



Tratamiento farmacológico y arteriosclerosis

OBJETIVOS CONSEGUIDOS CON EL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE DE LOS FRCV EN UNA UNIDAD DE LÍPIDOS

C. Sanclemente Anso, F. Alonso Valdés, M. Castells
y J. Vilaró Pujals
Hospital General de Vic.

Objetivos: Ver el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), de los pacientes de nuestra Unidad de Lípidos después de haber padecido un evento vasculocerebral.

Material y métodos: Se recogieron pacientes de forma consecutiva ingresados por un ictus y en el momento del alta se les asignó de forma aleatoria a un grupo de intervención terapéutica o a un grupo control.

Resultados: N = 190; grupo intervención: 96; grupo control: 94. La edad media: 74 ± 12 años, 55,3% eran varones y 44,6% mujeres. Los FRCV: 68% eran diabéticos, 59%, hipertensión arterial, 58% dislipemia y un 43% eran fumadores. Conseguimos el control de la dislipemia en un 65,5% de los pacientes, con colesterol LDL < 100 mg/dl, en un 50% de estos pacientes se consiguió un c-LDL < 70 mg/dl, en el grupo control un 7,7%. El IMC fue de 28 ± 11 en el grupo intervención y de 28,8 ± en el grupo control, consiguiendo una reducción de 8% del peso tan solo en el 10% de los pacientes del grupo intervención y de un 2% en el grupo control. En la HTA se consiguieron objetivos en el 85% de los pacientes del grupo intervención y del 27% del grupo control.

Conclusiones: El control de la dislipemia y del resto de FRCV fue significativamente mejor en una unidad especializada $p < 0,001$. La utilización de un protocolo de actuación de los FRCV ayudó significativamente al buen control de los mismos. La utilización de las estatinas a dosis adecuadas mejora el control de la dislipemia. Los pacientes controlados en la unidad presentaron menos eventos cardiovasculares en los 12 meses siguientes al primer episodio $p < 0,03$.

DIFERENCIAS ENTRE SEXOS EN LA UTILIZACIÓN DE FARMACOS CARDIOVASCULARES BASADOS EN LA EVIDENCIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE SEGUIDOS EN ATENCIÓN PRIMARIA

C. Lahoz⁶, E. Torrecilla⁶, T. Mantilla⁵, M. Taboada¹, B. Soler³, S. Tranche², I. López-Rodríguez⁶, B. Monteiro⁴, M.A. Sánchez-Zamorano⁶, L. Martín-Jadraque⁶ y J.M. Mostaza⁶

¹C.S. Fuencarral. ²C.S. El Cristo. ³CRO E-C-BIO, S.L.

⁴Departamento Médico BMS. ⁵C.S. Mar Báltico. ⁶Unidad Arteriosclerosis. Hospital Carlos III. Madrid.

Introducción: Las mujeres presentan una mayor morbilidad tras un síndrome coronario agudo (SCA). Esta diferencia podría ser debida a la distinta utilización de fármacos cardiovasculares entre ambos sexos.

Métodos: Estudio transversal en el que participaron 8.817 pacientes que precisaron ingreso en un hospital por un SCA entre 6 meses y 10 años antes. Los pacientes debían aportar el informe de alta hospitalaria. Se evaluó la presencia de factores de riesgo, el tratamiento actual y datos de comorbilidad.

Resultados: La edad media fue 65,4 años. Un 26,3% eran mujeres. El tiempo medio desde el último ingreso fue de 37,4 meses. Un 80,5% utilizaba antiagregantes plaquetarios, un 79% estatinas, un 66% bloqueantes del sistema renina-angiotensina (BSRA) y un 47% betabloqueantes. Los varones consumían menos fármacos cardiovasculares que las mujeres (4,3 ± 1,5 versus 4,6 ± 1,6, respectivamente, p ajustado = 0,231). Tras ajustar por los factores de riesgo y la comorbilidad, los diuréticos se administraban en un porcentaje significativamente mayor a las mujeres y los betabloqueantes y estatinas a los varones. Un 41,4% de los pacientes (43,8% de los varones versus 34,6% de las mujeres, $p < 0,001$) utilizaba la triple asociación (antitrombóticos, betabloqueantes y estatinas). Un 24,3% utilizaba la triple asociación junto a un BSRA, sin que hubiera diferencias significativas entre sexos.

Conclusion: Un porcentaje importante de pacientes, especialmente mujeres, con enfermedad coronaria estable seguidos en atención primaria no se benefician de fármacos que han demostrado disminuir la morbilidad cardiovascular.

CONSECUCIÓN DE OBJETIVOS TERAPÉUTICOS Y UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS CARDIOVASCULARES BASADOS EN LA EVIDENCIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE E INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

C. Lahoz⁷, E. Torrecilla⁷, T. Mantilla⁶, M. Taboada¹, S. Tranche², I. López-Rodríguez⁵, B. Monteiro⁴, B. Soler³, M.A. Sánchez-Zamorano⁴, L. Martín-Jadraque⁷ y J.M. Mostaza⁷

¹Centro Salut Fuencarral. ²Centro Salut El Cristo. ³CRO E-C-BIO, S.L. ⁴Departamento Médico BMS. ⁵Centro Salut de Begonte. ⁶Centro Salut Mar Báltico. ⁷Unidad Arteriosclerosis. Hospital Carlos III. Madrid.

Introducción: La insuficiencia renal crónica (IRC) se asocia con un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular, especialmente en los sujetos que ya tienen enfermedad coronaria (CHD). Esto puede ser en parte debido a una baja prescripción de fármacos cardiovasculares basados en la evidencia o por una insuficiente consecución de los objetivos terapéuticos.

Material y métodos: Estudio transversal en el que participaron 7.884 pacientes (edad media 65,4 años, 81,7% varones, 22,4% con IRC [Tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 mL/mn por 1,73 m² de área de superficie corporal] que habían ingresado por un evento coronario entre 6 meses y 10 años antes. La TFG se calculó mediante la ecuación del estudio MDRD.

Resultados: Los pacientes con IRC recibían con más frecuencia tratamiento con diuréticos (47,6% versus 32,8%, $p = 0,034$), calcioantagonistas (29,3% versus 23,2%, $p = 0,027$) y bloqueadores del sistema renina-angiotensina (76,4% versus 65,3%, $p < 0,001$). La menor prescripción de antiagregantes, beta-bloqueantes y estatinas en los sujetos con IRC no alcanzó la significación estadística tras el análisis multivariante. Un menor porcentaje de sujetos con IRC alcanzaba un adecuado control de la presión arterial (39,2% versus 65,4%, $p < 0,001$) y de la hemoglobina glicosilada (43,9% versus 53,4%, $p < 0,001$) respecto a los sujetos sin IRC. Solo 11,8% de los sujetos con IRC tenían un óptimo control de todos sus factores de riesgo. En el análisis multivariante la presencia de IRC se asoció inversamente con el control de los factores de riesgo.

Conclusiones: Los pacientes con enfermedad coronaria estable e IRC seguidos en atención primaria presentan un peor control de los factores de riesgo que aquellos con una TFG normal, a pesar de recibir con similar frecuencia tratamientos cardiovasculares basados en la evidencia.

ANÁLISIS DE LA VALORACIÓN DEL SISTEMA VASCULAR A NIVEL RENAL EN UN MODELO AVIARIO DE REGRESIÓN-PROGRESIÓN CON ATORVASTATINA, UTILIZANDO TÉCNICAS INMUNOCITOQUÍMICAS

G. Adánez Martínez¹, M.T. Castells Mora⁴, M.A. Martín-Castillo², M.T. Sánchez Polo¹, I. Ayala de la Peña³ y B. García Pérez¹

¹Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca Murcia. ²Hospital S M^a del Rosell Cartagena. ³Facultad de Veterinaria. Universidad de Murcia. ⁴Universidad de Murcia.

Introducción: Hemos estudiado el efecto de la atorvastatina sobre el remodelado vascular en el riñón de pollo utilizando técnicas de inmunocitoquímica para determinar la presencia de alfa-actina.

Métodos: Se utilizaron 100 pollos de la raza White-Leghorn sometidos a fase de inducción aterogénica y posterior fase de regresión-progresión que dividía a los animales en grupos (A control normal; B, control aterogénico; C, regresión por la die-

ta; D, regresión con dieta y atorvastatina; E, progresión con dieta pero con atorvastatina). Se realizaron técnicas inmunocitoquímicas para determinar la presencia de χ -actina y mediante análisis de imagen se evaluaron los diámetros de las arteriolas renales y arterias intralobulares, se midieron los diámetros externos e internos de los vasos, grosor de la pared y relación pared/luz.

Resultados: Obtuvimos resultados similares en las arterias intralobulares y arteriolas renales; no se hallaron diferencias significativas con respecto al diámetro de la luz, si se hallaron diferencias significativas con respecto al diámetro externo, grosor de la pared y relación pared/luz entre los grupos control sano y los grupos experimentales sometidos a dieta aterogénica con o sin intervención.

Conclusiones: La atorvastatina causa un engrosamiento de la pared de las arterias renales y aumenta su diámetro externo sin afectar a la luz. Se concluye que en la experiencia realizada hemos provocado un estadio temprano de arteriosclerosis.

La atorvastatina acelera la regresión del remodelado vascular, tanto en las arteriolas como en las arterias intralobulares, sin embargo no permiten concluir su papel para frenar la progresión del remodelado vascular, se precisarían estudios a más largo plazo.

EFFECTO DE LA ATORVASTATINA SOBRE LOS DEPÓSITOS GRASOS A NIVEL RENAL EN UN MODELO AVIARIO DE PROGRESIÓN Y REGRESIÓN

B. García Pérez², G. Adánez Martínez², M.T. Castells Mora³, M.A. Martín-Castillo¹, M.T. Sánchez-Polo² y I. Ayala de la Peña³

¹Hospital S. M^a. del Rosell. Cartagena. ²Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ³Universidad de Murcia.

Introducción: El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto de la atorvastatina a nivel histológico sobre los fenómenos de progresión y regresión de los depósitos grados a nivel renal.

Metodos: Se utilizaron 100 pollos de la raza White-Leighorn sometidos a fase de inducción aterogénica y posterior fase de regresión-progresión que dividía a los animales en grupos (A, control normal; B, control aterogénico; C, regresión por la dieta; D, regresión con dieta y atorvastatina; E, progresión con dieta pero con atorvastatina). Las muestras se fijaron en 10% formaldehído y tras inclusión en parafina se obtuvieron cortes de 5 μ m. Se valoró: ausencia/presencia y tipo de depósito graso, se asignaron puntuaciones numéricas a cada campo de observación en un total de 100 campos por grupo experimental. Las puntuaciones fueron: 0: ausencia; 1: presencia. 0: inclusión lipídica aislada; 1: acúmulo graso y 2: tipo mixto. Tras la digitalización de la imagen, se evaluó el área y diámetro máximo del depósito por análisis de imagen.

Resultados: En el grupo A no se observó la existencia de grasa. Los grupos B, C y E presentaron una destacada presencia de grasa en el riñón sin que hubiera entre ellos diferencias significativas. El grupo D presentó diferencias significativas con respecto a los grupos anteriores. En el grupo B el 100% de las observaciones se clasificaron como de tipo mixto, lo que constituyó una diferencia significativa con el resto de los grupos. Con respecto al tamaño de los grandes acúmulos grados tras hallar el área y el diámetro máximo de estos y se obtuvieron diferencias significativas entre el grupo B y D y el resto de los grupos.

Conclusiones: Al añadir atorvastatina y retirar la dieta hiperlipídica, la cantidad de depósito graso disminuye aumentando la dispersión de la grasa. La regresión espontánea, supuso una reducción del depósito graso y del daño glomerular de for-

ma menos eficaz que el grupo de intervención con atorvastatina. La atorvastatina se presenta como un fármaco que acelera la regresión del acúmulo graso.

VALORACIÓN HISTOLÓGICA-ULTRAESTRUCTURAL DEL DAÑO GLOMERULAR EN RIÑONES DE POLLO SOMETIDOS A DIETA HIPERLIPÉMICA, EFECTO DE LA ATORVASTATINA SOBRE UN MODELO AVIARIO DE REGRESIÓN-PROGRESIÓN

M.T. Castells Mora³, G. Adánez Martínez², I. Ayala de la Peña³, M.T. Sánchez-Polo², M.A. Martín-Castillo¹ y B. García Pérez²

¹Hospital S. M^a. del Rosell. Cartagena. ²Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. ³Universidad de Murcia.

Objetivos: Estudiar la regresión espontánea de la lesión renal inducida por dieta hiperlipídica tras la retirada de esa dieta y el papel de la atorvastatina en procesos de progresión y regresión de la lesión renal inducida por una dieta hiperlipídica.

Metodos: Se utilizaron 100 pollos de la raza White-Leighorn sometidos a fase de inducción aterogénica y posterior fase de regresión-progresión con grupos (A, control normal; B, control aterogénico; C, regresión por la dieta; D, regresión con dieta y atorvastatina; E, progresión con dieta pero con atorvastatina). Se valoraron semicuantitativamente cortes de parafina de 5 μ m aplicando una modificación de la clasificación de Boffa et al, 2003. Además medimos las áreas de los glomérulos y diámetro de los corpúsculos. Otras muestras fueron procesadas para análisis ultraestructural.

Resultados: En la valoración semicuantitativa se observaron diferencias significativas con respecto al grado de lesión de los glomérulos. Se observó un incremento de depósitos grados en los grupos B y E en forma de vacuolas lipídicas en células de los túbulos distales y proximales. En estos túbulos también se aprecia un incremento de los lisosomas y cuerpos residuales. En los glomérulos destaca aumento de matriz mesangial.

Conclusiones: Al sustituir la dieta hiperlipídica por dieta normal, se actúa sobre el remodelado disminuyendo la hipertrrofia glomerular, de forma menos eficaz que en el grupo de intervención con atorvastatina. La atorvastatina frena la progresión del daño glomerular. Hemos producido una lesión inicial con acúmulo de lípidos sin llegar a producir daño ultraestructural en la membrana de filtración interna.

RELACIÓN ENTRE EL GENOTIPO DE LA APO E, EL PERFIL LIPÍDICO Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN PACIENTES CON EPISÓDIOS ISQUÉMICOS AGUDOS

M. Oliveira Sousa¹, E. Corbella Ingles², P. Alia Ramos², J. Cámara Mas², M.J. Castro Castro², M.A. Navarro Moreno² y X. Pintó Sala²

¹UFGM. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. ²Idibell. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Introducción: Las estatinas son muy utilizadas en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Los alelos de gen APOE han sido relacionados con las variaciones interindividuales en la respuesta lipídica al tratamiento con estatinas.

Objetivo: Determinar el perfil lipídico basal y tras un año de terapia con estatinas y verificar si el genotipo de la APOE se asocia con la concentración de c-LDL, c-HDL y c-HDL/colesterol (CT) y con la respuesta al tratamiento.

Material y métodos: Se seleccionaron 225 pacientes (83,2% hombres) con episodios agudos isquémicos (77,3% coronario,

4,1% cerebral, 0,9% arteriopatía de las extremidades inferiores y 17,7% con arteriosclerosis generalizada). La edad media era de 59,8 ± 8,6 (30-79 años). Los genotipos APOE, determinados por PCR-RFLP, se agruparon como E2 (E2E2; E2E3), E3 (E3E3) y E4 (E3E4; E4E4). Cinco pacientes E2E4 fueron excluidos del estudio. Las medias de valores de lípidos, calculadas por análisis de la variancia fueron ajustadas para las variables sexo, edad, BMI, tabaquismo, alcohol, sedentarismo, días de ingreso del paciente, triglicéridos y tratamiento previo con estatinas.

Resultados: Se observó una disminución significativa de las medias de c-LDL ($p < 0,001$) y un aumento del cociente c-HDL/CT ($p = 0,026$) tras un año de tratamiento con estatinas en los 3 grupos de APOE. No se observaron diferencias significativas en el efecto del tratamiento sobre el c-LDL ($p = 0,531$), c-HDL ($p = 0,527$) y c-HDL/CT ($p = 0,988$) entre los grupos E2, E3 y E4. La concentración de c-LDL era inferior en el grupo E2 que en el E3 ($p = 0,017$) y en el E4 ($p = 0,01$).

Conclusión: No se observaron diferencias en la respuesta al tratamiento con estatinas en los distintos grupos de APOE. Los pacientes con el genotipo E2 tienen unas menores concentraciones de c-LDL que los E3 y E4.

PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD ATERIOSCLERÓTICA EN EL HOSPITAL DOS DE MAIG DE BARCELONA: ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN ACTUAL (RESULTADOS PRELIMINARES)

M. Escobar, C. Arañó, P. Blanch, C. Jericó, E. Moral, A. Salvador y L. Vila

Servicio de Endocrinología y Nutrición. H. Dos de Mayo. Barcelona.

Introducción: Alrededor del 8% de los pacientes que ingresan en nuestro Hospital presentan como primer diagnóstico una enfermedad arteriosclerótica (EA) o/y diabetes (DM). Aunque en la actualidad existen guías que establecen las intervenciones que se deben realizar para efectuar una adecuada preventión secundaria PS, diversos estudios muestran una gran variabilidad en su implementación.

Objetivo: Conocer si se realizan las intervenciones adecuadas relacionadas con la PS y en qué proporción, entre la población de pacientes ingresados con EA o/y (DM) en nuestro Centro.

Material y método: Estudio descriptivo transversal. La población de estudio han sido todos los pacientes hospitalizados por una enfermedad aterosclerótica aguda o crónica descompensada o/y diabetes a partir de enero de 2006. Se elaboró un formulario con la relación de las intervenciones que deben realizarse para una efectiva PS. Los datos se han obtenido de la revisión de las historias clínicas e informes de alta (IA).

Resultados: Se han revisado 132 historias (primer trimestre 2006), de las que se han excluido 40 (18 exitus, 15 ingresos para prueba complementaria, 7 altas desde urgencias). Los 93 pacientes incluidos tenían una edad media de 77 a (mediana 79 y P25 72 a). El 49,5% hombres. Ingresos por: AVC 44,1%, cardiopatía isquémica 24,7%, arteriopatía 16,1% y DM 16,1%. Constaba como antecedentes de HTA el 69,6%, diabetes 51,7% y dislipemia 44,9%. El 18% eran fumadores. Análisis de colesterol en el 50,5% y de HbA1c en el 21,8% de DM. En el IA constaba: consejo antitabáquico en 4 (25% de fumadores) y dieta 18,3%. Tratamiento antiHTA 71,9% (de hipertensos), hipolipemiante 41,9% y antiagregante 77,4%.

Conclusiones: Los resultados obtenidos son similares a los de grandes estudios poblacionales que abogan por la necesidad de implantar programas para facilitar el cumplimiento de las guías de prevención secundaria. La edad avanzada de los pacientes no debe ser en si mismo un impedimento para la aplicación de las citadas medidas.

ANÁLISIS DEL EFECTO DEL TAMOXIFENO, TOREMIFENO Y RALOXIFENO SOBRE LA EXPRESIÓN DE GENES DEL METABOLISMO LIPÍDICO MEDIANTE MICROARRAYS

M.E. Fernández Suárez, L. Daimiel Ruiz, S. Rodríguez Acebes, F. Cerrato, J. Sánchez Wandelmer, M.A. Lasunción Ripa, J. Martínez-Botas Mateo y D. Gómez-Coronado Cárceres
S. Bioquímica Investigación. H. Ramón y Cajal. Madrid.

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs) constituyen un grupo diverso de compuestos con actividad agonista o antagonista de estrógenos. En relación con estas acciones, el Tamoxifeno (TAM), el Toremifeno (TOR) y el Raloxifeno (RAL) han centrado gran interés clínico en el tratamiento de diversas patologías. Sin embargo, se conoce que estos fármacos poseen, además, un efecto hipocolesterolemante, ya que reducen la concentración de LDL. En el caso del TAM se conoce que estimula la expresión del receptor de LDL (rLDL) y que este efecto es sinérgico con el de la Lovastatina (LOV). Dados estos antecedentes nos propusimos estudiar el efecto del TAM, TOR y RAL en combinación o no con LOV sobre la expresión de genes implicados en el metabolismo lipídico mediante un microarray de cDNA. Los ensayos se realizaron en las líneas celulares MOLT-4 (sin receptores de estrógenos) y HepG2. De las muestras se aisló el mRNA y se marcó con Cy3 y Cy5 para hibridar con los microarrays de cDNA. Para aquellos genes de interés, el resultado obtenido se confirmó mediante RT-qPCR. Los mayores efectos del tratamiento con los distintos SERMs se observaron a las 15 horas, y consistieron en el aumento de la expresión de genes relacionados con la síntesis de colesterol y del gen del rLDL. También se observaron cambios en la expresión de otros genes, tales como el aumento de SCD1 e Insig1 y la represión de ABCG1. En los genes diana de las proteínas que se unen a los elementos regulados por esteróles (SREBPs) se evidenció un sinergismo entre los efectos de los SERMs y la LOV. Los resultados fueron comparables entre las células MOLT-4 y HepG2. Todo lo anterior nos permite concluir que el TAM, el TOR y el RAL tienen efectos similares sobre la expresión del panel de genes del metabolismo lipídico aquí estudiados. Así mismo, estos fármacos muestran similares efectos sinérgicos con los de la LOV. Ello sugiere que dichos SERMs tienen un mecanismo de acción común, el cual debe ser independiente de los receptores de estrógenos.

ESTATINAS Y ESTATINA-EZETIMIBE EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

T. Arrobas Velilla, A. Barco Sánchez, L. Blázquez Rojas-Marcos, J.M. De la Vega, T. Holgado, M.A. Rico, E. Martínez Navarro, A. Pérez Pérez, A.I. Oribe, C. Cruz y F. Fabiani Romero

Bioquímica clínica. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Objetivo: Comprobar la modificación de los parámetros lipídicos en función del tratamiento con estatinas o con la combinación estatina-ezetimibe.

Pacientes y métodos: Hemos estudiado un total de 131 pacientes que fueron atendidos a los 3, 6 y 12 meses tras su intervención de un bypass aorto-coronario. Los pacientes fueron tratados en primera visita con estatinas (pravastatina y atorvastatina) y en la segunda o tercera en función de los valores de LDL continuaron con la estatina (a igual o superior dosis) o se combinó esta con ezetimibe.

Resultados: La evolución de los parámetros que tuvieron significación estadística en los 131 pacientes estudiados fue la siguiente:

Parámetro (mg/dL)	3 m	6m	9m
CT	209,72	175,07*	174,70*
HDL	45,10	48,00*	47,78*
LDL	142,75	108,41*	109,47*
Apo B100	101,02	82,93*	79,49*

*p < 0,001 con respecto a valor inicial (3m).

La disminución de los distintos parámetros en función del tratamiento en los 45 pacientes que han completado las tres visitas fue la siguiente

Parámetro	Basal	Estatina	% Variación	Estatina + Ezetimibe	% Variación
CT (mg/dL)	223,00	178,56	- 20,19	177,56	- 20,62
HDL (mg/dL)	41,64	44,03	+ 5,66	51,44	+ 22,47
LDL (mg/dL)	158,22	113,25	- 28,48	109,32	- 31,00
TG (mg/dL)	122,06	138,69	+ 13,11	107,29	- 12,30
Fibrinogeno (mg/dL)	392,60	371,56	- 5,35	317,60	- 19,13
Heys. (umol/L)	12,14	11,37	- 5,25	11,35	- 5,41
Lp(a) (mg/dL)	36,10	24,03	- 33,33	37,44	+ 2,70
Apo B100	114,95	81,87	- 28,18	83,06	- 27,14

Conclusiones: Encontramos descensos significativos en los parámetros CT, LDL y Apo B100 y aumentos en chDL en el grupo general. En función del tratamiento la combinación estatina-ezetimibe mejora en HDL, LDL TG y fibrinogeno; dado que estas variaciones no tienen significación estadística, estos resultados deben ser confirmados cuando se complete la totalidad de los pacientes.

INFLUENCIA DE LA Lp(a) EN EL CUMPLIMIENTO TERAPEUTICO EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

T. Arrobas Velilla, L. Blázquez Rojas-Marcos, A. Barco Sanchez, A. Perez Perez, M.A. Rico, J.M. de la Vega, R. de la Iglesia Huerta, C. Cruz Mengibar, A.I. Oribe y F. Fabiani Romero

Bioquímica clínica. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Objetivos: La Lp (a) es una lipoproteína cuyos valores no se modifican con los tratamientos hipolipemiantes a excepción del ácido nicotínico; dado que una parte importante de la misma es colesterol, evaluaremos si los pacientes con valores de Lp (a) elevados tienen mayor dificultad para alcanzar objetivos terapéuticos.

Material y pacientes: En 126 pacientes que han sufrido un IAM comparamos factores de riesgo mayores, perfil de riesgo cardiovascular y marcadores emergentes en función de los niveles de Lp (a)

Parámetro	Total (n = 126)	Lp (a) < 30 (n = 62)	Lp (a) > 30 (n = 64)
Sobrepeso	40,47%	38,70%	42,18%
Obesidad	21,42%	24,19%	17,18%
p. cintura > 102	26,19%	32,25%	20,31%
Diabéticos	26,98%	25,80%	28,13%
Hipertensos	54,76%	53,22%	56,25%
Fumadores	46,03%	46,77%	45,31%
S. metabólico	38,09%	46,77%	29,68%

Parámetro	Total	Lp (a) < 30 (n = 62)	Lp(a)>30 (n = 68)
CHDL > 45 mg/dL	44,44%	41,93%	46,87%
LDL < 100 mg/dL	12,69%	11,29%	15,62%
TG < 150 mg/dL	68,25%	74,19%	62,50%
Apo B > 130 mg/dL	15,07%	13,11%	7,18%
Fibrinogeno < 350 mg/dL	6,34%	12,90%	7,81%
Homocisteina > 15 umol/L	8,73%	11,29%	6,25%

Pacientes con LDL < 100	Visita 1	Visita 2	Visita 3
Lp (a) < 30 mg/dL	11,47%	53,70%	44,11%
Lp (a) > 30 mg/dL	14,28%	21,27%	28,57%

Conclusiones: Los pacientes con valores de Lp (a) > 30 presentan a priori unos factores de riesgo mayores, similares a los de Lp (a) < 30 y un perfil lipídico mas favorable, sin embargo, un 64,75% menos consiguen objetivos debido al inmodificable colesterol unido a la Lp (a).

EFFECTOS DE LA SIMVASTATINA SOBRE LA EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS IMPLICADAS EN LA MATRIZ EXTRACELULAR

N. Serra Encinas, J.C. Vallvé, R. Rosales, A. Álvaro y L. Masana

Unitat de Recerca de Lípids i Arteriosclerosi Facultat de Medicina. Universitat Rovira i Virgili. Reus.

Introducción: Las fibulinas (FBLNs) y las metaloproteasas (MMPs) son proteínas que se encuentran estructurando y remodelando la matriz extracelular. Una variación en la actividad de estas proteínas, puede modificar la estructuración y la funcionalidad de la matriz extracelular, un proceso clave en la arteriosclerosis.

Hipótesis: La simvastatina puede modificar la expresión de las FBLNs y las MMPs afectando de este modo la estructura de la matriz extracelular.

Objetivo: Estudiar el efecto de la simvastatina sobre la expresión génica y proteica de MMPs y de las FBLN2 y 5 en células musculares lisas de arteria coronaria humana (HCASMC).

Métodos: Se incubaron HCASMC con simvastatina a concentraciones de 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5, 10 y 20 μ M durante 6 y 24 horas, al finalizar la incubación se aisló el RNA total y se analizó la expresión génica mediante RT-PCR a tiempo real (AB 7900 HT), utilizando GAPDH y 18S como controles endógenos, y aplicando el método de $2^{-\Delta\Delta C_t}$ para la quantificación del RNAm. La expresión proteica fue analizada por Western Blot.

Resultados: La simvastatina a concentraciones de entre 0,05 y 1 μ M después de 24 horas de tratamiento aumentó significativamente de forma dosis dependiente los niveles de RNAm de la FBLN2. Estos efectos no se observaron a las 6 horas de tratamiento con simvastatina ni a concentraciones superiores a 5 μ M. La simvastatina no modificaba de forma significativa ni los niveles de RNAm de FBLN5 ni los de MMP2 y tampoco los niveles en proteína de FBLN5.

Conclusiones: Los resultados preliminares obtenidos indican que la simvastatina aumenta la expresión de FBLN2 lo cual podría afectar a la estructura de la matriz extracelular.

RITONAVIR: EFECTOS SOBRE LA EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS IMPLICADAS EN LA HOMEOSTASIS DE COLESTEROL EN MACRÓFAGOS

J. Pou Sánchez¹, A. Rebollo de Grado¹, J. Pedro-Botet Montoya², J.C. Laguna Egea¹ y M. Alegret Jordà¹

¹Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. ²Hospital Universitario del Mar. Barcelona.

Objetivo: Los pacientes con infección por el VIH sometidos a tratamiento antirretroviral presentan un notable incremento del riesgo cardiovascular, pero el mecanismo exacto se desconoce. El objetivo de este trabajo ha sido determinar el efecto del antirretroviral ritonavir sobre la expresión de proteínas que controlan el contenido intracelular de colesterol en monocitos y macrófagos THP-1.

Metodología: Se utilizaron monocitos THP-1 y macrófagos obtenidos tras diferenciación con PMA durante 24 horas, que se incubaron con 0,05-2 µg/ml de ritonavir (donación de Abbott Lab. S.A.) otras 24 horas. Tras el tratamiento se determinó la expresión en superficie de la proteína CD36 por citometría de flujo, y de las proteínas ABCA1 y SR-BI por Western blot. Los niveles de ARNm correspondientes, así como los de PPAR γ , se determinaron mediante reacción de la transcriptasa inversa acoplada a la reacción en cadena de la polimerasa. Asimismo, se determinó el efecto de 2,5 µg/ml de ritonavir sobre la expresión de la forma madura de SREBP-1 (en extractos nucleares).

Resultados: Los niveles de proteína CD36 en la superficie celular no resultan modificados de forma significativa en monocitos, pero en macrófagos diferenciados durante 24 horas el tratamiento con ritonavir produce un incremento significativo en este parámetro (28% a la concentración de 2,5 µg/ml) y en los niveles de proteína ABCA1 (83%, a 1 µg/ml), mientras que la expresión de SR-BI resulta reducida (46% a 2,5 µg/ml). Estas modificaciones no parecen estar relacionadas con cambios en los niveles de los correspondientes ARNm. En cambio, el tratamiento con ritonavir produce un incremento en la expresión del ARNm de PPAR γ , que va precedido por una modificación en los niveles de la forma madura de SREBP-1.

Conclusiones: Los resultados muestran que el tratamiento con ritonavir puede producir alteraciones en la expresión de proteínas que controlan el flujo de colesterol en el macrófago.

Financiación: Beca de la FEA/SEA (2005) y FIS PI060247.

EFFECTO DE LA ATORVASTATINA SOBRE LA EXPRESIÓN DE LOS PPARS EN CONEJOS DISLIPÉMICOS

B. Martín Fernández¹, D. Sanz-Rosa¹, M. Miana Ortega¹, N. de la Heras Jiménez¹, S. Ballesteros¹, I. Aranguez², V. Cachofeiro¹ y V. Lahera¹

¹Departamento de fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. ²Departamento de Bioquímica. Facultad de Farmacia. Universidad de Complutense de Madrid.

El objetivo de este estudio fue valorar en conejo el efecto de la hipercolesterolemia sobre la expresión vascular de la familia de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPARs), así como el efecto del tratamiento con una estatina. Para ello, estudiamos la función endotelial, la estructura vascular y la expresión aórtica de los PPAR α , β/δ y γ por RT-PCR a tiempo real en conejos machos de la cepa New Zealand alimentados con una dieta enriquecida con 1% de colesterol y tratados o no con atorvastatina (1 mg/Kg/día) du-

rante 10 semanas. Un grupo de conejos alimentados con una dieta estándar fue utilizado como grupo control. Los animales alimentados con una dieta enriquecida con colesterol presentaron niveles superiores de LDL-colesterol, triglicéridos y colesterol total que los animales controles. Asimismo, presentan una reducción de la respuesta relajante a la acetilcolina y un engrosamiento de la íntima. Todos estos cambios se acompañaron con una reducción de la expresión vascular de PPAR α y γ . El tratamiento con atorvastatina fue capaz de prevenir todos los cambios observados en la pared vascular incluso en presencia de niveles elevados de colesterol (30 veces el control) ya que aunque el tratamiento redujo éstos (30%) no fue capaz de normalizarlos. Ni la dislipemia ni el tratamiento con atorvastatina fue capaz de cambiar la expresión vascular de los PPAR β/δ . Estos datos muestran que el efecto beneficioso producido por la atorvastatina sobre la reducción de la lesión y la mejora de la función endotelial se acompaña de un aumento de la expresión de los PPAR α y γ , sugieren que el papel protector ejercido por la atorvastatina sobre la pared vascular podría ser mediado, en parte, por una activación de estos factores.

Premio: Fundación Española de Arteriosclerosis.

ANÁLISIS COSTE EFECTIVIDAD DE LA COMBINACIÓN ATORVASTATINA 10 MG EZETIMIBA

P. Tarraga Lopez, J.M. Ocaña Lopez, M. Cerdan Oliver, A. Celada Rodriguez, J. Solera Albero, M. Lopez Cara, E. Arjona Laborda, M. Palomino Medina, I. Mohamed Salamen y L. Marcos Nacarro

CAP N° 5A Albacete. SESCAM. Albacete.

Objetivos: Analizar el coste-efectividad de atorvastatina 10 mg combinada con ezetimiba respecto a atorvastatina en altas dosis para el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes de alto riesgo cardiovascular en atención primaria.

Pacientes y método: Estudio transversal retrospectivo, de intervención en condiciones de uso habitual siguiendo las recomendaciones de la Adaptación Española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en pacientes hipercolesterolemicos con alto riesgo cardiovascular (diabéticos tipo II o postinfarto de miocardio y cifras de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad [cLDL] > 100 mg/dl). Se incluyó un total de 102 pacientes (el 44,8% varones) con una media \pm desviación estándar de edad de 60,9 \pm 9,4 años. Un 61,4% eran diabéticos, el 52,1% había tenido episodio de cardiopatía isquémica. Recibieron tratamiento con atorvastatina 10 mg + ezetimiba 49 pacientes y 53 recibieron atorvastatina 40 mg/día durante 4 meses. Posteriormente se realiza un análisis coste-efectividad.

Resultados: El cLDL, el colesterol total y los triglicéridos se redujeron significativamente con ambos tratamientos, si bien la combinación de ambos tratamientos redujo más rápidamente los parámetros lipídicos (2 meses; $p < 0,05$) que atorvastatina en altas dosis; a los 4 meses hubo reducciones de cLDL del 35,42% con la combinación de la estatina con ezetimiba y del 25,69% con la estatina sola; la reducción del cLDL fue de 57,58 \pm 27,83 mg/dl y 58,33 \pm 14,22 mg/dl a los 2 y 4 meses, respectivamente, con la combinación, frente a 16,4 \pm 22,62 mg/dl y 40,14 \pm 10,8 mg/dl con atorvastatina en altas dosis. A los 4 meses alcanzaron los objetivos terapéuticos de control de cLDL un 60,4% de los tratados con la combinación de fármacos y un 49,5% de los tratados con atorvastatina.

Resultando un análisis coste efectividad de 11,55 € para la combinación y 11,44 € para la atorvastatina a altas dosis.

Conclusiones: Ambos tratamientos se han mostrado efectivos en reducir las cifras de colesterol. Sin embargo la combinación de atorvastatina en dosis de 10 mg y ezetimiba ha sido más efectiva y rápida que atorvastatina sola en altas dosis, teniendo ambos tratamientos un coste efectividad similar.

LA DONACIÓN IN VIVO DE ÓXIDO NÍTRICO Y SU PAPEL EN LA PROTECCIÓN VASCULAR

X. Durán, G. Vilahur y L. Badimón

Centro de Investigación Cardiovascular. CSIC-ICCC. Hospital Sta. Creu i Sant Pau. Barcelona.

Antecedentes: El óxido nítrico (NO) desempeña un papel fundamental en la protección cardiovascular. Sin embargo, la arteriosclerosis reduce la biodisponibilidad de NO promoviendo así la trombosis, la vasoconstricción y la reestenosis. Objetivo: Determinar el efecto de donadores de NO (dNO) —con propiedades antisquémicas y antitrombóticas previamente descritas— en la supervivencia de la célula muscular lisa vascular (CMLV).

Métodos: Doce cerdos se distribuyeron aleatoriamente en los siguientes grupos: I) LA419 (un nitratotiol; administración oral durante 10 días 0,9 mg/kg dos veces al día); II) LA816 (un nitrosotiol; 2 horas de administración intravenosa; 6,6 nM); III) Nitroglicerina (2 horas de administración intravenosa; 2,5 mg/kg); y IV) placebo-control. Tras el sacrificio, se obtuvieron explantes aórticos que fueron directamente congelados o incubados con suero homólogo (20%) durante 18 horas, 2 y 10 días. En todos los tiempos se analizó por PCR a tiempo real (PCR-TR) y “western blot” la expresión de Bcl2/Bax, p53, y casp-3.

Resultados: Mediante RT-PCR observamos que, durante los 2 primeros días, los explantes provenientes de animales tratados con dNO presentaban un mayor índice de supervivencia (Bcl2/Bax) comparado con los animales placebo-control (5 veces mayor en animales tratados con LA816 y NTG y 10 veces mayor en tratados crónicamente con LA419; $p < 0,05$). También observamos que los niveles de expresión proteica de p53 aumentaron en todos los animales tratados con dNO en comparación con grupo control ($p > 0,05$). Los niveles del ARNm de p53 incrementaron progresivamente a partir del día 2 en adelante en los controles mientras que no se modificaron en los tratados con dNO ($p < 0,05$). Asimismo, a día 10, los niveles del ARNm de casp-3 eran 6 veces inferiores en animales tratados con dNO que en los controles ($p < 0,001$).

Conclusión: La donación exógena de NO parece preservar la apoptosis de las CMLV mientras que limita su proliferación y migración. Estos resultados sugieren un papel protector de dNO en el remodelado vascular.

ARGAN OIL FROM MOROCCO COULD IMPROVE ATHEROSCLEROSIS PREVENTION

A. Adlouni², M. Cherki², A. Drissi², A.F. Derouiche², M. El Messali¹, R. Sola³ and A. Khalil⁴

¹Faculté des Sciences Aïn Chock. ²Laboratoire de recherche sur les Lipoprotéines et l’Athérosclérose. Faculté des Sciences Ben M’sik.

³URL, Facultad de Medicina. ⁴Laboratoire du stress oxydatif. Centre de recherche sur le vieillissement. Sidi Othman Casablanca.

The oleaginous fruits of argan tree which is endemic of south-western Morocco furnish edible and marketable oil “argan oil” which has been used for nutritional (directly eat on toasts or used for cooking), cosmetic and medicinal purposes. It is well known that the incidence of cardiovascular diseases is positively correlated with saturated fatty acids intake and negatively correlated with unsaturated fatty acids intake, which are abundant but unequally distributed in vegetable oils such as olive, sunflower and lin-seed oils. Argan oil is rich in unsaturated fatty acids (80%) principally oleic and linoleic acids (44.8% and 35.7% respectively) with a ratio of 1.25. The unsaponifiable fraction of argan oil is mainly rich in antioxidants such as tocopherols, sterols and phenolic compounds. Considering its chemical composition, argan oil can be used as a nutritional intervention in cardiovascular prevention. By realising *in vitro* experiments and interventional studies with argan oil in healthy men, we demonstrated that serum LDL-c as well as apo B levels decrease significantly in consumers of argan oil. Conjugated diene formation in LDL incubated with Cu²⁺ in the presence of increasing concentration of argan oil extracts, tocopherols, polyphenols, and sterols showed a consistent dose-dependent antioxidant effect of argan oil extracts (tocopherols, polyphenols and sterols) on oxidation lag phase of LDL suggesting a protective benefit of Argan oil on atherosclerosis process by its antioxidant properties. Plasma lipoperoxides (LOOH) concentrations decreased significantly. However, plasma vitamin E contents increased significantly after consuming argan oil. These data suggest that argan oil acts as an antioxidant in lipoprotein particles and, together with its lipid-lowering properties, could play an important role in preventing atherosclerosis. The antioxidant activity of argan oil is supported by the increase of paraoxonase (PON1) activities that is potentially antiatherogenic.

Conclusions: Argan oil may reduce cardiovascular risk by improving plasma lipid profile and antioxidant status. Finally, we suggest argan oil might be used as preventive nutritional intervention to prevent atherosclerosis progression.