



**Fundació**  
La Marató de TV3  
21º SIMPOSIUM  
Enfermedades del corazón



# **LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE UN INHIBIDOR MODIFICADO DE HMG-COA-REDUCTASA: UNA PROMETEDORA ESTRATEGIA CARDIOPROTECTORA EN LA ENFERMEDAD ISQUÉMICA DEL CORAZÓN. DESENTAÑAR BENEFICIOS Y MECANISMOS DE ACCIÓN**

**Gemma Vilahur García**

Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

## 1. Resumen

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo. La pronta reperfusión de la arteria coronaria es el tratamiento más eficaz para reducir la mortalidad. Sin embargo, a pesar de que la implementación de estrategias de reperfusión ha disminuido la mortalidad, en contrapartida ha incrementado de manera muy notoria el desarrollo de insuficiencia cardíaca y la aparición de eventos adversos debido a la presencia de grandes infartos. Ello ha estimulado la búsqueda de nuevas estrategias capaces de limitar el daño cardíaco durante el infarto más allá de la propia reperfusión. A pesar de los esfuerzos para identificar agentes o intervenciones terapéuticas capaces de ejercer cardioprotección, hasta la fecha ninguno ha alcanzado uso clínico. La administración oral de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), más allá de sus conocidos beneficios hipolipemiantes, ha demostrado ejercer múltiples efectos beneficiosos capaces de proteger el corazón frente a la enfermedad isquémica coronaria. Sin embargo, en este escenario quedan aún por resolver cuestiones terapéuticas entorno a la terapia con estatinas, especialmente considerando que el tiempo "dolor por infarto – balón de angioplastia" ha mejorado (<1 hora) y que la máxima concentración plasmática de estatina tras la ingesta oral de una dosis de carga ocurre tras 1,5-2 horas. Gracias a la concesión de este proyecto de la Fundació La Marató de TV3 hemos podido evidenciar que una sola administración de una formulación intravenosa de atorvastatina confiere cardioprotección (reducción del daño cardíaco) cuando se administra poco después de la aparición de la isquemia coronaria y que estos efectos protegen contra el remodelado adverso y el reinfarto en mayor medida que cuando la atorvastatina es administrada oralmente tras el infarto. Estos estudios se han llevado a cabo en un modelo preclínico de hipercolesterolemia (factor de riesgo cardiovascular más común) mediante el uso de tecnologías de imagen de última generación. Además, hemos descifrado los mecanismos y vías de señalización implicados en estas acciones cardioprotectoras mediante la implementación de pruebas de concepto y aproximaciones moleculares e histológicas. Nuestros hallazgos merecen ser investigados en la clínica, pues pueden suponer un importante avance en la asistencia y tratamiento prehospitalario tras la identificación de infarto agudo de miocardio.

## 2. Resultados

Primeramente, en un modelo porcino de infarto agudo de miocardio hemos analizado si la administración intravenosa de una estatina tras la aparición de los síntomas de isquemia protege frente a la muerte necrótica del miocardiocito bajo condiciones normocolesterolémicas e hipercolesterolémicas. Para ello, los animales se alimentaron con una dieta regular o una dieta rica en grasas saturadas (20% de grasa saturada, 2% de colesterol, 1% de ácido cólico). Posteriormente, se indujo isquemia miocárdica en todos los cerdos mediante aproximación percutánea y oclusión por balón en la arteria coronaria descendiente anterior izquierda durante 90 minutos. Transcurridos los primeros 15 minutos de isquemia (asociada a elevación electrocardiográfica del segmento ST), los animales se distribuyeron aleatoriamente para recibir una administración intravenosa de la estatina modificada (dosis de carga equivalente a 0,5 mg/kg) o igual volumen en suero salino fisiológico como el vehículo. Se obtuvieron muestras de sangre antes de la inducción de isquemia (basal) y una vez transcurridos 30, 60 y 90 minutos desde la isquemia, y se analizaron los siguientes 3 marcadores tempranos de necrosis miocárdica: mioglobina, albúmina modificada por la isquemia y la proteína cardíaca de unión a los ácidos grasos. A nivel molecular determinamos, a nivel miocárdico, distintos marcadores de muerte celular por apoptosis y de inflamación. Los animales a los que se había administrado la estatina (tanto normocolesterolémicos como hipercolesterolémicos) mostraron una reducción significativa de los tres marcadores de daño necrótico en comparación con los animales que habían recibido el vehículo. Esta reducción, evidente tras 30 minutos de isquemia, perduró durante los 90 minutos de isquemia y se asoció con una reducción global del 70% en mioglobina, del 60% en proteína cardíaca de unión a los ácidos grasos y del 75% en albúmina modificada por la isquemia frente al vehículo. Esta disminución en los marcadores de daño cardíaco se acompañó de una reducción significativa en los marcadores de apoptosis (p53 y caspasa-3 truncada) y en la respuesta inflamatoria (menor expresión de MCP-1).

**En este primer estudio, hemos evidenciado que la administración temprana de una nueva formulación de estatina intravenosa tras isquemia coronaria completa previene la necrosis miocárdica inducida por la propia isquemia y se asocia a una menor muerte celular por apoptosis y una menor reacción inflamatoria postinfarto.**

Posteriormente, quisimos evidenciar si el efecto cardioprotector derivado de la administración intravenosa de una sola dosis de carga de estatina durante el transcurso de isquemia es mayor en comparación con la administración oral postinfarto. Los animales se alimentaron con una dieta hipercolesterolémica durante 10 días y, transcurrido este período, se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos: el primero recibió una dosis de carga oral de estatina (80 mg) 2 horas tras la isquemia; el segundo recibió estatina modificada por vía intravenosa (0,5 mg/kg) durante la isquemia; y el tercero recibió vehículo por vía intravenosa durante la isquemia. Nuestro objetivo era comparar la eficacia cardioprotectora derivada de administrar el fármaco por vía oral justo tras el infarto o por vía intravenosa durante el transcurso de la isquemia. Trascurridos 90 minutos de isquemia, se reperfundió la arteria coronaria de todos los animales y recibieron, junto a la dieta hiperlipémica, la estatina oral (40 mg/día) durante 42 días. Se realizaron estudios de resonancia magnética cardíaca (RMC) seriados en el día 3 (fase aguda postinfarto) y en el día 42 (fase de remodelado cardíaco) para determinar todos los parámetros globales funcionales y anatómicos así como los parámetros regionales. En el día 3, los animales a los que se administró estatina de manera intravenosa durante la isquemia mostraron una reducción del 10% en el tamaño del infarto en comparación con los otros dos grupos, así como un incremento del miocardio rescatado del 50%. En el día 42 todos los animales que habían recibido estatina (ya fuera por la vía intravenosa u oral) mostraron una disminución significativa en el tamaño de la cicatriz frente a los que recibieron vehículo; sin embargo, los que recibieron estatina por vía intravenosa mostraron una reducción adicional del tamaño de la cicatriz de un 24% frente a aquellos que la recibieron oralmente tras el infarto. Los análisis funcionales revelaron una mejora en la contractilidad cardíaca en aquellos animales que recibieron la estatina intravenosa, así como mejoras regionales de contractilidad en comparación con todos los otros animales. Estos efectos beneficiosos a nivel estructural y funcional se asociaron con un mayor contenido de colágeno y activación de una molécula clave de metabolismo cardíaco (AMPK) en la cicatriz, mayor densidad de vasos en la zona perinfarto, y menor activación de células inflamatorias circulantes.

**En este segundo estudio hemos evidenciado que la administración intravenosa de la estatina modificada reduce el daño cardíaco y mejora la contractilidad del corazón en mayor medida que la administración oral tras infarto. Ello se asocia a un mejor remodelado adverso, tanto a nivel estructural como**

**funcional y a nivel molecular con mayor angiogénesis, deposición de colágeno en la cicatriz, y activación de vías de señalización cardioprotectoras.**

Finalmente, nos propusimos examinar si la administración intravenosa de la estatina modificada durante la isquemia y la administración oral después de la revascularización durante 40 días protege frente al daño de sufrir un reinfarto. Para abordar este objetivo, los cerdos se mantuvieron bajo el mismo régimen de una dieta rica en colesterol durante 10 días, tras lo cual se les indujo isquemia coronaria completa durante 90 minutos. A los 15 minutos de isquemia, los animales se distribuyeron aleatoriamente para recibir una infusión intravenosa de la estatina modificada (0,5 mg/kg) o vehículo. Transcurridos los 90 minutos de isquemia, el balón se deshinchó y los animales se dejaron recuperar. Todos los animales recibieron, junto a la dieta hiperlipémica, la estatina oral (40 mg/día) durante 40 días. Transcurridos los 40 días todos los animales se sometieron a RMC para determinar la función global y regional, así como el tamaño de la cicatriz. Al día siguiente, los animales se sometieron a un segundo infarto (oclusión coronaria de 90 minutos de isquemia seguida de reperfusión). Transcurridos 3 días tras el reinfarto, se les realizó un nuevo estudio de RMC completo (funcional y anatómico) y posteriormente fueron sacrificados. En línea con los resultados del objetivo anterior, la RMC en el día 3 demostró una reducción marcada en el tamaño del infarto en comparación con los animales que recibieron vehículo que persistió hasta el día 40. Lo más interesante fue que la inducción de un segundo infarto no expandió el tamaño de la cicatriz en los animales que recibieron la estatina intravenosa durante el primer infarto, pero, por el contrario, aumentó en un 13% en los animales a los que se administró oralmente la estatina tras sufrir el infarto. Estas mejoras en el daño cardíaco se tradujeron en una mejor contractilidad global y regional y un menor número de segmentos cardíacos disfuncionales. A nivel molecular, detectamos que la cicatriz tras reinfarto de los animales a los que se administró la estatina intravenosa mostraba un menor grado de muerte celular (apoptosis), una reducción en la expresión de marcadores de inflamación y una mayor densidad vascular frente a los que recibieron estatina postinfarto.

**En este tercer estudio hemos reforzado que la administración intravenosa de la estatina durante la isquemia no solo limita el daño por infarto y mejora el remodelado ventricular en mayor medida que la administración oral postinfarto, sino que además hemos demostrado que protege de los efectos**

**deletéreos derivados de sufrir reinfarto (menor necrosis cardíaca, respuesta inflamatoria y mejora de la función cardíaca global y regional).**

### **3. Relevancia y posibles implicaciones futuras**

Tras la finalización de los tres objetivos propuestos en el marco de dislipemia e infarto agudo de miocardio y posterior remodelado cardíaco, hemos evidenciado por primera vez que la administración intravenosa de una forma modificada de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) de manera temprana tras sufrir un evento coronario isquémico reduce de manera muy marcada el daño cardíaco debido a la isquemia, favorece el proceso de remodelado ventricular, deriva en una recuperación de la capacidad contráctil (funcionalidad) del corazón y disminuye el daño derivado de sufrir un reinfarto.

Los resultados obtenidos son una gran promesa en el marco del infarto agudo de miocardio y la cardioprotección. Sin duda, nuestros hallazgos refuerzan los beneficios que pueden derivarse de administrar, antes de la hospitalización (por ejemplo, durante el traslado en ambulancia al hospital), una única dosis de estatina por vía intravenosa en aquellos pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio. Tras la confirmación en pacientes, la implementación clínica de nuestros hallazgos puede derivar en una mejora importante a nivel sociosanitario y económico, pues resultará en una disminución de la morbimortalidad asociada a la enfermedad isquémica coronaria y al desarrollo de insuficiencia cardíaca y, por consiguiente, en una marcada reducción de los costes sanitarios asociados, así como una notable mejora en la calidad de vida del paciente.

### **4. Bibliografía científica generada**

#### **Publicaciones**

Mendieta G, Ben-Aicha S, Casani L, Badimon L, Sabaté M, Vilahur G.

*Intravenous statin administration during ischemia exerts cardioprotective effects.*

Journal of the American College of Cardiology, July 2019;74(3):475-477.

Factor de impacto: 18.639.

Q1 (D1).

Acceso abierto.

Mendieta G, Ben-Aicha S, Casani L, Badimon L, Sabate M, Vilahur G.

*Molecular pathways involved in the cardioprotective effects of intravenous statin administration during ischemia.*

Basic Res Cardiol, Nov 2019;115(1):2.

Factor de impacto: 6.470.

Q1.

Acceso abierto.

Mendieta G, Ben-Aicha S, Manuel Gutierrez, Casani L, Aržanauskaitė M, Carreras F, Sabate M, Badimon L, Vilahur G.

*Intravenous statin administration during MI enhances cardioprotection compared to oral administration post-MI.*

Journal of the American College of Cardiology, Feb 2020 (en premsa).

Factor de impacto: 18.639.

Q1 (D1).

Acceso abierto.

### **Comunicaciones en congresos**

Mendieta G, Gutiérrez M, Casani L, Sabaté M, Badimon L, Vilahur G.

*Reducción de la lesión isquémica miocárdica mediante la administración intravenosa precoz de cardioshield tras la elevación del segmento ST.*

Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares SEC 2016, Zaragoza.

Comunicación oral.

Mendieta G, Ben-Aicha S, Casani L, Badimon L, Sabate M, Vilahur G.

*Treating ischemic injury to reduce infarct size and achieve cardiac protection.*

Acute Cardiovascular Care Association 2019, Málaga.

Póster moderado.

Mendieta G, Ben-Aicha S, Gutiérrez M, Casani L, Aržanauskaitė M, Carreras F, Sabate M, Badimon L, Vilahur G.

*L'administració intravenosa d'estatina durant l'íam ofereix major cardioprotecció que*

*atorvastatina via oral: estudi translacional amb ressonància magnètica cardíaca.*

XXXI Congrés de la Societat Catalana de Cardiologia 2019, Barcelona.

Comunicación oral.

Mendieta G, Ben-Aicha S, Gutiérrez M, Casani L, Aržanauskaitė M, Carreras F, Sabate M, Badimon L, Vilahur G.

*Intravenous administration of IV-STATIN CARDIOSHIELD during myocardial infarction renders higher cardioprotection than oral atorvastatin given shortly after reperfusion: a translational CMR study.*

European Society of Cardiology (ESC) Meeting 2019, París.

Comunicación oral.

Trabajo ganador del Young Investigator Award in Thrombosis of the European Society of Thrombosis (primer premio).

Vilahur G, Ben-Aicha S, Gutierrez M, Aržanauskaitė M, Mendieta G, Arderiu G, Casani L, Badimon L.

*Intravenous administration of atorvastatin early after cardiac ischemia attenuates adverse left ventricular remodeling, ameliorates cardiac function and limits the deleterious effects of reinfarction.*

European Society of Cardiology (ESC) Meeting 2019, París.

Póster moderado.

## **Ponencias**

Ponente: Gemma Vilahur

*Opportunities and challenges in translating cardioprotection to the clinic.*

Council of Basic Cardiovascular Science Summer Course; Heart House of the European Society of Cardiology.

Junio de 2017, Niza, Francia.

Ponente: Gemma Vilahur

*Cardioprotection: where do we stand in 2018.*

University of Oxford; Seminar at the Department of Physiology and Genetics .

Febrero de 2018, Oxford, Reino Unido.

Ponente: Gemma Vilahur

*Nuevas dianas terapéuticas en cardioprotección.*

Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela – Cardiochus. Servicio de Cardiología y UCC Area Cardiovascular.

Marzo de 2019, Santiago de Compostela, España.

Ponente: Gemma Vilahur

*Metabolic control of ischemia/reperfusion injury.*

American Heart Association

Noviembre de 2019, Filadelfia, Estados Unidos.

Ponente: Gemma Vilahur

*Novel Targets and Therapeutic Strategies that Bring New Hopes in Cardioprotection.*

Semmelweiss Symposium.

Noviembre de 2019, Budapest, Hungría.

Ponente: Gemma Vilahur

*Nuevas estrategias destinadas a favorecer la cardioprotección tras un infarto limitar la progresión hacia la insuficiencia cardíaca.*

Centro de Investigación de Medicina Aplicada (Clínica Universitaria de Navarra).

Febrero de 2020, Pamplona, España.

Ponente: Gemma Vilahur

*New therapeutic approaches to treat ischemic injury*

COST – cardioprotection.

Marzo de 2020, Riga, Letonia.