

Disfunción endotelial, inflamación y estatinas: nuevas evidencias

José Tuñón^a y Jesús Egido^b

^aServicio de Cardiología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

^bLaboratorio de Patología Vascular. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Desde que se demostrara la capacidad de las estatinas para reducir la incidencia de acontecimientos cardiovasculares, pocos fármacos han sido tan estudiados como ellas. Así, hemos podido saber que prácticamente todos los fenómenos biológicos relevantes que desempeñan un papel en la aterogénesis y la complicación de la placa son inhibidos por estos medicamentos. En este sentido, son capaces de mejorar la disfunción endotelial¹, tienen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, acción antitrombótica y antiproliferativa y reducen la tasa de apoptosis. Más aún, incluso se ha visto que estas acciones no son sólo secundarias a sus propiedades hipolipemiantes, sino también fruto de efectos independientes del descenso de los valores de colesterol.

LAS ESTATINAS REDUCEN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

De todas las acciones beneficiosas descritas, probablemente las que despertaron mayor interés han sido su capacidad para inhibir la disfunción endotelial y su efecto antiinflamatorio. Ya en 1994, Treasure et al² demostraron que el tratamiento con 80 mg/día de lovastatina durante 5 meses en pacientes con cardiopatía isquémica mejoraba la función endotelial coronaria evaluada invasivamente con la infusión de acetilcolina. Posteriormente, varios artículos mostrarían que estos medicamentos mejoran la función endotelial incluso en plazos más cortos, que llegaban a ser de sólo 15 días.

VÉASE ARTÍCULOS EN PÁGS. 909-15 y 916-23

Los artículos de los autores citados en el texto se han realizado con ayudas de Pfizer S.A., FIS (98/1269), la Sociedad Española de Cardiología, la Fundación Española del Corazón, la Fundación MAPFRE, la Fundación Ramón Areces y la Red de Investigación Cardiovascular.

Correspondencia: Prof. Jesús Egido.
Laboratorio de Patología Vascular.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jegido@fjd.es

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Las razones de este efecto beneficioso son varias. Por un lado, la hipercolesterolemia induce disfunción endotelial, y se ha demostrado en estudios *in vitro* que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas reducen la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)³. Esta enzima es la responsable de la producción de NO, la molécula clave para el mantenimiento de un buen funcionamiento del endotelio. Por tanto, la reducción de la hipercolesterolemia conseguida por las estatinas llevará a preservar la expresión de la eNOS. Sin embargo, este efecto no se debe sólo a la disminución de los valores de colesterol. En ese mismo estudio se demostró que la adición de estatinas al medio inhibía la disminución de la expresión de la eNOS inducida por las LDL oxidadas². El hecho de que en un cultivo celular las estatinas no afectaban a las concentraciones lipídicas, sino que éstas eran fijadas por los investigadores, sugería que el efecto en la expresión de la eNOS se debía a mecanismos independientes de su efecto hipolipemiente. Por último, las estatinas no sólo favorecen la síntesis de eNOS, sino que evitan su degradación al reducir, en células endoteliales, la expresión de caveolina, una proteína capaz de inactivar esta enzima⁴.

LAS ESTATINAS COMO FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

El otro gran efecto beneficioso de las estatinas, el antiinflamatorio, fue demostrado en estudios experimentales por varios grupos, incluido el nuestro. En 1998 publicamos cómo la atorvastatina reducía el infiltrado de macrófagos en las lesiones ateroscleróticas inducidas en conejos mediante una combinación de dieta hiperlipémica y daño endotelial⁵. Este descenso probablemente se explicaba en parte porque la atorvastatina reducía la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB), que induce la expresión de múltiples moléculas proinflamatorias. De acuerdo con esto, la expresión de varias de estas moléculas, como la proteína quimiotáctica para monocitos 1 (MCP-1) y la ciclooxigenasa 2, involucradas en la quimiotaxis de monocitos en la pared vascular, también estaba reduci-

da^{5,6}. En estudios *in vitro*, con células musculares lisas y monocíticas, confirmamos que las estatinas también disminuían la activación del NF- κ B y la expresión de MCP-1⁷, lo que sugirió que parte de estos efectos podían ser independientes del descenso de los valores de colesterol. En posteriores experimentos confirmamos esta posibilidad al encontrar que la simvastatina reducía el infiltrado inflamatorio en el modelo de aterosclerosis de conejo más que la dieta hipolipemiente, pese a que la disminución de los valores lipídicos era menor, porque se mantenía una dieta aterogénica en los animales que recibían el medicamento⁸. El efecto antiinflamatorio de las estatinas ha sido comprobado en seres humanos. Entre los estudios realizados, destacan los que analizan el efecto de estos fármacos en los valores plasmáticos de moléculas proinflamatorias, que encuentran que reducen, entre otros, los valores de proteína C reactiva (PCR) y de diversas citocinas proinflamatorias.

NUEVOS DATOS, NUEVAS PERSPECTIVAS

En el presente número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, se publican 2 trabajos que analizan la acción de las estatinas en la disfunción endotelial y los marcadores inflamatorios. Tomás et al⁹ estudiaron el efecto del tratamiento con 20 mg/día de atorvastatina en una población de 21 pacientes, hipercolesterolémicos durante 3 meses y valoraron, mediante ecografía Doppler no invasiva, su efecto en el grosor mediointimal carotídeo, la función endotelial en arteria braquial y la reserva de flujo coronario (RFC) explorada en la arteria descendente anterior distal por vía transtorácica. Mientras que el grosor mediointimal carotídeo no se modificó, la función endotelial de la arteria braquial mostró una tendencia a la mejoría que no fue significativa, y la RFC sí mostró un incremento estadísticamente significativo.

La ausencia de modificación en el grosor neointimal no es sorprendente, tanto por el corto período de tratamiento recibido por los pacientes, como por la dosis de atorvastatina empleada. Así los estudios ASAP¹⁰ y REVERSAL¹¹ demuestran que la atorvastatina induce regresión parcial de la aterosclerosis tanto carotídea como coronaria, pero la dosis empleada era de 80 mg/día y el seguimiento, de 18 a 24 meses. Es más, en los pacientes que eran aleatorizados a estrategias menos agresivas en estos estudios, con estatinas de menor potencia y a dosis más bajas, incluso se observaba una progresión de la enfermedad. La falta de efecto significativo en la función endotelial en la arteria braquial era probablemente consecuencia del pequeño tamaño de la muestra, pues la literatura médica muestra de modo consistente un efecto beneficioso de las diferentes estatinas que no se limita a las más potentes o a las dosis máximas, y que es evidente desde las 2-4 semanas de tratamiento.

De especial interés es, a nuestro juicio, la mejoría de la RFC objetivada mediante dipiridamol. La vasodilatación inducida por el dipiridamol valora de modo integrado la relajación de las células musculares lisas de la capa media arterial en respuesta directa a este medicamento, y la vasodilatación dependiente del flujo mediada por NO. Trabajos previos han demostrado hallazgos similares, pero se habían llevado a cabo mediante estudios invasivos o con tomografía por emisión de positrones, una técnica que no está disponible en todos los hospitales. El análisis por ecocardiografía transtorácica del flujo de la arteria coronaria descendente anterior ofrece la posibilidad de estudiar la RFC mediante una técnica no invasiva y de más fácil acceso en la práctica clínica habitual. Además, la posibilidad de estudiar la vasodilatación coronaria de modo no invasivo es interesante, pues no está consistentemente demostrado y aceptado que la evaluación de la función endotelial en arterias periféricas sea una medida fiable de la reactividad de las arterias coronarias. Los datos del presente trabajo son similares a los recientemente publicados por otros autores con fluvastatina y usando la misma técnica¹², aunque una limitación de ambos estudios es la ausencia de un grupo de tratamiento con placebo, que permita controlar la posibilidad de que una parte de las modificaciones observadas se deban a variaciones espontáneas de la RFC y no al tratamiento con estatinas.

En este mismo número, González et al¹³ analizan el efecto de 40 mg/día de pravastatina frente al no tratamiento en los valores plasmáticos de PCR e interleucina 6 (IL-6) en 71 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y elevación del segmento ST. Los valores de IL-6 fueron similares a los 2 y a los 7 días, mientras que los de la PCR fueron menores en el grupo de pravastatina a los 7 días, y permanecían así en una determinación que se repitió a los 2 meses exclusivamente para la PCR.

En los últimos 4 años, varios trabajos, tanto prospectivos como retrospectivos, han demostrado que las estatinas disminuyen la incidencia de acontecimientos cardiovasculares tras un síndrome coronario agudo. Además, múltiples investigaciones han objetivado que reducen los valores de PCR en diversas poblaciones, incluidos los pacientes con angina inestable o IAM sin onda Q, como se objetivó recientemente en el estudio MIRACL¹⁴. González et al¹³ confirman estos hallazgos en una población con IAM con elevación del segmento ST. Los valores de PCR aumentaban desde el ingreso hasta las 48 h, en respuesta al IAM, y no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. A partir de aquí, comenzaba un descenso de los valores de PCR que a los 7 días era significativamente más evidente en el grupo de pravastatina. Sin embargo, este tratamiento no modificaba la IL-6. Dado que la IL-6 se considera el principal inductor de la síntesis hepática de PCR, podría esperarse que

las estatinas también redujeran sus valores de modo paralelo. Sin embargo, las investigaciones realizadas hasta ahora no apoyan esta posibilidad. Mientras la reducción de los valores de PCR aparece como un dato homogéneo en la literatura médica, los resultados con la IL-6 son diferentes: disminuyen en algunos estudios y no se modifican significativamente en otros. Estas diferencias entre el comportamiento de ambas moléculas podrían deberse en parte a que la vida media de la IL-6 es de tan sólo 2-4 h, frente a 20 h en el caso de la PCR y, además, tiene una mayor variabilidad. Probablemente esta mayor estabilidad de las concentraciones de PCR es causante en parte del valor de esta proteína en la predicción del riesgo cardiovascular.

Por otra parte, la reducción de la PCR observada no se correlacionaba con las variaciones del perfil lipídico inducidas por la pravastatina. Este hallazgo es concordante con los descritos al utilizar estatinas en pacientes con hiperlipemia o cardiopatía isquémica estable. Es más, otras acciones beneficiosas de las estatinas, como su acción antitrombótica, tampoco se relacionan con el descenso de las LDL. En la angina inestable y el IAM sin onda Q, en el estudio MIRACL se objetivó que el descenso de la PCR tras el tratamiento con atorvastatina en los pacientes con LDL iniciales inferiores a la media era similar al que presentaban los que tenían valores superiores¹⁴. Es más, el primero de estos grupos tenía incluso valores de PCR más elevados al ingreso. La falta de correlación entre los valores lipídicos y de PCR ya se ha mostrado previamente, y se ha comprobado que los valores aumentados de PCR predicen el riesgo de eventos cardiovasculares, incluso en poblaciones con colesterol normal. Estos datos apoyan la idea de que una parte de las acciones de las estatinas es independiente del descenso de colesterol, lo que se debe, en gran parte, a que la vía del mevalonato produce moléculas involucradas en fenómenos necesarios para el correcto funcionamiento celular, como la isoprenilación de proteínas¹⁵. La inhibición de esta vía por las estatinas en las células que intervienen en la fisiopatología de la aterosclerosis interfiere, pues, con la progresión de la enfermedad. De acuerdo con esto, se ha descrito que las estatinas son capaces de mejorar procesos en cuya patogenia está presente la inflamación, pero no la hiperlipemia, como son el rechazo tras el trasplante cardíaco o la artritis reumatoide.

En conclusión, las evidencias de que las estatinas inhiben los diversos fenómenos biológicos involucrados en la aterotrombosis son cada vez mayores. Estos datos nos han permitido, además, conocer más profundamente la fisiopatología de esta enfermedad y nos han proporcionado nuevas dianas terapéuticas potenciales. Es deseable que, en el futuro, este conocimiento lleve al diseño de nuevos medicamentos que actúen sobre estas dianas de modo aún más eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iraculis E, Cequier A, Sabate M, Pinto X, Antoni Gómez-Hospital J, Mauri J, et al. Improvement of endothelial function in patients with hypercholesterolemia and normal coronary arteries with lipid-lowering therapy. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:685-92.
2. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-7.
3. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez-Pacuala R, Hernández G, Díaz C, et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711-9.
4. Feron O, Dessy C, Desager JP, Balligand JL. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001;103:113-8.
5. Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, Tuñón 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.
6. Hernández-Presa MA, Martín-Ventura JL, Ortego M, Gómez-Hernández A, Tuñón J, Hernández-Vargas P, 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.
7. Ortego M, Bustos C, Hernández-Presa MA, Tuñón J, Díaz C, Hernández G, et al. Atorvastatin reduces NF- κ B activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis* 1999;147:253-61.
8. Hernández-Presa MA, Ortego M, Tuñón J, Mas S, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, et al. Simvastatin reduces inflammation in peripheral mononuclear cells and in rabbit atheroma more markedly than lipid lowering diet. *Cardiovasc Res* 2003;57:168-77.
9. Tomás JP, Moya JL, Campuzano R, Barrios V, Megías A, Ruiz S, et al. Determinación no invasiva del efecto de atorvastatina en la microvasculatura coronaria y la función endotelial periférica de pacientes dislipémicos. *Rev Esp Cardiol* 2004;57: 909-15.
10. Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
11. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
12. Fujimoto K, Hozumi T, Watanabe H, Shimada K, Takeuchi M, Sakanoue Y, et al. Effect of fluvastatin therapy on coronary flow reserve in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004;93:1419-21.
13. González M, Ruiz Ros JA, Pérez-Paredes M, Lozano ML, Jiménez DM, Martínez-Corbalán F, et al. Efecto de la administración precoz de pravastatina en los valores de proteína C reactiva y de interleucina 6 en la fase aguda del infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:916-23.
14. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108:1560-6.
15. Blanco-Colio LM, Tuñón J, Martín-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int* 2003;63:12-23.