



**Fundació**  
La Marató de TV3

21è SIMPOSIUM  
Malalties del cor



# **L'ADMINISTRACIÓ INTRAVENOSA D'UN INHIBIDOR MODIFICAT DE L'HMG-COA-REDUCTASA: UNA PROMETEDORA ESTRATÈGIA CARDIOPROTECTORA EN LA MALALTIA ISQUÈMICA DEL COR. DESENTRANYAR BENEFICIS I MECANISMES D'ACCIÓ**

**Gemma Vilahur Garcia**

Fundació Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

## 1. Resum

La cardiopatia isquèmica és la principal causa de mort i discapacitat al món. La reperfusió ràpida de l'artèria coronària és el tractament més eficaç per reduir-ne la mortalitat. No obstant això, tot i que la implementació d'estratègies de reperfusió n'ha disminuït la mortalitat, en contrapartida s'ha incrementat de manera molt notòria el desenvolupament d'insuficiència cardíaca i l'aparició d'esdeveniments adversos a causa de la presència de grans infarts. Això ha estimulat la recerca de noves estratègies capaces de limitar el dany cardíac durant l'infart més enllà de la reperfusió. Malgrat els esforços per identificar agents o intervencions terapèutiques capaços d'exercir cardioprotecció, fins ara cap no ha arribat a ús clínic. L'administració oral d'inhibidors de l'HMG-CoA reductasa (estatives), més enllà dels seus coneguts beneficis hipolipemians, ha demostrat exercir múltiples efectes beneficiosos capaços de protegir el cor davant la malaltia isquèmica coronària. En aquest escenari, però, queden encara per resoldre qüestions terapèutiques entorn de la teràpia amb estatives, especialment considerant que el temps "dolor per infart - baló d'angioplàstia" ha millorat (<1 hora) i que la màxima concentració plasmàtica d'estatina després de la ingesta oral d'una dosi de càrrega es registra després d'1,5-2 hores. Gràcies a la concessió d'aquest projecte de la Fundació La Marató de TV3 hem pogut evidenciar que una sola administració d'una formulació intravenosa d'atorvastatina confereix cardioprotecció (reducció del dany cardíac) quan s'administra poc després de l'aparició de la isquèmia coronària, i que aquests efectes protegeixen més contra el remodelatge advers i el reinfart que quan l'estatina s'administra oralment després de l'infart. Aquests estudis s'han dut a terme en un model preclínic d'hipercolesterolèmia (factor de risc cardiovascular més comú) mitjançant l'ús de tecnologies d'imatge d'última generació. A més, hem desxifrat els mecanismes i vies de senyalització implicats en aquestes accions cardioprotectors mitjançant aproximacions moleculars i histològiques. Les nostres troballes mereixen ser investigades a la clínica, ja que poden suposar un important avenç en l'assistència i tractament prehospitalari dels pacients després de la identificació d'infart agut de miocardi.

## 2. Resultats

Primerament, en un model porcí d'infart agut de miocardi hem analitzat si l'administració intravenosa d'una estatina després de l'aparició dels símptomes d'isquèmia protegeix enfront de la mort necròtica del cardiomiòcit sota condicions normocolesterolèmiques i hipercolesterolèmiques. Per això, els animals es van alimentar amb una dieta regular o una dieta rica en greixos saturats (20% de greix saturat, 2% de colesterol, 1% d'àcid còlic). Posteriorment, es va induir isquèmia miocardiàca en tots els porcs mitjançant una aproximació percutània d'oclusió per baló d'angioplastia de l'artèria coronària descendent anterior esquerra durant 90 minuts. Un cop transcorreguts els primers 15 minuts d'isquèmia (associada a elevació electrocardiogràfica del segment ST), els animals es van distribuir aleatòriament per rebre una administració intravenosa de l'estatina modificada (dosi de càrrega equivalent a 0,5 mg/kg) o igual volum de sèrum salí fisiològic com a vehicle. Es van obtenir mostres de sang abans de la inducció d'isquèmia (basal) i un cop van haver transcorregut 30, 60 i 90 minuts des de la isquèmia, i es van analitzar els següents 3 marcadors primerencs de necrosi miocardiàca: mioglobina, albúmina modificada per la isquèmia i la proteïna cardíaca d'unió als àcids grassos. Molecularment vam determinar, en el miocardi, diferents marcadors de mort cel·lular per apoptosi i d'inflamació. Els animals als quals s'havia administrat l'estatina (tant normocolesterolèmics com hipercolesterolèmics) van mostrar una reducció significativa dels tres marcadors de dany necròtic en comparació amb els animals que havien rebut el vehicle. Aquesta reducció, evident 30 minuts després de la isquèmia, va perdurar durant els 90 minuts d'isquèmia i es va associar amb una reducció global del 70% en mioglobina, del 60% en proteïna cardíaca d'unió als àcids grassos i del 75% en albúmina modificada per la isquèmia enfront del vehicle. Aquesta disminució en els marcadors de dany cardíac es va acompanyar d'una reducció significativa en els marcadors d'apoptosi (p53 i caspasa-3 truncada) i en la resposta inflamatòria (expressió més petita de MCP-1).

**En aquest primer estudi hem evidenciat que l'administració primerenca d'una nova formulació d'estatina intravenosa després de la isquèmia coronària completa prevé la necrosi miocardiàca induïda per la mateixa isquèmia i s'associa a una mort cel·lular més baixa per apoptosi i una reacció inflamatòria postinfart més petita.**

Posteriorment vam voler evidenciar si l'efecte cardioprotector derivat de l'administració intravenosa d'una sola dosi de càrrega d'estatina durant el transcurs d'isquèmia és més gran en comparació amb l'administració oral postinfart. Els animals es van alimentar amb una dieta hipercolesterolèmica durant 10 dies i, transcorregut aquest període, es van distribuir aleatòriament en tres grups: en el primer rebien una dosi de càrrega oral d'estatina (80 mg) 2 hores després de la isquèmia; en el segon rebien estatina modificada per via intravenosa (0,5 mg/kg) durant la isquèmia, i en el tercer rebien vehicle per via intravenosa durant la isquèmia. El nostre objectiu era comparar l'eficàcia cardioprotectora derivada d'administrar el fàrmac per via oral just després de l'infart o per via intravenosa durant el transcurs de la isquèmia. Un cop havien transcorregut 90 minuts d'isquèmia, es va reperfundir l'artèria coronària de tots els animals i van rebre, juntament amb la dieta hiperlipèmica, l'estatina oral (40 mg/dia) durant 42 dies. Es van fer estudis de ressonància magnètica cardíaca (RMC) seriats el dia 3 (fase aguda postinfart) i el dia 42 (fase de remodelatge cardíac) a fi de determinar tots els paràmetres globals funcionals i anatòmics, així com els paràmetres regionals. El dia 3, els animals als quals es va administrar estatina de manera intravenosa durant la isquèmia van mostrar una reducció del 10% en la mida de l'infart en comparació amb els altres dos grups, i un increment del miocardi rescatat del 50%. El dia 42, tots els animals que havien rebut estatina (tant per via intravenosa com oral) van mostrar una disminució significativa en la mida de la cicatriu enfront dels que van rebre vehicle; però els que van rebre estatina intravenosa van mostrar una reducció addicional de la mida de la cicatriu d'un 24% enfront d'aquells que la van rebre oralment després de l'infart. Les anàlisis funcionals van revelar una millora en la contractilitat cardíaca en els animals que van rebre l'estatina intravenosa, així com millores regionals de contractilitat en comparació amb tots els altres animals. Aquests efectes beneficiosos en els àmbits estructural i funcional es van associar amb un contingut més alt de col·lagen i activació d'una molècula clau de metabolisme cardíac (AMPK) en la cicatriu, més densitat de vasos en la zona periinfart i menys activació de cèl·lules inflammatòries circulants.

**En aquest segon estudi hem evidenciat que l'administració intravenosa de l'estatina modificada redueix el dany cardíac i millora la contractilitat del cor de manera més intensa que l'administració oral després de l'infart. Això s'associa a un millor remodelatge advers, tant en l'àmbit estructural com**

**funcional, i a escala molecular, amb més angiogènesi, deposició de col·lagen en la cicatriu i activació de vies de senyalització cardioprotectores.**

Finalment, ens vam proposar examinar si l'administració intravenosa de l'estatina modificada durant la isquèmia i l'administració oral després de la revascularització durant 40 dies protegeix enfront del dany de patir un reinfart. Per abordar aquest objectiu, els porcs es van mantenir sota el mateix règim d'una dieta rica en colesterol durant 10 dies després de la qual se'ls va induir isquèmia coronària completa durant 90 minuts. Al cap de 15 minuts d'isquèmia, els animals es van distribuir aleatòriament per rebre una infusió intravenosa de l'estatina modificada (0,5 mg/kg) o vehicle. Un cop van haver transcorregut 90 minuts d'isquèmia, el baló d'angioplàstia es va desinflar i es va deixar que els animals es recuperessin. Tots els animals van rebre, juntament amb la dieta hiperlipèmica, l'estatina oral (40 mg/dia) durant 40 dies. Transcorreguts els 40 dies, tots els animals es van sotmetre a RMC per determinar-ne la funció global i regional així com la mida de la cicatriu. L'endemà, els animals es van sotmetre a un segon infart (oclusió coronària de 90 minuts d'isquèmia seguida de reperfusió). Un cop van haver passat 3 dies després del reinfart, se'ls va fer un nou estudi d'RMC complet (funcional i anatòmic). En línia amb els resultats de l'objectiu anterior, l'RMC del dia 3 va demostrar una reducció marcada en la grandària de l'infart en comparació amb els animals que van rebre vehicle, i això va persistir fins al dia 40. El més interessant va ser que la inducció d'un segon infart no va expandir la mida de la cicatriu en els animals que van rebre l'estatina intravenosa durant el primer infart, però, per contra, va augmentar en un 13% en els animals als quals es va administrar oralment l'estatina després de patir l'infart. Aquestes millores en el dany cardíac es van traduir en una millor contractilitat global i regional i un nombre més baix de segments cardíacs disfuncionals. Molecularment, vam detectar que la cicatriu després del reinfart dels animals als quals es va administrar l'estatina intravenosa mostrava un grau més baix de mort cel·lular (apoptosi), una reducció en l'expressió de marcadors d'inflamació i una densitat vascular més gran enfront dels que van rebre estatina postinfart.

**En aquest tercer estudi hem reforçat que l'administració intravenosa de l'estatina durant la isquèmia no només limita el dany per infart i millora el remodelatge ventricular més intensament que l'administració oral postinfart, sinó que, a més, hem demostrat que protegeix dels efectes deleteris derivats**

**de patir reinfart (menor necrosi cardíaca, resposta inflamatòria i millora de la funció cardíaca global i regional).**

### **3. Rellevància i possibles implicacions futures**

Després de la finalització dels tres objectius proposats en el marc de la dislipèmia i l'infart agut de miocardi i posterior remodelatge cardíac, hem evidenciat per primera vegada que l'administració intravenosa d'una forma modificada d'un inhibidor de l'HMG-CoA reductasa (estatina) de manera primerenca després de patir un esdeveniment coronari isquèmic redueix de manera molt marcada el dany cardíac a causa de la isquèmia, afavoreix el procés de remodelatge ventricular, deriva en una recuperació de la capacitat contràctil (funcionalitat) del cor i redueix el dany derivat de patir un reinfart.

Els resultats obtinguts són una gran promesa en el marc de l'infart agut de miocardi i la cardioprotecció. Sens dubte les nostres troballes reforcen els beneficis que es poden derivar d'administrar, abans de l'hospitalització (per exemple, durant el trasllat en ambulància a l'hospital), una única dosi d'estatina de manera intravenosa en aquells pacients que pateixen un infart agut de miocardi. Després de la confirmació en pacients, la implementació clínica de les nostres troballes pot derivar en una millora important a escala sociosanitària i econòmica, ja que resultarà en una disminució de la morbimortalitat associada a la malaltia isquèmica coronària i al desenvolupament d'insuficiència cardíaca i, per consegüent, en una marcada reducció dels costos sanitaris associats, així com una notable millora en la qualitat de vida del pacient.

### **4. Bibliografia científica generada**

#### **Publicacions**

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 d'impacte: 18.639.

Q1 (D1). Accés obert.

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 d'impacte: 6.470.

Q1.

Accés obert.

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 d'impacte: 18.639.

Q1 (D1).

Accés obert.

### **Comunicacions en congressos**

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, Saragossa.

Comunicació 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, Màlaga.

Pòster moderat.

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.

Comunicació 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.

Comunicació oral.

Treball guanyador del Young Investigator Award in Thrombosis of the European Society of Thrombosis (primer premi).

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.

Pòster moderat.

## **Ponències**

### **Ponent: 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.

Juny del 2017, Niça, França.

### **Ponent: Gemma Vilahur**

*Cardioprotection: where do we stand in 2018.*

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

Febrer del 2018, Oxford, Regne Unit.

### **Ponent: Gemma Vilahur**

*Nuevas dianas terapéuticas en cardioprotección.*

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

Març del 2019, Santiago de Compostela, Espanya.



**Ponent: Gemma Vilahur**

*Metabolic control of ischemia/reperfusion injury.*

American Heart Association

Novembre del 2019, Filadèlfia, Estats Units.

**Ponent: Gemma Vilahur**

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

Semmelweiss Symposium.

Novembre del 2019, Budapest, Hongria.

**Ponent: 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).

Febrer del 2020, Pamplona, Espanya.

**Ponent: Gemma Vilahur**

*New therapeutic approaches to treat ischemic injury*

COST – cardioprotection.

Març del 2020, Riga, Letònia.