) Estudio **INTERHEART LATINOAMERICANO.** **Circulation** 2007; 115: 1067-1074.
- 50) Lou Arnal S, Rodríguez Roca G. Dislipemias. Prevención cardiovascular. **Semergen** 2005.
- 51) Brotons Cuixart C, Fornasini Salvador M. La utilización del riesgo cardiovascular en Atención Primaria. Postgraduate. **Medicine** 2004; 11:9-18.
- 52) Hernández Torrejón MJ. **Protocolo de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de dislipemias. Año 2002**
- 53) Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, y cols. SCORE project group. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the **SCORE Project.** **Eur. Heart J.** 2003; 24:987-1.003.

- 54) Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conté P, y cols. **Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC)**. Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. **Atención primaria**. 2004; 34(08):427-432.
- 55) Yokoi H, Nobuyoshi M, Mitsudo K, Kawaguchi A, Yamamoto A; **Atheroma Study Investigators**. Three-year follow-up results of angiographic intervention trial using an HMG-CoA reductase inhibitor to evaluate retardation of obstructive multiple atheroma. (**ATHEROMA**) Study. **Circ J** 2005; **69**: 875– 883.
- 56) Peter L.Gross M.D., William C.Aird M.D .The Endothelium and Thrombosis. **Semin Thromb Hemost** 2000; 26:463-478.
- 57) Paniagua, Oscar .Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilatation of human microvasculature. **Circulation** 2001; 103:1752
- 58) Emili Iraculis .Mejoría de la función endotelial al reducir las concentraciones lipídicas en un paciente con hipercolesterolemia y arterias coronarias normales. **Revista Española de Cardiología** 2001; 54:685.
- 59) Sorrentino MJ. .Cholesterol reduction to prevent CAD: What do the data show? **Postgrad Med** 2000; 108(7):40-52.
- 60) John R. Downs, MD. Primary Prevention of Acute Coronary Events with Lovastatin in Men and Women with Average Cholesterol Levels. Results of **AFCAPS/TexCAPS**. **JAMA** 1998; 279: 1615-1622.
- 61) Shepherd J, et al, for the **West of Scotland Coronary Prevention Study Group**. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. **N Engl J Med** 1995; 333:1301-7.
- 62) Rubins HB, Robins, Sjet al. for the **Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group**. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. **N Eng J Med** 1999; 341: 410-8.
- 63) Schwartz GG, Olsson AG et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with aggressive Cholesterol Lowering (**Miracl**) study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. **Jama** 2001; 285: 1711-8.
- 64) Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. Muldoon, Matthew F. **BMJ** 1990; 301: 309-14.

- 65) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20536 high-risk Individuals: a randomised placebo-controlled trial. **Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet. 2002** Jul 6; 360:7-22.
- 66) Adams R, Chimowitz M, Alpert J, Awad I, Cerqueira M, Fayad P, et al. AHA/ASA Scientific Statement. **AHA/ASA Scientific Statement Coronary Risk Evaluation in Patients with Transient Ischemic Attack and Ischemic. Circulation 2003**; 108: 1278-1290.
- 67) Álvarez Cosmea A, Mantilla Morató T, Navarro Brito E. Cuantificación del riesgo cardiovascular. **Semfyc; 2005**.
- 68) De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. **European Guidelines on cardiovascular disease prevention in Clinical Practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2003**; 10 (Suppl 1): S1-S78
- 69) Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson (the working Group on hypercholesterolemia and other dyslipemias). Recommendations for the management of Dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease. **CMAJ 2003**; 169 (9):921-4
- 70) Greenland P, Abrams J, Aurigemma P, Gene P, Clark L, Criqui M et al. **Prevention Conference V. Beyond Secondary prevention: identifying the high-risk patient for the primary prevention. Non-invasive test of atherosclerosis burden. Circulation 2000**.
- 71) Grundy S, Hansen B, Smith S, Cleeman J, Kahn R. Clinical management of metabolic syndrome. **Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. Circulation 2004**; 109: 551-556.
- 72) Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of Cardiovascular Risk By Use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations. **Circulation 1999**; 100: 1481- 1492.
- 73) **International Atherosclerosis Society. Harmonized Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. 2003**.

- 74) **Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in Clinical Practice: Summary.** British Cardiac Society, British Hyperlipidaemias Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. **BMJ.** 2000 Mar 11; 320(7236):705-8
- 75) Maiques Galán A. Diabetes Mellitus y riesgo cardiovascular. **Med Clin (Barc)** 2002; 118 (Supl 1): 3-9.
- 76) Marks D, Thorogood M, Neil H A, Humphries S. A Review of the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. **Atherosclerosis** 2003; 168: 1-14
- 77) Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Arteriosclerosis. Control de la Colesterolemia en España 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. **Rev. Esp Salud Pública** 2000; 74; 215-253.
- 78) Mosca L, Banka C, Benjamín E, Berra K, Bushnell C, Dolor R, Ganiats T et al. **AHA Guidelines.** Evidence based Guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. **Circulation** 2007; 115: 1481-1501
- 79) National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. **NICE; January 2006.**
- 80) Pearson T, Mensah G, Alexander W, Anderson J, Cannon R, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A Statement for Health care Professionals from the **Center for Disease Control and Prevention and the American Heart Association.** **Circulation** 2003; 107: 499-511.
- 81) Ros E, Zambón D, Gilabert R. Técnicas de diagnóstico de aterosclerosis pre clínica y su utilización para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular. **Clin Invest Atheroscler** 2002; 4: 187-196.
- 82) Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Banegas JR, Lorenzo-Piqueres, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares en atención primaria. **Aten Primaria** 2005; 36 (Supl 2); 11-26.
- 83) Williams CL, Hayman L, Daniels S, Robinson T, Steinberg J, Paridon S, et al. Cardiovascular Health in Children. A statement for Health Professionals from the

- Committee on Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the Young of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. **AHA. Circulation** **2002**; 106: 143-160.
- 84)** Effects of Atorvastatin on C-reactive Protein Secretions By Adipocytes in Hypercholesterolemic Rabbits. **J Cardiovasc Pharmacol.** **2007** Sep; 50(3):281-285.
- 85)** Prevention of cardiovascular Disease in developing countries. **Lancet.** **2007** Sep. 1; 370(9589):720-2.
- 86)** Potential roles for statins in critically ill patients. **Pharmacotherapy.** **2007** Sep; 27(9):1279-96
- 87)** Regression or Reduction in Progression of Atherosclerosis, and Avoidance of Coronary Events, With Lovastatin in Patients With or at High Risk of Cardiovascular Disease: A Review. **Clin. Drug. Investig.** **2007**; 27(9):591-604.
- 88)** Reduction in estimated risk for coronary artery disease after use of ezetimibe with a statin. **Ann Pharmacother.** **2007** Sep; 41(9):1345-51. Epub 2007 Jul. 31.
- 89)** Beneficial effects of statins on endothelial dysfunction and vascular stiffness. **Curr. Vasc. Pharmacol.** **2007 Jul**; 5(3):227-37. Review
- 90)** Protective effects of Atorvastatin on acute systemic inflammation-induced endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic subjects. **Eur Heart J.** **2007** Sep; 28(17):2102-9. E.pub 2007 Jun. 27.
- 91)** Lipid management **Rev. Infirm.** **2007** May;(130):41-2. French.
- 92)** Comparison of effects of ezetimibe/Simvastatin versus Simvastatin versus Atorvastatin in reducing C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels. **Am J Cardiol.** **2007** Jun. 15; 99(12):1706-1713.
- 93)** Clinical inquiries. Which lifestyle interventions effectively lower LDL cholesterol? **J.Fam.Pract.** **2007 Jun**; 56(6):483-5.