

La rosuvastatina atenúa la progresión de la estenosis aórtica generada por hipertensión arterial, independientemente de sus efectos hipolipemiantes

Rosuvastatin Slows the Progression of Aortic Stenosis Caused by Hypertension Regardless of Its Lipid-Lowering Effects

GUSTAVO GIUNTA^{1, 1}, EDUARDO GUEVARA^{MTSAC, 2}, LEANDRO MARZIALI³, LEONARDO GÓMEZ ROSSO⁴, TOMÁS MEROÑO⁵, ROBERTO FAVALORO^{MTSAC, 6}, FERNANDO BRITES⁴, LUIS CUNIBERTI⁷

Recibido: 20/01/2011

Aceptado: 03/04/2011

Dirección para separatas:

Dr. Gustavo Giunta
Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis
Universidad Favaloro
Solís 453 - Piso 4º
(C1078AAI) CABA, Argentina
Tel. 054 (011) 4378-1200
Fax 054 (011) 4378-1365
e-mail: ggiunta@ffavaloro.org

RESUMEN

Introducción

Existe evidencia epidemiológica que vincula factores de riesgo cardiovascular con la estenosis valvular aórtica. Recientemente se ha demostrado el desarrollo de estenosis valvular aórtica en un modelo de hipertensión arterial en animales. Planteamos la hipótesis de que el tratamiento con rosuvastatina modifica esta transformación.

Objetivo

Evaluar el efecto de la rosuvastatina sobre el desarrollo de estenosis valvular aórtica.

Material y métodos

Se instrumentaron conejos NZ machos (n = 43) con el modelo 1-riñón 1-clip de Goldblatt para generar hipertensión arterial. Los animales fueron aleatorizados a: HT (n = 17) que no recibió otro tratamiento, HT+R (n = 14) tratado con rosuvastatina 2,5 mg/kg/día y HT+R+C (n = 12) tratado con rosuvastatina 2,5 mg/kg/día + suplemento de colesterol dietético para mantener los niveles basales de colesterol plasmático. Un grupo control (GC) fue sometido a cirugía simulada (n = 15). Las características de la válvula aórtica se midieron por ecografía en condiciones basales y a los 3 y a los 6 meses de hipertensión arterial.

Resultados

A los 6 meses de seguimiento, los incrementos de PAS y PAD fueron más elevados en HT (49% y 40%, respectivamente; p < 0,001) en comparación con los grupos tratados con rosuvastatina (PAS = 23% y 25%; PAD = 28% y 26%; p < 0,001 para HT+R y HT+R+C, respectivamente). El colesterol total se redujo el 45,7% (p < 0,01) sólo en HT+R. El espesor valvar se incrementó en HT (0,50 ± 0,01 vs. 0,62 ± 0,02 mm; p < 0,01), sin mostrar diferencias en HT+R y HT+R+C. Finalmente, el área valvular aórtica mostró una reducción en HT (0,277 ± 0,024 vs. 0,208 ± 0,014 cm²; p < 0,05), sin cambios en HT+R y HT+R+C y un aumento no significativo en el GC (0,264 ± 0,022 vs. 0,32 ± 0,016 cm²; p = 0,07).

Conclusiones

La rosuvastatina atenúa la progresión de la estenosis valvular aórtica generada por hipertensión arterial. Esta protección podría ser mediada por efectos no hipolipemiantes de estas drogas.

REV ARGENT CARDIOL 2012;80:14-20.

Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Fundación Universitaria Dr. René G. Favaloro. Unidad Asociada al CONICET, Buenos Aires, Argentina
Hospital Universitario, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina
Departamento de Bioquímica Clínica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, CONICET, Buenos Aires, Argentina

Financiación: El presente estudio se financió con un subsidio de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (PICTO - proyecto 20774).

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Médico Cardiólogo. Departamento de Cardiología Ambulatoria, Hospital Universitario, Fundación Favaloro

² Jefe del Departamento de Ecocardiografía, Hospital Universitario, Fundación Favaloro

³ Bioquímico. Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Fundación Universitaria Dr. René G. Favaloro. CONICET Buenos Aires, Argentina

⁴ Doctor de la UBA. Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), UBA. CONICET. Buenos Aires, Argentina

⁵ Bioquímico. Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), UBA. CONICET. Buenos Aires, Argentina

⁶ Jefe del Departamento de Cirugía Cardiorrástica. Hospital Universitario, Fundación Favaloro

⁷ Doctor de la UBA. Fundación Universitaria Dr. René G. Favaloro. CONICET. Buenos Aires, Argentina

Palabras clave > Estatinas - Estenosis de la válvula aórtica - Hipertensión - Dislipidemias - Efectos pleiotrópicos.

Abreviaturas >

AVA	Área valvular aórtica	HTA	Hipertensión arterial
EVA	Estenosis valvular aórtica	LDLox	Lipoproteína de baja densidad oxidada
GC	Grupo Control	LOX-1	<i>Lectin-like oxidized LDL receptor</i>
GMPc	Guanosín monofosfato cíclico	NO	Óxido nítrico
HDL	Lipoproteína de alta densidad	PAD	Presión arterial diastólica
HMG CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A	PAS	Presión arterial sistólica
HT	Grupo Hipertensión	SOD	Superóxido dismutasa
HT+R	Grupo Hipertensión + Rosuvastatina	VI	Ventrículo izquierdo
HT+R+C	Grupo Hipertensión + Rosuvastatina + Colesterol		

INTRODUCCIÓN

La estenosis valvular aórtica (EVA) es la patología valvular adquirida más frecuente en el adulto y la segunda causa de cirugía cardíaca. (1, 2) A pesar de su alta prevalencia, aún se desconoce gran parte de su fisiopatología. Existe una asociación entre la aparición y progresión de la EVA y diversos factores de riesgo para aterosclerosis, como edad, tabaquismo, niveles altos de colesterol, niveles bajos de HDL, hipertensión arterial (HTA), elevación de lipoproteína(a) y diabetes. (3-10) En este sentido, nuestro grupo ha demostrado el desarrollo de EVA en un modelo experimental normocolesterolémico de HTA crónica, vinculando en forma directa la aparición de la enfermedad valvular con la HTA. (11) Estudios posteriores caracterizaron dicho cuadro hipertensivo, mostrando aumento del estrés oxidativo con incremento de la actividad y la expresión de superóxido dismutasa (SOD), aumento de nitrotirosina tisular y reducción de GMPc tisular, acompañado además por elevación plasmática de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox). (12) Estudios histológicos previos han demostrado que un paso temprano en la génesis y la progresión de la EVA es el depósito de lípidos y lipoproteínas oxidadas en las valvas, (13, 14) lo cual permite especular que el aumento del estrés oxidativo y otros estímulos ateroscleróticos mediados por HTA podrían ser los causantes del inicio de la patología valvular.

Los inhibidores de HMG CoA reductasa, también llamados estatinas, son fármacos hipolipemiantes con gran eficacia en la prevención de eventos cardiovasculares. (15, 16) Además, a estas drogas se les atribuyen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que podrían ser independientes de sus efectos sobre los lípidos plasmáticos. (17) Sin embargo, los ensayos clínicos recientes que evaluaron el uso de estatinas en la EVA no lograron demostrar uniformemente un beneficio significativo, lo que deja en el terreno de la controversia la indicación de estatinas en esta patología. (18-20) Una limitación importante de estos ensayos es que se han realizado en pacientes con diferentes grados de gravedad de enfermedad valvular manifiesta y, por lo tanto, resulta dificultoso establecer si estas drogas tienen algún papel en la prevención del daño valvular temprano.

La hipótesis de este estudio es que la rosuvastatina podría reducir el impacto nocivo de la HTA sobre la válvula aórtica y que este efecto protector sería independiente de su acción hipolipemiente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Modelo de hipertensión arterial

Se instrumentaron 43 conejos New Zealand machos adultos con el modelo 1-riñón 1-clip de Goldblatt para generarles HTA. (21) Por método directo a través de un catéter en la arteria central de la oreja se realizó la toma de presión arterial semanal. Se definió HTA a la persistencia durante dos semanas consecutivas de una presión arterial superior a la media + 2 desviaciones estándar respecto del promedio preoperatorio. Los valores de corte fueron 114 mm Hg para la presión arterial sistólica (PAS) y 88 mm Hg para la presión arterial diastólica (PAD). Una vez hipertensos, los animales fueron asignados por método de aleatorización simple a uno de los siguientes grupos: HT (n = 17) alimentados con dieta regular; HT+R (n = 14) dieta regular + rosuvastatina 2,5 mg/kg/d en agua de bebida y HT+R+C (n = 12) dieta regular + rosuvastatina 2,5 mg/kg/d en agua de bebida + suplemento individual de colesterol en la dieta para mantener niveles de normocolesterolemia. El suplemento de colesterol se inició en 0,04%; esta concentración de colesterol se fue adecuando a la respuesta individual de cada animal en mediciones de colesterol plasmático realizadas cada 2 semanas. Un grupo control (GC) de 15 animales fue sometido a cirugía simulada. Los animales utilizados en los experimentos fueron tratados de acuerdo con los lineamientos de las Guías de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio del U.S. National Institute of Health.

Ecocardiografía

Los estudios ecocardiográficos se realizaron aplicando las guías de práctica clínica estándar en condición basal y a los 3 y a los 6 meses. Los animales fueron sedados con una inyección intramuscular de ketamina (20 mg/kg) y xilazina (1 mg/kg). Las imágenes de ultrasonido se adquirieron a través de una sonda 12-MHz conectada a un ecógrafo SONOS 5500 (Philips Medical Imaging, Andover, Massachusetts). La vista en eje corto paraesternal a nivel medio del ventrículo izquierdo (VI) se utilizó para medir los parámetros de diámetro de fin de sístole del VI, diámetro de fin de diástole del VI, espesor del *septum* interventricular en diástole y espesor de la pared posterior del VI en diástole. La masa del VI se calculó con la fórmula de Devereaux modificada. (22) Las velocidades máximas y medias del flujo aórtico se midieron por ecografía Doppler en modo continuo, muestreando sistemáticamente el flujo en diferentes ventanas y calculando el promedio de 4 a 5

mediciones. El gradiente máximo instantáneo y el gradiente medio a nivel de la válvula aórtica fueron derivados de las velocidades medidas utilizando la ecuación de Bernoulli. El área valvular aórtica (AVA) se definió por medio de la ecuación de continuidad. (23) El investigador que realizó las mediciones ecográficas desconocía el tratamiento asignado a cada animal.

Análisis estadístico

Las variables se expresaron como media \pm error estándar. Para analizar las diferencias de PAS y PAD entre la condición basal y al momento de la aleatorización se utilizó la prueba de la *t* de Student. Se realizó ANOVA de una vía de mediciones repetidas para evaluar los cambios intragrupo de parámetros medidos en los intervalos de seguimiento. Se utilizaron la prueba de Levene para confirmar la homogeneidad de las varianzas y la prueba de Mauchly para detectar violaciones a la condición de esfericidad. En las comparaciones intergrupo se aplicó ANOVA de una vía. Para individualizar las diferencias intragrupo e intergrupo se utilizaron las pruebas *post hoc* de Sidak y Student-Newman-Keuls, respectivamente. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Presión arterial y colesterol plasmático

Los valores basales de PAS y PAD fueron de $101,3 \pm 1$ mm Hg y $78,6 \pm 0,8$ mm Hg, respectivamente; al momento de la conformación de los grupos, alcanzaron una elevación significativa ($127,4 \pm 2,2$ mm Hg; $p < 0,001$ y $96 \pm 1,9$ mm Hg; $p < 0,001$). A los 6 meses de seguimiento el grupo HT mostró, respecto de la situación basal, el mayor incremento de PAS y PAD (49% y 40%, respectivamente; $p < 0,001$). Los grupos HT+R y HT+R+C también aumentaron significativamente los valores de presión arterial (PAS 23% y 25%; PAD 28% y 26%, respectivamente; $p < 0,001$); sin embargo, este aumento fue sustancialmente menor que el experimentado por el grupo HT (Figuras 1 y 2).

En la Figura 3 se muestran los valores de colesterol total durante el seguimiento. Los animales iniciaron el estudio con una concentración basal de colesterol de $48,8 \pm 2,3$ mg/dl. En el grupo HT-R, el descenso de colesterol fue estadísticamente significativo a las 2 semanas de haber iniciado el tratamiento ($38,3 \pm 4$ mg/dl; $p < 0,05$). El efecto hipolipemiante máximo se obtuvo en la semana 8 y se mantuvo estable, alcanzando una reducción del 45,7% ($p < 0,01$) en HT+R al final del estudio.

Progresión de la estenosis valvular aórtica por evaluación ecocardiográfica

En la Tabla 1 se detallan los parámetros ecocardiográficos estudiados. A lo largo del estudio se destaca un aumento no significativo de la masa del VI en los grupos HT, HT+R y HT+R+C. El análisis de la masa del VI indexada por el peso de los animales (imVI) reveló un aumento significativo únicamente del grupo HT en el estudio ecográfico de los 6 meses.

Los animales de los grupos GC, HT+R y HT+R+C no mostraron diferencias en el espesor de la valva a lo largo del estudio, mientras que los del grupo HT tuvieron

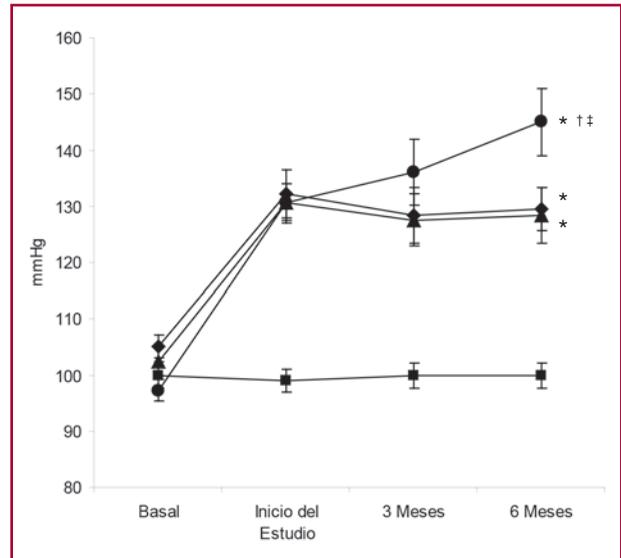


Fig. 1. Presión arterial sistólica durante el estudio. (■) GC, (●) grupo HT, (◆) grupo HT+R y (▲) grupo HT+R+C. * $p < 0,001$ vs. GC; † $p < 0,05$ vs. HT-R; ‡ $p < 0,05$ vs. HT-R-C.

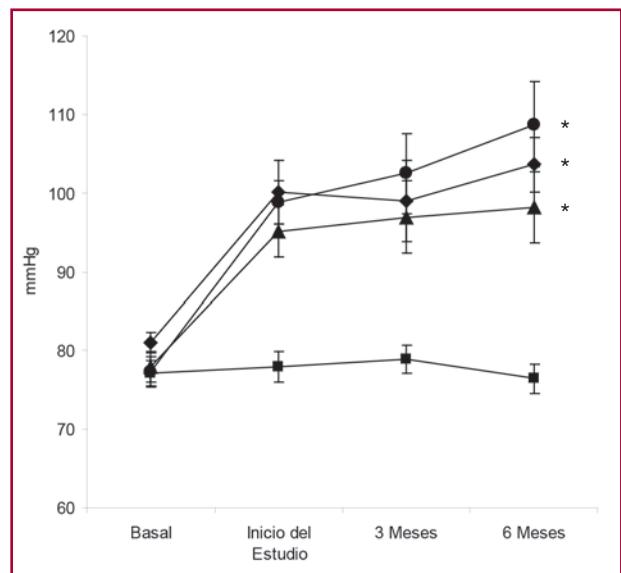
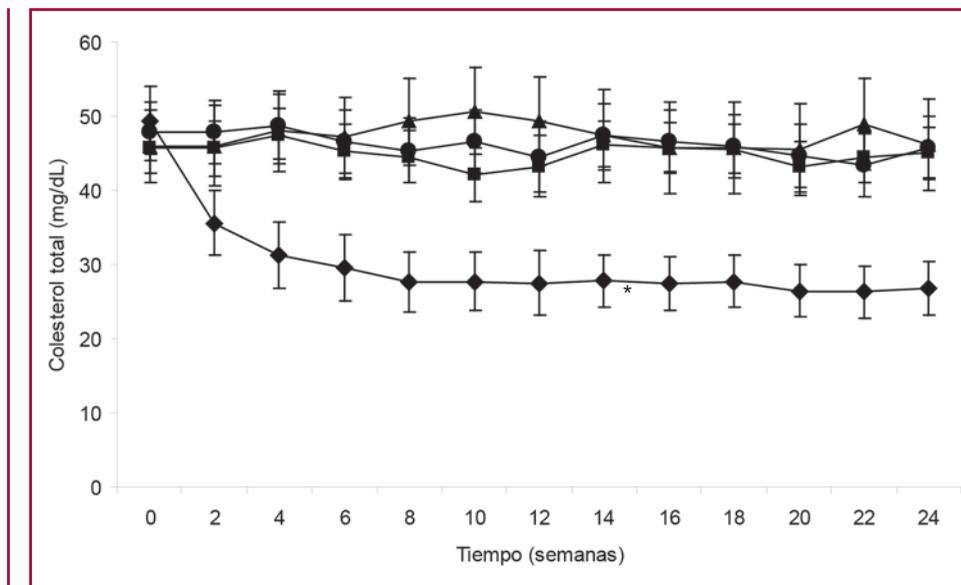


Fig. 2. Presión arterial diastólica durante el estudio. (■) GC, (●) grupo HT, (◆) grupo HT+R y (▲) grupo HT+R+C. * $p < 0,001$ vs. GC.

ron un incremento progresivo (basal: $0,50 \pm 0,02$ mm; 3 meses: $0,58 \pm 0,02$ mm, $p < 0,05$ vs. basal; 6 meses: $0,62 \pm 0,02$ mm, $p < 0,005$ vs. basal).

Finalmente, como se muestra en la Figura 4, el AVA mostró una reducción estadísticamente significativa en el grupo HT a los 3 meses ($0,200 \pm 0,029$ cm²; $p < 0,05$) y a los 6 meses ($0,208 \pm 0,014$ cm²; $p < 0,05$) respecto de la medición basal ($0,277 \pm 0,024$ cm²). En oposición, los grupos HT+R y HT+R+C no mostraron cambios

Fig. 3. Concentración de colesterol total por grupo durante el seguimiento a 6 meses. (■) GC, (●) grupo HT, (◆) grupo HT+R y (▲) grupo HT+R+C. * $p < 0,001$ vs. GC.



en el AVA durante el estudio, mientras que el GC tuvo un aumento no significativo a los 6 meses (basal: $0,264 \pm 0,022$ vs. 6 meses: $0,32 \pm 0,016$ cm²; $p = 0,07$). De la misma manera, como puede verse en la Tabla 1, el gradiente aórtico máximo aumentó significativamente sólo en el grupo HT a los 3 meses (basal: $9,8 \pm 1,3$ mm Hg vs. 3 meses: $20,5 \pm 3,6$ mm Hg; $p < 0,05$) y a los 6 meses ($21,2 \pm 3,4$ mm Hg; $p < 0,05$).

DISCUSIÓN

La EVA es una patología de alta prevalencia y es la primera causa de enfermedad valvular adquirida en el adulto. (1, 2) Debido a la alta morbimortalidad que conlleva la progresión de la EVA, muchos pacientes deben ser sometidos a la única alternativa de tratamiento: la cirugía de reemplazo valvular. (24) Por este motivo existe un creciente interés en elucidar los mecanismos relacionados con la génesis y la evolución de la enfermedad, como también en la búsqueda de herramientas terapéuticas que retrasen su progresión. El principal resultado del presente estudio es que el tratamiento con rosuvastatina logra atenuar el desarrollo de EVA en un modelo experimental de HTA crónica independientemente de los cambios en el colesterol plasmático.

Durante años, la EVA se consideró un daño degenerativo pasivo de la válvula; sin embargo, en la actualidad se reconoce que esta enfermedad está vinculada a un proceso celular activo que comparte ciertos aspectos clínicos e histológicos con la aterosclerosis. (13) De hecho, existe demostrada asociación entre los factores de riesgo convencionales para enfermedad ateromatosa y el aumento del riesgo de aparición y/o progresión de EVA. (3-10) Histológicamente, el daño en las valvas se caracteriza por depósito de lipoproteínas, inflamación crónica y remodelación tisular. (13) Un estudio reciente ha comunicado la presencia de LDLox en valvas de

pacientes con EVA y ha mostrado además que estos lípidos oxidados guardan una relación directa con el infiltrado inflamatorio y el nivel de calcificación de las válvulas propia de esta patología. (25)

Es de interés destacar que una proporción considerable de pacientes con EVA tienen concentraciones de colesterol normales, lo cual sugiere que otros factores deben estar relacionados con el desarrollo de la enfermedad. (9, 19) Algunos estudios epidemiológicos han resaltado la importancia de la HTA en este proceso. (26, 27) Basados en la hipótesis de que la HTA *per se* podría generar EVA, nuestro grupo demostró previamente que la inducción experimental de HTA crónica produce una reducción del área valvular, aumento de gradientes máximo y medio y engrosamiento de las valvas luego de 4 meses de seguimiento. (11) Además, se caracterizó el perfil oxidativo asociado con HTA, (12) que mostró: 1) reducción de la actividad de la enzima SOD, uno de los principales componentes del mecanismo de defensa antioxidante, 2) aumento de nitrotirosina tisular, reflejando en forma indirecta el secuestro de óxido nítrico (NO), 3) reducción de GMPc, que es mediador secundario de la acción del NO y 4) aumento de LDLox en plasma. Si bien estos resultados preclínicos se originaron en condición de normocolesterolemia, no sería prudente descartar un papel fisiopatológico de los lípidos plasmáticos en este estado de elevado estrés oxidativo. De hecho, se ha referido que la HTA aumenta el infiltrado de macromoléculas, proteínas y lipoproteínas a través de la barrera endotelial, (28) incrementando así la susceptibilidad vascular aun en concentraciones fisiológicas de lípidos plasmáticos aterogénicos. En consecuencia, especulamos que los lípidos plasmáticos, incluso en rango de valores normales, son un factor de riesgo continuo para el desarrollo de EVA, por lo que resulta interesante evaluar el impacto de una estatina sobre el desarrollo de EVA en HTA y normo-

		Control	HT	HT+R	HT+R+C
AVA (cm ²)	Basal	0,264 ± 0,022	0,277 ± 0,024	0,259 ± 0,019	0,259 ± 0,021
	3 meses	0,305 ± 0,015	0,2 ± 0,029*†	0,266 ± 0,022	0,249 ± 0,02
	6 meses	0,322 ± 0,016	0,208 ± 0,014*†	0,262 ± 0,019	0,271 ± 0,021
EV (mm)	Basal	0,48 ± 0,02	0,5 ± 0,02	0,5 ± 0,01	0,47 ± 0,01
	3 meses	0,5 ± 0,02	0,58 ± 0,02*†	0,53 ± 0,02	0,52 ± 0,02
	6 meses	0,49 ± 0,02	0,62 ± 0,02†	0,48 ± 0,01	0,54 ± 0,02
Gradiente máximo (mm Hg)	Basal	10,6 ± 1,1	9,8 ± 1,3	10,1 ± 1,3	9,3 ± 1,2
	3 meses	9,6 ± 1,2	20,5 ± 3,6*†	13,5 ± 2,4	12,1 ± 2,9
	6 meses	9,3 ± 1	21,2 ± 3,4*†	10,1 ± 1	13,7 ± 3,9
Gradiente medio (mm Hg)	Basal	5,8 ± 0,7	5,5 ± 1	5,8 ± 0,7	4,8 ± 1,2
	3 meses	5,1 ± 0,6	10,6 ± 1,7*†	7,3 ± 1,3	6,4 ± 1,7
	6 meses	5,1 ± 0,6	11 ± 1,7*†	5,4 ± 0,7	7 ± 1,8
DDVI (cm)	Basal	1,27 ± 0,04	1,29 ± 0,05	1,28 ± 0,04	1,32 ± 0,04
	3 meses	1,31 ± 0,05	1,24 ± 0,05	1,4 ± 0,07	1,3 ± 0,04
	6 meses	1,34 ± 0,4	1,3 ± 0,07	1,31 ± 0,04	1,32 ± 0,04
DSVI (cm)	Basal	0,85 ± 0,04	0,82 ± 0,03	0,86 ± 0,03	0,77 ± 0,04
	3 meses	0,9 ± 0,04	0,77 ± 0,05	0,9 ± 0,07	0,85 ± 0,06
	6 meses	0,9 ± 0,04	0,78 ± 0,04	0,87 ± 0,04	0,92 ± 0,04
SIV (cm)	Basal	0,28 ± 0,01	0,29 ± 0,01	0,29 ± 0,01	0,29 ± 0,01
	3 meses	0,29 ± 0,01	0,33 ± 0,01*†	0,33 ± 0,02*	0,31 ± 0,02
	6 meses	0,3 ± 0,01	0,34 ± 0,01*†	0,31 ± 0,01	0,31 ± 0,01
PP (cm)	Basal	0,27 ± 0,01	0,29 ± 0,01	0,3 ± 0,01	0,28 ± 0,01
	3 meses	0,28 ± 0,01	0,32 ± 0,02	0,32 ± 0,02	0,32 ± 0,02
	6 meses	0,3 ± 0,01	0,34 ± 0,02	0,32 ± 0,01	0,33 ± 0,02
mVI (g)	Basal	4,5 ± 0,2	4,4 ± 0,4	4,7 ± 0,4	4,7 ± 0,3
	3 meses	4,6 ± 0,3	5,6 ± 0,6	5,7 ± 0,5	5,3 ± 0,3
	6 meses	4,9 ± 0,3	6,2 ± 0,7	5,4 ± 0,3	5,4 ± 0,4
imVI (g/kg)	Basal	1,31 ± 0,05	1,31 ± 0,06	1,32 ± 0,05	1,31 ± 0,06
	3 meses	1,33 ± 0,05	1,59 ± 0,11	1,41 ± 0,04	1,43 ± 0,05
	6 meses	1,43 ± 0,03	1,78 ± 0,13*†	1,42 ± 0,06	1,36 ± 0,09

Tabla 1. Características ecocardiográficas

AVA: Área valvular aórtica. DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. EV: Espesor de la valva. SIV: Espesor del tabique interventricular. PP: Espesor de la pared posterior. mVI: Masa del ventrículo izquierdo. imVI: Índice de masa del ventrículo izquierdo. Análisis de varianza de muestras repetidas de una vía (ANOVAMR). * p < 0,05 vs. basal del mismo grupo; † p < 0,05 vs. control en el mismo intervalo de tiempo; ‡ p < 0,005 vs. basal del mismo grupo.

colesterolemia. En el presente trabajo se observa que la rosuvastatina reduce la progresión de la EVA luego de 6 meses de exposición a HTA experimental, lo que demuestra que el fármaco atenúa el estrechamiento del AVA, mientras que el grupo control presenta un aumento no significativo del área valvular atribuible al crecimiento de los animales. Beneficios similares se observan sobre el engrosamiento del espesor de las valvas. Estos hallazgos se presentan en ambos grupos tratados con rosuvastatina; por lo tanto, otros efectos distintos del hipolipemiente deben ser responsables de la protección valvular lograda.

La mayoría de los agentes farmacológicos son diseñados para una acción específica; sin embargo, en mu-

chos casos se pueden identificar otras acciones distintas del mismo fármaco, que reciben el nombre de efectos pleiotrópicos. (17, 29-31) Es importante destacar que los grupos tratados con rosuvastatina mostraron una reducción significativa de la presión arterial (16 mm Hg en la PAS y 8 mm Hg en la PAD) con respecto al grupo hipertenso no tratado. Las estatinas podrían influir sobre la presión arterial *in vivo*, por una serie de mecanismos propuestos, como la mejoría de la disfunción endotelial, (32-36) la reducción del perfil inflamatorio (29-31, 37) y la modulación que pueden generar sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. (34, 38) Independientemente del mecanismo de acción involucrado, el efecto antihipertensivo de la rosuvastatina

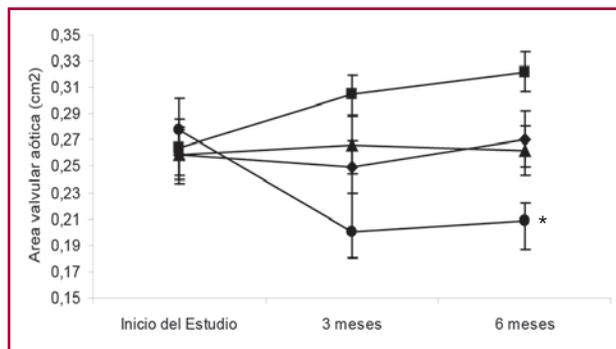


Fig. 4. Evolución de área valvular aórtica por grupo durante el seguimiento. (■) GC, (●) grupo HT, (◆) grupo HT+R y (▲) grupo HT+R+C. * $p < 0,001$ vs. GC.

no se ve afectado por la titulación del colesterol y es probable que haya contribuido al beneficio valvular observado. Sin embargo, no se puede descartar una acción directa del fármaco sobre la regulación de la expresión génica a nivel de la válvula. De hecho, en un estudio de Kang y colaboradores se observó que la rosuvastatina reduce la hipertrofia de cardiomiocitos producida por la angiotensina II, a través de una regulación en baja del receptor específico para LDLox: LOX-1 (*lectin-like oxidized LDL receptor*), (39) constituyendo un atractivo mecanismo molecular a explorar en la EVA de origen hipertensivo.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio aportan evidencia sobre un potencial beneficio de las estatinas en la protección al deterioro valvular aórtico generado por la HTA, en particular a través de sus efectos pleiotrópicos. Futuros estudios deberán evaluar el papel de estos efectos sobre el impacto clínico de las estatinas en prevención cardiovascular.

SUMMARY

Rosuvastatin Slows the Progression of Aortic Stenosis Caused by Hypertension Regardless of Its Lipid-Lowering Effects

Background

There is epidemiological evidence associating cardiovascular risk factors with aortic valve stenosis. The development of aortic valve stenosis has been recently demonstrated in a hypertensive animal model. We hypothesize that treatment with rosuvastatin modifies this transformation.

Objective

To evaluate the effect of rosuvastatin on the development of aortic valve stenosis.

Material and Methods

Hypertension was induced in 43 male NZ rabbits by a one-kidney, one-clip Goldblatt procedure. The animals were ran-

domly assigned to 3 groups: HT (n=17) without treatment; HT+R (n=14) treated with rosuvastatin 2.5 mg/kg/day and HT+R+C (n=12) treated with rosuvastatin 2.5 mg/kg/day + cholesterol-enriched diet to keep baseline cholesterol levels. A control group (CG) underwent sham surgery (n=15). The characteristics of the aortic valve were measured by echocardiography at baseline, 3 and 6 months after inducing hypertension.

Results

After 6 months of follow-up, SBP and DBP presented greater increase in the group HT (49% and 40%, respectively; $p < 0.001$) compared to groups treated with rosuvastatin (SBP = 23% and 25%; DBP = 28% and 26%; $p < 0.001$ for HT+R and HT+R+C, respectively). Total cholesterol decreased by 45.7% ($p < 0.01$) only in HT+R group. The aortic valve became thickened in the HT group (0.50 ± 0.01 vs. 0.62 ± 0.02 mm; $p < 0.01$); there were no significant differences in HT+R and HT+R+C. Finally, the aortic valve area was reduced in HT (0.277 ± 0.024 vs. 0.208 ± 0.014 cm²; $p < 0.05$), had no differences in HT+R and HT+R+C, and presented a non-significant increase in CG (0.264 ± 0.022 vs. 0.32 ± 0.016 cm²; $p = 0.07$).

Conclusions

Rosuvastatin slows the progression of aortic valve stenosis caused by hypertension. This protection might be independent of the lipid-lowering effect of the drug.

Key words > Statins - Aortic Valve Stenosis - Hypertension - Dyslipemia - Pleiotropic Effects

BIBLIOGRAFÍA

- Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1220-5.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.
- Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral annular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 1987;59:381-2.
- Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994;15:865-70.
- Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors— a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991;14:995-9.
- Gotoh T, Kuroda T, Yamasawa M, Nishinaga M, Mitsuhashi T, Seino Y, et al. Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study). *Am J Cardiol* 1995;76:928-32.
- Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswami V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chronic Dis* 1984;37:407-15.
- Hoagland PM, Cook EF, Flatley M, Walker C, Goldman L. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 years or older). *Am J Cardiol* 1985;55:744-7.
- Novaro GM, Pearce GL, Sprecher DL, Griffin BP. Comparison of cardiovascular risk and lipid profiles in patients undergoing aortic valve surgery versus those undergoing coronary artery bypass grafting. *J Heart Valve Dis* 2001;10:19-24.
- Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS,

- Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
11. Cuniberti LA, Stutzbach PG, Guevara E, Yannarelli GG, Laguens RP, Favalaro RR. Development of mild aortic valve stenosis in a rabbit model of hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2303-9.
12. Yannarelli GG, Pesiney C, Brites F, Canel N, Masnatta L, Scheier L y col. Enzimas antioxidantes y biodisponibilidad de óxido nítrico en un modelo de hipertensión renovascular. *Pren Med Argent* 2006;93:459-64.
13. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1721-8.
14. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1218-22.
15. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
16. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-81.
17. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;109:III39-43.
18. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389-97.
19. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Gonçalves F, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:554-61.
20. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56.
21. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934;59:347-79.
22. Marian AJ, Wu Y, Lim DS, McCluggage M, Youker K, Yu QT, et al. A transgenic rabbit model for human hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999;104:1683-92.
23. Zoghbi WA, Farmer KL, Soto JG, Nelson JG, Quinones MA. Accurate noninvasive quantification of stenotic aortic valve area by Doppler echocardiography. *Circulation* 1986;73:452-9.
24. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611-7.
25. Mohty D, Pibarot P, Després JP, Côté C, Arsenault B, Cartier A, et al. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:187-93.
26. Pate GE. Association between aortic stenosis and hypertension. *J Heart Valve Dis* 2002;11:612-4.
27. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervasato E, Faggiano P, Pavan D, Piazza R, et al. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension* 2003;41:1268-72.
28. Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 1995;25:155-61.
29. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933-5.
30. Romano M, Mezzetti A, Marulli C, et al. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Invest Med* 2000;48:183-9.
31. Gómez-García A, Martínez Torres G, Ortega-Pierres LE, Rodríguez-Ayala E, Álvarez-Aguilar C. [Rosuvastatin and metformin decrease inflammation and oxidative stress in patients with hypertension and dyslipidemia]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1242-9.
32. Barenbrock M, Hausberg M, Kosch M, Golubev SA, Kisters K, Rahn KH. Flow-mediated vasodilation and distensibility in relation to intima-media thickness of large arteries in mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:973-9.
33. Li J, Zhao SP, Li XP, Zhuo QC, Gao M, Lu SK. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 1997;61:165-9.
34. Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT, Müller K, Ahlborn K, Linz W, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001;37:1450-7.
35. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez-Pascuala R, Hernández G, Díaz C, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711-9.
36. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, Dettori F, Soro A, Parpaglia PP, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999;34:1281-6.
37. Viridis A, Schiffrin EL. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:181-7.
38. Nickenig G, Bäumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhövel F, Böhm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999;100:2131-4.
39. Kang BY, Mehta JL. Rosuvastatin attenuates Ang II-mediated cardiomyocyte hypertrophy via inhibition of LOX-1. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009;14:283-91.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Laboratorios Gador por haber cedido gentilmente el principio activo rosuvastatina.