

Angiogénesis y estatinas, ¿a mayor dosis, mayor beneficio?

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el excelente artículo de revisión de Llevadot y Asahara sobre el efecto de las estatinas en la angiogénesis¹. Aunque se ha sugerido la posibilidad de que ésta podría estar implicada en la progresión de las lesiones coronarias², sin embargo, como su propio nombre indica es un complejo proceso que condiciona la formación de nuevos vasos a partir de otros ya preexistentes³. Así, la inducción de la angiogénesis por parte de este grupo farmacológico podría ser uno más en sus diversos efectos extralipídicos⁴, como la mejoría de la función endotelial, la reducción de la respuesta inflamatoria y la atenuación de la trombogenicidad de la placa. Dichos efectos podrían participar en los beneficios clínicos observados, tanto en prevención primaria como secundaria, en los ensayos clínicos que han utilizado estatinas.

En los últimos años, la demostración del beneficio de una mayor reducción en las cifras de lípidos, fruto de un incremento en la dosis de estatinas⁵, plantea las siguientes cuestiones: ¿cuánto más bajo mejor?, o también ¿cuánta más dosis mayor beneficio?

Se ha observado cómo la hipercolesterolemia condiciona un empeoramiento en la angiogénesis⁶. En su revisión, Llevadot y Asahara¹ demuestran cómo las estatinas consiguen revertir esta condición. Sin embargo, el gran efecto antiinflamatorio de las estatinas⁷ podría tener importantes consecuencias, y no necesariamente siempre positivas. Ante una agresión, el endotelio sufre cambios, tanto funcionales como estructurales. En principio, la respuesta inflamatoria es beneficiosa para el individuo frente al agente agresor. La isquemia y la inflamación se encuentran entre los principales agentes estimuladores de la angiogénesis⁸. De ahí que, en pacientes con arteriosclerosis coronaria, la supresión del mecanismo «adaptador» inflamatorio pudiera condicionar un freno en el desarrollo de circulación colateral como respuesta a episodios isquémicos. Recientemente se ha observado, en estudios experimentales, que las estatinas podrían ejercer un efecto bifásico sobre la angiogénesis^{9,10}, ya que a dosis bajas produjeron un aumento de ésta, mientras que fue significativamente reducida tras incrementar las dosis de estatinas. Estos datos confirman la necesidad de realizar estudios para analizar el efecto de las dosis elevadas de estatinas en humanos, así como evaluar su beneficio clínico a largo plazo.

José Luis Ibáñez^a, Francisco Marín^a
y Vanessa Roldán^b

^aServicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Alicante. España.

^bUnidad de Hematología. Hospital de San Vicente. Alicante. España.

2. Inoue M, Itoh H, Ueda M, Nakuro T, Kojima A, Komatsu R, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions. Possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1998;98:2108-16.
3. Risau W. Mechanism of angiogenesis. *Nature* 1997;386:671-4.
4. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-50.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF «Heart Protection Study». Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
6. Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96:2667-74.
7. 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.
8. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med* 1999;5:434-8.
9. Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, Cooke JP. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation* 2002;105:739-45.
10. Urbich C, Dernbach E, Zeiher AM, Dimmeler S. Double-edged role of statins in angiogenesis signaling. *Cir Res* 2002;90:737-44

BIBLIOGRAFÍA

1. Llevadot J, Asahara T. Efecto de las estatinas en la inducción de angiogénesis y vasculogénesis. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:838-44.