

t

## Tratamiento farmacológico

### AMLODIPINO/ATORVASTATINA Y TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DEL PACIENTE DIABÉTICO. ESTUDIO DE CRONOTERAPIA

J.E. López-Paz, A. Hermida, M. Pazo, M.L. Romero, G. Calvo, A. Pose, M. Pena y C. Calvo

Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela.

**Introducción y objetivos:** El paciente hipertenso diabético (HD) es de alto riesgo cardiovascular (RCV) y el tratamiento se basa en controlar la presión arterial (PA), favorecer el control metabólico y reducir el RCV global. En el presente estudio analizamos, en pacientes HD tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), la eficacia sobre PA ambulatoria, perfil lípido y de seguridad, de la terapéutica adicional con Amlodipino (AML)/Atorvastatina (ATO) en cronoterapia (administración matutina-M versus nocturna-N).

**Metodología:** Incluimos 83 pacientes HD (40 H y 43 M, 55,4 ± 9,6 años), tratados con ARA-II en administración M, PA mal controlada ( $\geq 130/80$  mmHg) y Colesterol-LDL > 100 mg/día, sin tratamiento hipolipemiante. Se añade al tratamiento, la combinación AML5/ATO10-día y se aleatoriza (diseño PRO-BE) a 4 brazos (según horario de administración de los fármacos), durante 12 semanas. Se evaluó los efectos sobre PA ambulatoria y perfil circadiano (Profundidad) con un monitor SpaceLabs 90207 y se analizó el perfil lipídico y la tolerabilidad-seguridad de la combinación.

**Resultados:** La eficacia antihipertensiva de la combinación ARA-II + AML5/ATO10 fue superior a la monoterapia previa. La administración M de ARA + AML5/ATO10 reduce PAS y PAD (24 h/Día/Noche): 15,8/7,6, 16,1/7,8 y 15,3/7,3 mmHg, sin cambios en profundidad de PA. ARA + AML5/ATO10 por la N, reduce PAS y PAD: 19,2/10,5, 18,2/9,2 y 21,9/14,2 mmHg y aumenta profundidad de PAS (+ 3,54) y PAD (+ 7,04);  $p < 0,001$  vs dosis M). La administración M de AML5/ATO10 + ARA por N, reduce PAS y PAD: 17,3/8,4, 16,7/8,2 y 19,1/9,2 mmHg ( $p < 0,001$ , PAS y PAD nocturna, vs administración N) y aumenta profundidad de PAS (+ 2,42) y PAD (+ 1,79);  $p < 0,01$ . La administración de ARA por M y AML5/ATO10 por la N, reduce la PAigual que administración M de toda la medicación y aumenta profundidad de PAS (+ 2,23) y PAD (+ 1,75);  $p < 0,01$ . Mejoró significativamente el perfil lipídico y se alcanzó el objetivo de LDL < 100 mg/dl, en el 66,3% ( $p < 0,001$ ) y tendencia a mayor efecto hipolipemiante con la administración N. En relación con los efectos secundarios, la incidencia de edema fue del 15% con la administración M de AML5/ATO10 y sólo del 7%, cuando la combinación se administró por la N.

**Conclusiones:** En pacientes HD tratados con ARA y no controlados (PA y lípidos), la administración adicional y conjunta de AML-5mg/ATO-10 mg, incrementa la eficacia antihipertensiva, mejora el perfil lipidico y reduce el RCV global. La administración en régimen nocturno es más efectiva, al potenciar la reducción de la PAS nocturna y aumentar la profundidad de PA en pacientes HD, que tienen una elevada prevalencia de perfil no dipper. Además, la administración de AML/ATO por la noche reduce los efectos secundarios.

## DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE LA ATORVASTATINA EN POLLOS TRAS SU ADMINISTRACIÓN ORAL

C.M. González<sup>a</sup>, A. Espuny<sup>a</sup>, E. Fernández-Varón<sup>a</sup>, I. Ayala<sup>b</sup>, P. Cámar<sup>b</sup>, A. Mateo<sup>c</sup>, A.I. Cascales<sup>c</sup> y C.M. Cárcel<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Farmacología. Universidad de Murcia (UMU).

<sup>b</sup>Departamento de Medicina y Cirugía Animal. Universidad de Murcia (UMU). <sup>c</sup>Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

**Objetivo:** Establecer los parámetros farmacocinéticos de la atorvastatina en pollos tras la administración de una dosis única por vía oral y las concentraciones en estado estacionario tras su administración durante tres meses; ya que, por un lado, es conocido el uso del pollo como biomodelo para el estudio de la arteriosclerosis y, por el otro, el uso de la atorvastatina tanto en el tratamiento de la hipercolesterolemia como en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

**Métodos:** A seis pollos White Leghorn se les administró una dosis única oral de 10 mg de atorvastatina. A continuación se realizaron las extracciones de muestras de sangre a los siguientes tiempos: 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 32, 48, 72 horas. A seis pollos White Leghorn se les administró una dosis oral de 10mg de atorvastatina cada 24 horas durante tres meses. Al final del periodo se realizó una única extracción con concentraciones plasmáticas en el estado estacionario. Las muestras se centrifugaban (3.000 g durante 10 minutos) y el plasma se congeló a -40°C hasta su análisis mediante HPLC. El análisis farmacocinético compartimental y no compartimental se realizó mediante el programa WinNonlin® (Versión 3.1).

**Resultados:** Los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración de una única dosis oral de atorvastatina en pollo son: AUC (h\* $\mu$ g/mL): 92,32  $\pm$  40,82; MRT (h): 26,03  $\pm$  10,29; Cl (mL/h): 122,4  $\pm$  40,75; Vd (L): 3,02  $\pm$  1,43; Cmax ( $\mu$ g/mL): 3,50  $\pm$  1,36; Tmax (h): 2,66  $\pm$  5,02; T<sub>1/2</sub> (h): 17,54  $\pm$  7,5. La concentración media de atorvastatina en estado estacionario fue de 8,81  $\pm$  3,32  $\mu$ g/mL.

**Conclusiones:** 1. El modelo monocompartimental fue al que mejor se ajustaron las concentraciones plasmáticas experimentales obtenidas. 2. No existen grandes diferencias entre los parámetros farmacocinéticos hallados en este estudio y los publicados en humanos, lo que validaría el biomodelo desde el punto de vista farmacocinético.

Trabajo financiado por la Fundación Séneca (Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia, referencias 05671/PI/07 y 04542/GERM/06).

## EFFECTO DE LOS FIBRATOS SOBRE EL TRANSPORTE REVERSO DE COLESTEROL ESPECÍFICO DE MACRÓFAGOS A HECES IN VIVO EN RATONES TRANSGÉNICOS DE APOA-I HUMANA

N. Rotllan, L. Calpe-Berdiel, J.C. Escolà-Gil y F. Blanco-Vaca  
Servei de Bioquímica i Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

**Objetivos:** El fenofibrato y el gemfibrozilo, los fibratos más utilizados en clínica, incrementan la concentración plasmática del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (chDL) y parecen reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares de origen arteriosclerótico. Estos fármacos actúan como ligandos selectivos de un receptor nuclear, el receptor activado por proliferadores peroxisómicos (PPAR) α y regulan la expresión diferencial de genes clave en el transporte reverso de colesterol (TRC). Sin embargo, no se ha determinado el efecto de dichos fármacos sobre el TRC desde macrófagos a heces.

**Métodos:** Ratones transgénicos de apoA-I humana fueron tratados con una dosis intragástrica de fenofibrato (250 mpk, n = 8), de gemfibrozilo (625 mpk, n = 10) o de solución vehículo (0,05% v/v Tween 80, 9,95% v/v PEG 400 y 0,9% w/v de carboximetilcelulosa, n = 12) durante 17 días. Se determinó la concentración plasmática de colesterol total, de colesterol de HDL, de apoA-I humana, de colesterol fecal y de ácidos biliares usando kits comerciales. Para determinar el TRC específico desde macrófagos a heces se inyectaron intraperitonealmente macrófagos P388D1 marcados con [<sup>3</sup>H] colesterol en ratones transgénicos de apoA-I humana. Se determinó el [<sup>3</sup>H] colesterol en plasma, hígado y heces. Se utilizó una One-way ANOVA para comparar diferencias entre grupos.

**Resultados:** Ambos tratamientos incrementaron la concentración del chDL y de apoA-I humana. Después de la inyección intraperitoneal de macrófagos marcados con [<sup>3</sup>H] colesterol, se observó un incremento significativo en la concentración de [<sup>3</sup>H] colesterol en plasma, hígado y heces en los ratones tratados con fenofibratos, pero no en el grupo tratado con gemfibrozilo.

**Conclusión:** Estos resultados indican que el fenofibrato modifica el TRC específico de macrófagos a heces *in vivo* en los ratones transgénicos de apoA-I humana.

## EL “CUÁNDO” ES TAN IMPORTANTE COMO EL “QUÉ”: AMLODIPINO/ATORVASTATINA EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE HIPERTENSO DE ALTO RIESGO

A. Hermida, J.E. López-Paz, M. Pazo, M.L. Romero, G. Calvo, A. Pose, M. Pena y C. Calvo

Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela.

**Introducción y objetivos:** En hipertensos con RCV elevado, existe una alta prevalencia de sujetos con alteración en el perfil circadiano de la PA (no dipper). El objetivo del presente estudio ha sido analizar, en una cohorte de pacientes con hipertensión arterial (HTA) esencial de alto RCV, los efectos de la administración, en régimen de cronoterapia, de la combinación Amlodipino (AML)/Atorvastatina (ATO), sobre PA ambulatoria, perfil lípido y tolerabilidad-seguridad.

**Metodología:** Incluimos 83 pacientes (39 hombres y 44 mujeres, de 57,5  $\pm$  7,9 años de edad) hipertensos esenciales tratados con AML 5 mg/día, en administración matutina y que estaban mal controlados (PA clínica > 140/90 mmHg) y niveles de colesterol/LDL colesterol superiores a 190 mg/dL y 115 mg/dL, sin tratamiento hipolipemante) y que tienen 2 ó más factores de RCV asociados. Se añade al tratamiento ATO 10 mg/día y se aleatorizan los pacientes (según diseño PROBE) a 4 brazos (según dosis de AML (5 mg/día ó aumentar a 10 mg/día) y a la hora (mañana-M vs Noche-N), durante 12 semanas. Se evalúan los efectos sobre la PAambulatoria y perfil circadiano utilizando un monitor SpaceLabs 90207. Se analizó el perfil lipídico y la seguridad de la combinación AML + ATO.

**Resultados:** La eficacia antihipertensiva de AML10/ATO10 fue superior a AML5/ATO10. La dosis M de AML5/ATO10, redujo la PAS y PAD (24 h/Día/Noche): 13,7/4,8, 14,5/5,2 y 13,5/5,3 mmHg, sin cambios en profundidad de PA. La dosis N de AML5/ATO10, redujo la PAS y PAD: 13,3/5,7, 13,6/6,0 y 15,9/8,2 mmHg (vs administración M, mayor descenso de PAS nocturna; p < 0,001), y aumento de profundidad PAS (+ 2,43) y PAD (+ 3,01); p < 0,001). La administración M de AML10/ATO10, redujo la PAS y PAD: 20,5/7,8, 21,4/9,5 y 19,7/9,5 mmHg, sin cambios en la profundidad de PA. La administración N de AML10/ATO10, redujo la PASy PAD: 22,7/10,2, 22,1/11,3 y 23,6/12,9 mmHg (vs administración M, mayor descenso de PAS nocturna; p < 0,001), y au-

mento de profundidad PAS (+ 2,34) y PAD (+ 2,88);  $p < 0,001$ . Hubo reducciones de colesterol total y del colesterol LDL, en los 4 brazos del tratamiento, respecto a los valores basales ( $p < 0,001$ ) y tendencia a mayor descenso con la administración nocturna. Respecto a los efectos secundarios, hubo una incidencia de edema del 25% con la dosis M de AML10/ATO10, que se redujo al 9,1% con la misma dosis, en administración N.

**Conclusiones:** En pacientes hipertensos de alto RCV e hiperlipidemia asociada, la administración de AML y ATO, incrementa la eficacia de AML en monoterapia, mejora el perfil lipídico y reduce el RCV global de estos pacientes. La administración de dicha combinación por la noche, añade un plus de efectividad, al potenciar la reducción de PAS nocturna e incrementar la profundidad de la PA en estos pacientes de alto RCV. Además, la administración de AML/ATO por la noche reduce significativamente los efectos secundarios.

#### **FM-VP4, UN FITOSTANOL MODIFICADO, ES UN POTENTE AGENTE HIPOCOLESTEROLEMIANTE QUE AFECTA A LA CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE COLESTEROL Y ÁCIDOS BILIARES EN RATONES**

J. Méndez-González, S. Süren-Castillo, L. Calpe-Berdiel, N. Rotllan, M. Vázquez-Carrera, J.C. Escolà-Gil y F. Blanco-Vaca

*Servei de Bioquímica i Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).*

**Objetivo:** FM-VP4 es un compuesto sintético derivado del fitostanol y el campestanol que ha mostrado ser un agente hipocolesterolimante eficaz tanto en ratones como en humanos. Sin embargo, aún se desconoce su mecanismo de acción. Nuestro estudio evalúa la capacidad de FM-VP4 para influir en la homeostasis del colesterol en ratones.

**Métodos:** Ratones C57BL/6J hembras fueron alimentados con una dieta estándar o con una dieta enriquecida en un 2% con FM-VP4 durante 4 semanas. Se determinaron las concentraciones plasmáticas y hepáticas de colesterol mediante un kit comercial adaptado a un autoanalizador BM/HITACHI 911. Los lípidos hepáticos se analizaron tras extracción con isopropil-alcohol-hexano. Se evaluó la absorción intestinal de colesterol mediante un método isotópico fecal-dual. Se determinaron los ácidos biliares en hígado, plasma e intestino mediante el método de la 3 $\alpha$ -deshidrogenasa. Se estudió la distribución de [ $H^3$ ]-ácido taurocólico y se efectuó un análisis de expresión génica a nivel hepático e intestinal mediante PCR cuantitativa a tiempo real.

**Resultados:** FM-VP4 redujo 2.2 veces la absorción intestinal de colesterol *in vivo*, así como las concentraciones de colesterol en plasma e hígado (1,5 y 1,6 veces, respectivamente) en comparación con los ratones control. Además, FM-VP4 influyó sobre la homeostasis de los ácidos biliares, aumentando su concentración hepática (1,4 veces) e intestinal (2 veces), mientras que su eliminación por vía fecal fue 3,3 veces menor. FM-VP4 aumentó también la absorción intestinal de [ $H^3$ ]-ácido taurocólico administrado oralmente. La inhibición de la absorción intestinal de colesterol no fue mediada a través de cambios en la expresión en el intestino de los genes *LXR $\alpha$* , *ABCA1*, *ABCG5/G8* o *NPC1L1*. Por el contrario, FM-VP4 aumentó la expresión hepática de *LXR $\alpha$* , *ABCA1*, *ABCG8*, *SR-BI* y *HMGCoA-R*, mientras que disminuyó la expresión de genes regulados por *FXR*, como *CYP7A1* y *NTCP*.

**Conclusiones:** FM-VP4 redujo tanto la absorción intestinal como la concentración hepática y plasmática de colesterol, influyó en la homeostasis de los ácidos biliares aumentando su absorción intestinal y actuó sobre la expresión hepática de di-

versos genes que juegan un papel importante en el metabolismo del colesterol. Estos efectos fueron incluso más intensos que los observados previamente utilizando otros fitosteroles/fitostanoles o incluso ezetimibe.

#### **LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3, JUNTO A UN TRATAMIENTO CON FLUVASTATINA, INDUCEN UNA FUERTE REDUCCIÓN DE APO B48 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 E HIPERLIPEMIA MIXTA**

J. Rioja, M.J. Ariza, C. García Árias, M.A. Sánchez Chaparro, P. Valdivielso y P. Gozález-Santos

*Laboratorio de Lípidos y Arteriosclerosis. CIMES. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga.*

**Introducción:** La hiperlipemia mixta es común en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Las estatinas, son bastantes efectivas en la reducción de lipoproteínas que contienen APO B100, pero no ejercen bien ese efecto sobre lipoproteínas de origen intestinal, las cuales, poseen también un efecto proaterogénico.

**Objetivo:** En este estudio hemos descrito el efecto de los ácidos grasos omega 3 sobre lipoproteínas intestinales en pacientes con DM2 que ya estaban recibiendo un tratamiento con 80mg diarios de fluvastatina.

**Métodos:** Se reclutaron los pacientes con DM2 ( $n = 8$ ) e hiperlipemia mixta, y se determinó el perfil lipídico en ayunas mediante cuantificación beta en todos estos pacientes siguiendo una dieta hipocalórica (de 6 semanas), con dieta y fluvastatina (6 semanas después) y con dieta, fluvastatina y ácidos grasos omega 3 (8 semanas después). Los niveles de APO B fueron cuantificados mediante un ensayo inmunoquímico automatizado en un COBAS MIRA S. Las lipoproteínas intestinales fueron cuantificadas como la concentración de APO B48 en ayunas mediante un ELISA tipo sándwich.

**Resultados:** La adición de omega 3 4 g/día fue seguido de una reducción significativa en los triglicéridos ( $p < 0,05$ ) y un incremento en HDL-C ( $p < 0,05$ ). Tras el tratamiento con fluvastatina, se observó una reducción del 26% en los niveles de APO B100 ( $p < 0,05$ ) y de un 14% de APO B48 (NS). Sin embargo, tras la adición de omega 3 al tratamiento con fluvastatina, mientras que la reducción en APO B100 fue del 32% (NS), sobre APO B48 fue del 36% ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Estos resultados preliminares sugieren que la adición de omega 3 al tratamiento estándar con fluvastatina posee un efecto beneficioso sobre las lipoproteínas aterogénicas intestinales.

#### **VALOR DE LA FUERZA DE IMPULSO DE RADIACIÓN ACÚSTICA (ARFI), PARA DEMOSTRAR LA EFICACIA DEL RIMONABANT EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE ESTEATOSIS**

F. Guzmán Aroca<sup>a</sup>, B. García Pérez<sup>b</sup>, I. Ayala de la Peña<sup>c</sup>, L. Serrano Velasco<sup>a</sup>, M.T. Castells Mora<sup>d</sup>, A. Fernández Rufete<sup>c</sup>, P. Cámara Larrosa<sup>c</sup>, J.D. Berna Serna<sup>a</sup> y M. Reus Pintado<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.* <sup>b</sup>*Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.* <sup>c</sup>*Hospital Clínico Veterinario. Murcia.*

<sup>d</sup>*Departamento de Biología Celular. Universidad de Murcia.*

**Objetivo:** El objetivo de nuestro estudio fue evaluar mediante la tecnología de fuerza de impulso de radiación acústica (ARFI) la eficacia del rimonabant en el tratamiento de la esteatosis hepática.

**Métodos:** Usando el modelo experimental de esteatohepatitis no alcohólica se estudiaron 20 pollos machos *White Leghorn chickens* (Pollos Pujante, Murcia, España) con un equipo de ecografía Siemens modelo ACUSON S2000 (Siemens, Erlangen, Alemania). Los pollos fueron aleatoriamente asignados a recibir, durante 16 semanas, una dieta hiperlipémica (grupo A) compuesta por colesterol (3%), aceite de palma (20%), y pienso estándar (77%) o una dieta hiperlipémica con rimonabant (grupo B), antagonista selectivo de los receptores cannabinoides. Para cada hígado se determinaron las características elastográficas cualitativas y cuantitativas. El estudio se llevó a cabo con una sonda multifrecuencia convexa de 4-1MHz en el cuadrante abdominal derecho, tras la retirada de las plumas. La región de interés (RDI), fue situada a una profundidad de de 2,5 cm, y en el lóbulo hepático derecho. Los hallazgos de la velocidad de onda de corte obtenida mediante ARFI se compararon con los resultados histopatológicos, que fueron el estándar de referencia.

**Resultados:** La totalidad de los pollos fue sacrificada; el estudio anatopatológico (macroscópico y microscópico) demostró la existencia de esteatosis en el grupo A y la ausencia de ésta en el grupo B. Con la técnica ARFI se obtuvieron variaciones significativas entre el grupo A y el B usando como test estadístico la *t de student*. Se demostró la diferencia entre el grupo A, con una media de  $1,91 \pm 0,25$  m/s frente al grupo B, que obtuvo una media de  $1,03 \pm 0,25$  m/s ( $p < 0,001$ )

**Conclusión:** Nosotros consideramos que, mediante la técnica de imagen cuantitativa ARFI, se puede demostrar que el fármaco rimonabant presenta un potencial papel en la regresión de la esteatosis hepática en el grupo de pollos utilizado en nuestro estudio.