



Propiedades anti-inflamatorias e inmunomoduladoras de las estatinas

L. M. Blanco-Colio, J. L. Martín-Ventura, A. Gómez-Hernández y J. Egido

Laboratorio de Patología Vascular y Nefrología Experimental. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

La aterosclerosis es una condición patológica que ocasiona trastornos tan importantes como la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares y la arteriopatía periférica. Todo esto constituye un problema no sólo médico científico, sino social. Esta enfermedad es un proceso dinámico y progresivo debido a la combinación de dos fenómenos: la disfunción endotelial y la inflamación¹. Los mediadores inflamatorios juegan un papel fundamental durante la iniciación, progresión y eventual rotura de la placa aterosclerótica. El concepto de aterosclerosis como enfermedad inflamatoria ha llevado a explorar nuevas estrategias que den lugar a una reducción en el desarrollo de esta patología. Así, el tratamiento de la aterosclerosis con fármacos como el ácido acetil salicílico, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los inhibidores de la hidroximetil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa o estatinas parecen tener capacidad anti-inflamatoria²⁻⁵.

En los últimos años se ha demostrado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son capaces de reducir los eventos cardiovasculares⁶. Sin embargo, los estudios angiográficos han puesto de manifiesto que los beneficios observados tras el tratamiento con estos fármacos son mayores que los esperables en relación con el enlentecimiento en la progresión de la lesión que provocan. Así, se ha sugerido que las estatinas pueden mejorar la disfunción endotelial, reducir la trombogenicidad y disminuir el componente inflamatorio de la lesión aterosclerótica. En la actualidad, se cree que los efectos observados tras el tratamiento con estatinas no es debido en su totalidad a su capacidad hipolipemiente sino que también deben existir efectos directos sobre la placa de ateroma.

EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS DE LAS ESTATINAS SOBRE LA PARED VASCULAR

En los últimos años se han puesto de manifiesto diferentes efectos antiinflamatorios de las estatinas debidos tanto a su capacidad hipolipemiente como a

efectos independientes del colesterol o pleiotrópicos. Así, la hiperlipidemia es capaz de aumentar la expresión del receptor proinflamatorio CD40 y de su ligando (CD40L)⁷. Estas proteínas se expresan en las células de la lesión vascular donde inducen la síntesis de citoquinas proinflamatorias, metaloproteinasas y factor tisular. En este sentido, diferentes trabajos han demostrado cómo el tratamiento con estatinas es capaz de disminuir los niveles circulantes de CD40 y de su ligando⁷⁻⁸, efecto relacionado con la disminución lipídica obtenida. Sin embargo, otras moléculas proinflamatorias que participan en el desarrollo de la placa de ateroma parecen estar reguladas por las estatinas de una manera independiente de su acción hipolipemiente. Así, la activación del factor nuclear kappa B (NF-kB), uno de los principales factores de transcripción implicados en la regulación de la expresión de moléculas proinflamatorias, está regulada por el tratamiento con estatinas⁵. Este factor de transcripción, sensible al estado oxidativo, está involucrado en la transmisión de señales desde el citoplasma hasta el núcleo celular. Este proceso activa la expresión de genes implicados en respuestas inmunes e inflamatorias, tales como moléculas de adhesión, moléculas quimioattractantes como la proteína quimioattractante de monocitos (MCP-1) y la interleuquina-8 (IL-8), enzimas proinflamatorias como la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y proteínas protrombóticas como el factor tisular (TF) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)⁹⁻¹⁰. Diferentes estudios han demostrado que las estatinas son capaces de modular la activación de NF-kB⁵. Como consecuencia de ello, se ha observado que las estatinas disminuyen la expresión de MCP-1 e IL-8 en un modelo de aterosclerosis experimental en conejo⁵. Asimismo, la expresión de la COX-2 está aumentada en placas ateroscleróticas humanas y disminuye tras el tratamiento con estatinas¹¹. Recientemente, se ha observado que las estatinas son capaces de reducir la expresión del ligando de Fas¹², una proteína proapoptótica que se ha relacionado con inflamación¹³.

Finalmente, se han estudiado diferentes marcadores solubles relacionados con inflamación y se ha observado que algunos de ellos se encuentran modificados tras el tratamiento con estatinas. En el

estudio ATOMIX, en pacientes con hiperlipidemia combinada, la atorvastatina fue capaz de disminuir los niveles de proteína C reactiva (PCR) a los 6 y 12 meses de tratamiento¹⁴. Además, en otros estudios se ha demostrado que las estatinas son capaces de disminuir los niveles de PCR en diabéticos y en pacientes con angina inestable.

En conclusión, diferentes estudios han puesto de manifiesto la capacidad antiinflamatoria de las estatinas *in vitro* e *in vivo*. Estos resultados nos indican que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden contribuir, a través de diferentes acciones, a la estabilización de la placa de ateroma y, así, reducir el número de eventos cardiovasculares.

Agradecimientos

Los trabajos citados en éste artículo han estado subvencionados por fondos del Ministerio de Ciencia y Tecnología (SAF 2001/0717), Comunidad de Madrid (08.4/0021.1/2003), Fundación Ramón Areces y la Red Española de Investigación Cardiovascular (03/01).

BIBLIOGRAFÍA

- Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-126, 1999.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 326: 973-979, 1997.
- Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M, Tuñón J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, Egido J: Angiotensin converting enzyme inhibition prevents arterial NF- κ B activation, MCP-1 expression and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis. *Circulation* 95: 1532-1541, 1997.
- Hernández-Presa MA, Bustos C, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Egido J: The ACE inhibitor quinapril reduces the arterial expression of NF- κ B dependent proinflammatory factors but not of collagen in a rabbit model of atherosclerosis. *Am J Pathol* 153: 1825-1837, 1998.
- Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Pérez F, Díaz C, Hernández G, Egido J: HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 32: 2057-2064, 1998.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D y cols.: Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 1711-8, 2001.
- Garlichs CD, John S, Scheimer A, Eskafi S, Stumpf C, Karl M, Goppelt-Strube M, Schmieder R, Daniel WG: Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation* 104: 2395-2400, 2001.
- Cipollone F, Mezzetti A, Porreca E, Di Febbo C, Nutini M, Fazio M, Falco A, Cucurullo F, Davi G. Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia: effects of statin therapy. *Circulation* 106: 399-402, 2002.
- Barnes PJ, Karin M: Nuclear factor- κ B. A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 336: 1066-1071, 1997.
- Egido J, Hernández-Presa MA, Tuñón J, Blanco-Colio LM, Ortego M, Suzuki Y y cols.: Transcription factor κ B (NF- κ B) and cardiovascular disease. *Cardiovascular Risk Factors* 9: 159-168, 1999 (www.crf.medynet.com).
- Hernández-Presa MA, Martín-Ventura JL, Ortego M, Gómez-Hernández A, Tuñón J, Hernández-Vargas P y cols.: Atorvastatin reduces the expression of cyclooxygenase-2 in a rabbit model of atherosclerosis and in cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 160: 147-153, 2002.
- Blanco-Colio LM, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Lorz C, Díaz C, Hernández G, Egido J. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors decrease Fas ligand expression and cytotoxicity in activated human T lymphocytes. *Circulation* 108: 1506-13, 2003.
- Schneider DB, Vassalli G, Wen S, Driscoll RM, Sassani AB, DeYoung MB, Linnemann R, Virmani R, Dichek DA: Expression of Fas ligand in arteries of hypercholesterolemic rabbits accelerates atherosclerotic lesion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 298-308, 2000.
- Gómez-Gerique JA, Ros E, Oliván J, Mostaza JM, Vilardell M, Pinto X, Civeira F, Hernández A, Da Silva PM, Rodríguez-Botaro A, Zambón D, Lima J, Díaz C, Arístegui R, Sol JM, Chaves J, Hernández G, ATOMIX investigators: Effect of atorvastatin and bezafibrate on plasma levels of C-reactive protein in combined (mixed) hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 162: 245-251, 2002.