

Tratamiento farmacológico de los aneurismas de aorta abdominal

G. Moñux-Ducajú

Introducción

Los aneurismas de aorta abdominal (AAA) son una patología responsable de una importante morbilidad, sobre todo entre los varones durante la sexta y séptima década de la vida. De esta manera, en el momento actual es una de las 15 causas más frecuentes de muerte entre los varones mayores de 55 años en las sociedades occidentales [1]. Sin embargo, y a pesar de su evidente importancia, poco se conoce todavía acerca de su etiopatogenia. Esto se debe a que, al existir un tratamiento altamente eficaz y curativo para esta enfermedad, se han dedicado pocos esfuerzos de investigación para comprender mejor por qué se produce esta enfermedad hasta la última década, en la que parece que existe un mayor interés por el estudio de este tema.

Aunque el tratamiento quirúrgico, bien sea convencional o mediante cirugía endovascular, es muy efectivo a la hora de evitar la rotura de los AAA, no existen en la actualidad alternativas no invasivas para el tratamiento de esta enfermedad.

Estas posibilidades terapéuticas son particularmente escasas para el grupo probablemente más numeroso de pacientes con esta patología, aquellos en los que el aneurisma es de pequeño tamaño y, por tanto, deben esperar de forma expectante a que éste alcance el tamaño en el que el tratamiento quirúrgico se encuentre indicado. Estos pacientes viven habitualmente con una gran ansiedad su enfermedad, esperando a que les 'llegue la hora de la cirugía'.

En los últimos años, dados los nuevos hallazgos en la patogenia de los AAA, se han intentado encontrar fármacos que inhiban la producción de metaloproteasas en la pared de la aorta aneurismática, en un afán de disminuir el proceso inflamatorio y, por tanto, intentar enlentecer o incluso inhibir su crecimiento. Entre estos fármacos destacan la doxiciclina, las estatinas y algunos inhibidores sintéticos de las metaloproteasas.

Fisiopatología de los aneurismas de aorta abdominal

Para comprender como actúan estos fármacos, y lo que es más importante, para buscar otros nuevos que actúen a diferentes niveles, es importante conocer la fisiopatología de los AAA, o al menos lo que conocemos de ella. Esto queda representado en la figura, y se puede resumir si consideramos tres pasos en la for-

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Guillermo Moñux Ducajú. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Profesor Martín Lagos, s/n. E-28040 Madrid. E-mail: gmpotter@telefonica.net

© 2008, ANGIOLOGÍA

mación de los aneurismas. El primero, que consiste en un estímulo que produce una reacción inflamatoria en la pared del aneurisma. En el momento actual, todavía se desconoce cuál es la causa de esta reacción inflamatoria. El segundo paso sería la liberación de mediadores por las células de este infiltrado inflamatorio. El tercero sería la liberación de metaloproteasas y sus inhibidores en forma desequilibrada de forma secundaria al estímulo de los mediadores previamente liberados. Esta liberación exagerada de metaloproteasas, sobre todo la MMP-9 (*matrix metalloproteinase 9*), que no se compensa

con una liberación también aumentada, aunque en menor medida, de sus inhibidores [2] es lo que produce la destrucción de colágeno y elastina que da lugar a la formación del aneurisma. En cualquiera de estos tres niveles teóricos podría actuar un fármaco para tratar los AAA.

Este es un campo en el que todavía queda mucho por investigar. Puede que en un futuro sea posible revertir la enfermedad aneurismática, pero, hoy día, los esfuerzos se centran en identificar e intentar inhibir la expansión de los AAA pequeños. Los fármacos que se investigan hoy en día centran su mecanismo de acción en la modulación del tercer paso, es decir, en su acción sobre el sistema de las metaloproteasas.

Fármacos en estudio actualmente

Doxiciclina

Las tetraciclinas se descubrieron en 1948 como productos de la fermentación de una bacteria, *Strep-*

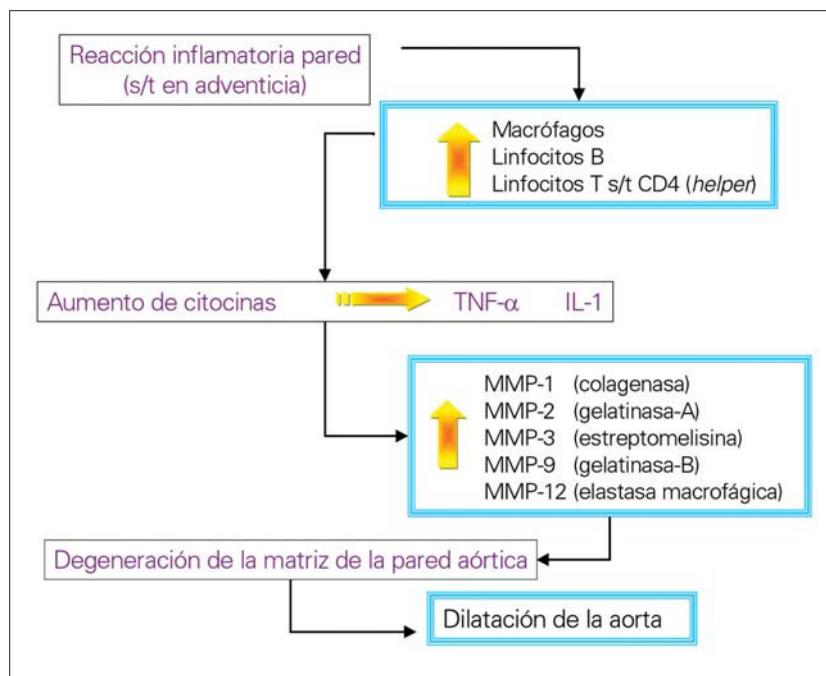


Figura. Esquema de la posible etiopatogenia de los aneurismas de aorta abdominal.

tomyces aureofaciens. Actualmente existen tres grupos de tetraciclinas: los productos naturales, los compuestos semisintéticos y las tetraciclinas modificadas químicamente [3].

Hoy día se sabe que las tetraciclinas poseen otros efectos, además del poder antibiótico. Estas propiedades incluyen [4]:

- *Inhibición de la inflamación*: inhibe la migración de neutrófilos y quimiotaxis, la transmigración de linfocitos T, la activación de éstos, etc. [5-7].
- *Proteólisis*: las tetraciclinas y sus análogos inhiben las MMP [8,9].
- *Angiogénesis*: la doxiciclina inhibe la síntesis de MMP por células endoteliales. Esta inhibición, observada en la disminución de los niveles de proteína y mARN, puede afectar a la migración de las células endoteliales durante la angiogénesis [10].
- *Apoptosis*: experimentos recientes indican que las tetraciclinas tienen propiedades antiapoptóticas [11,12].

Los estudios efectuados en AAA se han realizado principalmente con doxiciclina. Así, se ha demostrado que disminuye la expresión de MMP-2 y MMP-9 en modelos animales de AAA [13].

En el estudio de Liu et al [14] en el que se expusieron cultivos de células de la pared de AAA a doxiciclina, se demostró cómo ésta inhibía la expresión de MMP-2 activa y latente, así como disminuía la producción de MMP-9 en el tejido aórtico en unas concentraciones similares a las que se consiguen con la terapéutica normal con este fármaco. En un ensayo clínico en fase II con este fármaco se demostró la buena tolerancia a medio plazo y una disminución de los niveles de MMP-9 sérica; sin embargo, no se encontró una disminución significativa en el tamaño de los aneurismas sometidos a esta terapéutica [15]. Otro estudio, en cambio, sí mostró que el tratamiento durante 6-12 meses frenaba la tasa de crecimiento de estos aneurismas [16].

Recientemente se ha publicado, como una posible opción de tratamiento en el futuro, la administración localizada de doxiciclina en el tejido aórtico [17]. En este trabajo, la administración de doxiciclina en infusión periaórtica disminuyó el crecimiento del aneurisma tanto o más que la doxiciclina sistémica, en dosis menores y, por tanto, con menor riesgo de efectos adversos. Los autores lo proponen como nueva estrategia de tratamiento, a considerar en el futuro en forma de *stents* liberadores del fármaco.

Estatinas

Otro grupo de fármacos en estudio son las estatinas, dados sus efectos no sólo sobre la reducción del colesterol, sino también como moduladoras de la expresión de moléculas en la pared arterial que puedan influir en los mecanismos inflamatorios.

Bellota et al [18] demostraron que la fluvastatina era capaz de inhibir la producción de MMP-9 en un 30% en los cultivos celulares de arteria humana. Kallela et al [19] demostraron que el tratamiento con

pravastatina en individuos jóvenes disminuía los niveles de MMP-9 sérica.

Otra de las estatinas estudiadas, aunque ahora retirada del mercado, ha sido la cerivastatina. *In vitro* se demostró la supresión de la producción de varias moléculas inflamatorias, incluidas las metaloproteasas [20]. Esta molécula se ha demostrado capaz de reducir los niveles de MMP-9 en la pared de los AAA, mediante la supresión de la activación de los neutrófilos y macrófagos en su pared [21]. Recientemente se han publicado dos estudios con modelos animales: en el año 2005, Steinmetz et al mostraron que el tratamiento con simvastatina disminuía el crecimiento de aneurismas experimentales en ratones normo e hipercolesterolémicos, sin afectarse los niveles de colesterol sérico [22]. Además, se observó que la elastina de la pared aórtica se mantenía preservada en los ratones tratados con simvastatina, así como las células musculares lisas, a pesar de la presencia de células inflamatorias. Se produjo una disminución relativa de MMP-9 y un aumento de TIMP-1 (*tissue inhibitor of metalloprotease 1*).

En 2006, en un modelo de AAA experimental en ratas, también se observó que el tratamiento con simvastatina disminuía el desarrollo de AAA y reducía los niveles de MMP-9 y factor nuclear-κB (un factor de transcripción nuclear involucrado en la expresión de distintos genes durante la inflamación) [23]. En este estudio se detectó una disminución de la expresión de varios genes relacionados con inflamación, remodelación de la matriz extracelular y estrés oxidativo.

Finalmente, en el último año también se han publicado dos trabajos en los que se valora el efecto del tratamiento con estatinas en pacientes en seguimiento por AAA. En ambos, el tratamiento con estatinas se asocia de forma significativa con una disminución en la velocidad de expansión del aneurisma [24,25].

Otra estatina, la pravastatina, ha demostrado que también puede tener efectos sobre la evolución de los aneurismas de aorta. A diferencia de las otras estati-

nas, que provocan una disminución en la producción de metaloproteasas, la pravastatina produce un aumento de la producción del inhibidor tisular de las metaloproteasas de tipo 1 en cultivos celulares de pared aneurismática sometidos a este fármaco. Con ello, se intentaría restablecer el equilibrio entre metaloproteasas y sus inhibidores en la pared aórtica, inhibiéndose por tanto la destrucción de las proteínas de matriz que se producen en los AAA [26].

Inhibidores sintéticos de la MMP

Dado que las MMP desempeñan un papel primordial en el desarrollo de los aneurismas, es lógico pensar que el uso de inhibidores sintéticos de las MMP puede disminuir el crecimiento de los AAA. BB-94 o batimastat es un inhibidor de amplio espectro de las MMP que ha sido eficaz en el control de la respuesta inflamatoria y MMP vista en ratas [27,28].

En un estudio realizado en 1999 en AAA experimentales en ratas, BB-94 disminuyó la expansión del aneurisma. Además, se observó un efecto no sólo como inhibidor directo de las MMP, sino también disminuyendo la respuesta inflamatoria vista en los aneurismas, algo que no se había documentado en los modelos animales tratados con doxiciclina. Este segundo modo de acción podría relacionarse con las alteraciones que tienen lugar en los mecanismos de realimentación de la degradación de la matriz extracelular (MEC) [29].

El empleo a largo plazo del batimastat se ve limitado por su falta de biodisponibilidad. El marimastat, de segunda generación, sí es activo por vía oral, pero posee un 30% de efectos secundarios en el sector musculoesquelético. Se ha estudiado en modelos experimentales humanos de hiperplasia íntimal y aneurismas [30].

Inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA)

Los IECA son fármacos frecuentemente empleados para el control de la tensión arterial. Algunos estu-

dios han mostrado que pueden tener un cierto efecto sobre la evolución natural de los AAA. Su posible mecanismo de acción no está claro. Sí se ha observado que la administración angiotensina-II a animales de experimentación induce una disminución de la cantidad de elastina de la aorta e induce la producción de aneurismas [31]. Además, la administración de IECA a pacientes con un aneurisma establecido provoca un aumento de la producción sistémica del colágeno y disminuye el engrosamiento de la pared arterial [32]. Liao et al [33] demostraron que diferentes IECA podían producir una disminución en la degradación de la elastina en el AAA, sin inducir cambios en el estado inflamatorio de la pared.

En un estudio realizado por Hackman et al [34] se observó que la ingesta de IECA producía una disminución en la tasa de ruptura de los aneurismas de aorta. Este efecto se comprobó que era independiente de la disminución de la tensión arterial. Estos hallazgos hacen que sea recomendable realizar estudios prospectivos aleatorizados que aclaren los beneficios de esta terapéutica y de pie a estandarizar vías clínicas.

Otras opciones en estudio

Recientemente se están realizando estudios no centrados en la inhibición de las MMP, sino en inhibir una de las proteínas que actúa como molécula de señal para la producción de MMP. Se trata de la c-Jun N-terminal cinasa, que es una molécula intracelular que regula esta señal. Yoshimura et al demostraron recientemente que el bloqueo farmacológico sistémico de esta molécula podría, a su vez, bloquear la progresión del AAA e incluso promover su regresión [35].

El futuro del tratamiento médico de los aneurismas de aorta abdominal

La investigación, dentro del estudio de los AAA, debe centrarse en llegar a conocer cuál es la causa pri-

mera que produce el infiltrado inflamatorio que da lugar a la cascada de acontecimientos ya conocida que acaba con la formación del aneurisma de aorta. Entre las teorías actualmente en boga están la arteriosclerótica, que defiende la arterioesclerosis como causa de esta patología, y la autoinmune, que promueve que la inflamación se produce como reacción a un autoanticuerpo. No es el momento de valorar cuál de las dos teorías nos acerca más a la verdad ya que, además, todavía no está claro que alguna de ellas sea la real.

Sin embargo, sí es importante que los esfuerzos de todos los que se dedican a la investigación en este campo se centren en la determinación de qué mecanismos inducen la aparición de este infiltrado infla-

matorio. En este sentido, los estudios sobre expresión proteica de los aneurismas pueden ayudarnos a determinar nuevas moléculas proteicas que puedan actuar como mediadores o inductores de este infiltrado. Una vez que consigamos determinar alguna de estas proteínas, estaremos en disposición de buscar nuevos fármacos que nos ayuden no sólo a evitar o enlentecer el crecimiento de los aneurismas, sino a evitar incluso que se produzcan, o incluso a inducir su remisión.

Este es un tema apasionante, en el que merece la pena que se haga un esfuerzo por parte de todos los que se dedican a la investigación y todos los que puedan aportar ideas para hacer que los AAA dejen de ser una de las más importantes causas de muerte entre los varones mayores de 55 años en los países civilizados.

Bibliografía

1. Kung HC, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. Deaths: preliminary data for 2005. URL: <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/prelimdeaths05/prelimdeaths05.htm>.
2. Brophy CM, Marks WH, Reilly JM, Wilson MD. Decreased tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) in abdominal aortic aneurysm tissue: a preliminary report. *J Surg Res* 1991; 50: 653-7.
3. Nelson ML. Chemical and biological dynamics of tetracyclines. *Adv Dent Res* 1998; 12: 5-11.
4. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 258-25.
5. Martin RR, Warr GA, Couch RB, Yeager H, Knight V. Effects of tetracyclines on leukotaxis. *J Infect Dis* 1974; 129: 110-6.
6. Brundula V, Newcastle NB, Metz LM, Bernard CC, Yong VW. Targeting leukocyte MMPs and transmigration: minocycline as a potential therapy for multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125: 1297-308.
7. Kloppenburg M, Breedweld FC, Terwiel J, Mallee C, Dijkmans BAC. Minocycline in active rheumatoid arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Reum* 1994; 37: 629-36.
8. Golub LM, Lee HM, Leher G, Nemiroff A, McNamara TF, Kaplan R. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes: preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodont Res* 1983; 18: 516-26.
9. Golub LM, Ramamurthy NS, McNamara TF, Greenwald RA, Rifkin BR. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown: new therapeutic implications for an old family of drugs. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991; 2: 297-321.
10. Hanemaaijer R, Visser H, Koolwijk P, Sorsa T, Salo T, Golub LM. Inhibition of MMP synthesis by doxycycline and chemically modified tetracyclines (CMTs) in human endothelial cells. *Adv Dent Res* 1998; 12: 114-8.
11. Yrjanheikki J, Keinonen R, Pellikka M, Hokfelt T, Koistinaho J. Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischaemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 12769-74.
12. Yrjanheikki J, Tikka T, Keinanen R, Goldstein G, Chan PH, Koistinaho J. A tetracycline derivate, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 13496-500.
13. Pyo R, Lee JK, Shipley JM, Curci JA, Mao D, Ziporin SJ. Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest* 2000; 105: 1641-9.
14. Liu J, Xiong W, Baca-Ragen L, Nagase H, Baxter BT. Mechanism of inhibition of matrix metalloproteinase-2 expression by doxycycline in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1376-83.
15. Baxter BT, Pearce WH, Waltke EA, Littoy FN, Hallet JW, Ken KC. Prolonged administration of doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: report of a prospective (phase II) multicenter study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 1-12.
16. Mosorin M, Juvonen J, Biancari F, Satta J, Surcel HM, Leinonen M. Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *J Vasc Surg* 2001; 34: 606-10.
17. Bartola MA, Parodi FE, Chu J, Pagano MB, Mao D, Baxter BT. Localized administration of doxycycline suppresses aor-

- tic dilatation in a experimental mouse model of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 228-36.
18. Bellosta S, Via D, Canavesi M, Pfister P, Fumagalli R, Paoletti R, et al. HMGCoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioescler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1671-8.
19. Kalela A, Laaksonen R, Lehtimaki T, Koivu TA, Hoyhtya M, Janatuinen T. Effect of pravastatin in mildly hypercholesterolemic young men on serum matrix metalloproteinases. *Am J Cardiol* 2001; 88: 173-5.
20. Aikawa M, Rabkin A, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; 103: 276-83.
21. Nagashima H, Aoka Y, Sakuta A, Aomi S, Ishizuka N. A 3HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses production of matrix metalloproteinase-9 in human abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg* 2002; 36: 158-63.
22. Steinmetz EF, Buckley C, Shames ML, Ennis TL, Vanvickle-Chavez SJ, Mao D. Treatment with simvastatin suppresses the development of experimental abdominal aortic aneurysms in normal and hypercholesterolemic mice. *Ann Surg* 2005; 241: 92-101.
23. Kalyanasundaram A, Elmore JR, Mazaner JR, Golden A, Franklin DP, Galt SW. Simvastatin suppresses experimental aortic aneurysms expansion. *J Vasc Surg* 2006; 43: 117-124.
24. Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, Kakar P, Babu S. Mortality and size of abdominal aortic aneurysms at long term follow up of patients not treated surgically and treated with and without statins. *Am J Cardiol* 2006; 97: 279-80.
25. Schouten O, Van Laanen JHH, Boersma E, Vidakovic R, Ferringa HHH, Dulkengrun M. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 21-6.
26. Morata PC. Efectos de la pravastatina en cultivos de aorta abdominal aneurismática humana [PhD thesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2007.
27. Rasmussen HS, McCann PP. Matrix metalloproteinases inhibition as a novel anticancer strategy: a review with special focus on batimastat and marimastat. *Pharmacol Ther* 1997; 75: 69-75.
28. Taraboletti G, Garofalo A, Belotti D. Inhibition of angiogenesis and murine hemangioma growth by batimastat a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 293-8.
29. Bigatel DA, Elmore JR, Carey DJ, Cizmeci G, Franklin DP, Youkey JR. The matrix metalloproteinases BB-94 limits expansion of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999; 29: 130-9.
30. Porter KE, Loftus MI, Peterson M, Bell PR, London NJ, Thomson MM. Marimastat inhibits neointimal thickening in a model of human vein graft stenosis. *Br J Surg* 1998; 85: 1373-7.
31. Tham DM, Martin-McNulty B, Wang YX, Da Cunha V, Wilson DW, Athanassious CN, et al. Angiotensin II injures the arterial wall causing increased aortic stiffening in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R1442-9.
32. Claridge MW, Hobbs SD, Quick CR, Day NE, Bradbury AW, Wilimink AB. ACE inhibitors increase type III collagen synthesis: a potential explanation for reduction in acute vascular events by ACE inhibitors. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 67-70.
33. Liao S, Miralles M, Kelley BJ, Curci JA, Borhani M, Thompson RW. Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Vasc Surg* 2001; 33: 1057-64.
34. Hackam DG, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population-based case-control study. *Lancet* 2006; 368: 659-65.
35. Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Fujii K, Akiyama N, Furutani A, et al. Regression of abdominal aortic aneurysm by inhibition of c-Jun N-terminal kinase. *Nat Med* 2005; 11: 1330-8.