

Efectos pleiotrópicos de las estatinas: ¿son relevantes en prevención cardiovascular?

Jesús Millán Núñez-Cortés

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Madrid. España.

Entre los efectos vasculares que se han puesto en evidencia con las estatinas y que complementan su poder antiarteriosclerótico sobre el efecto hipocolesterolémico se pueden citar: la inhibición de la adhesión celular, el aumento de la expresión y actividad de eNOS, la inhibición de la síntesis y expresión de endotelina-1, la inhibición de la generación de superóxido, la inhibición de la expresión y actividad del factor tisular, el aumento de la actividad fibrinolítica, la inhibición de la proliferación y migración de miocitos, la inhibición del crecimiento de macrófagos, la inhibición de la acumulación de colesterol en macrófagos, la inhibición de la secreción de metaloproteasas o la inhibición de la apoptosis en miocitos, entre otros.

Estos efectos, conocidos como pleiotrópicos, pueden ser el fundamento que explique por qué los efectos clínicos beneficiosos en los tratamientos con estatinas van más allá de los esperados por la sola reducción de los valores de colesterol, que es su acción primaria y más llamativa, pero no la única.

Palabras clave:

Estatinas. Efectos pleiotrópicos. Aterosclerosis. Prevención cardiovascular.

PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS: ARE THEY IMPORTANT IN CARDIOVASCULAR PREVENTION?

Among the vascular effects that have been demonstrated with statins and that complement

their anti-atherosclerotic power and cholesterol-lowering effects are: inhibition of cellular adhesion, endothelin-1 synthesis and expression, superoxide generation, tissue factor expression and activity, myocyte proliferation and migration, macrophage growth, cholesterol accumulation in macrophages, and metalloprotease secretion and apoptosis in myocytes, as well as an increase in eNOS expression and activity, and fibrinolytic activity, among others.

These effects, known as pleiotropic effects, could help to explain why the beneficial clinical effects of statin therapy go beyond those that could be expected from a reduction in cholesterol values alone. Cholesterol reduction is the primary and most striking action of statins, but it is not their only effect.

Key words:

Statins. Pleiotropic effects. Atherosclerosis. Cardiovascular prevention.

Introducción

Aunque el efecto más conocido y aplicado de las estatinas es su capacidad para inhibir la síntesis de colesterol intracelular, gracias a la inhibición selectiva de la HMGCoA-reductasa hepática, lo que condiciona su potente efecto hipocolesterolémante merced a la sustancial y significativa reducción de los valores de cLDL, a medida que se han empleado en grandes estudios de intervención farmacológica ha sido posible identificar otros efectos, probablemente no relacionados directamente con la disminución de las cifras de colesterol.

De esta manera se han venido definiendo los que se conocen como efectos pleiotrópicos, que se añaden a los estrictos beneficios clínicos sobre la reducción de la morbilidad de origen cardiovascular, tanto en estudios de prevención primaria como secundaria. El alcance de los efectos pleitró-

Correspondencia: Prof. J. Millán
Servicio de Medicina Interna (III). Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: jesus.millan@salud.madrid.org

picos es de tal magnitud como para que puedan ser fármacos de gran interés en otras enfermedades tan distintas como el cáncer, la osteoporosis o la demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

Probablemente los efectos pleiotrópicos tienen lugar gracias al efecto de las estatinas sobre otros órganos diferentes al hígado, y se encuentran relacionados con la biodisponibilidad del fármaco, la permeabilidad de la membrana y la potencia de los metabolitos activos¹. Además, puede ser determinante la naturaleza intrínseca de la molécula considerada, puesto que la familia de las estatinas tiene dos grandes ramas que se diferencian por su facilidad o mayor dificultad para atravesar las membranas celulares. Esta propiedad, o lo que es lo mismo, la naturaleza lipofílica mayor o menor de cada estatina, es un rasgo diferencial importante a la hora de poder evaluar los diferentes efectos pleiotrópicos. Lo mismo que puede serlo el origen de la molécula: fermentación fúngica en el caso de la pravastatina, lovastatina y simvastatina, o síntesis química en el caso de la atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina y cerivastatina¹.

El estado actual del conocimiento permite asegurar que las estatinas corrigen las anomalías lipídicas, particularmente los valores elevados de colesterol total y de cLDL, y que –además– esta corrección se acompaña de una disminución de la mortalidad cardiovascular e, incluso, de la mortalidad total. Y que esto ocurre así, tanto en preventión primaria como secundaria, y a cualquier nivel de riesgo cardiovascular. Adicionalmente se ha podido comprobar que estos efectos se acompañan de estabilización de la lesión aterotrombótica y, eventualmente, de una regresión de las lesiones arterioscleróticas. Son precisamente estos efectos los que parecen ser la consecuencia del beneficio extra observable sobre el descenso del colesterol.

Las razones que explicarían la capacidad de las estatinas para estabilizar la lesión aterotrombótica y la menor progresión y/o regresión de la lesión vascular arteriosclerótica se deben encontrar relacionadas con su efecto antioxidante, su capacidad para mejorar la disfunción endotelial, la inhibición de ciertos mediadores inflamatorios, la inhibición de la proliferación celular, la inducción de apoptosis celular y la modificación de factores hemostáticos². Adicionalmente, y de forma insospechada durante la fase de desarrollo de los fármacos, se han constatado efectos cardioprotectores³.

Fases iniciales y promoción de la aterogenia

Las estatinas pueden inhibir o corregir determinados factores clave en el inicio del proceso atero-

génico. Uno de los principales factores es la disfunción endotelial. La mejoría sobre la función endotelial es un efecto rápido, transitorio y reversible cuando se suprime el fármaco⁴.

Algunos marcadores de disfunción endotelial, como las moléculas de adhesión (VCAM y E-selectina), disminuyen su síntesis y expresividad bajo un tratamiento con estatinas⁵. Precisamente su efecto rápido y consistente sobre la disfunción endotelial es un magnífico argumento para su empleo en la fase aguda de los accidentes coronarios⁶.

Los fenómenos oxidativos también desempeñan un papel importante en el inicio y desarrollo de las lesiones vasculares, y las estatinas exhiben algunas facultades citoprotectoras frente a los agentes oxidantes. Tienen un efecto inhibidor directo sobre la producción de superóxido y, de manera muy interesante, tienen capacidad inhibitoria sobre la actividad de la ciclooxygenasa-2 (COX-2)⁷. Este hecho explica la mejoría en la vasodilatación dependiente del endotelio, así como en el proceso inflamatorio crónico que caracteriza a la aterosclerosis.

En relación con el proceso inflamatorio, también las estatinas han mostrado una protección de la pared vascular frente a la agresión mediada por complemento⁸. Este fenómeno de resistencia endotelial a la activación favorece el control de la liberación de moléculas de adhesión y factores quimiotácticos.

Desde hace más de 10 años⁹ se conoce que las estatinas son capaces de inhibir la capacidad del macrófago para oxidar las lipoproteínas, y que éste es un fenómeno dependiente de la dosis. Además, pueden inhibir la expresión de receptores *scavenger* (SRA1, CD36) en el macrófago, con lo que se produce una menor incorporación de lípidos oxidados al interior de la célula^{10,11}. Ambos mecanismos conducen a una menor formación de células espumosas. Asimismo, la transformación de las células mononucleares (monocitos) en macrófagos y células espumosas está sensiblemente disminuida tras el tratamiento con estatinas¹².

Las células endoteliales expresan un receptor para LDL-oxidadas (LOX-1), y esta expresividad se encuentra regulada por las estatinas. La importancia de esta modulación radica en que, si la célula endotelial es activada por LDL-oxidada, se produce un incremento en factores quimiotácticos (MCP-1), de moléculas de adhesión, de metaloproteasas y de la síntesis de enzima conversora (ECA)¹³.

Los efectos antiinflamatorios de las estatinas se han demostrado tanto en el nivel sistémico (el marcador que más utilizado ha sido la PCR-ultrasensi-

ble)¹⁴ como local, en la propia pared vascular¹⁵, y tanto *in vitro* como *in vivo*¹⁶.

Junto a su capacidad para frenar el proceso inflamatorio, la capacidad antioxidante es uno de los efectos más acreditados y con un valor añadido particularmente trascendente en el proceso aterogénico, así como en su progresión y en la desestabilización de la placa de ateroma^{17,18}. Las moléculas de LDL-oxidasa tienen un importante efecto inhibidor sobre la síntesis endotelial de óxido nítrico, y éste es un fenómeno que revierte con estatinas¹⁹. Adicionalmente, las estatinas disminuyen por sí mismas las concentraciones de LDL electro-negativa (que incluye LDL-oxidasa)²⁰.

Coagulación y fibrinólisis

Los factores de riesgo relacionados con la hemostasia son, básicamente, 3: activación y agregación plaquetaria, factores de coagulación y fibrinólisis. La mayoría de efectos beneficiosos de las estatinas, y desde luego los más importantes, se han demostrado en el campo de la fibrinólisis.

De esta forma, se ha definido bien un perfil profibrinolítico de las estatinas²¹, que se configura alrededor de una reducción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y un incremento del activador del plasminógeno tisular (t-PA)²², tanto *in vitro* como *in vivo*.

Pero estos no son los únicos efectos de las estatinas en un perfil antitrombótico. Otro beneficio se obtiene con la reducción de la expresión del factor tisular²³ en células mononucleares, o el aumento de la trombomodulina²⁴ en las células endoteliales, lo que contribuye a la activación de la proteína C.

Recientemente, se ha publicado que una molécula proinflamatoria y procoagulante, el ligando-CD40 soluble, es un marcador predictor en pacientes con síndromes coronarios agudos²⁵. Además, se correlaciona bien con la hipercolesterolemia y con la activación plaquetaria. Algunas estatinas reducen significativamente sus valores²⁵.

En relación directa con los fenómenos aterotrombóticos se encuentra la progresión de las lesiones o, en su caso, su regresión. Una vez más, el proceso de estabilización de la placa de ateroma forma parte de la naturaleza última del beneficio sobre la pared. Las estatinas causan una estabilización de la placa y frenan la progresión de las lesiones (eventualmente causan su regresión). Esto se ha podido comprobar en los estudios angiográficos o con distintas técnicas de imagen.

En el fondo, la regresión de la placa suele ser consecuencia de la reducción de su corte lipídico y el afianzamiento de la cápsula fibrosa²⁶.

Tabla 1. Dosis inhibitoria 50 (DI50) en ng/ml de diferentes estatinas frente a distintas células

	HMEC-1	TGHA	FA	MO
Atorvastatina	960	1.550	6.170	60.000
Lovastatina	960	1.530	3.855	60.000
Simvastatina	3.855	1.540	3.855	98.000
Pravastatina	24.700	25.000	50.350	90.000

HMEC-1: células endoteliales; TGHA: células musculares lisas; FA: fibroblastos; MO: monocitos.

Comportamiento celular

Algunos estudios realizados en nuestro grupo² han permitido estudiar el comportamiento celular y ultraestructural de células que intervienen en el proceso arteriosclerótico cuando se exponen a un medio con diferentes concentraciones de estatinas.

Se han realizado estudios morfodinámicos (con técnicas de microscopía digital de intervalos y de videointervalometría) en cultivos celulares de fibroblastos, monocitos, células endoteliales (HMEC-1) y células musculares lisas (TG/HA-VSMC), todos ellos expuestos a diferentes concentraciones de atorvastatina, pravastatina y simvastatina. Se han estudiado particularmente los efectos de las estatinas en la proliferación celular, en la viabilidad celular e inducción de apoptosis, y en la adherencia y movilidad celular.

Para valorar el efecto sobre la proliferación celular se determinó la dosis inhibitoria 50 (DI50) de las diferentes estatinas en las diferentes células. En todos los casos se produjo una inhibición de la proliferación celular, más acusada con la cerivastatina y menos llamativa con la pravastatina. También de forma sistemática se observó la reversibilidad del efecto cuando se añadía mevalonato a dosis de 20 mcg/ml. Es preciso señalar que cada estirpe celular muestra una sensibilidad distinta a cada una de las estatinas, lo que puede explicar el diferente espectro tanto *in vitro* como *in vivo*. Algunos resultados, expresados en DI50 (ng/ml) se muestran en la tabla 1.

La apoptosis celular se ha estudiado ampliamente bajo el efecto de las estatinas. Nosotros lo hemos hecho mediante intervalometría e inmunofluorescencia. En todas las células estudiadas se produce un incremento de la muerte celular tras la adición al medio de la correspondiente estatina. Recíprocamente, disminuye la tasa de apoptosis cuando se retira la estatina del medio del cultivo. En la tabla 2 se recoge la mayor o menor sensibilidad celular a la inducción de apoptosis bajo los efectos de diferentes estatinas.

Si embargo, aunque los efectos sobre las distintas estirpes celulares suelen ser los mismos, no to-

Tabla 2. Inducción de apoptosis con estatinas en distintas estirpes celulares (HMEC-1: células endoteliales; TGHA: células musculares lisas; MO: monocitos; FA: fibroblastos). (Tasa de apoptosis de mayor a menor de izquierda a derecha)

Atorvastatina (1500 ng/ml)	HMEC-1	MO	FA
Simvastatina (1500 ng/ml)	HMEC-1	TGHA	MO FA
Simvastatina (98.000 ng/ml)	HMEC-1	TGHA	MO FA
Pravastatina (24.000 ng/ml)	HMEC-1/TGHA		MO FA

das las estatinas causan la misma intensidad en estos efectos, ni se consiguen con las mismas concentraciones. Un punto que siempre hay que considerar es si los efectos comprobados *in vitro* se consiguen con dosis que son farmacológicamente activas en la clínica, o próximas a las de utilización clínica. En este sentido, la actividad comparada de las distintas estatinas nos permite observar que la actividad antiproliferativa es superior con la fluvastatina que con el resto²⁷. En la figura 1 se muestra este fenómeno, con dosis de fluvastatina que están mucho más próximas a las concentraciones que se alcanzan en un tratamiento clínico convencional, en comparación con atorvastatina que requiere una concentración mucho mayor para un efecto mucho menor.

Adicionalmente, el espectro de estirpes celulares sensibles a los efectos de las estatinas también es variable, alcanzando a ciertas estirpes tumorales²⁸. En la figura 2 se recogen las curvas de crecimiento de células normales y tumorales expuestas al efecto de fluvastatina a concentraciones que se aproximan a los niveles plasmáticos de pacientes tratados con dosis estándar del fármaco.

Asimismo, con la técnica de videointervalometría se han evaluado los cambios en la movilidad celular inducidos por las diferentes estatinas, y se ha podido comprobar cómo estos cambios afectan a todos los tipos celulares con la práctica totalidad de las estatinas estudiadas. La adición de estatina al medio causa una pérdida de la adherencia celular de manera muy rápida. Este último dato hay que ponerlo, de manera lógica, con la menor adhesividad celular al endotelio bajo el efecto del tratamiento farmacológico.

Conclusiones

En el tratamiento con fármacos hipocolesterolíntes han ido apareciendo nuevos conceptos gracias al conocimiento de sus efectos. Así, se pone énfasis en los posibles beneficios de tratamientos más tempranos o más agresivos. Tienen mucho que ver en esta estrategia los estudios que han puesto en evidencia los efectos pleiotrópicos de las estatinas²⁹.

Estos efectos, independientes de la acción hipocolesterolíntante, desempeñan un papel muy im-

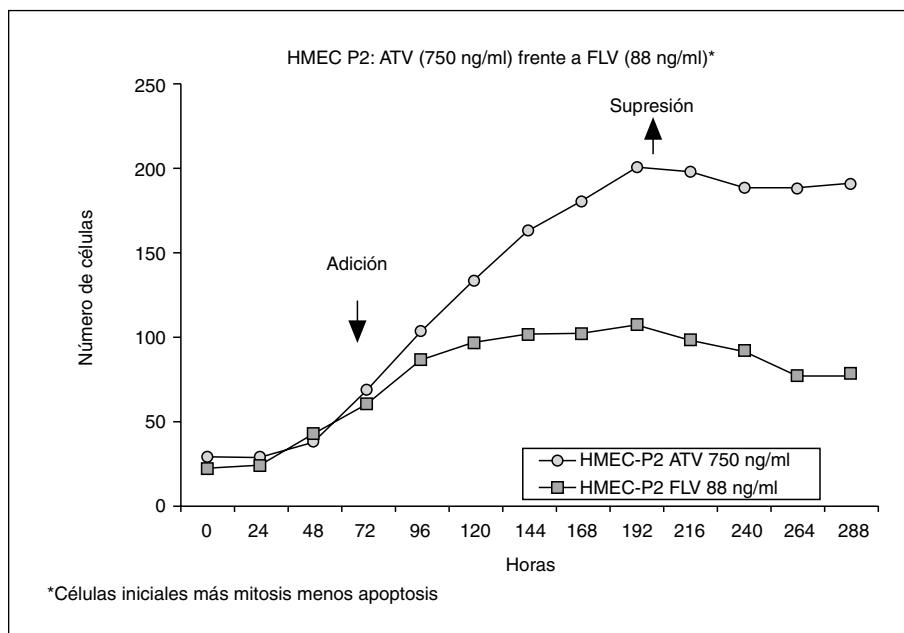


Figura 1. Capacidad de inhibición de la proliferación celular (control de células endoteliales). Estudio comparativo fluvastatina (curva inferior) atorvastatina (curva superior). Obsérvese la necesidad de concentraciones muy inferiores de fluvastatina para obtener efectos muy superiores.

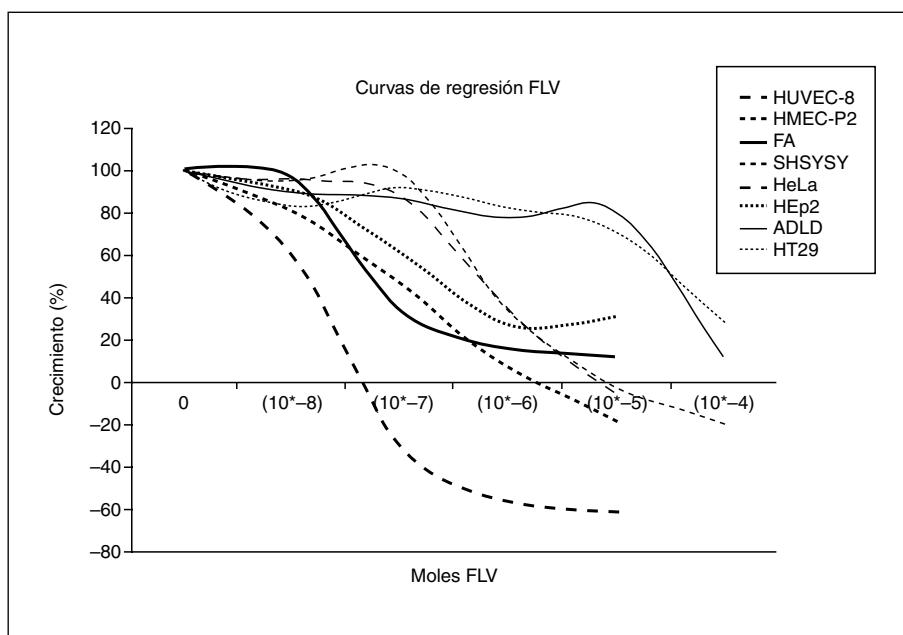


Figura 2. Curvas de crecimiento de células normales y tumorales, expuestas en cultivo al efecto de DI 50 de fluvastatina. HUVEC: endotelio de cordón umbilical humano; HMEC: línea establecida de endotelio; FA: fibroblastos; SHSY: neuroblastoma; HeLa: carcinoma de cuello uterino; HEp2: carcinoma de laringe; ADLD: melanoma maligno; HT: adenocarcinoma de colon.

portante en el mantenimiento de una placa estable. Es bien conocido que la placa inestable es aquella especialmente predispuesta a la complicación aterotrombótica y, por consiguiente, al desencadenamiento del episodio vascular agudo. La consecución de placas más estables con el empleo de fármacos hipocolesterolémiantes añade un valor adicional al beneficio clínico que se puede obtener con su utilización.

Bibliografía

- Lennernans H, Pager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. *Clin Pharmacokinet*. 1997; 32:403-25.
- Millán J, Álvarez Rodríguez Y, Álvarez Noves G, Álvarez-Sala L, Agudo de Blas P. Efectos pleiotrópicos de los hipocolesterolémiantes. Hospital General. 2003;3:31-5.
- Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105:1446-52.
- Laufs U. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58:719-31.
- Dalla Nora E, Passaro A, Zamboni PF, et al. Atorvastatin improves metabolic control and endothelial function in type 2 diabetic patients: a placebo-controlled study. *J Endocrinol Invest*. 2003;26:73-8.
- Olsson AG, Schwartz GG. Early initiation of treatment with statins in acute coronary syndromes. *Ann Med*. 2002;34:37-41.
- Hernández-Presa MA, Martín-Ventura JL, Ortego M, et al. Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2002;160:49-58.
- Mason JC, Ahmed Z, Mankoff R, et al. Statin-induced expression of decay-accelerating factor protects vascular endothelium against complement-mediated injury. *Cir Res*. 2002;91:696-703.
- Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:211-6.
- Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. Lovastatin reduces expression of the combined adhesion and scavenger receptor CD36 in human monocyte cells. *Biochem Pharmacol*. 1996;52:433-9.
- Draude G, Hrboticky N, Lorenz RL. The expression of the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) on human vascular smooth muscle cells and monocytes and its down-regulation by lovastatin. *Biochem Pharmacol*. 1999;57:383-6.
- Fuhrman B, Koren L, Volkova N, et al. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis*. 2002;164:179-85.
- Li DY, Chen HJ, Mehta JL. Statins inhibit oxidized-LDL-mediated LOX-1 expression, uptake of oxidized-LDL and reduction in PKB phosphorylation. *Cardiovasc Res*. 2001;52:130-5.
- Jialal I, Stein D, Balis D, et al. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001;103:1933-5.
- Stefanadis C, Toutouzas K, Vavarunakis M, et al. Statin treatment is associated with reduced thermal heterogeneity in human atherosclerotic plaques. *Eur Heart J*. 2002;23:1664-9.
- Weitz-Schmidt G. Statins as anti-inflammatory agents. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23:482-6.
- Hultberg J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR study). *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1162-7.
- Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1649-54.
- Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998;97:1129-35.
- Sánchez-Quesada JL, Otal-Entraigas C, Franco M, et al. Effect of simvastatin treatment on the electronegative low-density lipoprotein present in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1999;84:655-9.
- Seljeflot I, Tonstad S, Hjermann I, Arnesen H. Improved fibrinolysis after 1-year treatment with HMG CoA reductase inhibitors in patients with coronary heart disease. *Thromb Res*. 2002;105:285-90.
- Eto M, Luscher TF. Modulation of coagulation and fibrinolytic pathways by statins. *Endothelium*. 2003;10:35-41.

23. Son JW, Koh KK, Ahn JY, et al. Effects of statin on plaque stability and thrombogenicity in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2003;88:77-82.
24. Masamura K, Oida K, Kanehara H, et al. Pitavastatin-induced thrombomodulin expression by endothelial cells acts via inhibition of small G proteins of the Rho family. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2003;23:512-7.
25. Cipollone F, Mezzetti A, Porreca E, et al. Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia: effects of statin therapy. *Circulation.* 2002;106:399-402.
26. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions-two years' follow-up by high-resolution non-invasive magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002;106:284-7.
27. Castilla Barba M, Álvarez Rodríguez Y, Álvarez Noves G, Álvarez-Sala L, Rodríguez Gorostiza FJ, Torres Segovia F, Millán Núñez-Cortés J. Estudio comparado del efecto de la fluvastatina frente a otras estatinas sobre la proliferación de distintos tipos de células humanas normales y tumorales. XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Murcia; 2004.
28. Castilla Barba M, Álvarez Noves G, Álvarez Rodríguez Y, Álvarez-Sala L, Rodríguez Gorostiza FJ, Torres Segovia F, Millán Núñez-Cortés J. Efecto de la fluvastatina sobre la proliferación, apoptosis y movilidad de células endoteliales humanas. XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Murcia; 2004.
29. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10:543-59.