

Tratamiento farmacológico

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE ESPIRAPRIL ADMINISTRADO AL LEVANTARSE O AL ACOSTARSE EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

D.E. Ayala, R.C. Hermida, L. Chayán*, M.J. Domínguez*, M.J. Fontao, A. Mojón y J.R. Fernández.

*Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo;
Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.

Objetivos: Diversos estudios han demostrado la diferencia de efectos sobre la presión arterial (PA) de la administración ma-

tutina frente a nocturna de los IECA benazepril, enalapril, perindopril, quinapril y trandolapril. En todos los casos, la administración de estos IECA por la noche produjo una mayor reducción de PA nocturna y una modificación significativa del perfil circadiano de la PA. El espirapril es un IECA recomendado para su administración en dosis única diaria debido a su larga duración de acción y su vida media de unas 40 horas. Hemos investigado la eficacia antihipertensiva y los efectos sobre el perfil circadiano de PA del espirapril administrado a distintas horas en función del ciclo de actividad y descanso.

Métodos: Se estudiaron 137 pacientes no tratados con hipertensión arterial esencial ligera-moderada (51 hombres y 86 mujeres) de $43,3 \pm 13,5$ años de edad, asignados aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 6 mg/día de espirapril en monoterapia: a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. La PA se monitorizó cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas antes y después de 12 semanas de tratamiento. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca, y la información así obtenida se utilizó para calcular las medias diurna y nocturna de PA para cada paciente en función de su horario individual de actividad y descanso.

Resultados: La eficacia del espirapril fue similar con independencia de su hora de administración para la PA sistólica y ligeramente mayor después de la dosis matutina en la PA diastólica (reducción de $8,7/7,2$ mmHg en la media de 24h de la PA sistólica/diastólica después de espirapril al levantarse; $8,2/5,1$ mmHg después de espirapril al acostarse; $P = 0,656/0,020$ entre grupos). La administración matutina de espirapril fue significativamente más efectiva en la reducción de PA diurna, pero mucho menos efectiva que la dosis nocturna en la reducción de la PA durante el ciclo de descanso ($5,6/4,4$ vs. $11,2/7,1$ mmHg; $P < 0,006$). La profundidad (porcentaje de descenso nocturno con respecto a la media diurna de la PA) aumentó significativamente hacia un patrón más dipper sólo después de la dosis nocturna ($P < 0,028$).

Conclusiones: La administración de espirapril a la hora de acostarse, en comparación con su administración a la hora de levantarse, es significativamente más eficaz en la reducción de la PA nocturna y en el aumento de la profundidad de la PA hacia un perfil más dipper, con sólo una mínima reducción en la eficacia sobre la media diurna de la PA. Estos efectos sobre la profundidad dependientes de la hora de administración de espirapril deben ser tenidos en cuenta, en función del perfil basal de cada individuo, cuando se administre este IECA en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial esencial.

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA DE OLMESARTÁN A DOSIS ALTA ADMINISTRADO AL LEVANTARSE O AL ACOSTARSE EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

R.C. Hermida, D.E. Ayala, L. Chayán*, A. Mojón y J.R. Fernández

*Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo;
Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.

Objetivos: Resultados previos han indicado que la administración de una dosis única matutina de olmesartán es efectiva en la reducción de la presión arterial (PA) a lo largo de las 24 horas sin alterar el perfil circadiano de la PA. Por otra parte, la administración de valsartán [Hypertension. 2003;42:283-290] o de telmisartán [Hypertension. 2007;50:715-722] a la hora de acostarse, y no a la de levantarse, produce un aumento significativo en la profundidad de la PA hacia un perfil más dipper,

sin pérdida de eficacia a lo largo de las 24 horas. Teniendo en cuenta las diferencias en vida media terminal entre estos ARA-II, se ha sugerido que este efecto sobre la profundidad de la PA podría ser un efecto de clase. Por ello, hemos investigado la eficacia antihipertensiva y el potencial remodelado del perfil circadiano de PA después de la administración temporalizada de olmesartán a su dosis máxima recomendable en pacientes hipertensos.

Métodos: Se estudiaron 72 pacientes no tratados con hipertensión arterial esencial ligera-moderada (17 hombres y 55 mujeres) de $51,2 \pm 14,6$ años de edad, asignados aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 40 mg/día de olmesartán en monoterapia: a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. La PA se monitorizó cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas antes y después de 12 semanas de tratamiento. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca.

Resultados: La significativa reducción de PA después de 3 meses de tratamiento con olmesartán ($P < 0,001$) fue similar para ambos grupos ($15,8/9,5$ mmHg en la media de 24 horas de la PA sistólica/diastólica después de olmesartán al levantarse; $16,7/11,7$ mmHg cuando el olmesartán se administró a la hora de acostarse; $P > 0,245$ entre grupos). La administración de olmesartán al acostarse, sin embargo, fue más eficaz en la reducción de la media nocturna de la PA ($12,6/8,2$ mmHg después de la dosis matutina; $17,9/12,5$ mmHg después de la dosis nocturna; $P < 0,027$ entre grupos). La profundidad de la PA se mantuvo inalterada después de la administración matutina de olmesartán, pero aumentó significativamente después del tratamiento al acostarse ($3,0/3,8$ para la PA sistólica/diastólica; $P < 0,001$), disminuyendo así la prevalencia basal del patrón no-dipper en un 59% ($P = 0,013$).

Conclusiones: La administración de 40 mg/día de olmesartán al acostarse, pero no al levantarse, aumenta significativamente la profundidad de la PA hacia un patrón más dipper sin pérdida de eficacia a lo largo de las 24 horas, al tiempo que mejora la regulación nocturna de la PA. Los resultados, similares a los previamente documentados para el valsartán y el telmisartán, sugieren que éste puede ser un efecto de clase que debería ser tenido en cuenta cuando se prescriban ARA-II para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial esencial.

COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN TEMPORALIZADA DE VALSARTÁN SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA ENTRE HOMBRES Y MUJERES

D.E. Ayala, R.C. Hermida, L. Chayán*, M.J. Domínguez*, A. Mojón y J.R. Fernández

Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo;

*Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.

Objetivos: Resultados previos han demostrado diferencias de género en la fisiopatología de la hipertensión y en la respuesta al tratamiento farmacológico. La eficacia y los efectos secundarios de los IECA y la farmacocinética de los beta-bloqueantes son diferentes en las mujeres, mientras que los ARA-II presentan un perfil de tolerabilidad similar en varones y mujeres. Por otra parte, se ha demostrado que los efectos del valsartán sobre el perfil circadiano de variación de la presión arterial (PA) dependen significativamente de la hora de su administración [Hypertension. 2003;42:283-290]. Por ello, hemos investigado los efectos del valsartán sobre el perfil circadiano de la PA en función del sexo del paciente y la hora de administración del fármaco.

Métodos: Se estudiaron 219 hombres y 336 mujeres con hipertensión arterial esencial ligera-moderada, de $49,1 \pm 13,6$ años de edad, asignados aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 160 mg/día de valsartán en monoterapia: a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. La PA se monitorizó ambulatoriamente cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas antes y después de 12 semanas de tratamiento. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca.

Resultados: La reducción de PA fue similar en hombres y mujeres después de la administración de valsartán al levantarse (reducción de $12,6/9,4$ mmHg en la media de 24 horas de la PA sistólica/diastólica en hombres; $13,7/9,4$ mmHg en mujeres, $P > 0,312$ entre grupos). La administración de valsartán a la hora de acostarse, sin embargo, fue más eficaz en las mujeres ($16,5/11,8$ mmHg) que en los hombres ($14,1/10,1$ mmHg; $P < 0,032$). En ambos grupos, la administración de valsartán al acostarse fue más eficaz que la dosis matutina en la reducción de la media nocturna de la PA ($P < 0,001$). En consecuencia, la profundidad (descenso relativo de PA nocturna con respecto a la media diurna) se mantuvo inalterada después de la administración matutina de valsartán ($P > 0,421$ en hombres y mujeres), pero aumentó significativamente ($4,6/5,4$ para la PA sistólica/diastólica en hombres; $4,5/4,4$ en mujeres; $P > 0,223$ entre grupos) después de la administración de valsartán a la hora de acostarse.

Conclusiones: Con independencia de la hora de su administración, una dosis única de 160 mg/día de valsartán en monoterapia reduce de forma eficaz la PA durante las 24 horas del día y de forma equivalente tanto en varones como en mujeres. La administración de valsartán al acostarse es significativamente más eficaz en la reducción de la media nocturna de la PA. Esta diferencia de eficacia del valsartán en función de su hora de administración sobre las medias diurna y nocturna de la PA debe ser tenida en cuenta cuando se prescriba valsartán en pacientes hipertensos no-dipper.

COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DEL VALSARTÁN Y EL ENALAPRIL SOBRE EL INCREMENTO MATUTINO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN PACIENTES HIPERTENSOS

R.C. Hermida, D.E. Ayala, A. Mojón y J.R. Fernández

Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo.

Objetivos: Estudios previos han concluido que la elevación en el incremento matutino de la presión arterial (PA) (IMPA, diferencia entre la media de PA de las dos horas después de levantarse y la media horaria que incluye el valor mínimo de PA durante las horas de descanso nocturno) está asociada con un aumento de accidente vascular cerebral y de mortalidad cardiovascular. Las primeras horas de la mañana se caracterizan, además, por una mayor incidencia de eventos cardiovasculares que otras horas del día. Por ello, hemos comparado los efectos del valsartán y del enalapril sobre el IMPA en pacientes hipertensos.

Métodos: Se estudiaron 148 pacientes no tratados con hipertensión arterial esencial ligera-moderada (84 varones y 64 mujeres) de $45,8 \pm 10,7$ años de edad. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos en función del tratamiento en monoterapia con valsartán (160 mg/día) o enalapril (20 mg/día) a la hora de levantarse. La PA se monitorizó ambulatoriamente

te cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche al comienzo del estudio y después de 16 semanas de tratamiento. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca.

Resultados: El valsartán fue más eficaz en la reducción de la PA que el enalapril (13,5/10,5 mmHg en la media de 24 horas de la PA sistólica/diastólica respectivamente, con el valsartán; 10,6/7,1 mmHg con el enalapril; $P < 0,006$ entre grupos). Las diferencias entre grupos fueron especialmente significativas en las últimas 6 horas post-dosis, por lo que el enalapril fue inferior al valsartán en el control de la PA nocturna (reducción de 12,1/9,9 mmHg en la media nocturna de la PA sistólica/diastólica con el valsartán; 8,4/6,1 mmHg con el enalapril; $P < 0,001$ entre grupos). El IMPA se redujo de forma significativa después del tratamiento con valsartán (-4,7/-3,2 mmHg en la PA sistólica/diastólica, $P < 0,004$), y aumentó ligeramente con el enalapril (+1,1/+1,5 mmHg en la PA sistólica/diastólica; $P > 0,117$; $P < 0,002$ entre valsartán y enalapril). El valsartán también fue más eficaz que el enalapril en la reducción del incremento de PA diastólica al levantarse (definida como la diferencia entre las medias de PA de las dos horas después y antes de levantarse; -2,5 vs. +1,0 mmHg, $P = 0,024$).

Conclusiones: A las dosis comparadas en este estudio, el valsartán fue más eficaz que el enalapril en la reducción de la PA durante las últimas 6 horas del intervalo terapéutico. Esto conllevó una menor eficacia del enalapril en la regulación nocturna de la PA, así como de la PA a primeras horas de la mañana ($P < 0,001$). En consecuencia, el valsartán, pero no el enalapril, redujo de forma eficaz el IMPA de la PA sistólica y diastólica. Esta disminución en el IMPA podría estar asociada a una reducción del riesgo cardiovascular, hipótesis que debe ser investigada prospectivamente.

CRONOTERAPIA DE LA HIPERTENSIÓN CON RAMIPRIL: CAMBIOS EN LA PROFUNDIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA EN FUNCIÓN DE LA HORA DEL DÍA DE SU ADMINISTRACIÓN

R.C. Hermida, D.E. Ayala, L. Chayán*, A. Mojón y J.R. Fernández.

Lab. Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Vigo;

*Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.

Objetivos: En el estudio HOPE, los pacientes en el grupo de tratamiento activo recibieron ramipril a la hora de acostarse. Los resultados de un pequeño subestudio con pacientes evaluados mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (PA) mostraron una marcada reducción en la PA durante las horas de descanso nocturno, con la consiguiente reducción en la prevalencia de pacientes no-dipper después de la administración nocturna de ramipril. Los autores concluyeron que la reducción significativa en morbilidad y mortalidad cardiovascular demostrada en el estudio HOPE podía estar relacionada a este aumento de profundidad (porcentaje de descenso nocturno con respecto a la media diurna de la PA), que podría no producirse con la administración de ramipril por la mañana. Por ello, hemos investigado la eficacia antihipertensiva y los efectos sobre el perfil circadiano de PA del ramipril administrado a distintas horas en función del ciclo de actividad y descanso.

Métodos: Se estudiaron 62 pacientes no tratados con hipertensión arterial esencial ligera-moderada (24 hombres y 38 mujeres) de $47,7 \pm 10,2$ años de edad, asignados aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 5 mg/día de ramipril en monoterapia: a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. La PA se monitorizó cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos

en la noche durante 48 horas consecutivas antes y después de 12 semanas de tratamiento. La actividad física se monitorizó simultáneamente cada minuto con un actígrafo de muñeca.

Resultados: La eficacia del ramipril fue similar con independencia de su hora de administración (reducción de 9,3/6,6 mmHg en la media de 24h de la PA sistólica/diastólica después de ramipril al levantarse; 10,3/8,9 mmHg después de ramipril al acostarse; $P > 0,176$ entre grupos). No existieron diferencias entre grupos en la reducción de media diurna de la PA ($P > 0,620$). La administración de ramipril al acostarse, sin embargo, fue significativamente más efectiva que la dosis matutina en la reducción de la PA durante el ciclo de descanso nocturno (12,4/10,4 frente a 5,0/3,6 mmHg; $P < 0,006$). La profundidad disminuyó significativamente después de la dosis matutina y aumentó hacia un patrón más dipper después de la dosis nocturna ($P < 0,001$).

Conclusiones: La administración de ramipril a la hora de acostarse, en comparación con su administración a la hora de levantarse, es significativamente más eficaz en la reducción de la PA nocturna y en el aumento de la profundidad de la PA hacia un perfil más dipper, sin reducción en la eficacia sobre la media diurna de la PA. La media nocturna de la PA es un marcador de riesgo más relevante que la media diurna. Los resultados sugieren que, en el tratamiento de pacientes con hipertensión esencial, el ramipril debería ser administrado preferentemente a la hora de acostarse.

EL FENOFIBRATO REDUCE LA ADIPOSIDAD DE MANERA DIFERENTE EN RATAS VÍRGENES Y GESTANTES

C. Bocos, M.C. González y E. Herrera.

Facultades de Farmacia y Medicina, Universidad San Pablo-CEU, Madrid.

El fenofibrato, agonista del receptor activado por proliferadores peroxisomales (PPARα), se ha demostrado que puede reducir la adiposidad, y puesto que en la gestación se produce un aumento de la masa del tejido adiposo blanco, nos interesó estudiar comparativamente dicho efecto en ratas vírgenes como gestantes. Tras la administración del fenofibrato durante 4 días, el peso del tejido adiposo lumbar disminuyó de forma dosis-dependiente, coincidiendo con una reducción en la expresión (mRNA) del PPARγ. Sin embargo, la expresión de otros marcadores típicos del adipocito, o no variaba por efecto del fármaco (caso de la leptina) o sólo disminuía en las gestantes con la dosis más elevada (caso de la proteína de unión de ácidos grasos, aP2). En cuanto a proteínas relacionadas con la captación de ácidos grasos, se observó que el fenofibrato reducía en todos los casos la actividad lipoproteína lipasa, mientras que la expresión de la translocasa de ácidos grasos (CD36) sólo disminuía con la dosis más elevada en las gestantes. Sin embargo, los resultados más diferentes en la respuesta al fármaco entre ratas vírgenes y gestantes se encontraron a nivel de la expresión de proteínas relacionadas con oxidación de ácidos grasos y su almacenaje y/o distribución. Así, la expresión de la carnitina palmitoil transferasa tipo I (CPT-I), que determina el flujo de la β-oxidación mitocondrial, aumentó por el fenofibrato en el tejido adiposo de ratas vírgenes, pero no se modificó en el de las gestantes. Un comportamiento similar a la CPT-I se observó en la expresión de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, enzima limitante de la glicérolgénesis, proceso que controla la esterificación intracelular de los ácidos grasos, y consecuentemente su salida al plasma o su almacenaje como triglicéridos. Todo ello indica que el tratamiento con fenofibrato reduce la adiposidad tanto en ratas vírgenes como gestantes, pero a través de meca-

nismos distintos: a) en ratas vírgenes, el fármaco promueve la oxidación de ácidos grasos, una menor captación y una mayor reesterificación al aumentar la glicerólísis; b) en cambio, en ratas preñadas, al no aumentar la glicerólísis en el tejido adiposo, el fenofibrato favorecería la elevada actividad lipolítica que normalmente se encuentra aumentada en la última fase de la gestación, lo cual estaría produciendo un incremento neto de la degradación de los triglicéridos en este tejido. Esta interpretación concuerda con el elevado nivel de ácidos grasos libres que también hemos observado en el plasma de las ratas preñadas tratadas con el fármaco.

EL TAMOXIFENO, EL RALOXIFENO Y EL TOREMIFENO INCREMENTAN LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR DE LDL EN LINFOCITOS DE SUJETOS NORMOLIPÉMICOS Y DE PACIENTES DEFICIENTES EN DICHA ACTIVIDAD

¹F. Cerrato, ²M. Alonso, ^{1,3,4}MA. Lasunción, ^{1,3}D. Gómez-Coronado

¹Servicios de Bioquímica-Investigación y ²Pediatría, Hospital Ramón y Cajal, ³CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, ISCIII, y ⁴Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Alcalá, Madrid.

El tamoxifeno (TAM), el raloxifeno (RAL) y el toremifeno (TOR) son fármacos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) utilizados en el tratamiento de distintas patologías, y todos ellos tienen en común que reducen la concentración de LDL. En anteriores trabajos con distintas líneas celulares hemos observado que el TAM incrementa la actividad del receptor de LDL (rLDL), efecto que, además, es sinérgico con el debido a la adición de lovastatina (LOV). El objetivo del presente estudio fue analizar el efecto del TAM, RAL y TOR sobre la actividad del rLDL en cultivos primarios de linfocitos de individuos normolipémicos y determinar si dichos SERM eran capaces de estimular la actividad del rLDL en linfocitos de pacientes hipercolesterolémicos deficientes en la misma. Para ello, se aislaron los linfocitos de sangre periférica y, tras incubarlos durante 72 h en LPDS, se analizó la unión (4 °C) y captación (37 °C) de LDL marcadas con DiI (DiI-LDL). Por otro lado, los linfocitos se trataron con los distintos SERM combinados o no con LOV y en presencia de 60 µg DiI-LDL/ml durante 24 h para determinar la captación total de estas partículas. Cada uno de los SERM estimuló la captación de DiI-LDL de manera dependiente de la dosis de fármaco. Sin embargo, la combinación con LOV no produjo un efecto adicional con ninguno de ellos. Caracterizamos en mayor detalle el efecto del TAM, y observamos que el grado de estimulación de la actividad del rLDL era mayor cuando las células se preincubaban en LPDS para incrementar la expresión del receptor que cuando no se realizaba dicha preincubación. A continuación estudiamos los linfocitos de dos pacientes hipercolesterolémicos (padre e hija), los cuales constatamos que presentaban una deficiencia parcial en la unión y captación de DiI-LDL. El tratamiento con los distintos SERM a una concentración 5 µM incrementó la captación de DiI-LDL por los linfocitos de ambos pacientes y en grado similar al aumento producido en linfocitos de un sujeto control. Concluimos que TAM, RAL y TOR son capaces de estimular la actividad del rLDL en los linfocitos de sangre periférica humana, con mención especial de los procedentes de pacientes hipercolesterolémicos deficientes en dicha actividad. Sin embargo, y en contraste con las líneas celulares, en los linfocitos los SERM no producen un efecto sinérgico con la LOV. Por otro lado, y dado que el incremento en la actividad del rLDL se observa a dosis alcanzables terapéuticamente, los resultados indican que

este mecanismo puede contribuir a la reducción de la concentración de LDL causada por dichos fármacos in vivo y subraya su interés como posibles agentes hipocolesterolémiantes.

INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SOBRE DISTINTOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DE PREVENCIÓN SECUNDARIA

¹T. Arrobas, ²J. de la Vega, ¹A. García-Martin, ¹A. Oribe, ¹C. Cruz y ¹F. Fabiani

¹Unidad de Riesgo Cardiovascular. Depto. Bioquímica Clínica. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. ²Servicio Medicina Interna. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Objetivo: Evaluar los distintos factores de riesgo cardiovascular en 72 pacientes que han completado el año de tratamiento de su dislipemia tras ser intervenidos de un by-pass aorto-coronario. De estos pacientes, 46 tomaron estatinas y 26 estatina-ezetimibe con el objetivo de alcanzar cifras de LDL < 100 mg/dL.

Material y pacientes: Todos los pacientes provienen de la Unidad de Riesgo Cardiovascular del Servicio de Medicina Interna. A los 6 meses de tratamiento los pacientes fueron evaluados y si no conseguían objetivos para LDL, se les doblaba dosis o se les añadía ezetimibe a la estatina.

Resultados: Al cabo del año se producen descensos significativos de CT (221mg/dL vs 176 mg/dL), LDL (152 mg/dL vs 11 mg/dL), apo B (110 mg/dL vs 79 mg/dL) y aumentos de HDLc (42 mg/dL vs 48 mg/dL). El sobrepeso presente en el 33,76% de los pacientes disminuyó a 27,47%, y de los 35 pacientes fumadores, al año ninguno continuaba fumando. Con respecto a los distintos factores de riesgo según estuvieran tratados los pacientes con estatinas (E) o estatinas-ezetimibe (EE) el comportamiento fue el siguiente: Pacientes con HDLc > 40 mg/dL grupo EE 80,7%, grupo E 68,80%, LDLc < 100 mg/dL, grupo EE 61,53%, grupo E 40,40%. TG < 150 mg/dL, grupo EE 84,60%, grupo E 73,00%, fibrinógeno < 350 mg/dL, grupo EE 65,38%, grupo E 46,5%, PCR < 3 mg/dL, grupo EE 76,92%, grupo E 73,00% y Lp(a) < 30 mg/dL, grupo EE 46,15%, grupo E 71,46%. Por otro lado en el grupo EE había un mayor número de pacientes con sobrepeso, perímetro de cintura > 102 cm y diabéticos.

Conclusiones: Los pacientes más resistentes a alcanzar cifras de LDLc inferiores a 100 mg/dL y que por lo tanto hubo que añadirle ezetimibe fueron los diabéticos y los que poseían los valores más elevados de Lp(a), mayor sobrepeso y perímetro de cintura. Con la inclusión del ezetimibe mejoran los niveles de HDLc, triglicéridos, fibrinógeno, apo B-100 y PCR. Las cifras de LDL no se ven influenciadas porque solo tomaban tratamiento combinado aquellos que no habían conseguido objetivos con la estatina en monoterapia. 44 pacientes de los 76 alcanzaron cifras de LDLc < 100 mg/dL por lo que el cumplimiento de objetivos fue del 61,11%.

LA COADMINISTRACIÓN DE EZETIMIBA CONSIGUE UNA IMPORTANTE REDUCCIÓN DE COLESTEROL LDL EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGOTA REFRACTARIOS A CONTROL CON DOSIS MEDIAS-ALTAS DE ESTATINAS

J. Fernández Pardo, C. Rosa, AB. Melgarejo, N. Trigueros, M. Carrasco, R. Izquierdo, FR. López Andreu y J. Soriano
Unidad de Lípidos del Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Murcia.

Introducción: Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) son particularmente resistentes al control

lipídico aún usando dosis altas de estatinas. Ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol que, administrado concomitantemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) está indicado, como tratamiento adyuvante a la dieta, en pacientes con hipercolesterolemia primaria que no estén adecuadamente controlados con una estatina sola.

Objetivos: Nos propusimos comprobar, en condiciones de práctica clínica habitual, la eficacia añadida de la coadministración de ezetimiba en pacientes con HFHe con comportamiento refractario a control con dosis medias-altas de estatinas en monoterapia.

Sujetos y método: Estudio prospectivo en 19 pacientes adultos de ambos sexos con HFHe, atendidos en la unidad de lípidos, que mantenían niveles de colesterol LDL (cLDL) > 160 mg/dl tras un periodo de 8-24 semanas de tratamiento con dieta y dosis de estatinas de 40-80 mg/día, y a los que se les adicionó ezetimiba 10 mg/día en coadministración con la dosis de estatina que estuvieran tomando. Se comprobó la eficacia adicional alcanzada tras 8 semanas de la coadministración mencionada comparando los niveles de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol HDL (cHDL) y cLDL finalmente obtenidos con los que presentaban los mismos pacientes al ser remitidos por primera vez a la unidad (situación inicial) y tras el tratamiento en monoterapia con dosis medias-altas de estatinas.

Resultados: En la siguiente tabla se muestran los valores medios y las correspondientes desviaciones típicas de los parámetros lipídicos iniciales y los conseguidos en monoterapia con estatinas y tras la adición de ezetimiba en coadministración con estatina

Situaciones		CT (mg/dl)	cHDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	cLDL (mg/dl)
Inicial	Media	324,32	51,68	156,58	241,32
	Desv. típ.	43,15	6,97	57,49	39,10
Monoterapia con estatinas	Media	258,16	52,63	131,63	179,20
	Desv. típ.	15,89	6,81	45,21	15,17
Coadministración de ezetimiba	Media	203,84	53,26	112,63	128,05
	Desv. típ.	23,54	6,37	30,55	27,50

Se aprecian diferencias significativas en los niveles de cLDL.

Conclusiones: La adición de ezetimiba en coadministración con estatina en pacientes con HFHe refractarios a control con estatinas en monoterapia consiguió una reducción media de cLDL de un -51% con respecto a los valores iniciales y de un -29% frente a los obtenidos con dosis medias-altas de estatinas.

LA ESTIMULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES DIANA DE SREBP POR TAMOXIFENO, RALOXIFENO Y TOREMIFENO ES DEPENDIENTE DE LA CAPTACIÓN DE LDL

¹ME. Fernández-Suárez, ^{1,2}L. Daimiel, ¹L. Crespo-Toro,

^{1,2,3}MA. Lasunción, ^{1,2}J. Martínez-Botas y

^{1,2}D. Gómez-Coronado

¹Servicio de Bioquímica-Investigación, Hospital Ramón y Cajal, ²CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, ISCIII y ³Depto. de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Alcalá, Madrid.

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) actúan como agonistas o antagonistas de estos receptores en función del tejido y tipo celular. Aunque en la clínica se utilicen como terapia sustitutiva de estrógenos o

como antiestrógenos para el tratamiento de distintas patologías, estos fármacos tienen claros efectos sobre el metabolismo lipídico, principalmente reduciendo la colesterolemia. En anteriores trabajos hemos descrito que distintos SERM, como son el tamoxifeno (TAM), el raloxifeno (RAL) y el toremifeno (TOR), incrementan la expresión de los genes regulados por esteroides mediante los SREBP, efecto que era sinérgico con el de la lovastatina (LOV). Además, en el caso del TAM dicho efecto se asocia a la acumulación de colesterol de LDL en los lisosomas. El objetivo del presente estudio fue discernir si dichos efectos de los SERM dependen de la fuente de colesterol exógeno utilizada por la célula. Para ello, se incubaron las células MOLT-4 (linfocitos humanos) en LPDS con cada SERM en combinación o no con lovastatina (LOV) y en presencia o ausencia de LDL o colesterol acompañado con metilciclodextrina (ColMCD) durante 15 y 24 horas. Transcurridos esos tiempos se tomaron muestras para medir la expresión de los genes del receptor de LDL (RLDL), de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMGCR) e INSIG1 mediante RT-qPCR. Los resultados mostraron que la adición de LDL o ColMCD en ausencia de SERM resultó en el mismo grado de represión de la expresión de dichos genes. Sin embargo, los distintos SERM produjeron un efecto diferencial en función de la fuente de colesterol exógeno. Así, los SERM se opusieron a la represión de la expresión de los distintos genes por las LDL, pero no a la ejercida por ColMCD. Así mismo, el efecto sinérgico de cada uno de los SERM con LOV solo se observó cuando se añadieron LDL. Por otro lado, en ausencia de colesterol exógeno, los distintos SERM inhibieron la expresión génica. También se analizaron las células mediante la tinción del colesterol con filipina y subsiguiente microscopía de fluorescencia. Las imágenes indicaron que los efectos de los SERM sobre la expresión génica se correlacionaban con la acumulación de colesterol en los lisosomas. Todo lo anterior nos lleva a concluir que la estimulación de la expresión de los genes diana de SREBP por TAM, RAL y TOR es dependiente de la captación de LDL por la célula, efecto que estaría mediado por la interferencia de los SERM en la disponibilidad del colesterol lisosomal derivado de estas partículas. Por otro lado, estos resultados sugieren que para la llegada del colesterol administrado con MCD al retículo endoplásmico, donde se desencadena su acción represora, no se requiere la vía endosomal/lisosomal.

LAS ESTATINAS PREVIENEN LA INHIBICIÓN DE LA LISIL OXIDASA (LOX) PRODUCIDA POR FACTORES DE RIESGO ATEROSCLERÓTICO

JF. Alcudia, J. Martínez-González, A. Guadall, S. Sánchez-Gómez, L. Badimon y C. Rodríguez

Antecedentes: Múltiples evidencias indican que las estatinas mejoran la función endotelial independientemente de su actividad hipocolesterolemizante. Nuestros estudios previos muestran que factores de riesgo aterosclerótico y citoquinas inhiben la actividad LOX, efecto asociado con alteración de la permeabilidad endotelial.

Objetivo: Determinar si las estatinas pueden prevenir la inhibición de LOX.

Métodos: Los niveles de mRNA de LOX en células endoteliales (CE) y en la pared vascular se analizaron por RT-PCR a tiempo real. La actividad LOX se evaluó mediante un ensayo fluorimétrico y la actividad transcripcional mediante ensayos de transfección transitoria. La expresión vascular de LOX se analizó por inmunohistoquímica.

Resultados: El tratamiento de CE con concentraciones farmacológicas de estatinas (simvastatina y atorvastatina) previene la inhibición de los niveles de mRNA, proteína y actividad enzimática de LOX causada por el TNF α y por concentraciones aterogénicas de LDL. El geranilgeraniol, pero no el farnesol, revierte este efecto. En concordancia, inhibidores de la vía de RhoA/ROCK también reducen la inhibición de LOX causada tanto por el TNF α como por las LDL, y la sobre-expresión de un dominante negativo de RhoA reproduce el efecto de las estatinas. Finalmente, *in vivo*, en el modelo porcino, las estatinas atenúan la reducción de la expresión vascular de LOX causada por la hipercolesterolemia.

Conclusiones: Las estatinas normalizan la expresión vascular de LOX alterada por factores de riesgo ateroesclerótico modulando la vía RhoA/ROCK. La regulación de LOX por estatinas podría contribuir a la protección vascular y la reducción del riesgo cardiovascular que se alcanza con esta terapia

MECANISMOS DE PROTECCIÓN MIOCÁRDICA MEDIANTE EL BLOQUEO DE LA HMG-COA REDUCTASA

^{1,2,3} G. Vilahur, ^{1,2,3} L. Casaní, ^{1,2,3} E. Peña, ^{1,3} X. Duran y ^{1,2,3} L. Badimon

Centro de Investigación Cardiovascular, CSIC-ICCC, ¹Hospital Sta. Creu i St. Pau, Barcelona, Spain, ²CIBERobn, ³SAF2006-10091.

El infarto agudo de miocardio (IAM) desencadenado por la oclusión trombótica de las arterias coronarias y el proceso de revascularización desencadenan una cascada de efectos sobre el miocardio que afectan su función. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) han demostrado revertir las lesiones ateroescleróticas y modular la función plaquetar. Sin embargo, se desconoce si ejercen algún efecto cardioprotector posterior al IAM.

Objetivos: Evaluar, a nivel celular y molecular, si la inhibición temprana de la enzima HMG Co-A reductasa ejerce algún efecto beneficioso sobre la supervivencia celular y la función cardíaca tras la oclusión completa de la coronaria en un modelo experimental similar al humano.

Métodos: 12 cerdos se alimentaron con dieta hipercolesterolémica (20% de grasa, 2% de colesterol, el 1% de ácido cítrico) durante 10 días. Luego fueron sometidos a IM mediante 60min de oclusión con balón de la descendente anterior y posteriormente distribuidos para recibir durante 7 días rosuvastatina (R; 2,5 mg/Kg/día) o placebo-control ©. Todos los animales se mantuvieron en dieta rica en colesterol. Tras el sacrificio, los corazones se cortaron a láminas de 4mm para análisis, mediante cloruro de trifetil tetrazolium, del tamaño de infarto y para el estudio de la inducción de genes apoptóticos (PCR y western blot) en la zona de penumbra. Se determinó por microscopía confocal Anexina-V. La función miocárdica se evaluó mediante ecocardiografía a lo largo del periodo experimental así como la troponina-I y los niveles plasmáticos de lípidos.

Resultados: Tras IAM, todos los grupos mostraron una reducción similar en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI; de $73 \pm 3\%$ a $53 \pm 3\%$, $p < 0,05$) y elevación en los niveles de troponina-I ($p < 0,05$). Los niveles de colesterol total y colesterol LDL fueron similares entre los dos grupos. Sin embargo, el grupo tratado con R mostraba mayor nivel de colesterol HDL ($p < 0,05$). El tamaño del infarto (expresado como masa de ventrículo izquierdo afectada) fue significativamente menor en los cerdos R ($12,1 \pm 1,6\%$) que en los cerdos C ($19,2 \pm 2,5\%$, $p < 0,05$) y se asoció con una recuperación del 10% en la FEVI ($p < 0,05$). La apoptosis miocár-

dica (medida como niveles proteicos de Bax, caspasa3 activa y tinción de anexina-V) fue menor en los cerdos tratados con R ($p < 0,05$) así como la expresión génica de caspasa3 ($p < 0,05$). Por el contrario, la expresión proteica de fosfato quinasa Akt y Bcl-2 (antiapoptótico) fue mayor en los animales R ($p < 0,05$).

Conclusión: Nuestros datos sugieren que la administración de rosuvastatina durante las primeras horas tras el IM, es capaz de prevenir la apoptosis de los cardiomiocitos y facilitar la restauración de la función cardíaca, indicando un efecto cardioprotector asociado a la rosuvastatina que merece ser investigado con más profundidad debido a su potencial relevancia clínica.

ROSUVASTATINA REVIERTE EL EFECTO NEGATIVO DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD EN LA MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS MUSCULARES LISAS HUMANAS

T. Padró, M. García-Arguinzonis, R. Lugano y L. Badimon

Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC), Hospital Sta. Creu i S. Pau, Barcelona.

Antecedentes: Las placas ateroescleróticas con elevado riesgo de rotura y complicaciones aterotrombóticas se caracterizan por un alto contenido en depósitos de lípidos extra- e intracelulares y un reducido número de células musculares lisas (CML). Recientemente, hemos demostrado que las lipoproteínas aterogénicas de baja densidad (LDL) reducen la capacidad de migración de las CML y alteran el patrón fenotípico de proteínas relevantes en procesos de citogenénesis celular. Las estatinas, inhibidores del enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, disminuyen la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria.

Objetivo: En este estudio hemos investigado si la rosuvastatina atenúa el efecto de las LDL sobre la capacidad de migración de CML de arterias humanas.

Métodos: Cultivos de CML aisladas a partir de arterias coronarias y aorta humanas obtenidos durante transplantes cardíacos. Se utilizó un modelo *in vitro* de herida para estudiar migración celular. A este fin, en monocapas de CML se practicó una lesión lineal por raspado con la punta de una pipeta y se cuantificó el área nuevamente recubierta con células a las 8 horas de incubación en presencia/ausencia de 100 $\mu\text{g/mL}$ LDL en células tratadas con/sin 10 $\mu\text{g/mL}$ rosuvastatina. Mediante western blot se investigó el efecto de la rosuvastatina sobre el patrón de distribución subcelular (extractos citosol/membrana) de RhoA en CML incubadas con/sin 100 $\mu\text{g/mL}$ LDL humanas durante 24 horas.

Resultados: La superficie regenerada a las 8 horas de haber realizado una herida en una monocapa de CML fue significativamente menor en presencia de LDL (control: 70%, LDL 23%, $p < 0,05$). En las células tratadas con rosuvastatina aumentó significativamente la capacidad de migración de CML (superficie regenerada en el grupo LDL+rosuvastatina: 61%, $p < 0,05$ respecto grupo LDL). El análisis por western blot demostró que la rosuvastatina induce una translocación significativa de RhoA al citosol de las células, independientemente de la presencia de LDL.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la rosuvastatina favorecería la estabilización de placas ateroescleróticas disminuyendo el efecto negativo de las LDL en la capacidad de migrar de las CML. Este efecto de la rosuvastatina parece ser independientes de la presencia de RhoA en membrana.