

# Modelos animales de aterosclerosis. Contribución al estudio del mecanismo de acción de las estatinas

R.M. Sánchez

Unidad de Farmacología y Farmacognosia. Departamento de Farmacología y Química Terapéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.

---

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial en la que intervienen una gran variedad de factores genéticos y ambientales. Esta complejidad ha determinado que a lo largo del último siglo se hayan desarrollado múltiples modelos experimentales para investigar la fisiopatología de esta enfermedad. La primera evidencia de aterosclerosis experimental se produjo en 1908 cuando Ignatowski indujo lesiones ateroscleróticas en conejos, alimentándolos con una dieta rica en proteínas animales<sup>1</sup>. Desde entonces, se ha conseguido inducir aterosclerosis en varios modelos animales, incluyendo roedores (ratones, ratas, conejos, hámsters, cobayas), aves (palomas, pollos, codornices), cerdos, animales carnívoros (perros, gatos) y primates no humanos<sup>2</sup>, lo que ha permitido comprender mejor la relación entre las alteraciones del metabolismo lipídico y la aterogénesis. Hasta hace muy poco tiempo, la manipulación dietética y la utilización de modelos animales que presentan algún defecto genético de forma natural, como los conejos WHHL (*Watanae heritable hyperlipidaemia*), han sido el foco central de la experimentación en aterosclerosis. En la actualidad, gracias a la tecnología genética se ha podido crear una gran variedad de animales *knockout* o transgénicos, que se asemejan a determinados tipos de alteraciones lipoproteicas humanas<sup>3,4</sup>. Este tipo de modelos ha permitido comprender mejor la interacción entre los factores genéticos y ambientales en el desarrollo, la prevención y el tratamiento de las dislipemias y la aterosclerosis. Ello no quiere decir que los modelos tradicionales hayan dejado de tener su utili-

dad. Ningún modelo es perfecto, todos tienen ventajas e inconvenientes y debe ser el investigador quien escoja aquel que resulte más apropiado para demostrar una hipótesis concreta. Así, por ejemplo, dentro de los animales no modificados genéticamente, varias cepas de conejos WHHL, conejos STH y palomas WC presentan aspectos similares a la aterosclerosis humana<sup>5</sup>. Estos animales no son extremadamente costosos y pueden obtenerse y manipularse fácilmente, por lo que pueden continuar siéndonos útiles en el estudio de la patogenia de la enfermedad o de su tratamiento, ya sea dietético o farmacológico. Los modelos de animales transgénicos y *knockout* son un excelente complemento a estos modelos tradicionales y nos permitirán estudiar la contribución de factores genéticos particulares a la patogenia de la enfermedad.

Todos estos modelos han contribuido de forma importante a entender la etiología de la aterogénesis y nos han ayudado a descubrir nuevas estrategias terapéuticas tanto en prevención primaria como secundaria de la enfermedad coronaria. Entre ellas, los fármacos hipolipemiantes, y en particular las estatinas, han supuesto un gran avance en la prevención de esta enfermedad. Así, algunos estudios clínicos recientes demuestran que las estatinas reducen la incidencia de enfermedad coronaria en pacientes con hipercolesterolemia y aterosclerosis<sup>6-10</sup>.

El efecto hipocolesterolémico de las estatinas se ha demostrado en diversos modelos animales. Sin embargo, la utilización de modelos animales para el estudio de fármacos que modifican el metabolismo lipoproteico es complicado, ya que éste varía en función de la especie estudiada. Además, la manipulación dietética provoca cifras de colesterol muy altas, lejos de las que se presentan en cualquier hiperlipemia humana, que determinan una reducción del 90% de la síntesis de colesterol endó-

---

Correspondencia: Dra. R.M. Sánchez.

Unidad de Farmacología y Farmacognosia.

Departamento de Farmacología y Química Terapéutica.

Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.

Avda. Diagonal, 643. 08028 Barcelona.

Correo electrónico: [sanchez@farmacia.far.ub.es](mailto:sanchez@farmacia.far.ub.es)

gena. De hecho, todavía no se comprende por qué mecanismo un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, que actúa reduciendo la síntesis de colesterol endógeno, puede realmente reducir los valores de colesterol en estos modelos. Por otra parte, no sólo debemos escoger un modelo que presente un metabolismo lipoproteico lo más similar posible al ser humano, sino un modelo en el que el fármaco sea activo y bien tolerado. Hasta el momento no existe un modelo ideal que nos permita estudiar de forma conjunta el efecto hipolipídico de las estatinas. Así, por ejemplo, las estatinas no reducen el colesterol en ratas, pero sí en cobayas o conejos<sup>11,12</sup>. En cambio, en estos animales no modifican los valores de triglicéridos, que sí descienden en las ratas<sup>13</sup>. Todo ello conduce a que, en función del modelo escogido, los resultados sean distintos y muchas veces difícilmente comparables, lo que dificulta extrapolar los resultados a la especie humana. Por la misma razón, cuando conseguimos demostrar el efecto de un fármaco en diferentes modelos, éste cobra mayor importancia y credibilidad.

Diferentes estudios experimentales han demostrado el efecto antiaterosclerótico de las estatinas, utilizando como modelo conejos alimentados con dietas ricas en colesterol<sup>14,15</sup>. Aunque, el conejo comparte algunos aspectos del metabolismo lipoproteico con el ser humano y desarrolla placas ateroscleróticas avanzadas, la aterosclerosis debe ser inducida por una dieta rica en colesterol y las lesiones no se producen en la aorta abdominal, la más afectada en el ser humano. En el presente número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS, Ortega et al<sup>16</sup> han estudiado el efecto antiaterogénico de la atorvastatina en un modelo de aterosclerosis difusa en pollos alimentados con una dieta rica en colesterol. Este modelo ha sido poco utilizado en aterosclerosis experimental, pero a mi entender presenta algunas ventajas interesantes. Son animales capaces de desarrollar aterosclerosis de forma espontánea en la aorta abdominal, presentando lesiones similares a las del ser humano, aunque la alimentación con dietas hipercolesterolémicas acelera la formación de la placa. De hecho, pueden inducirse lesiones ateroscleróticas en la aorta abdominal tras sólo 2 semanas con dieta hipercolesterolémica, a diferencia de las 8 semanas que requiere el conejo<sup>5</sup>. La principal desventaja que presenta este modelo es que no desarrolla lesiones ateroscleróticas avanzadas y éstas provocan mínimas complicaciones, lo que puede suponer una limitación en el estudio de la aterosclerosis humana. Ortega et al observan una disminución de los valores de cLDL, así como una reducción importante de las lesiones

ateroscleróticas, tras el tratamiento con atorvastatina, comparables a las obtenidas en modelos experimentales con conejos, lo que viene a confirmar la actividad antiaterosclerótica de las estatinas, al menos en modelos animales, y la utilidad potencial de este modelo de aterosclerosis experimental. Generalmente, se ha asumido que la reducción de los valores de colesterol producida por las estatinas enlentece la progresión de la aterosclerosis y podría explicar la reducción de la placa de ateroma observada en estudios experimentales. Sin embargo, en la actualidad existen suficientes evidencias clínicas que sugieren que los efectos beneficiosos de las estatinas sobre la placa de ateroma van más allá de su efecto hipolipemiante. Así, por ejemplo, el análisis de subgrupos de pacientes participantes del estudio WOSCOP o CARE indican que a pesar de unos valores de colesterol comparables entre estatinas y placebo, los individuos tratados con estatinas presentan un menor riesgo de sufrir enfermedad coronaria<sup>8,9</sup>. Además, el metaanálisis realizado entre diferentes estudios clínicos con fármacos hipolipemiantes indican que el riesgo de sufrir un infarto de miocardio en individuos en tratamiento con estatinas es significativamente menor que el de aquellos tratados con otros fármacos hipocolesterolémicos, a pesar de que la reducción de los valores de colesterol en ambos grupos es comparable<sup>17</sup>. Por otra parte, es interesante remarcar que mientras en modelos experimentales se ha detectado una reducción importante del tamaño de la placa tras el tratamiento con estatinas, en estudios clínicos angiográficos apenas se han observado cambios. A pesar de ello, los estudios clínicos revelan que la mejora clínica producida por las estatinas excede con creces los cambios en el tamaño de la lesión aterosclerótica. Así, por ejemplo, en el estudio clínico FATS, la terapia con estatinas y resinas intercambiadoras de iones disminuyó la incidencia de accidentes coronarios en un 70%, a pesar de producir sólo un 0,7% de reducción de la lesión aterosclerótica<sup>18</sup>. Estudios experimentales recientes indican que las estatinas mejoran la función endotelial, incrementan la estabilidad de las placas ateroscleróticas, disminuyen el estrés oxidativo y la inflamación vascular<sup>17</sup>. Todos estos efectos, si se produjiesen realmente en pacientes tratados con estatinas, redundarían sin duda en una reducción de la incidencia de accidentes coronarios, aunque no necesariamente supongan una disminución del tamaño de la placa.

Durante estos 100 años de investigación en arteriosclerosis se han conseguido grandes avances en el conocimiento de los mecanismos implicados

en la inducción de las lesiones ateroscleróticas en animales de experimentación y en el efecto hipolipemiante de los fármacos utilizados actualmente en la terapéutica, pero nuestro conocimiento del proceso de regresión de las lesiones ateroscleróticas y del efecto antiaterosclerótico de estos fármacos todavía es incompleto. Por otra parte, nadie duda de la importancia del colesterol como factor de riesgo, pero cada vez son más las evidencias de que otros factores están implicados en la fisiopatología de la aterosclerosis. El estrés oxidativo, la inflamación, la hiperhomocisteinemia, la infección (*Chlamydia pneumoniae*) y otros factores de riesgo que están emergiendo deberían ser considerados. Es necesario continuar investigando para obtener modelos animales que nos permitan estudiar aspectos particulares de la enfermedad. Necesitamos definir mejor los modelos experimentales para desarrollar estrategias terapéuticas más seguras y efectivas y menos invasivas que permitan abordar de forma eficaz una enfermedad tan compleja como fatal.

## Bibliografía

1. Ignatowski AC. Influence of animal food on the organism of rabbits. *Izv Imp Voyenno-Med Akad Peter* 1908;16:154-73.
2. Moghadasian MM, Frohlich JJ, McManus BM. Advances in experimental dyslipidemia and atherosclerosis. *Labor Invest* 2001;81:1173-83.
3. Marzal-Casacuberta A, Escolà-Gil JC, Julvè-Gil J, González-Sastre F, Blanco-Vaca F. Modificación genética de animales de laboratorio (I): metabolismo lipoproteico y arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl* 1998;10:31-43.
4. Marzal-Casacuberta A, Escolà-Gil JC, Julvè-Gil J, González-Sastre F, Blanco-Vaca F. Modificación genética de animales de laboratorio (II): metabolismo lipoproteico y arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl* 1998;10:34-43.
5. Moghadasian MH. Experimental atherosclerosis. A historical overview. *Life Sci* 2002;70:855-65.
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
7. Prevention of cardiovascular events and death with paravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, McFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
10. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shafiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
11. Verd JC, Peris C, Alegret M, Díaz C, Hernández G, Vázquez M, et al. Different effect of simvastatin and atorvastatin on key enzymes involved in VLDL synthesis and catabolism in high fat/cholesterol fed rabbits. *Br J Pharmacol* 1999;127:1479-85.
12. Krause BR, Newton RS. Lipid-lowering activity of atorvastatin and lovastatin in rodent species: triglyceride-lowering in rats correlates with efficacy in LDL animal models. *Atherosclerosis* 1995;117:237-44.
13. Roglans N, Sanguino E, Peris C, Alegret M, Vázquez M, Adzet T, et al. Atorvastatin treatment induced PPAR alpha expression and decreased plasma non-esterified fatty acids and liver triglyceride in fructose fed rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:232-9.
14. Bocan TM, Mazur MJ, Mueller SB, Brown EQ, Sliskovic DR, O'Brien PM, et al. Antiatherosclerotic activity of inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzymeA reductase in cholesterol-fed rabbits: a biochemical and morphological evaluation. *Atherosclerosis* 1994;111:127-42.
15. Busto SC, Hernández-Presa MA, Ortega M, Tunon J, Ortega L, Pérez F, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2057-64.
16. Ortega JV, García-Pérez B, Fernández Pardo J, Castells MT, Escobar S, Valdés M. Efecto antiaterogénico de la atorvastatina en polllos alimentados con una dieta rica en colesterol. *Clin Invest Arterioscl* 2002;14:225-9.
17. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzymeA reductase inhibitors. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.
18. Brown BG, Hillger L, Zhao XQ, Poulin D, Albers JJ. Types of change in coronary stenosis severity and their relative importance in overall progression and regression of coronary disease: observations from the FATS Trial: Familial Atherosclerosis Treatment Study. *Ann NY Acad Sci* 1995;748:407-18.