



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SEGURIDAD SOCIAL

DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA

HOSPITAL REGIONAL METROPOLITANO 1º DE OCTUBRE

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

**“REDUCCIÓN DEL ESTADO NITROOXIDATIVO EN PACIENTES HIPERTENSOS,
DISLIPIDEMICOS CON HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN TRATAMIENTO
CON ESTATINAS”**

ESTUDIO ANIDADO REVIERTE

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE

C A R D I O L O G O

PRESENTA

CARLOS ALFREDO NARVAEZ ORIANI

DIRECTOR DE TESIS: DRA. ALEJANDRA MEANEY MARTINEZ

No. Tesis: 26-2009

MEXICO, D. F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

En principio a El que solo él puede ser, tener, dar y crear.

Al camino por que solo uno es el camino y nadie llega sino por él.

A mi esposa que es mi familia la cual forme en base al Amor.

A mis Padres que permitieron, alentaron y construyeron mis aspiraciones.

A mi tío fuente de inspiración y ejemplo durante mi toda mi vida.

A la familia Meaney, quienes vieron, apoyaron y fomentaron el Cardiólogo que soy.

A la Dra. Alejandra Meaney quien me ayudado en todo lo que ha podido.

Al Dr. Meaney por ser incondicional con nuestra generación.

Al Dr. Vela por ser quien es y nunca negarnos su ayuda.

Al Dr. Solache por sus consejos y amistad.

Al Dr. Villegas quien a base de confianza y paciencia nos enseñó.

A Emma, Rosy y Magda por apoyarme a realizar este trabajo.

Al Instituto Politécnico Nacional y al Dr. Ceballos quienes apoyaron mi tesis.

A los pacientes que permitieron mi aprendizaje.

Dr. Eduardo Meaney Mendiolea
Prof. Titular del curso de Cardiología

Dra. Alejandra Meaney Martínez
Asesor de tesis

Dr. Ricardo Juárez Ocaña
Coordinador de capacitación, desarrollo e investigación

Dr. José Vicente Rosas Barrientos
Jefatura de Investigación

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
FIRMAS APROBACIÓN	3
ÍNDICE	4
RESÚMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	10
BIBLIOGRAFÍA	13

REDUCCIÓN DEL ESTADO NITROOXIDATIVO EN PACIENTES HIPERTENSOS, DISLIPIDEMICOS CON HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN TRATAMIENTO CON ESTATINAS.

ESTUDIO ANIDADO REVIERTE

RESÚMEN

En los países occidentales la principal causa de muerte en adultos son las enfermedades cardiovasculares. Entre los factores de riesgo de estas enfermedades se encuentran: la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus, la hipertrofia ventricular y la dislipidemia. En particular, el estrés oxidativo y el nitrooxidativo son importantes mecanismos que inician la cascada de la inflamación, la disfunción endotelial y el daño vascular.

Se tomaron pacientes de la Unidad Cardiovascular del Hospital Regional 1ro de Octubre del ISSSTE con hipertensión arterial sistémica esencial grado I y II, con hipercolesterolemia leve a moderada según el ATP III, sin tratamiento con estatinas en el mes previo de ingreso al estudio, con hipertrofia ventricular izquierda demostrada por ecocardiografía.

Se aleatorizaron en 4 grupos, con tratamiento antihipertensivo con Valsartan, diferentes dosis y tipo de estatinas. Se obtuvo el suero al inicio, 6to y 12vo mes de tratamiento, obteniendo el valor de malonaldehído, de carbonilos, de proteínas plasmáticas oxidadas y de nitritos.

Se revisaron 110 pacientes, de los cuales solo 10 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión, solo 1 abandono el estudio, 60% se encuentran entre la visita 1-3 y el 30% entre la visita 4-12. Se reportan resultados preliminares del estudio.

Tener evidencia en mexicanos de disminución de marcadores de inflamación y aumento de la función endotelial, es primordial para la salud de nuestro país y el implemento de nuevas estrategias para las enfermedades cardiovasculares, las cuales como ya se ha comentado, están dentro de las principales causas de muerte.

Palabras clave: Nitrooxidación, hipertensión, dislipidemia.

ABSTRAC

In Western countries the main cause of death in adults are cardiovascular disease. Among the risk factors for these diseases are: systemic hypertension, diabetes mellitus, ventricular hypertrophy and dyslipidemia. In particular, oxidative stress and nitrating oxidant, are important mechanisms that initiate the cascade of inflammation, endothelial dysfunction and vascular damage.

We took patients in the Cardiovascular Unit of Hospital Regional ISSSTE October 1 with systemic essential hypertension grade I and II with mild to moderate hypercholesterolemia according to ATP III, no treatment with statins in the month prior to study entry, with hypertrophy left ventricle demonstrated by echocardiography. Were randomized into 4 groups, antihypertensive treatment with valsartan, and different doses of statins. Serum was obtained at the beginning, 6th and 12th month of treatment, obtaining the value of oxidative stress in carbonyls, plasma protein and oxidized nitrites.

We reviewed 110 patients, of whom only 10 of these met the inclusion criteria, leaving only 1 study, 60% are between 1-3 visits and 30% between visits 4-12. We report preliminary results of the study.

Evidence of decreased inflammation and increased markers of endothelial function in Mexicans, it is vital to the health of our country and implement new strategies for cardiovascular disease, which as already mentioned, are among the leading causes death.

Keywords: Nitrooxidación, hypertension, dyslipidemia

INTRODUCCIÓN

En los países occidentales la principal causa de muerte en adultos son las enfermedades cardiovasculares. Entre los factores de riesgo de estas enfermedades se encuentran: la hipertensión arterial sistémica (HAS), la diabetes mellitus (DM), la hipertrofia ventricular (HVI) y la dislipidemia. La mayoría de éstos factores no son diagnosticadas oportunamente o bien se encuentran tratadas de forma subóptima. Todos los factores de riesgo cardiovascular se asocian a disfunción endotelial, la cual es la base patogénica de la enfermedad cardiovascular. [1,2,3,4,5,7,8]

En particular, el estrés oxidativo y el nitrooxidativo son importantes mecanismos que inician la cascada de la inflamación, la disfunción endotelial y el daño vascular. [5,8,10] Estos mecanismos son comunes a la mayoría de las entidades cardiovasculares como la aterosclerosis, la HAS, la DM, el síndrome metabólico y la insuficiencia cardiaca. En condiciones fisiológicas, se producen especies reactivas de oxígeno (ROS), que juegan un papel crítico como señales moleculares locales de defensa tisular. El principal ROS es el anión superóxido (O_2^-) que se produce primordialmente por la acción de la oxidasa de fosfato de dinucleótido reducida (NADHP). Una vez que la producción del anión superóxido excede a la capacidad antioxidante en células endoteliales, macrófagos, neutrófilos y neuronas se origina el estrés oxidativo. El superóxido oxida al óxido nítrico (ON) para formar peroxinitrito, este a su vez, oxida a los radicales sulfhidrilos e inicia la lipoxidación de las membranas, y sus productos finales, el ácido peroxinitroso, radicales OH y dióxido de nitrógeno, profundamente histotóxicos y reactantes. La oxidación de lípidos y la reducción de carbohidratos y aminoácidos, forma compuestos dicarbonilos, como el metilglioxal y el glioxal, que son agentes glicantes extremadamente reactivos involucrados en la formación de productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs) y por lo tanto involucrados en la oxidación de proteínas, el daño celular. Otros mecanismos celulares y bioquímicos involucrados son la acumulación de la dimetilarginina asimétrica (ADMA), uno de los análogos guanidínicos de la L-arginina, que actúa inhibiendo competitivamente a la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), también interviene la enzima dimetilaminohidrolasa de la dimetilarginina (DDAH), que normalmente actúa como un regulador autócrino de la actividad de la eNOS. Esta enzima metaboliza a la ADMA y por lo tanto preserva la función endotelial. La actividad de la DDAH disminuye en diferentes estados cardiometabólicos lo que lleva a la disfunción endotelial, esto debido principalmente a oxidación de esta enzima. La disfunción endotelial propicia que el endotelio produzca péptidos vasoactivos como la angiotensina II (Ang II) y la endotelina-1 (ET-1), que aparte de promover la vasoconstricción, son proinflamatorios e inducen la proliferación de los miocitos cardiacos y vasculares y la distrofia de la matriz extracelular. [4,5,7,8,10,14,15,16,17,18,19]

El objetivo principal de este estudio consiste en disminuir el estado nitrooxidativo en pacientes con riesgo bajo a moderado, a través de las estatinas. De lograr la evidencia de disminución de marcadores de nitrooxidación, se obtendría una indicación de prescripción de estatinas sin tener niveles de LDL altos.

MATERIAL Y METODOS

Población de estudio.

Los pacientes fueron reclutados de la Unidad Cardiovascular del Hospital Regional 1ro de Octubre del ISSSTE, en México D. F. Se aprobó el protocolo por el comité de ética del hospital, se obtuvo la firma de aceptación de los pacientes mediante el consentimiento informado antes de su participación en el estudio.

Se realizó una historia clínica y examen físico completos. El examen físico incluyó la toma de presión arterial, peso, talla, superficie corporal por la fórmula de Dubois; se obtuvieron resultados de laboratorio completo (QS, ES, PFH, BH, Perfil de lípidos, CPK total); un electrocardiograma de 12 derivaciones y se realizó un ecocardiograma para el cálculo de la masa ventricular izquierda indizada.

Se tomaron pacientes con hipertensión arterial sistémica esencial grado I y II de la clasificación de la sociedad europea de cardiología. Que tuvieran cifras de Tensión arterial (TA) en la visita inicial >140/90 y <180/110, o que estén bajo tratamiento antihipertensivo. Los pacientes fueron revisados clínicamente al mes, al segundo, cuarto, sexto, noveno y doceavo mes para la medición de la TA, las variables antropométricas (peso y cintura) y la vigilancia de efectos secundarios.

Con hipercolesterolemia leve a moderada según el ATP III (c-LDL >130mg/dl y < 190 mg/dl), sin tratamiento con estatinas en el mes previo de ingreso al estudio con triglicéridos menores a 400 mg/dl. Siguiendo las recomendaciones de la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones (AMPAC)^[13], se midieron también el colesterol total (CT), el colesterol de alta densidad (C-HDL) y los triglicéridos (TG). El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se estimó mediante la fórmula de Friedwald. $CT - (TG/5 + HDL) = LDL$

Con hipertrofia ventricular izquierda demostrada por ecocardiografía (>114 y 106g/m²SC en mujeres y hombres respectivamente). Medida por el método de Penn, que aplicó la siguiente fórmula: $MVI = 1,04 [(TIV + DVI + PPVI)^3 - (DVI)^3] - 13,6$.

Se tomó una muestra de sangre a los pacientes en el primer mes, en el 6to y 12vo. Se centrifugó la muestra y se obtuvo el plasma para la obtención de las variables de nitrooxidación e inflamación. Se obtuvo el valor de malonaldehído (MDA), de carbonilos, de proteínas plasmáticas oxidadas (POAP) y de nitritos.

El grupo carbonilo expresa la oxidación inicial de hidratos de carbono y proteínas. Las POAP nos indica el nivel de oxidación en proteínas, mientras que el MDA señala la lipoxidación. Como expresión de la degradación de ON, se cuantificaron los nitritos.

Para la determinación de carbonilos, se utilizó la técnica propuesta por Dalle-Donne, mezclando 100 µl de plasma con 1ml de 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) 10 mM en HCl 2.5 M. Las muestras fueron incubadas a temperatura ambiente en la oscuridad (agitadas cada 15 minutos durante 60 minutos) y precipitadas con ácido tricloroacético (TCA) al 20%. Se centrifugaron por 10 minutos a

3500 rpm para recolectar la proteína precipitada que fue lavada nuevamente con 1ml de TCA al 10%. Finalmente el precipitado fue lavado con 3ml de una mezcla de etanol-acetato de etilo (1:1 v/v), para eliminar la DNPH excedente. Se centrifugó nuevamente y el precipitado final fue disuelto en 1ml de clorhidrato de guanidina 6M en una solución de fosfato de potasio 20 mM, e incubados por 10 minutos a 37 C°. Se analizó espectrofotométricamente a una longitud de onda de 370 nm. El coeficiente de extinción molar de la dinitrofenilhidrazina es de $\epsilon = 22,000/M-1 \text{ cm}^{-1} = 22,000/106 \text{ nmol/ml}$, el cual fue utilizado para calcular la concentración de carbonilos, expresados en osazona/ml plasma, corregidos por mg proteína cuantificada, de acuerdo al método de Lowry. El MDA se estudió con la técnica de Determinación de Compuestos Reactivos al ácido tiobarbitúrico (CRAT). Los CRAT son marcadores de daño a lípidos, el cual se realizó mezclando 400µl de amortiguador Tris-preset 7.2mM a pH 8.0, 100 µl de plasma y 1 ml de ácido tiobarbitúrico (TBA) al 0.375% en HCl 0.2N, y se calentó a 90° C durante 15 minutos. Se agregaron 0.5 ml de HCl 0.2 N y se analizó espectrofotométricamente a 532 nm de longitud de onda en un espectrofotómetro Perkin Elmer UV/VIS modelo B050-9914 a 25° C. Se utilizó el 1,1,3,3-tetrametoxipropano como estándar. La cuantificación de las ditirosinas se realizó con una muestra de plasma resuspendida en una solución de urea 6M en NaHCO₃ 0.1M pH 9.8, incubada a 23 C° durante 30 min. El espectro de excitación por fluorescencia de las ditirosinas fue de 280 a 370 nm de longitud de onda, utilizando un espectrofluorómetro PTI (Photon Technology International) y la emisión fue registrada a 405 nm. Finalmente los POAP se determinaron de acuerdo a la técnica de Capeillère-Blandin [339]: a 200 µL de plasma (dilución 1:5 en PBS) se le agregan 20 µL de ácido acético glacial se agita durante 2 minutos y la densidad óptica se lee a 340 nm. La concentración de óxido nítrico se evaluó indirectamente cuantificando nitritos utilizando la reacción de Griess. Para convertir los nitratos a nitritos se utilizó una cepa de E. Coli 1775 como fuente de reductasa de nitrato. La técnica requiere que 250 µL de plasma se incuben con 40 µL de E. Coli durante 1 hora a 37° C, con agitación constante. La muestra se centrifuga a 3000 rpm durante 5 minutos. Una cantidad de 250 µL del sobrenadante se mezclan con 250 µL de N-(1-naftil) hidrocloreuro de etilenediamina (0.1g en 100 mL de agua bidestilada) y con 250 µL de sulfanilamida (1g en 100 mL de ácido ortofosfórico al 5%), agitándose durante 1 minuto. La densidad óptica se lee a 540 nm.

Los pacientes incluidos se asignaron en forma aleatoria a cuatro grupos.

Brazo 1. 30 pacientes con Valsartan 80mg y Pravastatina 40mg,

Brazo 2. 30 pacientes con Valsartan 80mg y Simvastatina 20mg,

Brazo 3. 30 pacientes con Valsartan 80mg y Simvastatina 20mg + ezetimibe 10mg,

Brazo 4. 30 pacientes con Valsartan 80mg.

Durante el estudio si no se lograba la meta terapéutica para la hipertensión arterial, se siguió con el siguiente esquema: se aumentaba la dosis de Valsartan a 160mg, de no controlarse se agregaba hidroclorotiazida 25mg Vo. c/24hrs, nifedipino cc 30mg y metoprolol 100mg en forma sucesiva.

En caso de no alcanzar la meta de colesterol con el tratamiento inicial se reforzaba con dieta, de ser insuficiente al brazo 1 se agregaba 10 mg de ezetimibe, el brazo 2 se aumentaba de 40mg de Simvastatina a 80mg de Simvastatina y el brazo 3 se aumentaba de 10/20 a 10/40mg de la combinación Simvastatina/ ezetimiba.

A los pacientes que durante el escrutinio de laboratorio y gabinete se encontraron criterios de diabetes mellitus, enzimas hepáticas y creatinin fosfocinasa (CPK) aumentadas 3 veces por arriba de su valor normal, creatinina mayor o igual a 3mg/dl, tuvieran antecedente de infarto del miocardio, angina crónica estable, hipertensión arterial secundaria o hipertensión sistólica aislada, antecedente de intolerancia o la realicen durante el estudio a los medicamentos utilizados, que presentaran a criterio del médico alguna situación que comprometiera la salud del paciente o las mediciones del estudio, eran excluidos del estudio.

En todo momento del estudio, si el paciente así lo decidiera se podría dar de baja del mismo.

RESULTADOS

Se revisaron 110 pacientes, de los cuales solo 10 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión, solo 1 abandono el estudio, 60% se encuentran entre la visita 1-3 y el 30% entre la visita 4-12. Se presentan las características iniciales de la población en la tabla 1.

Se muestran los resultados de las muestras oxidativas en la tabla 2.

TABLA 1 “Características basales de la población”

Característica	Media	Característica	Media	Característica	Media
Edad	56.1 a	TGP	22.1 UI/l	TGO	22.6 UI/l
Peso	75.3Kg	Glucosa	92.6mg/dl	MDA	7.09nmol/mL
IMV	162.5gm/m ²	CT	230.8mg/dl	Nitritos	167.55umol/l
T. sistólica	157.6mmHg	C-LDL	145.27mg/dl	Proteínas	70.93mg/dl
T. Diastólica	91.4mmHg	TG	175.22mg/dl	Carbonilos	57.06mmol/mL
Creatinina	.86mg/dl	C-HDL	50.56mg/dl	Prot/carb	.87 nmol/mg

Se presenta la media de las características de la población.

a=años, Kg=kilogramos, gm/m²=gramos por metro cuadrado, mmHg=milímetros de mercurio, mg/dl= miligramos por decilitro, UI/l=Unidades internacionales por litro, nmol/ml= nanomoles por mililitro, umol/l= micromoles por litro, mmol/ml=milimoles por mililitro, nmol/mg=nanomoles por miligramo
IMV= índice de masa ventricular, T= tensión,

TABLA 2 “Resultados de marcadores de oxidación en plasma”

Plasma	Paciente 1 Basal	Paciente 1 2do mes	% Cambio	Paciente 2 Basal	Paciente 2 2do mes	% Cambio	Paciente 3 Basal	Paciente 3 2do mes	% Cambio
MDA (μM) (nmol/mL)	5.0060	2.9313	42%	4.8588	5.0194	-3%	5.3138	2.2353	58%
Carbonilos (nmol/mL)	42.9048	57.2670	-33%	22.7250	26.5428	-16%	93.6270	183.2544	-95%
POAP (mg/mL)	89.7562	61.2768	32%	71.7600	89.3069	-24%	58.2816	76.5149	-31%
Nitritos ($\mu\text{mol/L}$)	71.7675	34.4484	52%	328.3641	57.6349	83%	87.4460	79.4963	10%

Se presentan los valores plasmáticos de marcadores de oxidación en nmol/ml= nanomoles por mililitro, $\mu\text{mol/l}$ = micromoles por litro, mmol/ml=milimoles por mililitro, nmol/mg=nanomoles por miligramo, así como porcentaje de cambio de la muestra basal a toma 2do mes, se muestra en negativo los que expresaron un aumento del nivel basal.

Pac # = número de paciente, m# = número de muestra del paciente

DISCUSIÓN

En una variedad de alteraciones como la dislipidemia, la HAS, el hiperinsulinismo, la edad avanzada o la insuficiencia renal, entre otras, estados todos con estrés oxidativo aumentado, la actividad de la DDAH disminuye, la concentración de ADMA aumenta y correlativamente se incrementa la disfunción endotelial. Por lo que ADMA se toma como marcador de disfunción endotelial. Durante la lipoxidación se forman entre otros subproductos, el malonaldehído (MDA) que junto al 4-hidroxinonenal (HNE) son productos de la oxigenación de los ácidos grasos polinsaturados de las LDL. La MDA, su subproducto lisina-MDA-lisina y el producto final de glicación avanzada, la carboximetil-lisina (CML) aumentan durante la oxidación de las LDL, lo que demuestra que el MDA y sus análogos son marcadores tanto de lipoxidación como de glicación. Una de las consecuencias de la oxidación es la oxidación del aminoácido tirosina para formar nitrotirosina y ditirosina, que representa un estadio inicial de la oxidación y degradación proteica. Por su parte, las POAP (AOPP en inglés) son proteínas plasmáticas oxidadas, especialmente la albúmina, que no poseen actividad oxidante, pero que se consideran ahora excelentes y económicos marcadores de daño oxidativo avanzado. Los grupos carbonilos son también marcadores de daño a proteínas. La concentración de las POAP y los carbonilos guarda correlación con la ditirosina y otros productos AGEs, pero no con los índices de lipoxidación. Por último los nitritos en plasma representan un marcador clásico de actividad del ON. [4,5,7,8,10,14,15,16,17,18,19]

Estatinas y oxidación

Además de los resultados benéficos en la mortalidad y morbilidad cardiovascular de las estatinas por su acción en la hipercolesterolemia en estudios clínicos, se han observado otros efectos no relacionados con la acción hipolipemiente. Estudios experimentales *in-vitro* e *in-vivo* han documentado una gran evidencia de efectos, tales como incremento en la expresión de óxido nítrico, efectos anti-inflamatorios, inmunomodulatorios, anti-trombóticos, anti-proliferativos, y anti-oxidantes los cuales reciben el nombre de efectos pleiotrópicos. También se ha observado la inhibición de la hipertrofia cardíaca, la disminución en el reclutamiento de células progenitoras y un efecto inmunosupresor. [4,6,7,9]

Las estatinas mejoran la función endotelial, en parte disminuyendo el colesterol LDL. El colesterol LDL incrementa los niveles de caveolina-1, un inhibidor mayor de la actividad de la eNOS. Su disminución por lo tanto, incrementa la biodisponibilidad del óxido nítrico. También se ha observado el aumento de la proteína Hsp90 que actúa como molécula chaperona facilitando la activación a la larga de la eNOS, mediante la estabilización del RNA mensajero. Las estatinas disminuyen las especies reactivas de oxígeno que inactivan al ON; interfieren en la prenilación de las proteínas Rho, previniendo la traslocación y producción de señales de inflamación. Las estatinas activan la vía de PI3-cinasa/Akt incrementando la producción de ON. Esto de manera independiente a su efecto hipolipemiente. [6,9]

En los resultados obtenidos de MDA en los pacientes 1 y 3 se observa una disminución del marcador, pero no así en los marcadores para oxidación de proteínas donde no tienen efecto las estatinas, en el paciente dos no se muestra una disminución de ningunos de los marcadores de oxidación, y por último e los tres pacientes hay una disminución de los nitritos, marcador de la formación de óxido nítrico.

El estudiar pacientes con dislipidemia leve e hipertensión grado I pudiera no ser evidente los cambios en oxidación, debido tal vez a que el grado de disfunción endotelial se espera sea menor.

Han sido varios los estudios (WOSCOPS, CARE, PROV-IT, ENTRE OTROS) que han demostrado el beneficio en mortalidad y morbilidad a nivel cardiovascular en enfermos de mediano y alto riesgo, independiente del valor de reducción de LDL y colesterol total. Esto llevo a pensar en otras vías en que las estatinas disminuyan la inflamación y la proliferación de la placa aterosclerótica, estudios realizados por Shishehbor Mehdi y cols. (Circulation 2003;108;426-431), Haendeler Judith y cols. (Circulation 2004;110;856-861), se ha demostrado una clara reducción de la inflamación de manera independiente a la reducción de lípidos.

El primer estudio se realizó en paciente sin evidencia de enfermedad coronaria con una reducción de ditirosina y clorotirosina hasta de de 32 y 25%. Mientras que en el segundo estudio la terapia con estatinas mostro una reducción en las ROS.

Medicamentos como el Metformin, han demostrado también reducción de niveles de inflamación mediante la disminución de las POAP y carbonilos, y aumento de la disponibilidad del ON, esto en mediante el estudio por Meaney y cols. (MEFISTO), en el cual se dio seguimiento por un año de los pacientes

No solo las estatinas han demostrado disminuir la disfunción endotelial al bajar los niveles de LDL oxidada, como ya lo hemos descrito, también al disminuir la transcripción de sustancias proinflamatorias, lo cual no observamos en los resultados obtenidos, aún falta la recopilación de datos y desarrollo de más pacientes.

Se reportan resultados preliminares, debemos completar la muestra de estudio y así poder comparar los grupos.

Tener evidencia en mexicanos de disminución de marcadores de inflamación y aumento de la función endotelial, es primordial para la salud de nuestro país y el implemento de nuevas estrategias para las enfermedades cardiovasculares, las cuales como ya se ha comentado, están dentro de las principales causas de muerte.

BIBLIOGRAFIA

1. National Center for Health Statistics. United States, 1990. DHHS Pub. N^o (HS) Washington: US Government Printing Office 1991; pp 91-1232.
2. National Heart, Lung and Blood Institute: Morbidity and Mortality Chartbook on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases, 1990. Washington, US Department of Health and Human Services, 1990.
3. LUCAS D. MASNATTA, PATRICIA A. FISCHER, Et al. Marcadores de estrés oxidativo. Su valor en la prevención y detección precoz de la enfermedad cardiovascular en el Hospital de Día Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 177-183
4. Xydakis MA, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu M-Y, O'Brian Smith E, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: The impact of rapid weight loss through caloric restriction. J Clin Endocrinol Metabol 2004;89:2697-2703
5. Guo-Xing Zhang, Xiao-Mei Lu, Shoji Kimura, et al. "Role of mitochondria in angiotensin II-induced reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase activation" Cardiovascular Research 76 (2007) 204–212
6. Jean Davignon "Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins" Circulation. 2004;109[suppl III]:III-39 – III-43
7. Francesco Perticone, Roberto Ceravolo, Arturo Pujia, et al. "Prognostic Significance of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Patients" Circulation. 2001;104:191-196.
8. Francesco Perticone, Angela Sciacqua, Raffaele Maio, et al. "Asymmetric Dimethylarginine, L-Arginine, and Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension" J Am Coll Cardiol 2005;46:518 –23
9. Jean Davignon "Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins" Circulation. 2004;109[suppl III]:III-39 – III-43
10. Eduardo Meaney, "Metformina, Función Arterial y Grosor Íntima-Media en sujetos con Síndrome Metabólico"
11. American Heart Association. Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. Report of a special task force appointed by the steering committee. Circulation 1988;77:501B-514B
12. Hernández y Hernández H, Cobo Abreu C, Meaney Mendiola E, Rivera Capello J, Shuchleib Chaba R, et al. I Consenso Nacional de Hipertensión Arterial Capítulo 2. Estudio del hipertenso. Modificaciones del estilo de vida. Impacto de las recomendaciones. Calidad de vida del hipertenso con y sin tratamiento. Rev Mex Cardiol 1995; 6: S15-S21.
13. Ahumada Ayala M, Calzada León R, Canale Huerta JM, Cardona Muñoz E, Cardoso Saldaña G, Chávez V, et al. Recomendaciones de la Segunda Reunión de Expertos en Dislipidemias Organizada por la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus complicaciones, A.C. Lineamientos sobre la detección, el manejo diagnóstico y el tratamiento dietario y farmacológico de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia Rev Mex Cardiol 1996; 7:7-24.
14. Ruggiero-Lopez D, Lecomte M, Moinet G, Patereau G, Lagarde M, Wiernsperger N. Reaction of metformin with dicarbonyl compounds. possible implication in the inhibition of advanced glycation end product formation. Biochem Pharmacol 1999;58:1765-1773.
15. Miyata T, Ueda Y, Yamada Y, Izuhara Y, Wada T, Jadoul M, et al. Accumulation of carbonyls accelerates the formation of pentosidine, an advanced glycation end products: carbonyl stress in uremia. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 2349–2356.
16. Giulivi C, Davies KJ. Dityrosine and tyrosine oxidation products are endogenous markers for the selective proteolysis of oxidatively modified red blood cell hemoglobin by (the 19 S) proteasome. J Biol Chem 1993;268:8752-8759.
17. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. Am J Med 1999; 107: 85-97.
18. Böger RH. Association of asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction. Clin Chem Lab Med 2003;41:1467-1472
19. McDowell IFW, Land D. Homocysteine and endothelial dysfunction: A link with cardiovascular disease. Journal of Nutrition. 2000;130:369S-372S.
20. Yagi K. Sample procedure for specific assay of lipid hydroperoxides in serum or plasma. Free radical and antioxidant protocols 1998;108:101-106.
21. Lehrer SS, Pisman GD. Ultraviolet irradiation effects in poly-L-tyrosine and model compounds. Identification of bityrosine as a photoproduct. Biochemistry 1967;6:757-767.
22. Capeillère-Blandin C., Gausson V., Deschamps-Lastscha B., Witko-Sarsat V. Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. Biochimica et Biophysica Acta 2004;1689:91-102.
23. Anónimo. Griess Reagent System. <http://www.promega.com/tbs/tb229/tb229>. (14 de agosto, 2007)
24. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. Clin Chim Acta 2003;329:23-38