

Estatinas para el Síndrome Coronario Agudo Medicina basada en evidencia sobre la administración temprana con dosis de carga

(Statins in Acute Coronary Syndrome Use of an Early Loading Dose)

Carlos Fonseca-Gamboa¹, Desiree Sáenz-Campos^{1,2}

Resumen

Objetivo: En algunos Servicios de Emergencias de la CCSS, a los pacientes con infarto agudo de miocardio se les administra una dosis alta -aunque variable- de lovastatina en las primeras horas de evolución de los síndromes coronarios agudos, con la expectativa de lograr efectos pleiotrópicos, un resultado positivo sobre el endotelio y la disminución de mediadores inflamatorios. Analizar la evidencia científica que sustenta el beneficio de esta intervención farmacológica y clarificar la posible dosis oral y el potencial intervalo idóneo. Búsqueda vía electrónica en sistemas secundarios de información científica y análisis de fuentes primarias, con énfasis en ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia de las estatinas en los eventos coronarios agudos; también de fuentes terciarias, específicamente revisiones sistemáticas y guías de consenso para práctica clínica basadas en evidencia y revisiones por instancias evaluadoras de tecnologías con reconocimiento internacional.

Resultados: Cuatro ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, no demostraron diferencias significativas ni clínicamente relevantes en la variable primaria combinada: evento cardiaco mayor, muerte, IAM recurrente fatal, AVC fatal u otra causa de muerte cardiovascular, ninguno usó dosis de carga, ni se inició la administración en las 24 hs del inicio de la sintomatología.

Conclusión: Ante la falta de evidencia que permita proyectar con claridad un papel beneficioso para las estatinas en el manejo inicial del síndrome coronario agudo, esta práctica desequilibra la relación beneficio/riesgo y se aleja de los principios del uso racional de medicamentos y la aplicación del paradigma de la medicina basada en evidencia.

Descriptores: estatinas, lovastatina, síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, angina

Abstract

Aim: It has been observed that in some emergency services it has become a common practice to prescribe a high but variable loading dose of statins to patients with acute myocardial infarction within the first few hours from the onset of symptoms, under the premise that this will help reduce inflammatory mediators and have a positive effect over the endothelium, and by doing so reduce the risk of recurrent ischemic events. To review the scientific evidence that could support this practice and help clarify the optimum dosage.

¹ Asesoría Terapéutica, Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica, Caja Costarricense de Seguro Social

² Dpto. Farmacología y Toxicología Clínica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica

Abreviaturas: SCA, síndrome coronario agudo; IAM, infarto agudo de miocardio; ECA, ensayos clínicos aleatorizados; AVC, accidente vascular cerebral

Correspondencia:
Carlos Fonseca-Gamboa,
Correo electrónico carlos.cfg@gmail.com

Methods: For the process of documenting the evidence, we searched through scientific information databases to find sources of primary information, giving emphasis on randomized clinical trials that evaluated the efficacy of statins. We also searched through tertiary sources of information specifically looking for systematic reviews and recommendations made by internationally referenced technology evaluating institutes.

Results: Four random clinical trials (RCT) were found controlled with placebo, neither of them found any significant differences for their primary end point: mayor cardiac event, death, fatal acute myocardial infarction, fatal stroke or other cause of cardiovascular death. None of the RCT used the statin at a loading dose or within the first 24 h from the onset of symptoms.

Conclusion: Due to the lack of evidence that would let us project with clarity a beneficial role for therapy with statins in the initial management of acute coronary syndrome, it's considered that the risk/benefit ratio moves away from the rational use of medicines and the application of the Evidence Based Medicine paradigm.

Keywords: statins, lovastatin, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, angina.

Recibido: 21 de setiembre de 2010

Aceptado: 12 de mayo de 2011

El infarto agudo del miocardio (IAM) constituye un problema de salud que requiere atención frecuente en los Servicios de Emergencias públicos y privados. A través de los años, los cambios sucedidos en los estilos de vida, sobre todo con la adaptación de una dieta rica en grasa y el aumento del sedentarismo, han conducido a un aumento exponencial en la cantidad de pacientes que sufren este padecimiento; Costa Rica sigue esa tendencia y los eventos cardiovasculares continúan ocupando la primera causa de muerte.¹

El síndrome coronario agudo (SCA) es un conjunto de las manifestaciones de la cardiopatía isquémica debidas al acúmulo progresivo de la placa de ateroma a nivel de las arterias coronarias. Comprende 3 grupos de afecciones: angina inestable, IAM y la muerte súbita cardiogénica.² El tratamiento inicial del SCA se basa en la aplicación de medidas básicas de intervención farmacológica, que incluyen el uso de oxígeno, nitroglicerina, morfina y aspirina, recomendadas a partir de información científica sólida y por haber probado eficacia en la disminución de la mortalidad cardiovascular y la recurrencia de eventos isquémicos coronarios, de manera temprana.²

El empleo de las estatinas en forma temprana y con dosis de carga, como adición a este tratamiento inicial, se basa en la observación de estudios *in vitro* sobre una diversidad de efectos pleiotrópicos que pueden tener las estatinas.^{3,4} Dada la capacidad lipofílica, se describe que la estatina traspasa la membrana celular e inhibe la proliferación del músculo liso y la migración celular, lo que influye en procesos relacionados con la estabilidad de la placa y la aterotrombosis. Varios de estos efectos se atribuyen a un bloqueo de la síntesis de intermediarios intracelulares, con

lo que aumenta la producción y disponibilidad del óxido nítrico. Además, las estatinas se relacionan con la activación de un gen de expresión endotelial, denominado KLF2, vinculado con un mecanismo de inhibición proinflamatoria.⁵

La descripción *in vitro* de esos diversos efectos es interesante, pero débil para sustentar una expectativa racional de beneficio clínico, más aún al considerar la gravedad del cuadro coronario que implica una condición de riesgo vital para el paciente. Por ello, es indispensable llevar a la evaluación clínica tales supuestos; en este sentido, se documentó un intento opacado por debilidades metodológicas muy relevantes, en un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego,⁶ para evaluar la función endotelial mediante ecografía braquial, en pacientes con un primer episodio de IAM que recibieron por vía oral atorvastatina 10 mg/d (n= 15) o placebo (n= 15), sin dosis de carga, en pacientes entre 18-80 años y sin hipercolesterolemia. Los resultados no evidencian diferencias significativas en la función endotelial a 8 semanas, ni en variables secundarias (perfil lipídico –colesterol total y lipoproteínas de baja densidad-, proteína C reactiva y fibrinógeno). Así mismo, se ha comunicado la realización de ensayos clínicos en curso para evaluar el efecto de las estatinas sobre los marcadores inflamatorios en SCA.⁷

Para la toma de decisiones terapéuticas individualizadas ante los pacientes, es indispensable disponer de elementos objetivos que demuestren el beneficio clínico de la administración de los medicamentos, en este caso, de las estatinas en particular, con el fin de asegurar el mejor balance beneficio/riesgo basado en la evidencia científica de

alta calidad a nivel de la práctica médica. En consecuencia y según el paradigma de la medicina basada en la evidencia, el objetivo de la presente revisión es recopilar y analizar la evidencia científica que sustenta el beneficio de las estatinas como intervención farmacológica en SCA, y clarificar la posible dosis oral y el potencial intervalo idóneo.

Materiales y métodos

Para documentar la evidencia, por vía electrónica se realizó una búsqueda sistematizada sin límite de temporalidad, en humanos, con los siguientes operadores de proximidad: Acute Coronary Síndrome, Acute Myocardial Infarction, Statins, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Simvastatin, Pramvastatin, ST-elevation myocardial infarction, Non-ST elevation myocardial infarction, Unstable Angina; en los sistemas secundarios de información científica (Medline, Lilacs, Portal de Evidencias), para localizar la información provista por fuentes primarias, ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo u otra intervención, diseñados con el fin de evaluar la eficacia de cualquier estatina iniciada durante la primera semana tras el evento y en pacientes con diagnóstico de SCA, angina inestable, infarto agudo del miocárdico con o sin elevación del segmento ST. Los artículos disponibles sobre los ensayos clínicos aleatorizados se revisaron de forma sistematizada, conforme los procedimientos establecidos, con énfasis en la metodología descrita por los autores y los resultados obtenidos, para asegurar la calidad de la información.

Luego, también por vía electrónica, se hizo búsqueda de información provista por fuentes terciarias, específicamente en forma de revisiones sistemáticas (Cochrane, DARE), junto con las guías de consenso internacionalmente reconocidas (Nacional Guideline Clearinghouse, Tripdatabase, Dynamed) y los informes de revisiones de organismos evaluadores de tecnologías con referencia internacional (NICE, INAHTA, NSH-EED), para el manejo de esta patología en relación con las estatinas.

Cada documento fue analizado por dos revisores separadamente; en todos los casos se expone los resultados en forma de riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza del 95% (IC95) para la variable primaria, dado que es en referencia a esta que se define el diseño de los ensayos clínicos aleatorizados; se preparó una sinopsis de cada uno y se emitió un resumen de consenso para observaciones y conclusiones específicas. Los resultados se muestran agrupados en forma de cuadros.

Resultados

La búsqueda permitió encontrar cuatro ensayos clínicos aleatorizados que valoraban el uso de las estatinas en el síndrome coronario agudo, todos con texto completo para su correspondiente análisis.

Schwartz y colaboradores⁸ informaron los resultados de un estudio doble ciego, multicéntrico, internacional, con atorvastatina (A) 80 mg/día o placebo (P) por vía oral, en 3,086 pacientes con angina inestable o IAM sin onda Q, 85% de raza blanca, edad 65 ± 12 años. Entre los criterios de exclusión cabe destacar que no contemplaron pacientes con IAM con onda Q, niveles de colesterol total mayor de 270 mg/dL al momento del evento, uso previo de agentes hipolipemiantes, ni que tuvieran insuficiencia cardiaca congestiva grave; también fueron excluidos los pacientes con angioplastia programada, entre otras condiciones. El tratamiento con atorvastatina inició como mínimo 63 hs después de la hospitalización y hasta un máximo de 96 hs (4 días), sin dosis de carga. La variable primaria consistió de un combinado de muerte, IAM no fatal, paro cardiaco que requirió resucitación e isquemia cardiaca sintomática que precisó rehospitalización. El cuadro de características basales de los pacientes que conformaron ambos grupos no describe diferencias significativas. La administración temprana de atorvastatina 80 mg/día no mostró beneficio en relación con el placebo como comparador (Cuadro 1).

El estudio clínico publicado por Liem y colaboradores⁹ fue multicéntrico, doble ciego, con fluvastatina (F) 40 mg dos veces/día o placebo (P) por vía oral, en 540 pacientes con IAM, un 83% varones, edad 61 ± 11 años, un 43% con infarto en pared anterior y colesterol total menor de 6,5 mmol/L (media $5,4 \pm 0,7$ mmol/L). Se excluyó a los pacientes menores de 18 años, con uso de hipolipemiantes en los últimos 3 meses, hipertrigliceridemia mayor a 4,5 mmol/L, insuficiencia cardiaca severa, entre otros. La estatina inició durante los primeros 14 días postevento, con 8 días como promedio, sin dosis de carga. La variable primaria consistió de un combinado titulado evento cardiaco mayor (muerte, IAM recurrente fatal, AVC fatal) u otra causa de muerte cardiovascular. El cuadro de características basales de los pacientes que conforman ambos grupos no evidenció diferencias significativas. La administración temprana de fluvastatina 80 mg/día no mostró beneficio en relación con el placebo como comparador (Cuadro 1).

De Lemos y colaboradores¹⁰ publicaron otro ensayo clínico aleatorizado internacional con 4497 pacientes, multicéntrico, doble ciego, con simvastatina 40 mg/d por 1 mes, seguida de 80 mg/d de simvastatina (SS), o una secuencia de placebo por 4 meses, seguida de simvastatina 20 mg/d (PS), todo por vía oral y por un máximo de 24 meses, en pacientes con edad entre 21 y 80 años y diagnóstico

Cuadro 1. Relación de características y resultados de las variables primarias de los ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron eficacia de las estatinas en Síndrome Coronario Agudo

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)	Variable primaria	Desglose de variable primaria	Beneficio clínico
Schwartz <i>et al</i> 2001: n=1,538 con atorvastatina (A) 80 mg/d n=1,548 con placebo (P) seguimiento 16 semanas (4 meses)	Muerte, IAM no fatal, paro cardíaco que requirió resucitación e isquemia cardíaca sintomática que requirió rehospitalización A= 228 (14.8%) P= 269 (17.4%) RR 0.84 (0.70-1.00)	Mortalidad A= 64(10,1%) P= 68(10,9%) RR 0.94(0,67-1,31) IAM no fatal A= 101(6,6%) P= 113 (7,3%) RR 0,90(0,69-1,16) Paro Cardíaco Resucitado A= 8(0.5%) P=10(0,6%) RR 0,80(0,33-2,06) Isquemia recurrente req hospitaliz A= 95 (6,2%) P= 130 (8,4%) RR 0,74(0,57-0,95)	Ninguno Resultado de la variable primaria no significativo
Liem <i>et al</i> 2002: n= 265 con fluvastatina (F) 80mg/d n= 275 con placebo (P) seguimiento 1 año	Muerte, IAM recurrente fatal, AVC fatal F= 71 (32,5%) P= 82 (35,8%) p= 0,24	Mortalidad F: 7 (2,6%) P: 11 (4,0%), Muerte súbita F: 2 (0,75%) P: 6 (2,1%) IAM fatal F: 0 (0%) P: 3 (1,09%) AVC fatal F: 2 (0,75%) P: 1 (0,36%)	Ninguno Resultado de la variable primaria no significativo
de Lemos <i>et al</i> 2004: n= 2265 con simvastatina 40 mg/d 1 mes + 80 mg/d (SS) n= 2232 con placebo 4 meses + simvastatina 20 mg/d (PS) seguimiento 6 - 24 meses	Muerte cardiovascular + IAM no fatal + readmisión por SCA PS 16,7% SS 14,4% RR 0,89 (0,74 - 1,04), p=0,14	Muerte cardiovascular S: 83(4,1) PS: 109(5,4) RR0.75(0,57-1,00) p: 0,05 IAM no fatal S: 151(7,1) PS: 155(7,4) RR 0,96(0,77-1,21) p: 0,74 Readmisión por SCA S: 103(4,9) PS: 102(5,0) RR 0,99(0,76-1,31) p: 0,91	Ninguno Resultado de la variable primaria no significativo
Peter L <i>et al</i> 2004 n= 720 con pravastatina 20 mg/d (P20) n= 990 con pravastatina 40 mg/d (P40) n= 1698 con placebo (P)	Mortalidad global + IAM + reingreso angina inestable P20 99 (12,3%) P40 110 (11,1%) P 1698 (12,4%)	No se reportan.	Ninguno Resultado de la variable primaria no significativo

de IAM con o sin elevación del segmento ST, y colesterol total menor de 260 mg/dL. Se excluyó a pacientes con tratamiento hipolipemiante previo, o si tenían angioplastias programadas durante las dos semanas después del inicio del evento y alanino-amino transferasa elevada en más del 20% del límite superior normal, entre otros. La variable primaria está constituida por un combinado de muerte cardiovascular + IAM no fatal + readmisión por SCA. El cuadro de características basales de los pacientes que conforman ambos grupos mostró una caracterización homogénea. La administración temprana de simvastatina en dosis de 80 mg/d no indicó beneficio, en comparación con el tratamiento secuencial de placebo/simvastatina (Cuadro 1).

El ensayo clínico realizado por Thompson y colaboradores¹¹ es multicéntrico, a doble ciego, con pravastatina 20 mg (P20) o placebo (P) en las primeras 24 horas después del inicio del dolor precordial; luego se abrió un tercer grupo con pravastatina 40 mg/d (P40), para evaluar

la evolución a 30 días en pacientes con 18-85 años de edad e IAM o angina inestable. Se excluyó pacientes que tenían tratamiento previo con estatinas, enfermedad renal o hepática severa, y los que tenían angioplastias programadas, entre otros. La variable primaria consistía en una combinación de mortalidad por cualquier causa+IAM+reingreso hospitalario por angina inestable. El cuadro de características basales de los pacientes que conforman ambos grupos no describió diferencias relevantes. La administración temprana de la estatina en ambas dosis no mostró beneficio en relación con el placebo como comparador (Cuadro 1). Cabe destacar que los mismos investigadores informaron que para este estudio, se había planeado una meta de 10,000 personas para solo 2 brazos de tratamiento, con una posibilidad de 1200 eventos y un 80% de poder para demostrar una diferencia significativa entre ambos grupos; sin embargo, con el estudio ya iniciado se amplió a 3 brazos de tratamientos, y luego se detuvo cuando alcanzaba un reclutamiento de 3000 personas, por solicitud del patrocinador.

Además, se ha encontrado información sobre otros ensayos en curso, para evaluar el efecto de la fluvastatina sobre marcadores inflamatorios y cuyo propósito es relacionar la disminución de los marcadores inflamatorios con una mejoría clínica y una menor mortalidad cardiovascular.⁸

Por otra parte, la búsqueda de datos provenientes de fuentes terciarias en forma de guías clínicas de tratamiento que se actualizan periódicamente mediante consensos, en particular sobre el uso temprano de estatinas como parte del manejo inicial del SCA, con o sin dosis de carga, puso en evidencia la omisión relativa a tal intervención farmacológica:

Guías clínicas sin recomendación para el uso temprano de estatinas en el manejo del SCA:

- ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction, 2007 (12).
- Acute ST-segment elevation myocardial infarction. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, 8th edition, 2008 (13).
- ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction, 2007 (14).
- Unstable angina and NSTEMI. NICE, The early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction, 2010 (15).

En cuanto a la disponibilidad de información válida en forma de revisiones sistemáticas de alta calidad, se encontraron dos metanálisis de estudios clínicos aleatorizados relevantes.

Primero, Hultén y colaboradores¹⁶ reportaron los resultados de sus análisis sobre el uso intensivo de estatinas en fases tempranas del SCA en adultos, sin dosis de carga, mediante la comparación directa estatina-control, con estatina iniciada en los primeros 14 días (media 4 días) posterior al SCA. Como resultado, citaron 13 ECA con 17,963 pacientes, pero que mostraban una gran heterogeneidad, sobre todo en cuanto a la duración del tratamiento (rango 42-1460 días), dosis variables de las estatinas, cambios en los esquemas de tratamiento y diferentes manejos clínicos para el SCA, entre otros; asimismo, destacaban las debilidades en aleatorización y en el cegamiento. Ese análisis evidenció que no hubo reducción en el combinado muerte+recurrencia del IAM+isquemia recurrente como variable primaria, durante los primeros 4 meses postevento y, con esas debilidades en los estudios, luego los datos giran para favorecer el uso de la estatina al 6º mes con un HR= 0.76 (0.70-0.84), señalando que los resultados son inconsistentes a través del tiempo.

Segundo, Briel y colaboradores¹⁷ evaluaron la comparación del tratamiento con estatinas contra placebo o el tratamiento usual, también sin dosis de carga, con pravastatina, simvastatina, atorvastatina o fluvastatina iniciada en los primeros 14 días posterior al evento y seguimiento por 1-6 meses (mínimo 30 días). Como resultado, analizaron 12 ensayos clínicos aleatorizados que agruparon a 13,024 pacientes, la mayoría hombres, con edad 53-69 años; durante el primer mes, como variable primaria el combinado de IAM no fatal+AVC no fatal+morte total alcanzó un 4,7% con estatinas y un 5,0% con control (RR 0.93; CI 95% 0.20-1.09; p= 0.39); mientras que a los 4 meses, un 7,5% versus un 8,1% (RR 0.93; IC 95%, 0.81-1.07; p= 0.30), respectivamente; se explica que tampoco resultaron significativas las diferencias en las variables analizadas por separado, excepto para angina inestable.

Discusión

Con el fin de analizar la evidencia científica sobre la utilización temprana de las estatinas en SCA y su eventual beneficio como intervención farmacoterapéutica, se procedió con esta revisión sistemática y se presenta la información disponible y de la más alta calidad, al evaluar la eficacia con base en la evidencia directa proveniente de los resultados de los ECA, junto con los hallazgos de las revisiones sistemáticas y recomendaciones de las guías de práctica clínica publicadas por entes muy reconocidos a nivel internacional y ampliamente aceptados en el ámbito médico.

El análisis dirigido a evaluar la eficacia del manejo temprano de los SCA con las diversas estatinas, permite señalar los limitados datos disponibles a partir de intervenciones experimentales aleatorizadas y comparadas, que acogen la metodología estándar para los estudios clínicos de fase III. Es conocido que los resultados de los ECA de fase III, o bien de fase IV.III por estar comercializadas las estatinas, cuando están bien realizados, sirven para establecer la eficacia de los medicamentos, entonces reconocidos como el “gold standard” para evaluar tratamientos, tal como se ha consensuado a nivel mundial.¹⁸ Desde hace muchos años se acepta que la metodología estándar para ECA conlleva una definición a priori del tamaño de la muestra basada en la variable primaria y la dispersión de los datos que esta registra, según los estudios previos^{19,20} lo cual resta relevancia a la desagregación de variables primarias compuestas, o debilita la calidad de la información al rescatar resultados que usan variables secundarias.

La información disponible concuerda en señalar como hallazgo, que el uso temprano y con dosis de carga de las estatinas no ha mostrado un beneficio real para los pacientes, precisamente en términos de una disminución significativa

en la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa, en la recurrencia de IAM, de isquemia o de angor inestable que llevan a reingreso, ni de accidente vascular cerebral o de muerte súbita, como variables para demostrar la eficacia de tal intervención.

En consecuencia, a pesar de las propuestas ofrecidas desde la ciencia básica para ampliar la proyección del uso clínico de estos fármacos, está claro que en el momento actual la evidencia disponible no permite argumentar de forma objetiva que la administración de lovastatina -o de cualquier otra estatina- a dosis alta y en las primeras horas del SCA, conlleve una ventaja clínica real; por lo tanto, una recomendación para su prescripción sistemática a los pacientes con este tipo de evento se contraponen al paradigma de la medicina basada en evidencia y desatiende los principios del uso racional de medicamentos, cuya premisa procura un máximo beneficio con mínimo riesgo.

Es indudable que las estatinas como medicamentos para el manejo de las dislipidemias son de utilidad^{21,22} están reconocidos como esenciales y ostentan un alto valor intrínseco. Sin embargo, como aún no está claro el rol de estos medicamentos en la patología coronaria y cerebral de origen isquémico, ante un beneficio clínico dudoso ocurre que la relación riesgo/beneficio se inclina a favorecer el riesgo en forma de efectos adversos, lo cual es indeseable desde la perspectiva médica.

Así pues, las decisiones para definir intervenciones en el proceso de atención médica deben ser cuidadosa y serenamente evaluadas, sustentadas con evidencia científica de alta calidad, en procura del beneficio a los pacientes. Esta previsión parece prevalecer en los consensos médicos internacionales que preparan las guías clínicas de tratamiento, dada la ausencia de recomendaciones en favor de la utilización de estatinas en SCA. Es menester evitar lo ocurrido con las Guías Nacionales del Ministerio de Salud de Chile, que muy rápidamente incluyeron una recomendación general para uso de las estatinas en IAM desde el primer día, e independientemente del perfil lipídico del paciente; luego, aparecen reflexiones donde, tras una revisión de la evidencia disponible, se concluye que “existe una falta de evidencia de buena calidad que apoye el uso precoz de estatinas en síndrome coronarios agudo, incluyendo el IAM con supradesnivel del ST” y en consecuencia, se cuestiona la utilidad real de tal intervención.²³

Así, con base en el análisis de la evidencia científica disponible, no se cuenta con elementos objetivos que permitan recomendar ni favorecer la utilización generalizada de las estatinas en forma temprana y agresiva para los pacientes con SCA; aún se requiere más evidencia científica de calidad, que demuestre la eficacia y efectividad para asegurar el beneficio a los pacientes en el contexto de la práctica clínica.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística y Censos: Estadísticas de mortalidad 2001-2009. Accedido: 23 de setiembre de 2010. En <http://www.inec.go.cr/Web/Home/ResultadoBusqueda.aspx?consulta=estadistica%20de%20mortalidad>, consultado 23-09-2010.
2. Santalo M, Guindo J, Ordoñez J, Mercé J, Protocolo de dolor torácico en Urgencias. En Joseph L ed. Protocolos terapéuticos en Urgencias. España: Masson 2005, 30-51.
3. Davignon J, Leiter L. Ongoing clinical trials of the pleiotropic effects of statins. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1: 29-40.
4. Ramos A, León C. Efectos no hipolipemiantes de las estatinas. *Acta Méd Cost* 2007, 49: 182-89
5. Huacuja ÁF, Gómez DM, Ortiz VJC, Soberanes VB, Arévalo MV, Morales VE et al. Efecto de las estatinas más allá del colesterol. *Rev Endocrino Nutr* 2006; 14 : 73-88.
6. Gómez-Doblas JJ, Jiménez-Navarro M, García-Pinilla J, Rodríguez-Bailon I, Robledo J, Cabrera F, et al. Influencia del tratamiento temprano con estatinas en la función endotelial tras el infarto de miocardio en pacientes con valores normales de colesterol. Estudio VAATOPE (VALUE of ATOrvastatin in Postinfarction Endothelium). *Med Clin (Barc)* 2006, 126 : 325-328.
7. Ostadal P, Allan D, Hajek P, Vejvoda J, Mates M, Blasco P, et al. Fluvastatin in the therapy of acute coronary syndrome: Rationale and design of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (The FACS trial) (ISRCTN81331696). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005, 6 : 1-6 En <http://cvm.control-trials.com/content/6/1/4>.
8. Schwartz G, Olson A, Ezekowitz M, Ganz P, Oliver M, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711-8.
9. Liem A, Boven A, Veeger N, Withagen A, Robles de Medina RM, Tijssen J, et al. Estudio FLORIDA (Fluvastatin On Risk Diminishing after Acute myocardial infarction) Efectos del tratamiento con fluvastatina en pacientes con un infarto agudo de miocardio sobre la aparición de isquemia y eventos adversos. *Eur Heart J* 2002: 1931-37.
10. de Lemos J, Blazing M, Wiviott S, Louis E, Fox K, White H, et al. Early intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients with Acute Coronary Síndromes. *JAMA* 2004 292: 1307-14.
11. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ et al. Effect of Pravastatin compared With placebo Initiated Within 24 Hours of Onset of Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina: The Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) Trial. *Am Heart J* 2004;148:
12. Canadian Cardiovascular Society, American Academy of Family Physicians, American College of Cardiology, American Heart Association, Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Accedido: 16 de agosto de 2010. En:<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=12192&search=with+stlevation+myocardial+infarction>, revisado 16-08-2010
13. Goodman SG, Menon V, Cannon CP, Steg G, Ohman EM, Harrington RA. Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Accedido: 16 de agosto de 2010. En <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=12965&search=acute+myocardial+infarction>, revisado 16-08-2010.

14. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee, American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Society for Academic Emergency Medicine. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology. *J.Am.Coll. Cardiol* 2007Aug14;50(7):e1e157. En: <http://www.guidelines.gov/content.aspx?id=11333&search=acute+myocardial+infarction>
15. National Institute for Health Excellence: Unstable angina and NSTEMI. The early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction, Update 2010. NICE clinical guideline 94. En <http://guidance.nice.org.uk/CG94>. Accedido: 16 de agosto de 2010.
16. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC: The effect or Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome. *Arch Intern Med* 2006, 166: 1814-21.
17. Briel M, Schwartz G, Thompson P, de Lemos J, Blazing M, van Es G, et al: Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes. *JAMA* 2006, 295: 2046 – 56.
18. ICH Steering Comitee: Efficacy guidelines E-1ª e-15 codificacion 2005. En: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.
19. Sáenz-Campos D, Gich I, Massana E, Barbanoj MJ. El ensayo clínico: protocolos de investigación, cálculo del tamaño de la muestra, información de resultados y consideraciones éticas. *Rev. cost. cienc. méd* 1996, 17: 56-65.
20. Evidence Based Drug Therapy. What do the numbers mean? *Therapeutics letter*. 1996 (Aug/Sep/Oct): 15. En: www.ti.ubc.ca/pages/letter15.htm
21. Ebrahim S, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD001561. DOI: 10.1002/14651858.CD001561.pub2
22. Law M, Wald N, Rudnicka A. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease and stroke. *Br Med J* 2003, 326:1423-30.
23. Lama A, Vega J. Uso de estatinas en el síndrome coronario agudo. *Rev méd Chile* 2008, 136: 1083-6.