

Impacto del uso de rosuvastatina en los primeros días de un síndrome coronario agudo en la función endotelial y el poder oxidativo[§]

Sandra Nagay Hernández,* Juan José Flores Molina,** Hermes Ilarraza Lomelí,*** Carlos Martínez Sánchez,**** Leonardo del Valle Mondragón,***** Fermín Alejandro Tenorio López (†),***** Gustavo Pastelín Hernández*****

Resumen

Propósito: La función endotelial es la piedra angular de diversas patologías cardiovasculares. En este trabajo estudiamos el comportamiento del óxido nítrico (ON) y del poder oxidativo (PO), como marcadores subrogados de función endotelial, en relación con el uso o no de estatinas en el contexto de los primeros 7 días de un síndrome coronario agudo. **Método:** Reunimos 22 pacientes (edad: 66 ± 9 años y diez del género femenino y 12 del masculino), que ingresaron a la unidad coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, con diagnóstico de síndrome coronario agudo (SICA). Los pacientes fueron distribuidos al azar en 2 grupos. El primer grupo (G1) recibió el manejo convencional para el SICA más placebo, mientras que al grupo 2 (G2) se le agregó a este manejo, la administración de 40 mg de rosuvastatina diariamente por vía oral. A cada paciente se le midieron los niveles sanguíneos de nitratos y de PO en el primer día y en el 7º día de su ingreso. Los valores fueron expresados como media \pm DE y se utilizó la prueba de t para muestra pareadas, para muestras independientes, o la prueba de Chi², según cada caso. Se tomó por diferencia estadísticamente significativa aquélla con una p < 0.05. **Resultados:** Demográficamente, la única variable que fue estadísticamente diferente entre los grupos, fue la edad G1 (71 ± 10 años)

Summary

INFLUENCE OF ROSUVASTATIN IN ENDOTHELIAL FUNCTION AND OXIDATIVE STRESS, IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Purpose: The endothelial function is the cornerstone of several cardiovascular disease. In this trial we compared how the Nitric Oxide (NO) and Oxidative Stress (OS) serum levels, as surrogate markers of endothelial function, change in patients who received (or not) rosuvastatin during the first seven days of an acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** Twenty-two patients with ACS (age: 66 ± 9 years, gender: ten female and 12 male) were randomized in two groups. Patients in the first group (G1) received the conventional treatment for an ACS, plus placebo. The other group (G2) additionally received a daily oral dose of 40 mg of rosuvastatin. We measured the blood levels of nitrates and OS in both groups twice: at baseline (admission to Intensive care unit) and seven days after. The statistical analysis was performed using the paired t-test or the Chi² test depending of the variables. Statistical significance was considered with a p < 0.05. **Results:** Groups (G1 and G2) differed statistically on age (G1 = 71 years \pm 10 vs G2 63 \pm 9 years, p = 0.04). After 7 days of the ACS onset, ON levels diminished on 21% (p = 0.17) in G1, but raised on 24% in the group who re-

* Jefe de residentes.

** Residente de Cardiología.

*** Jefe del Servicio de Rehabilitación Cardíaca y Medicina Física.

**** Jefe del Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria.

***** Investigadores adscritos.

***** Jefe del Departamento de Farmacología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Correspondencia: Dra. Sandra Nagay. Departamento Cardiovascular del Instituto de la Ciencia y Medicina Genómica. Juárez 1822 Ote. 3er piso. Torreón Coahuila. Correo electrónico: sandra_nagay@yahoo.com.mx

§ Premio Felipe Mendoza al mejor Trabajo Básico del XXV Congreso Nacional de Cardiología de la Sociedad Mexicana de Cardiología.

Recibido: 6 de octubre de 2008

Aceptado: 13 de octubre de 2008

vs G2 (63 ± 9 años), $p = 0.04$. Después de siete días, los niveles de nitratos disminuyeron en 21% ($p = 0.17$) en el G1, sin embargo en el grupo que recibió rosuvastatina, se observó un incremento del 24% ($p = 0.005$). La comparación entre ambas diferencias (G1 vs G2) fue significativa ($p < 0.005$). Por otro lado, el PO incrementó en ambos grupos de forma significativa: G1 = 17% ($p < 0.001$), G2 = 13% ($p < 0.001$), y no observamos una diferencia estadísticamente significativa entre G1 y G2 ($p = 0.77$). **Conclusiones:** La función endotelial en los primeros días de un SICA tiende a disminuir, pero si se administra una estatina, no se observa tal disminución, sino que se aprecia una mejoría en los niveles de nitratos. En contraste, el PO es más alto en ambos grupos.

Palabras clave: Estatinas. Poder oxidativo. Óxido nítrico. Infarto del miocardio. Síndrome coronario agudo. Función endotelial.

Key words: Statins. Nitric oxide. Oxidative stress. Myocardial infarction. Acute coronary syndrome. Endothelial function.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en México y en el Mundo. Actualmente, este tipo de patologías se asocian fuertemente, entre otros factores, a la presencia de disfunción del endotelio. Hoy día, el paciente con enfermedad cardiovascular requiere un manejo integral, el cual agrupa tanto medidas preventivas, como terapéuticas y de rehabilitación. El número de herramientas que el clínico puede utilizar, para el manejo del paciente, es cada vez mayor. Dentro de estas diversas formas de tratamiento, el uso de estatinas ha tomado un gran auge en los últimos años. En diversos estudios se ha mostrado el beneficio que ofrece la terapia hipolipemiante mediante la administración de estatinas, como prevención primaria o secundaria de la enfermedad coronaria, sobre todo con tratamiento a largo plazo. Inicialmente, el tratamiento con estatinas estaba fundamentalmente relacionado con su capacidad para disminuir los niveles de lípidos en la sangre. En los últimos años, se ha descubierto que la administración de estatinas no sólo reduce las cifras de colesterol, sino que tiene efectos a otros niveles (efectos pleiotrópicos), mismos que se observan antes que el efecto hipolipemiante y éstos pudieran explicar los efectos benéficos de las estatinas a corto plazo. Al revisar la literatura, no hay evidencia de algún estudio que demuestre los beneficios que la terapia precoz con estatinas, en el contexto de un síndrome coronario agudo (SICA), que im-

pece rosuvastatina ($p = 0.005$), with statistically difference between groups ($p = 0.005$). On the other hand, the OS, augmented statistically on both groups: G1 (17%, $p < 0.001$) and G2 (13%, $p < 0.001$), without any difference between groups ($p = 0.77$). **Conclusion:** The endothelial dysfunction in the first days of an ACS is accentuated, but with the use of rosuvastatina, the endothelial function improves. In contrast, the OS increase in both groups, without differences between groups.

(Arch Cardiol Mex 2008; 78: 379-383)

pacten en puntos finales como serían la reducción de la mortalidad o de infarto.^{1,2} Cientos de efectos pleiotrópicos podrían jugar un papel importante en la utilidad de dichos fármacos en el síndrome coronario agudo. Dentro de estos tenemos a: Mejoría de la función endotelial, inhibición de la activación plaquetaria, reducción de la adhesividad de los monocitos, reducción de los niveles séricos de la proteína C reactiva y a la limitación de la formación plaquetaria de trombos entre otros efectos.^{3,4}

En el trabajo de Stenstrand y col,⁵ un estudio prospectivo de cohorte (RISK-HIA), los autores evaluaron la asociación entre el tratamiento con estatinas iniciado antes del alta hospitalaria, y la mortalidad a un año tras un infarto agudo de miocardio. La incidencia de mortalidad al año post-infarto del miocardio fue de 9.3% (1,307 muertes) en el grupo sin estatinas y de 4.0% (219 muertes) en el grupo que recibió estatinas. En el análisis de regresión, ajustando las variables de confusión, seguía observándose que el tratamiento temprano con estatinas se acompañaba de una menor mortalidad anual (reducción del 25%; $p = 0.0001$), efecto que se mostró también en el análisis de subgrupos (edad, género y características clínicas basales).⁵

Experimentalmente, se ha observado que el empleo de estatinas a dosis altas, puede reducir el potencial inflamatorio y trombótico. Uno de los efectos benéficos más importantes observados con el uso de las estatinas es aquél sobre la función endotelial, siendo independiente del efecto re-

ductor de los niveles de lípidos séricos, incrementando a su vez, la biodisponibilidad del NO.⁶ El objetivo de este estudio clínico fue evaluar el comportamiento del óxido nítrico (ON) y del poder oxidativo (PO), como marcadores subrogados de función endotelial, en relación con el uso o no de estatinas en el contexto de los primeros 7 días de un síndrome coronario agudo.

Material y métodos

Para el estudio estudiamos 22 pacientes que presentaron un síndrome coronario agudo (SICA) del tipo: infarto del miocardio sin elevación del segmento ST, que acudieron al Servicio de Urgencias y Unidad Coronaria (UC) del Instituto Nacional de Cardiología *Ignacio Chávez* en el período comprendido entre Septiembre del 2006 y Febrero de 2007. Los criterios de inclusión fueron: la presencia de cuadro clínico de angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST, edad mayor a 35 años y ambos sexos. Se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran: hipersensibilidad a las estatinas, embarazo, hepatopatía activa, antecedentes de insuficiencia renal crónica o bien, creatinina en niveles superiores a 2 mg/dL. Se definió al infarto del miocardio sin elevación del segmento ST como la presencia de angina o equivalentes anginosos que tuvieran por lo menos una de las siguientes características: presentación en reposo, duración mayor a 20 minutos, dolor intenso de nueva presentación, dolor antiguo pero con patrón *in crescendo* y niveles de troponina T mayores a 0.03 ng. Se obtuvieron, en cada caso las variables demográficas, así como la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles o eventos cardiovasculares previos. Se definieron diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial, cuando presentaban cifras de glucemia superiores a 126 mg/dL o 140/90 mm Hg, respectivamente o bien recibían terapia específica. Se consideró fumador al que hubiese fumado más de 20 paquetes de cigarrillos en su vida o más de 1 cigarrillo por semana durante un año. Se denominó fumador activo al que mantenía el hábito regularmente durante al menos el último mes. Se definió sobrepeso cuando el paciente tuvo un índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 kg/m². Los pacientes se asignaron aleatoriamente en 2 grupos. Los pacientes del primer grupo (G1) recibieron el tratamiento convencional para un SICA con placebo y a los del otro grupo (G2) se les agregó una dosis cotidiana de 40 mg de rosuvastatina.

Cuantificación de óxido nítrico (NO)

La cuantificación de óxido nítrico se realizó por el método de Tenorio,⁷ para lo cual, se agregan a 20 µL de la muestra, 100 µL de cloruro de vanadio (III) al 0.8% en ácido fosfórico 1 M. Se homogeniza suavemente y se adicionan 50 µL de sulfanilamida al 2% en ácido fosfórico al 5%. Se homogeneiza vigorosamente y se agregan 50 µL de N-(1-naftil)-etilendiamina al 0.2% en agua destilada. Se homogeniza suavemente y se deja reposar por espacio de 45 minutos. Transcurrido el tiempo de incubación, se adicionan 3 mL de agua desionizada y se lee la muestra espectrofotométricamente a 572 y 587 nm, ajustando previamente a cero de absorbancia con un blanco de reactivos. Se utiliza la diferencia de absorbancias ($\Delta \text{Abs} = \text{Abs}_{572\text{nm}} - \text{Abs}_{587\text{nm}}$) para los cálculos de la concentración de óxido nítrico se utiliza una curva estándar de nitrito de sodio grado HPLC libre de humedad, en un rango de 0 a 500 pmoles/mL.

Cuantificación de la capacidad antioxidante total (PAO)

La cuantificación de la capacidad antioxidante total se realizó mediante la metodología de Bahr,⁸ para lo cual se coloca la muestra diluida acorde a la *Tabla I*.

Una vez diluida la muestra, se toman 200 µL y se leen espectrofotométricamente a 720 nm, ajustando a cero de absorbancia con un blanco de amortiguador. Se adicionan 50 µL de cloruro de cobre (II) 1 mM. Se deja incubar a temperatura ambiente durante 3 minutos y se adicionan 50 µL de batocuproína 1 mM. Se homogeniza vigorosamente y se lee espectrofotométricamente a 720 nm ajustando a cero de absorbancia con un blanco de reactivos. Se utiliza la diferencia de absorbancias para los cálculos. La capacidad antioxidante total se expresa para cada muestra como la cantidad de Cu²⁺ que es reducido a Cu⁺ y se expresa en µmoles/L. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS. Para análisis de variables continuas se utilizó la prueba de t de Student además de la prueba de Fisher y Chi cuadrada. El valor de *p* se consideró significativo si éste era menor de 0.05.

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 22 pacientes de los cuales 10 (45%) fueron del género femenino y 12 (55%) del género masculino (*Tabla II*). El total de los pacientes se dividió en 2 grupos (G1 y G2) de 11 pacientes cada uno; en el G1 los pacientes recibieron placebo, 7 (64%)

Tabla I. Método de medición de la capacidad antioxidante.

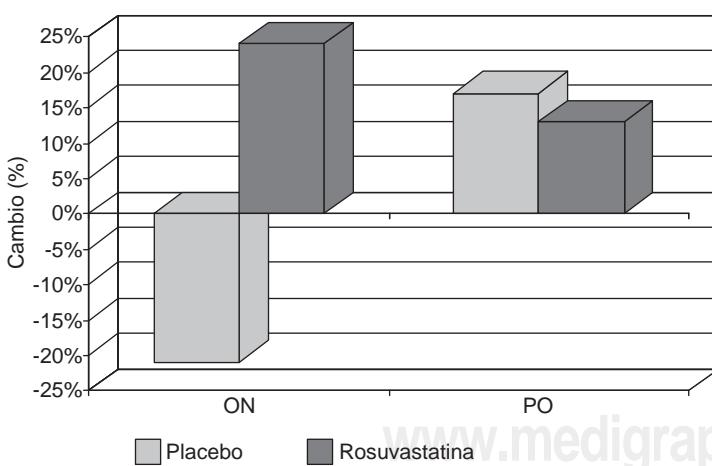
Tipo de muestra	Cantidad	Dilución con amortiguador	Factor de dilución
Hemolizada	100 μ L	700 μ L	8
Normal a lipémica	100 μ L	700 μ L	8
Ictérica	50 μ L	1,350 μ L	28

En la *Tabla* se muestra la manera de medir el potencial oxidativo en relación con las características de la muestra

Tabla II. Características demográficas de los pacientes.

	Placebo n = 11	Rosuvastatina n = 11
Edad (años, media \pm DE)	71 \pm 10	63 \pm 9
Masculino n (%)	7 (64%)	5 (45%)
Femenino n (%)	4 (36%)	6 (55%)
Diabetes mellitus n (%)	4 (36%)	5 (45%)
Hipertensión arterial n (%)	10 (100%)	10 (100%)
Dislipidemia n (%)	9 (82%)	6 (55%)
Infartos previos n (%)	5 (45%)	4 (36%)
Cirugías previas n (%)	0 (0%)	2 (18%)
Intervencionismo previo n (%)	2 (18%)	1 (9%)

En la *Tabla* se observa la distribución demográfica de las características de los pacientes (edad, género, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, antecedente de infarto, cirugía de revascularización coronaria y de intervencionismo coronario percutáneo) en relación al grupo de investigación. No existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con excepción en la edad ($p = 0.04$)

**Fig. 1.** Cambio en los niveles de ON y PO.

En la *Figura* se observa el comportamiento de los niveles de nitratos (ON), así como el del poder oxidativo (PO), antes y después de la administración de rosuvastatina o placebo. En el primer caso, podemos constatar que los niveles de nitratos incrementaron significativamente después de la dosis de la estatina en 21%, pero disminuyeron cuando se administró el placebo en 24%. En cuanto al poder oxidativo, podemos ver que en ambos casos incrementó de manera significativa.

fueron hombres y 4 fueron mujeres (34%); en el grupo con estatinas (G2) 5 (45%) fueron del género masculino y 6 (55%) del género femenino. La edad promedio fue de 66 ± 9 difiriendo los grupos en edad G1: 71 ± 10 mientras que en el G2: 63 ± 9 ($P = 0.04$). Los factores de riesgo encontrados fueron: Diabetes mellitus tipo 2 en el 41% de los pacientes del estudio, en el grupo 1 de 36% y en el grupo 2 del 45%. El 68% de todos los pacientes tenían diagnóstico de dislipidemia; 82% en el grupo placebo y 55% en el grupo de estatinas. La hipertensión arterial estaba presente en el 90% de la población. 91% tanto en el G1 como en el G2. En las tres variables no se encontraron diferencias significativas. El 41% de los pacientes ya habían presentado un infarto previo, el 45% de la población del G1 y el 36% de los del G2, el 9% de todos los pacientes ya habían sido revascularizados por cirugía, encontrándose el 18% de los revascularizados en el G2, mientras que en cuanto a intervencionismo coronario previo el 14% en general había necesitado de dicho procedimiento, el 18% de los pacientes del G1 y el 9% de los del grupo 2. Los niveles de óxido nítrico disminuyeron en el Grupo 1 ($\Delta 21\%$, $P = 0.17$) pero en el grupo 2 aumentaron ($\Delta 24\%$ $p = 0.005$) siendo estas deltas diferentes estadísticamente entre ellas. Por otro lado el PO incremento en ambos grupos de forma significativa, ($\Delta G1 = 17\%$, $\Delta G2 = 13\%$, $p = 0.001$) no encontrándose diferencias entre estos incrementos. Ningún paciente presentó complicaciones durante su internamiento y una vez egresados, recibieron el tratamiento con estatina de forma convencional.

La evolución de los pacientes fue favorable, siendo egresados sin complicaciones del hospital. Una vez concluido el estudio (7mo dfa) todos los pacientes recibieron el tratamiento convencional con estatinas.

Discusión

En este estudio se demostró que existe una asociación directa entre la administración de estatinas y

el aumento de los niveles de óxido nítrico en los síndromes coronarios agudos cuando se inicia el tratamiento desde las primeras horas del evento, en comparación con el grupo placebo. Un punto de controversia ha sido el momento adecuado para el inicio de la terapia con estatinas. Los resultados obtenidos en este estudio apoyan el concepto que el tratamiento con estatinas debe iniciarse tras las primeras horas del diagnóstico de un síndrome coronario agudo; su efecto sobre la mejoría de la disfunción endotelial, mostrado por la elevación de los niveles de óxido nítrico es altamente significativo en comparación con la disminución en los casos en que no se administraron. La diferencia entre ambos grupos fue tan determinante que al realizar el cálculo de la muestra por diferencia de medias sólo se necesitaron 9 pacientes por grupo para mostrar significancia estadística. Lo que apoya este resultado es que en forma experimental la incubación de células endoteliales con estatinas favorece la expresión de óxido nítrico sintetasa endotelial constitutiva y previene la desregulación que sobre ella provocan las LDL oxidada. Además, diversos ensayos clínicos con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, han demostrado una mejoría en los eventos cardiovasculares no únicamente a través de una reducción de los valores de LDL, sino también por mecanismos como regulación anterógrada del óxido nítrico sintetasa inducible (NOSe). Los niveles de poder antioxidante no mostraron diferencia entre los 2 grupos, es probable que el tamaño de muestra sea pequeño y en que el tiempo de evaluación es muy corto para evidenciar diferencias.

Hoy en día no existe un consenso que apoye el incluir a las estatinas en el tratamiento de un síndrome coronario agudo a su ingreso a urgencias. Las guías americanas, las europeas y españolas no las incluyen en esta etapa. Sin embargo estos hallazgos podrían ser el principio para la realización de un estudio multicéntrico que evalúe este aspecto y con un tamaño de muestra mayor valore adecuadamente el efecto favorable sobre la disfunción endotelial no sólo por los niveles de óxido nítrico sino también en base al poder antioxidante. También es importante el dar seguimiento a mediano y largo plazo para evaluar las repercusiones clínicas de estos resultados en términos de efecto sobre mortalidad y morbilidad. Estos resultados armonizan con los resultados del estudio JUPITER, que indican la acción favorable de la administración de rosuvastatina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en personas aparentemente sanas y sin hiperlipidemia.⁹

Conclusiones

En conclusión, los resultados de este estudio indican que el tratamiento con 40 mg de rosuvastatina administrado a los pacientes con infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST en los primeros 7 días después del evento, incrementan los niveles séricos de nitratos (óxido nítrico), como una expresión de la mejoría en la función endotelial. En contraparte, el poder antioxidante aumenta en los primeros 7 días de un síndrome coronario, independientemente de la administración de estatinas o placebo.

Referencias

- CANTEROS T, CHAMORRO N, CORONEL C, KIPPS S: *Administración precoz de estatinas en el síndrome coronario agudo*. Rev de Pos de la VI^a Cátedra de Med 2005; 151: 17-19.
- PEDERSEN TR, KJEKSHUS J, BERG K: *Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet 1994; 344: 1383-1389.
- UNDAS A, CELINKA-LÖWENHOFF M, DOMAGALA TB, IWANIEC T, DROPINSKI J, LÖWENHOFF T, ET AL: *Early antithrombotic and anti-inflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia*. Thromb Haemost. 2005; 94 (1):193-199.
- LI XP, ZHAO P, LI J, LI JD, XIE XM, PERG J: *The effect of early fluvastatin therapy on inflammatory factors in acute coronary syndrome*. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2005; 44(3): 184-187.
- STENESTRAND U, WALLENTIN L: *Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival*. JAMA 2001; 285: 430-436.
- LAUFS U, LA FATA V, PLUTZKY J, LIAO JK: *Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors*. Circulation 1998; 97: 1129-35.
- TENORIO LFA, DEL VALLE ML, PASTELÍN HG: *Validación de un método analítico espectrofotométrico para la cuantificación de metabolitos estables de óxido nítrico en fluidos biológicos*. Rev Mex Cienc Farm 2005; 36(1): 31-41.
- BAHR P, BASULTO Y: *El potencial redactorférreo (FRP). Un ensayo para evaluar la capacidad antioxidante en suero*. Corr Cient Med Holguín 2004; 8(4): 1-7.
- RIDKER PM, DANIELSON E, FONSECA F, GENET J, GOTTO AM, ET AL: *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C reactive protein*. New England Journal of Medicine 2008; 259: 2195-2207.