

Efectos inmunomoduladores de las estatinas

X. Pintó

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Las estatinas actúan sobre la síntesis del colesterol, pero también de otras moléculas derivadas del mevalonato relacionadas con la respuesta inmunológica, entre ellas los isoprenoides farnesil y geranylgeranyl pirofosfato, que intervienen en la señalización intracelular de respuestas inflamatorias reguladas por las proteínas Ras y Rho. Las estatinas disminuyen la expresión de CD-40 en las células endoteliales y los monocitos de la pared arterial, inhiben la adhesión y la coestimulación de los linfocitos mediada por el antígeno de función leucocitaria, disminuyen la expresión de las moléculas principales del antígeno de histocompatibilidad de clase II y la maduración y la función presentadora de antígenos de las células dendríticas. Estos fármacos se utilizan en la actualidad de manera sistemática en los pacientes con trasplantes cardíacos y su prescripción probablemente aumentará en los próximos años en los pacientes con trasplante de otros órganos. Las estatinas podrían considerarse en la terapia de otras enfermedades de base inmunológica, como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple, el cáncer y las enfermedades infecciosas. En el presente artículo se revisan las evidencias sobre estos aspectos que han aportado los estudios experimentales, clínicos y epidemiológicos.

Palabras clave:

Estatinas. Inmunidad. Cáncer. Trasplante de órganos. Sepsis. Sida. Artritis reumatoide.

IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF STATINS

Statins act on cholesterol synthesis, as well as on the synthesis of other mevalonate-derived

Correspondencia: Dr. X. Pintó.

Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge.

Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Correo electrónico: xpinto@sub.scs.es.

molecules involved in immune response; among these are the isoprenoids, farnesil and geranylgeranyl pyrophosphate, which intervene in intracellular signaling of inflammatory responses regulated by the proteins Ras and Rho. Statins decrease CD-40 expression in endothelial cells and monocytes of the arterial wall, inhibit adhesion and co-stimulation of lymphocytes mediated by leukocyte function antigen, decrease expression of the principal class II histocompatibility antigen molecules, and the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells. Currently, these drugs are routinely used in cardiac transplant recipients and their prescription will probably increase in the next few years in patients undergoing transplantation of other organs. Statins could be considered in the therapy of other diseases with an immunologic basis, such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, cancer, and infectious diseases. The present article reviews the evidence on these features provided by experimental, clinical, and epidemiological studies.

Key words:

Statins. Immunity. Cancer. Organ transplantation. Sepsis. AIDS. Rheumatoid arthritis.

Introducción

Hace poco más de 2 décadas, la aspirina se utilizaba principalmente por su efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio, mientras que en la actualidad el motivo más frecuente de su prescripción es su acción antiagregante plaquetaria, que había sido infravalorada hasta entonces. La aspirina actúa inhibiendo la ciclooxigenasa 1 y 2 e incide sobre las rutas bioquímicas que son comunes a la respuesta inflamatoria y a la agregación plaquetaria¹. Esta ruptura conceptual de "un fármaco para una enfermedad" y el fenómeno de apertura, muchas veces insospechada, de las indi-

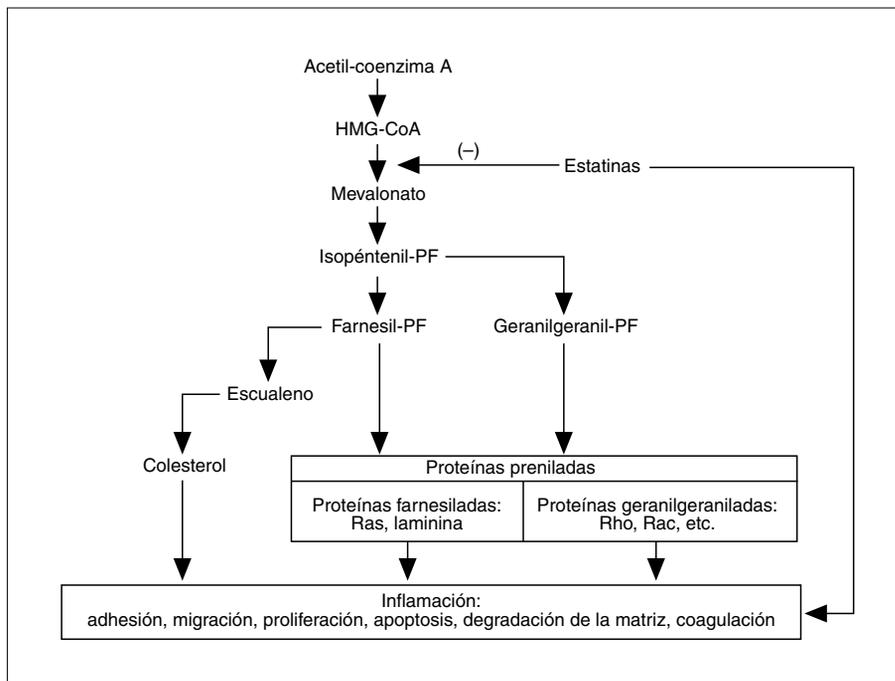


Figura 1. Relación de la vía del mevalonato con las estatinas y la aterosclerosis.

caciones de los fármacos a nuevas áreas de la terapéutica está presente en los últimos años con los fármacos de la familia de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o estatinas. Se sabe que las estatinas disminuyen la mortalidad cardiovascular por su capacidad de reducir la síntesis intracelular de colesterol y las concentraciones plasmáticas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Las estatinas inhiben la producción de colesterol a través de la inhibición parcial de la enzima HMG-CoA reductasa, que interviene en el paso de HMG-CoA a mevalonato (fig. 1), un precursor del colesterol, pero también de muchas otras moléculas. Los efectos de las estatinas no directamente relacionados con el metabolismo del colesterol se conocen como efectos pleiotrópicos, y entre ellos se encuentran los que actúan sobre la respuesta inmunitaria. Estos efectos tienen una gran importancia en las enfermedades cardiovasculares, ya que la inflamación que se desencadena a través de los mecanismos inmunológicos es un elemento clave en el origen de la arteriosclerosis, así como en el proceso de rotura y trombosis de la placa de ateroma, causante de la mayoría de síndromes coronarios agudos².

Entre los mecanismos implicados en el efecto antiinflamatorio y modulador de la respuesta inmunitaria que ejercen las estatinas se encuentra la disminución de la producción de isoprenoides, que

derivan del mevalonato y son esenciales para distintas funciones celulares relacionadas con la transferencia del ARN, la síntesis de las glucoproteínas y el transporte de electrones. Además, hay una serie de pequeñas proteínas G (Ras y Rho)³ que intervienen en la señalización intracelular y desencadenan respuestas de defensa frente a la agresión. Para llevar a cabo su función, estas proteínas deben unirse a la membrana celular y modificarse de forma postraslacional mediante su unión a grupos isoprenoides, lo que se conoce como prenilación. Los isoprenoides, como el farnesil y el geranilgeranil pirofosfato, son productos que, al igual que el colesterol, derivan del mevalonato e intervienen, además, en otros procesos, entre los que se encuentran la mielinización, las dinámicas del citoesqueleto y la maduración de las células dendríticas. Estas últimas presentan los antígenos a las células T y ejercen sobre ellos un potente estímulo para su activación, por lo que se consideran elementos clave en la respuesta inmunológica primaria⁴. Un reflejo inespecífico del efecto antiinflamatorio de las estatinas es la marcada disminución de las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva (PCR) que se observa a las pocas semanas de tratamiento con estos agentes⁵.

La disminución de la PCR tiene una clara importancia clínica, ya que en los pacientes tratados con dosis altas de estatinas se asocia con una menor progresión de la arteriosclerosis coronaria, de

forma similar a lo que ocurre con la disminución del cLDL⁶. En el mismo sentido, en los pacientes coronarios, la disminución de la PCR se relaciona con una evolución favorable de la enfermedad, con independencia de la disminución del colesterol⁷. Por ello, se ha sugerido que la valoración del riesgo cardiovascular, en particular en los pacientes con síndromes coronarios agudos, debería incluir la medición de la PCR como indicador del grado de inflamación del sistema arterial.

Entre los mecanismos a través de los que las estatinas influyen en la respuesta inmunitaria se encuentran los siguientes:

1. Inhibición de la expresión de CD-40 en las células endoteliales y en los monocitos de las placas de ateroma. La molécula CD-40 interviene, junto con su ligando CD-154, en rutas cruciales para la defensa inmunitaria⁸. Esta disminución de la producción de CD-40 puede explicar en gran medida el potente efecto antiinflamatorio de las estatinas en la arteriosclerosis.

2. Inhibición de la adhesión y coestimulación de los linfocitos mediada por el antígeno-1 de función leucocitaria (LFA-1), lo que da lugar a una represión de la respuesta inflamatoria⁹.

3. Disminución de la expresión de las moléculas principales del complejo de histocompatibilidad de clase II (MHC-II), que aparecen en la superficie de las células especializadas e intervienen en el control de la respuesta inmunitaria y en el rechazo a los órganos trasplantados. Se ha observado que sólo un número limitado de células especializadas tienen capacidad para expresar MHC-II de forma constitutiva, mientras que numerosas células pueden expresarlo de forma inducible cuando son estimuladas por el interferón- γ (IFN- γ), proceso que es regulado por el transactivador CIITA. Este transactivador es, a su vez, regulado por distintos promotores que actúan en una amplia variedad de condiciones fisiológicas. El promotor IV del CIITA es particularmente importante para la expresión inducible de CIITA y, por tanto, para la producción de MHC-II. Las estatinas disminuyen la expresión de MHC-II inducida por el IFN- γ en un grado dependiente de la dosis¹⁰. Este fenómeno no se observa en presencia de mevalonato, lo que indica que la causa de esta inhibición es el efecto de las estatinas sobre la cadena de síntesis de este producto. La represión de la expresión de MHC-II por las estatinas afecta a la forma inducible, pero no a la constitutiva, que está presente en las células presentadoras de antígenos altamente especializadas, como las células dendríticas y los linfocitos B. Además, afec-

ta de forma específica a la clase II del MHC y al promotor IV del CIITA¹¹. Cuando las células endoteliales se tratan con estatinas, la proliferación de los linfocitos T disminuye en lo que se denominan reacciones mixtas linfocitarias.

4. Las estatinas inhiben la maduración y la función presentadora de antígenos de las células dendríticas mieloides humanas. Cuando estas células son incubadas en un medio con diferentes estatinas, no maduran ante la exposición a distintas citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-1 β (IL-1 β) y las prostaglandinas. Las células dendríticas cultivadas en un medio con estatinas, cuando se estimulan con citocinas, no expresan marcadores de maduración, como el CD-83, CD-40, CD-86, HLA-DR (MHC-II para la presentación de antígenos) y CCR7 (receptor de quimiocinas para la migración de las células dendríticas a los órganos linfoides). Las células dendríticas mieloides humanas, cuando se exponen a citocinas proinflamatorias o a productos bacterianos, como el lipopolisacárido (LPS) y las señales derivadas de las células T, experimentan un proceso con diversos cambios en su morfología y adquieren entonces la capacidad de estimular a las células T, inducir su proliferación y desencadenar el inicio de la respuesta inmunológica frente a antígenos específicos. Las células dendríticas incubadas con estatinas ven disminuida de forma significativa su capacidad de inducir la proliferación de las células T ante el estímulo de las citocinas. Cuando el mismo experimento se realiza en presencia de mevalonato, las células dendríticas recuperan su capacidad de estimular a las células T, lo que indica que la supresión de la maduración de estas células causada por las estatinas es debida a la inhibición de la HMG-CoA reductasa. Lo mismo ocurre cuando se añade al medio geranilgeranil pirofosfato. La trascendencia clínica de los mencionados estudios realizados por Yilmaz et al¹² es avalada por el hecho de que las concentraciones de estatinas utilizadas en ellos son las que corresponden a las que se alcanzan en la práctica clínica convencional (1-10 $\mu\text{mol/l}$).

Por tanto, se ha producido un importante avance en la identificación de las bases moleculares de la acción de las estatinas sobre la respuesta inmunológica. Ya que las estatinas son unos fármacos seguros y bien tolerados, su posible entrada en el limitado campo de los agentes inmunodepresores tendría gran interés para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas, entre las que, además de la arteriosclerosis, se encuentran las enfermedades

reumáticas y una amplia variedad de enfermedades autoinmunes. El uso de las estatinas en otras enfermedades, entre ellas las de origen infeccioso y neoplásico, es hoy día también objeto de investigación.

Efecto de las estatinas sobre el riesgo de cáncer

Ya que las estatinas inhiben la farnesilación y, por ello, la activación de las pequeñas moléculas Ras, se ha postulado que estos agentes podrían inhibir la expresión del fenotipo de malignidad de las células tumorales y restaurar el crecimiento celular normal. De hecho, estos fármacos han mostrado tener un efecto antitumoral en los estudios *in vitro* y en animales de experimentación, tanto en tumores de páncreas como de colon y mama¹³, y los estudios de biología molecular han evidenciado su capacidad para inhibir la proliferación celular, la angiogénesis, las metástasis y promover la apoptosis¹⁴.

Los estudios observacionales en humanos sobre la influencia de las estatinas en el riesgo de cáncer han aportado resultados controvertidos. En un metaanálisis de 16 estudios de prevención cardiovascular con estatinas con un total de 29.000 pacientes seguidos durante un promedio de 3,3 años¹⁵ y en otro de 5 grandes ensayos clínicos con un seguimiento de unos 5 años¹⁶ no se observó ningún efecto. En el mismo sentido, en el Prospective Pravastatin Pooling Project, en el que se analizaron los datos de casi 20.000 pacientes seguidos durante un promedio de 5 años, se observó una incidencia similar de neoplasias malignas en los pacientes tratados con pravastatina y placebo¹⁷. Sin embargo, es probable que estos estudios no tuvieran un diseño adecuado para analizar estas variables clínicas. En cambio, en 3 de 4 estudios de casos y controles se ha observado un efecto preventivo de las estatinas frente al cáncer. En el primero de ellos, realizado en 6.721 individuos que fueron seguidos durante 2,7 años, se registró la incidencia de 542 casos de cáncer y las estatinas se asociaron con una disminución del 28% en el riesgo de aparición de esta enfermedad¹⁸. En un segundo estudio, realizado a partir de una base de datos de un registro de medicina general, en el que se realizó el seguimiento de más de 3.000 pacientes durante 6 años, las estatinas se asociaron con un mayor riesgo de cáncer¹⁹. En un tercer estudio, efectuado en una población holandesa, se observó una disminución del 20% en el riesgo de cáncer en las personas que seguían tratamiento con estatinas²⁰. Por último, Poynter et al²¹, en un estudio poblacional en que se incluyó a casi 2.000 pacientes con cáncer colorrectal y a 2.000 controles, hallaron que el uso de estatinas al menos durante 5 años se asoció con una disminución del riesgo,

ajustada para una serie de variables de confusión, del 47% (*odds ratio* [OR] = 0,53; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,38-0,74)²¹. Se estimó que el tratamiento con estatinas podría prevenir 20,8 casos de cáncer colorrectal por cada 100.000 individuos y que en la población de riesgo intermedio se debería tratar a 4.814 individuos para evitar 1 caso de cáncer colorrectal, mientras que este número se reducía a la mitad en la población de alto riesgo. En este estudio, el uso de fibratos no se asoció con una disminución del riesgo de cáncer, de forma similar a lo observado en el estudio de Blais et al¹⁸, en el que las resinas tampoco se asociaron con un efecto preventivo. Es posible que las estatinas inhiban, como hemos mencionado con anterioridad, la activación de distintas proteínas mediante reacciones de prenilación, entre ellas la activación de distintas oncoproteínas, como la K-Ras²⁰. El efecto preventivo de las estatinas frente a la carcinogénesis de colon fue descrito en 1994 por Narisawa et al²². Sin embargo, para definir el posible efecto preventivo de las estatinas frente al cáncer es necesario realizar ensayos clínicos controlados y específicamente planteados para responder a esta cuestión.

Estatinas en la artritis reumatoide

Las estatinas suprimen la inflamación articular *in vivo* en la artritis inducida por colágeno en el ratón y disminuyen la liberación de citocinas por las células mononucleares de la membrana sinovial en la artritis reumatoide y por los fibroblastos sinoviales²³. A raíz de estas observaciones, McCarrey et al²⁴ realizaron un ensayo clínico en 116 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con 40 mg/día de atorvastatina o placebo, además del tratamiento antirreumático convencional. La puntuación de actividad de la enfermedad disminuyó significativamente a los 6 meses en los pacientes tratados con atorvastatina respecto de los tratados con placebo (-0,52; IC del 95%, -0,87 a 0,17; p = 0,004). El número de articulaciones con tumefacción también disminuyó significativamente (-2,69 frente a 0,53) y el número de pacientes que cumplía criterios de respuesta clínica fue mayor en el grupo de tratamiento con atorvastatina (el 31 frente al 10%). Al mismo tiempo, se observó una disminución de los marcadores de inflamación, PCR, fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular, IL-6, viscosidad sanguínea y molécula soluble-1 de adhesión intercelular. Aunque estos resultados pueden interpretarse como una disminución modesta de la actividad de la enfermedad, su magnitud es similar a la obtenida al añadir ciclosporina o minociclina a un tratamiento con metotrexato

(disminución media del número de articulaciones tumefactas de 3,8). Por otra parte, no se observó una mejoría de otras variables de actividad de la enfermedad, en particular del cuestionario de valoración del estado de salud.

Dado que la artritis reumatoide, como otras enfermedades inflamatorias crónicas, se asocia con un mayor riesgo cardiovascular y con una evolución más rápida de la arteriosclerosis, el posible tratamiento con agentes que tengan un doble efecto, antiaterogénico y al mismo tiempo antiinflamatorio, tiene un enorme interés.

Estatinas en la esclerosis múltiple

A raíz de sus efectos sobre el sistema inmunitario, las estatinas también han sido evaluadas en otras enfermedades de base inmunológica, como la esclerosis múltiple. En el primer estudio que se ha realizado de esta enfermedad²⁵ se incluyó a 30 pacientes con enfermedad activa que fueron tratados de forma abierta durante 6 meses con simvastatina en dosis de 80 mg/día. Al final del seguimiento se observó una disminución significativa, tanto del número de las lesiones en la resonancia magnética (44%; $p < 0,001$) como de su volumen (41%; $p = 0,0018$). En 3 pacientes apareció debilidad muscular, pero no se observaron efectos adversos graves durante el tratamiento. La limitación de este estudio radica en que no se incluyó a un grupo placebo, lo que hace que el beneficio obtenido pueda explicarse, al menos parcialmente, por un fenómeno de regresión a la media. Por ello, el uso de estatinas en la esclerosis múltiple, si bien es prometedor, aún se encuentra en fase experimental²⁶.

Estatinas y virus de la inmunodeficiencia humana

Se ha observado que las estatinas se unen a LFA-1 e inhiben su interacción con las moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1)²⁷, y que el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) aumenta su infectividad cuando ICAM-1 se une a su superficie, lo que ocurre a través de la asociación de esta molécula con LFA-1. Este aumento de la infectividad se relaciona con la unión y la penetración del VIH en las células, particularmente en el tejido linfóide²⁸. Por ello, el efecto de las estatinas al bloquear la interacción entre el VIH-1 y las células en los estadios iniciales de replicación se contempla como una opción de interés para el tratamiento de la infección por este agente viral. En estudios recientes *in vitro* se ha demostrado la capacidad de la lovastatina y de la simvastatina para ejercer esta acción inhibidora²⁹. Weitz-Schmidt et

Tabla 1. Carga viral en 6 pacientes infectados por el VIH-1 en relación con el tratamiento con estatinas

Paciente	1	2	3	4	5	6
Carga viral						
Antes	16.800	19.500	50.100	84.000	37.300	46.400
Durante	2.330	9.940	12.138	3.590	21.600	26.300
Después ^a	16.100	56.100	64.100	26.400	26.400	32.600

^aDespués de 3 meses de haber interrumpido el tratamiento con estatinas.

al³⁰ han desarrollado un fármaco derivado de la lovastatina, sin acción inhibitoria de la HMG-CoA reductasa pero con capacidad para bloquear la unión LFA-1-ICAM-1 *in vivo*, que está actualmente en fase de experimentación. Por otro lado, Del Real et al³¹ han constatado que las estatinas disminuyen la carga viral en un pequeño grupo de pacientes infectados por el VIH-1 (tabla 1) y que ésta aumenta al cesar el tratamiento. Los estudios experimentales realizados por este grupo evidenciaron que las estatinas inhiben la entrada del VIH-1 en las células, por lo que evitan la geranilgeranilación de las proteínas Rho. Es posible, por tanto, que las estatinas tengan efectos antirretrovirales directos que justifiquen la investigación de su papel en el tratamiento de la infección por el VIH-1.

Estatinas y sepsis

Se ha descrito una menor mortalidad en los pacientes con bacteriemia que siguen tratamiento con estatinas³². En el mismo sentido, la incidencia de sepsis grave fue mucho menor entre los pacientes ingresados a causa de infecciones bacterianas agudas que seguían tratamiento con estatinas. Así, de 361 pacientes, el 22,7% era tratado con estatinas en el momento del ingreso y, de éstos, el 2,4% desarrolló una sepsis. En cambio, un porcentaje mucho mayor, el 19%, de los pacientes no tratados desarrolló una sepsis grave³³ (fig. 2). Steiner et al³⁴ han demostrado en voluntarios sanos a los que se les inyectó por vía intravenosa una dosis alta de lipopolisacárido de *Escherichia coli* que se produce un aumento en el número de células positivas para el factor tisular (CD14+/TF+) y del fragmento F1.2 de la protrombina, que es bloqueado si previamente se administran estatinas. Las estatinas también evitan el aumento de PCR y de MCP-1 posterior a la administración de endotoxina. Por tanto, un mecanismo posiblemente implicado en la mejor evolución de los pacientes con bacteriemia que siguen un tratamiento con estatinas es la inhibición de las respuestas procoagulantes e inflamatorias que ocurren por la acción de las endotoxinas bacterianas. Entre

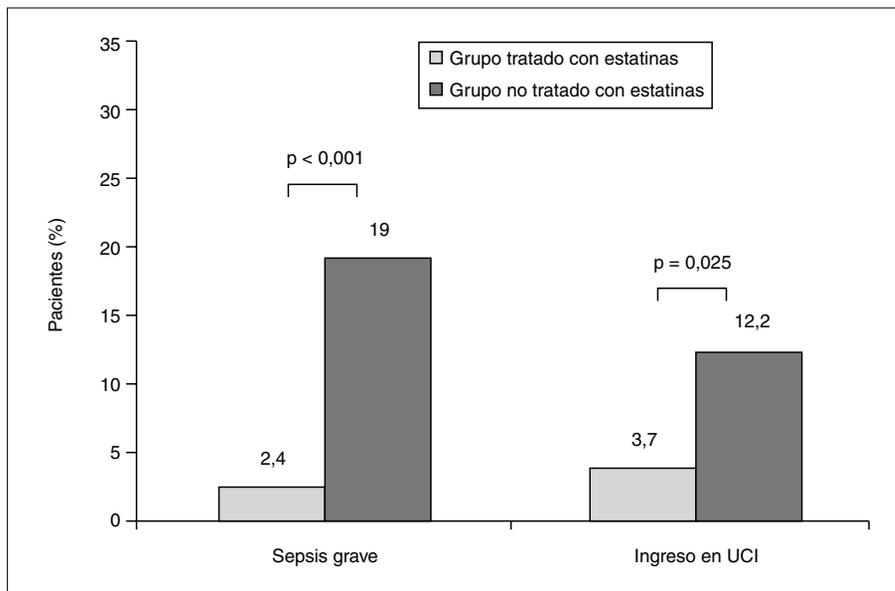


Figura 2. Incidencia de sepsis y de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el grupo tratado con estatinas y en los controles. Modificada de Almog Y, et al.³³

otros efectos, estos fármacos aumentan la expresión de la proteína inhibidora del factor NF-kB, lo que provocaría una menor producción de citocinas³⁵.

Estatinas y trasplante de órganos

En el estudio ALERT, el mayor ensayo clínico controlado sobre el tratamiento con estatinas en pacientes con trasplante renal³⁶, la fluvastatina en dosis de 40-80 mg al día disminuyó la incidencia de enfermedad coronaria mortal y no mortal en un 35% con respecto al

placebo (fig. 3). A diferencia de lo observado en otros estudios, las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas no se asociaron con el riesgo de rechazo o de disminución de la función renal, lo que podría atribuirse al marcado retraso entre la práctica del trasplante renal y el estudio de las lipoproteínas plasmáticas, que fue de unos 5 años. De hecho, en estudios previos, la máxima relación entre las concentraciones de lipoproteínas plasmáticas y la función de los órganos trasplantados se ha constatado en los 2-3 años postrasplante. En el mismo sentido, el tratamiento con estatinas iniciado unos 5 años después del trasplante renal no se asoció con una mejor evolución de la función renal y de la viabilidad de los órganos trasplantados³⁷. Cabe destacar que en el estudio ALERT todos los pacientes recibían tratamiento inmunodepresor con ciclosporina, el 80% seguía tratamiento con prednisona y el 95% con fármacos del área cardiovascular, entre ellos, el verapamilo u otros antagonistas del calcio, sin que hubiera una mayor incidencia de aumentos significativos de las transaminasas (valor normal [VN] × 3) o de la creatinina (CK) (VN × 5) en los pacientes tratados con fluvastatina con respecto a los que recibieron placebo³⁶. Ello contrasta con la incidencia de miopatía cercana al 10% cuando se combina la ciclosporina con otras estatinas.

En los pacientes con trasplante cardíaco es habitual la presencia de hiperlipidemia y la aterosclerosis acelerada que con frecuencia ocurre sobre el injerto. La hiperlipidemia es causada en gran medida por el tratamiento inmunodepresor. Tanto los corticoides como la ciclosporina, así como el mico-

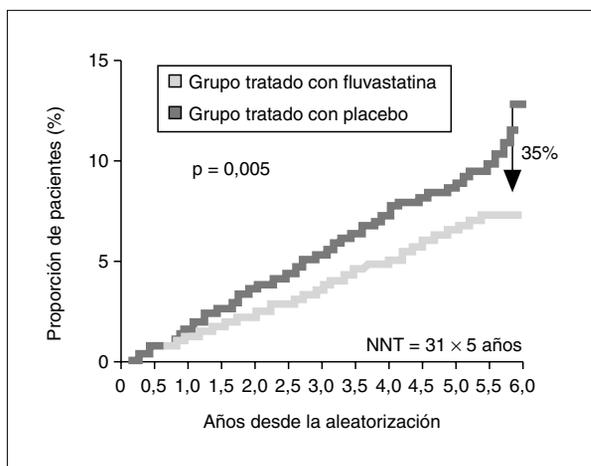


Figura 3. Tasa acumulada de infarto de miocardio o muerte de causa cardíaca en el estudio ALERT. NNT: número necesario de pacientes que se debe tratar para evitar un infarto de miocardio o una muerte de causa cardíaca. Modificada de Holdaas H, et al³⁶.

Tabla 2. Ensayos clínicos aleatorizados con estatinas en los pacientes con trasplante cardíaco

Autor y referencia bibliográfica	Inicio desde el trasplante	Número de pacientes	Tiempo de seguimiento	Rechazo tratamiento con/sin estatinas	Supervivencia tratamiento con/sin estatinas
Kobashigava et al ^{41,a}	1-2 semanas	97	12 meses	3 frente a 4 pacientes (p = 0,005)	94 frente al 78% (p = 0,025)
Wenke et al ^{42,b}	4 días	72	4 años	2,8 frente al 13,5% (p = 0,1)	88,6 frente al 70,3% (p = 0,05)
Wenke et al ⁴³	4 días	72	8 años	–	88,6 frente al 59,5% (p = 0,006)
Mehra et al ⁴⁴	4 semanas	50	12 meses	0,12 frente al 0,11% (NS)	91 frente al 92% (NS)
Magnani et al ⁴⁵	36 h	39	4 meses	4 frente a 4 pacientes (NS)	–

NS: no significativo.

^aSe observó una aterosclerosis acelerada sobre el injerto en 3 frente a 10 pacientes tratados con estatinas y no tratados, respectivamente (p = 0,49).

^bSe observó una aterosclerosis acelerada sobre el injerto en el 16,6 frente al 42,3% de los pacientes tratados con estatinas y no tratados, respectivamente (p = 0,49).

fenolato mofetil y el sirolimus, causan hiperlipidemia. La ciclosporina aumenta el cLDL alrededor de un 30%³⁸ debido a la inhibición de la enzima colesterol-21-hidroxilasa, lo que disminuye la síntesis de ácidos biliares y causa una mayor acumulación de colesterol en el hígado que, a su vez, reprime la expresión de receptores de las LDL y disminuye el aclaramiento plasmático de las LDL³⁹.

Las estatinas se asocian con una mayor supervivencia y con una disminución de la aterosclerosis que aparece sobre el injerto (tabla 2)⁴⁰, debido tanto a una mejoría de la función endotelial coronaria como a una menor incidencia de rechazo y a una inhibición de las células asesinas naturales (NK). La función endotelial coronaria mejora mediante la disminución de producción de endotelina-1 y también a través de mecanismos inmunológicos, como la disminución de la función de las células NK y de la activación de las células T mediada por la inhibición de los MHC-II⁴⁰. Se ha postulado que la dosis de estatinas para inducir los mencionados efectos inmunológicos favorables y la disminución del riesgo de rechazo no deberían ser necesariamente altas, y es posible que se obtengan con dosis bajas. Por otra parte, se ha recomendado el tratamiento temprano con estatinas en todos los pacientes con trasplante cardíaco, ya que la mortalidad y la incidencia de rechazo aumentan cuando se retrasa su inicio⁴³. El objetivo es alcanzar una cifra de cLDL < 100 mg/dl. Si es necesario pueden añadirse inhibidores de la absorción de colesterol, como la ezetimiba o las resinas, y si los triglicéridos están elevados por encima de 200 mg/dl pueden utilizarse los aceites de pescado, que pueden disminuirlos en más de un 30%. Los fibratos en dosis bajas sólo se utilizarán cuando se considere imprescindible, y preferentemente según el criterio de un facultativo experto en lípidos, ya que el riesgo de miopatía cuando se añaden a un tratamiento con estatinas e inmunodepresores asociados es alto.

Las estatinas también se utilizan en el tratamiento de la hiperlipidemia del trasplante de hígado⁴⁶; ésta

se presenta en la mitad de los pacientes⁴⁷ y se ha relacionado con la aparición de alteraciones de las rutas biliares en el órgano trasplantado. Asimismo, se han utilizado en los pacientes con trasplante de pulmón. En un estudio de 39 pacientes que fueron tratados con estatinas después del trasplante de este órgano y que fueron comparados con 161 pacientes trasplantados que no recibían estatinas, se observó una menor incidencia de rechazo (el 15 frente al 26%) y una mayor supervivencia a los 6 años (el 91 frente al 54%). Ningún paciente tratado con estatinas desarrolló una bronquiolitis obliterante, en comparación con el 37% de los controles. Asimismo, el tratamiento con estatinas se asoció con una menor incidencia de infecciones y enfermedades neoplásicas⁴⁸. Por tanto, y aunque es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, estos datos sugieren que las estatinas pueden tener una gran utilidad en los pacientes con un trasplante de pulmón, no sólo para controlar la dislipemia que con frecuencia presentan estos pacientes, sino para mejorar la evolución del injerto y disminuir la morbilidad.

En resumen, las estatinas actúan sobre la síntesis del colesterol, pero también de otras moléculas derivadas del mevalonato que intervienen en distintas vías bioquímicas relacionadas con la respuesta inmunológica. Su capacidad para influir en la respuesta inmunitaria ha sido demostrada mediante estudios experimentales, estudios de observación y ensayos clínicos. Estos fármacos se utilizan en la actualidad de manera sistemática en los pacientes con trasplantes cardíacos y su prescripción probablemente aumentará, en los próximos años, en los pacientes con trasplante de otros órganos. El lugar de las estatinas en otras enfermedades de base inmunológica, como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple, el cáncer y las enfermedades infecciosas ha sido todavía poco estudiado, pero disponemos de datos que abren nuevas expectativas e incitan a seguir profundizando en el conocimiento de esta apasionante y todavía nueva área de la medicina.

Bibliografía

- Paoletti R, Gotto AM, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*. 2004;109 Suppl III:20-6.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 1990;343:425-30.
- Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:767-811.
- 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.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:29-38.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20-8.
- Wagner AH, Gebauer M, Guldenzoph B, Hecker M. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase-independent inhibition of CD40 expression by atorvastatin in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1784-9.
- Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel integrin site. *Nat Med*. 2001;7:687-92.
- Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. 2000;6:1399-402.
- Mach F. Statins as immunomodulatory agents. *Circulation*. 2004;109 Suppl II:15-7.
- Yilmaz A, Reiss C, Tantawi O, Weng A, Stumpf C, Raaz D, et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2004;172:85-93.
- Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts ACG, Richel DJ, Guchelaar H-J. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol*. 2004;22:2388-94.
- Graaf MR, Richel DJ, Van Noorden CJ, Guchelaar HJ. Effects of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treat Rev*. 2004;30:609-41.
- Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA*. 1997;278:313-21.
- Bjerre LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med*. 2001;110:716-23.
- Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, Cobbe SM, Tonkin A, Byington RP, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 2002;105:2341-6.
- Blais L, Desgagne A, LeLorier J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:2363-8.
- Kaye JA, Jick H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br J Cancer*. 2004;90:635-7.
- Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, Richel DJ, Guchelaar HJ. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol*. 2004;22:2388-94.
- Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2184-92.
- Narisawa T, Fukaura Y, Terada K, Umezawa A, Tanida N, Yazawa K, et al. Prevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis by HMG-CoA reductase inhibitors, pravastatin and simvastatin, in ICR mice. *Carcinogenesis*. 1994;15:2045-8.
- Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach M, McCarey DW, Payne H, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol*. 2003;170:1524-30.
- McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363:2015-21.
- Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;363:1607-8.
- Rizvi SA, Bashir K. Other therapy options and future strategies for treating patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63 Suppl 6: 47-54.
- Kallen J, Welzenbach K, Ramage P, Geyl D, Kriwacki R, Legge G, et al. Structural basis for LFA-1 inhibition upon lovastatin binding to the CD11a 1-domain. *J Mol Biol*. 1999;292:1-9.
- Bounou S, Leclerc JE, Tremblay MJ. Presence of host ICAM-1 in laboratory and clinical strains of human immunodeficiency virus type 1 increases virus infectivity and CD4(+) T-cell depletion in human lymphoid tissue, a major site of replication in vivo. *J Virol*. 2002;76:1004-14.
- Giguere JF, Tremblay MJ. Statin compounds reduce human immunodeficiency virus type 1 replication by preventing the interaction between virion-associated host intercellular adhesion molecule 1 and its natural cell surface ligand LFA-1. *J Virol*. 2004;78:12062-5.
- Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med*. 2001;7:687-92.
- Del Real G, Jiménez-Baranda S, Mira E, Lacalle RA, Lucas P, Gómez-Mouton C, et al. Statins inhibit HIV-1 infection by down-regulating Rho activity. *J Exp Med*. 2004;200:541-7.
- Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1352-7.
- Almog Y, Shefer A, Novack V, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation*. 2004;110:880-5.
- Steiner S, Speidl WS, Pleiner J. Simvastatin blunts endotoxin-induced tissue factor in vivo. *Circulation*. 2005;111:1841-6.
- Zelvyte I, Dominaitiene R, Crisby M, Janciauskiene S. Modulation of inflammatory mediators and PPARgamma and NFkappaB expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro. *Pharmacol Res*. 2002;45:147-54.
- Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2024-31.
- Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Gronhagen-Riska C, Newmayer HH, et al. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation*. 2005;79:1160-3.
- Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, Harati Y, Appel V, Gotto AM Jr, Young JB. Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA*. 1989;262(1):53-6.
- Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation*. 1997;63:331-8.
- Bilchick KC, Henrikson CA, Skojec D, Kasper EK, Blumenthal RS. Treatment of hyperlipidemia in cardiac transplant recipients. *Am Heart J*. 2004;148:200-10.
- Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1995;33:621-7.
- Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, Von Scheidt W, Krobot K, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation*. 1997;96:1398-402.
- Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, Von Scheidt W, Krobot K, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation*. 2003;107:93-7.
- Mehra MR, Uber PA, Vivekananthan K, Solis S, Scott RL, Park MH, et al. Comparative beneficial effects of simvastatin and pravastatin on cardiac allograft rejection and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1609-14.
- Magnani G, Carinci V, Magelli C, Potena L, Reggiani LB, Branzi A. Role of statins in the management of dyslipidemia after cardiac transplant: randomized controlled trial comparing the efficacy and the safety of atorvastatin with pravastatin. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:710-5.
- Taylor PJ, Kubler PA, Lynch SV, Allen J, Butler M, Pillans PI. Effect of atorvastatin on cyclosporine pharmacokinetics in liver transplant recipients. *Ann Pharmacother*. 2004;38:205-8.
- Miller LW, Schlant RC, Kobashigawa J, Kubo S, Renlund DG. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 5: Complications. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:41-54.
- Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, McCurry KR, Duncan SR. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1271-8.