

Efectos no hipolipemiantes ni cardiovasculares de las estatinas

Non hypo-lipimeant or cardiovascular effects of the statins

GREGORIO SÁNCHEZ • ARMENIA

Es indudable el valor de las estatinas (inhibidores de las HMG-CoA reductasa hepática) en la reducción de la hipercolesterolemia que lleva a una disminución en la incidencia de enfermedad arterial coronaria y por consiguiente en la morbimortalidad cardiovascular.

Concomitantemente con estos hallazgos desde hace dos décadas se han encontrado otros efectos benéficos de las estatinas diferentes a los hipolipemiantes que se han llamado efectos pleiotropicos, que inciden en la fisiopatología de los trastornos cardiovasculares y la biología vascular, pero que no se relacionan directamente con el efecto reductor en la síntesis del colesterol (Figura 1, Tabla 1).

A través de la experiencia adquirida con el uso clínico extenso de las estatinas y las investigaciones experimentales se encontró que también existen otros efectos adicionales de estos medicamentos en otros sistemas y en otras situaciones fisiopatológicas diferentes al efecto hipolipemiante por disminución de la síntesis del colesterol y de los efectos pleiotrópicos ya mencionados sobre la biología vascular, estos efectos han demostrado una acción farmacológica en mayor o menor grado en las patologías donde se ha visto su intervención benéfica con un impacto clínico variable (Tabla 2)

Esta revisión hará énfasis en estos efectos no hipolipemiantes de las estatinas dándole a cada resultado clínico su verdadero valor e impacto en las patologías antes mencionadas (Tabla 2).

Enfermedad de Alzheimer y estatinas

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar el efecto benéfico de las estatinas en la enfermedad de Alzheimer. El más importante es el efecto modulador de las estatinas disminuyendo la capacidad del interferón gama de activar los linfocitos T, disminución del efecto de las secretasas sobre las proteínas precursoras de amiloide (APP), inducen las alfascretasas y previenen la formación de β amiloide.

Se han realizado estudios con simvastatina-atorvastatina con impactos variables sobre observaciones clínicas, también se han invocado otros mecanismos relacionados con aspectos vasculares cerebrales y enfermedad de Alzheimer

sobre los que actuarían benéficamente las estatinas previniendo la aparición de la enfermedad.

Estatinas y cáncer

Existen innumerables estudios sobre el efecto benéfico de las estatinas en diferentes neoplasias a través de sus mecanismos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antiangiogénicos, proapoptóticos y antiproliferativos; han sido publicados estudios sobre efectos protectores de las estatinas en el cáncer de páncreas y cáncer de esófago.

Tabla 1. Efectos pleiotrópicos de las estatinas.

- | | |
|---|---|
| • | Disfunción endotelial |
| • | Aumento biodisponibilidad del óxido nítrico |
| • | Efectos antioxidantes |
| • | Efectos antiinflamatorios |
| • | Efectos antitrombóticos |
| • | Estabilización de placa aterosclerótica-regresión (?) |
| • | Inhibición hipertrófica ventricular izquierda |

Tabla 2. Efectos adicionales de las estatinas.

- | | |
|---|--|
| • | Demencia |
| • | Cáncer (colon, pulmón, páncreas, próstata) |
| • | Estenosis aórtica |
| • | Psoriasis |
| • | Esclerosis múltiple |
| • | Rechazo trasplantes |
| • | Inmunomodulación |
| • | Asma |
| • | Neumonía |
| • | Osteoporosis |
| • | Insuficiencia cardíaca |
| • | Inicio diabetes mellitus |

Dr. Gregorio Sánchez Vallejo: Internista, Jefe Departamento Medicina Interna Universidad del Quindío, Presidente Electo ACMI 2008-2010 Armenia (Quindío).
Correspondencia: Cra 13 No. 1N-35 cons. 505 Armenia (Quindío).
E-mail: sangreg@une.net.co - medicinainterna@uniquindio.edu.co - gresau@telesat.com.co - acmiquindio@telesat.com.co
Recibido: 18/VII/07 Aceptado: 25/VII/07

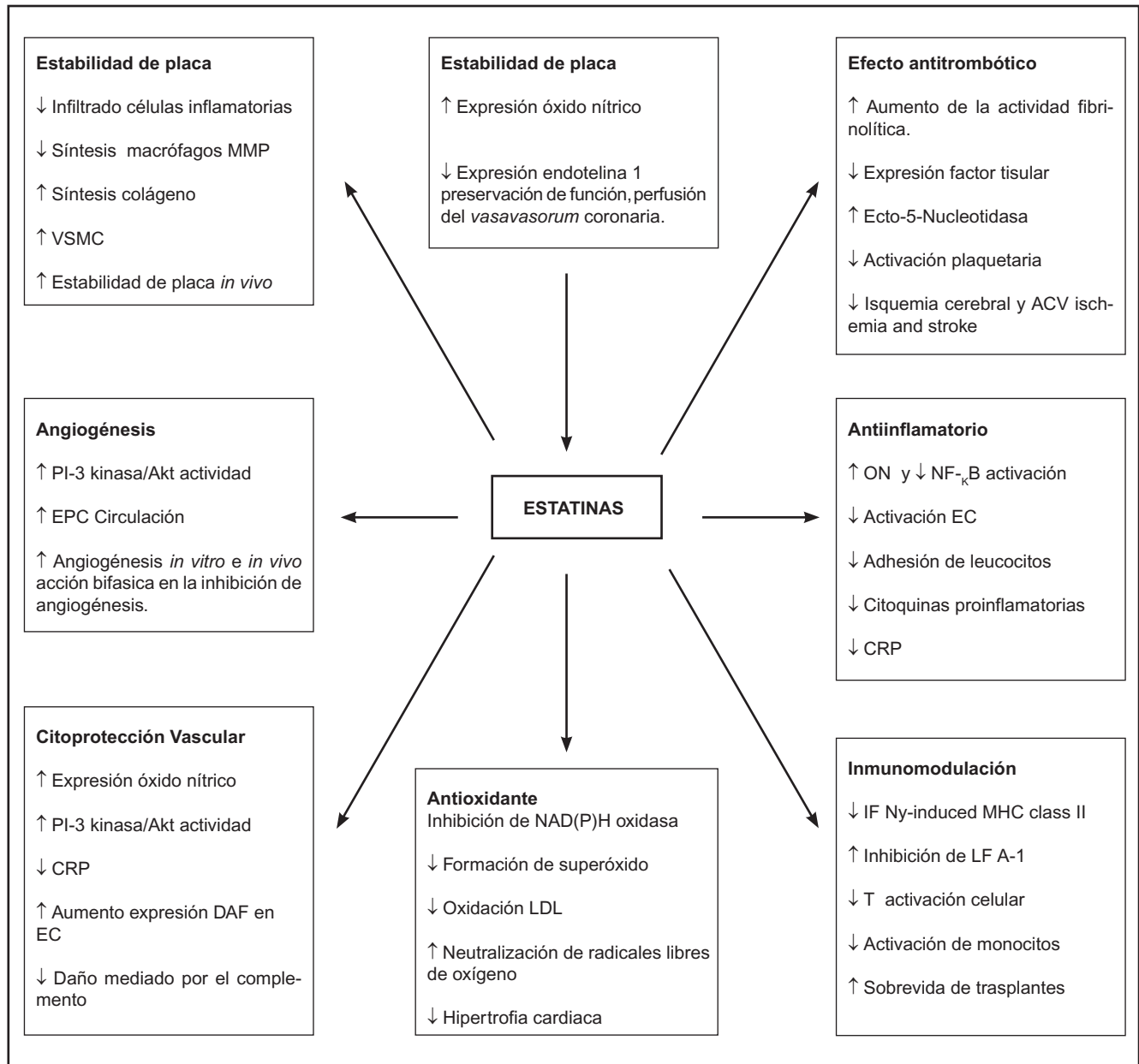


Figura 1. Mecanismos de las estatinas en sus efectos pleiotrópicos. (Tomado de: Mason JC, 2003, Clin Sci (London), vol 105, pp251-266. ©The Biochemical Society).

El cáncer colorrectal también ha sido objeto de estudios sobre su prevención con el uso de estatinas. Se han reportado estudios donde el uso de estatinas disminuye el riesgo de cáncer colorrectal hasta un 47% después de ajustar otros factores de riesgo conocidos.

Un estudio observacional en Shreveport LA reportó que el uso como mínimo de seis meses con estatinas disminuye un 55% el riesgo de cáncer pulmonar ajustando los otros factores de riesgo, estudio criticado por la Sociedad de Oncología Americana por su impacto equivocado en la salud pública. Se requieren mayores estudios para demostrar que esta asociación fr estatinas y cáncer de pulmón en este estudio sea confiable y replicable en la práctica clínica.

Estatinas e inmunomodulación

Debido al bloqueo en la síntesis de mevalonato por las estatinas se ha propuesto un efecto inmunomodulador de ellas pues el mevalonato es el primero de los isoprenoides que actúan sobre los efectos pleiotrópicos de las estatinas.

Las estatinas reprimen la inducción de complejos de histocompatibilidad mayor clase II (MHC-II) por la (IFN δ) y esto explica sus efectos inmunomoduladores e inmunosupresivos en estudios de trasplantes de órganos como el trasplante cardiaco; por estos mecanismos han sido también encontrados beneficios en efectos inmunorreguladores en diabetes tipo 1, esclerosis múltiple y artritis reumatoidea, entre otros.

Estatinas y aparición de diabetes mellitus

Se han encontrado efectos inmunomoduladores de las estatinas en la diabetes mellitus tipo 2.

En la diabetes tipo 3 existen estudios que demuestran hasta un 30% de disminución de la incidencia en pacientes tratados con pravastatina (WOSCOP).

Estatinas y osteoporosis

Las estatinas mejoran la actividad osteoblástica por el incremento de la proteína-2 morfogenética del hueso y la estimulación de la diferenciación osteoblástica, disminución de la actividad osteoclástica por activación de proteínas intracelulares. Esto lleva un incremento en la densidad mineral ósea.

Estos hallazgos han sido reportados en múltiples estudios, Chung et al 2000, Edwards et al 2000 y Watanabe et al 2001. En el análisis de estos estudios el efecto anabólico de las estatinas sobre el hueso es subóptimo en el tratamiento de la osteoporosis, pero es un punto de partida para estudios con moléculas similares que lleven a un resultado terapéutico más efectivo.

Estatinas y efectos en otras patologías

Neumonía en diabéticos

Van de Garde y Hak mostraron en un estudio cómo el uso de las estatinas y sus efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios reducen el riesgo de neumonía en pacientes diabéticos.

Insuficiencia cardíaca

Mozaffarian y Minami demostraron cómo las estatinas (Atorvastatina) reducen los niveles de importantes marcadores inflamatorios (FNT 1-endotelina1-PCR) en pacientes con insuficiencia cardíaca (ICC) llevando a disminuir la mortalidad en esta patología independiente de los factores de riesgo isquémicos y vasculares.

Fibrilación auricular

Se ha descrito también que el efecto antiinflamatorio y antioxidante de las estatinas puede mejorar la remodelación de la aurícula izquierda en fibrilación auricular.

Estenosis aórtica

Se están realizando estudios sobre el impacto del uso de las estatinas (Simvastatina+ezetimibe) en la disminución y progresión de la estenosis aórtica y así reducir el número de reemplazos valvulares e incidencia de eventos cardiovasculares (estudio SEAS). Se esperan resultados para 2008.

Esclerosis múltiple

En años recientes se han estudiado los efectos de las estatinas en la respuesta inmune celular y humoral en la esclerosis múltiple. Sus efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios han demostrado disminución en el daño

del tejido glial y neural, esto nos lleva a tenerlas en cuenta como tratamiento aditivo para esta enfermedad.

Syed and Bashir (2004) describen diferentes medicamentos aditivos para el tratamiento de las esclerosis múltiple como las estatinas, el micofenolato, anticuerpos monoclonales (Rituximab) que potenciarían los beneficios de los tratamientos de primera línea como los corticoides, metotrexato, azatioprina y ciclofosfamida.

Psoriasis

Debido a sus efectos de inmunomodulación, inmunosupresión y acción antiinflamatoria las estatinas también han sido estudiadas en el tratamiento de la psoriasis demostrando una efectiva acción en la modulación de la MHC clase II y la expresión de los CD40 (Atorvastatina) adicionadas a terapia con AINES y esteroides.

Un reporte reciente (Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología 2007) demostró que los efectos antiinflamatorios de las estatinas (simvastatina) no fueron suficientes ni con impacto clínico en el tratamiento de asma.

Bibliografía

1. Cruz AC, Gruber BL. Statins and osteoporosis: can these lipid-lowering drugs also bolster bones?. *Cleve Clin J Med* 2002; **69**: 277-8, 280-2, 287-8.
2. Menzies D, Nair A, Meldrum KT, Fleming D, Barnes M, Lipworth BJ. Simvastatin does not exhibit therapeutic anti-inflammatory effects in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **119**: 328-35.
3. Echeverri D, Buitrago L, Montes FR. Efectos pleiotrópicos de las estatinas: Características farmacológicas útiles en la prevención, tratamiento y regresión de la enfermedad cardiovascular. *Rev Col Cardiol* 2005; **12**: 95-102.
4. Mozaffarian D, Minami D, Letterer RA, Lawler RL, McDonald GB, Levy WC. The effects of atorvastatin (10 mg) on systemic inflammation in heart failure. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 1699-704.
5. van de Garde EM, Hak E, Souverein PC, Hoes AW, van de Bosch JM, Leufkens HG. Statin treatment and reduce risk of pneumonia in patients with diabetes. *Thorax* 2006; **61**: 957-61.
6. Mach F. Statins as Immunomodulatory agents. *Circulation* 2004; **109** (21 Suppl 1): II15-7.
7. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2001; **103**: 357-62.
8. 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.
9. Izumo N, Fujita T, Nakamuta H, Koida M. Lipophilic statins can be osteogenic by promoting osteoblastic calcification in a Cbfa1- and BMP-2-independent manner. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2001; **23**: 389-94.
10. Khurana V, Barkin JS, Caldito G, et al. Statins reduces the risk of pancreatic cancer in humans: half a million US veterans' case control study. *Gastroenterology* 2005; **128**: A-62.
11. Khurana V, Chalasani R, Caldito G, et al. Statins reduce the incidence of esophageal cancer: a study of half a million US veterans. *Gastroenterology* 2005; **128** (Suppl 2): A-93.
12. Khurana V, Bejjanki HR, Caldito G, Owens MW. Statins reduce the risk of lung cancer in humans: a large case-control study of US veterans. *Chest* 2007; **131**: 1282-8.
13. 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; **333**: 621-7.
14. LaRosa JC, Smith GD, Ebrahim S, Clemenson, ND. Statins and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2000; **283**: 2935-6.
15. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; **101**: 207-13.
16. Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl

- coenzyme a reductase inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: 2-14.
17. Neuhaus O, Stuve O, Zambil SS, Hartung HP. Are statins treatment option for multiple sclerosis?. *Lancet Neurol* 2004; **3**: 369-71.
 18. Lechleitner M. Non lipid related effects of statins. *J Clin Basic Cardiol* 2002; **5**: 205-208.
 19. Kornantzopoulos P, Kountouris E, Kolettis T, Siogas K. Anti-inflammatory and antioxidant actions of statins may favorably affect atrial remodeling in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 1200.
 20. 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.
 21. Scandinavian Simvastatin survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-9.
 22. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301-7.
 23. Dekosky ST. Statin therapy in the treatment of Alzheimer disease: what is the rationale?. *Am J Med* 2005; **118** (Suppl 12A): 48-53.
 24. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**: 952-4.
 25. Rizvi SA, Bashir K. Other therapy options and future strategies for treating patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; **63** (Suppl 6): S47-54.
 26. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, et al. Simvastatin reduces graft vessel and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997; **96**: 1398-402.
 27. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; **57**: 1439-43.

Obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

Su interrelación y estudio

Obesity and non-alcoholic esteatohepatitis

ISRAEL MONTESDEOCA • CARACAS

Ludwig y colaboradores, fueron los primeros autores que describieron la condición como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), como una nueva entidad. Encontraron en 18 pacientes, que 80% eran obesos, con predominio de mujeres y clínicamente con hepatomegalia y alteraciones de las pruebas hepáticas con elevación de los niveles de aminotransferasas (90%), gammaglutamil transferasas (80%), triglicéridos (67%) e hiperglucemia (50%).

La EHNA en obesos se ubica dentro de las formas primarias de la enfermedad grasa hepática no alcohólica (EGHNA).

La prevalencia de EHNA es mayor proporcionalmente en relación con el grado de obesidad por el cálculo del índice de masa corporal (IMC).

En el estudio de factores de riesgo para la aparición de EHNA, la obesidad constituye el mayor de ellos, ya que esta condición esteatoinflamatoria, ocurre sólo en el 2,5% de la población no obesa.

Con los detalles que se desarrollaron en la conferencia se comentará acerca de cómo el hígado de los obesos tiene un mayor aporte de triglicéridos y ácidos grasos, por aumento de la lipólisis con cambios histológicos de depósito de grasa en forma macrovesicular y esencialmente en la zona 3.

La obesidad, con IMC >30, tiene una prevalencia de 30% a 100% de acuerdo con diferentes estudios, y en estos pacientes la prevalencia de EHNA fue de 57 a 74%. El 52%

de los niños obesos padecen de esteatosis hepática, así como 2/3 de los obesos adultos. Los obesos mórbidos, 90% tienen esteatosis y 50% EHNA.

En los estudios de poblaciones realizados en el año 2000 por lo menos 30 millones de obesos tenían esteatosis y 8,6 millones sufrían de EHNA.

Cuando la diabetes mellitus se asocia a obesidad severa existe un factor de riesgo mayor y así 100% tienen esteatosis y más de 50% padecen de EHNA y 19% evolucionan a cirrosis.

Experimentos en animales obesos genéticamente clasificados, fueron muy sensibles al daño hepático mediado por endotoxinas y con la aparición de la esteatosis, se sensibiliza más al hepatocito a la acción proinflamatoria del TNF- α , hasta llegar a producir disminución del ATP mitocondrial, con el concurso de otras citoquinas como interleuquina 6, prostaglandinas E2 (PGE2), súper óxido y peróxido de hidrógeno.

Los estudios de necropsias sugieren que los obesos tienen hallazgos compatibles con cirrosis en 2%, se determina enfermedad hepática en 12%, siendo la cirrosis seis veces más prevalente en obesos.

Dr. Israel Montes de Oca: Profesor Titular Facultad de Medicina Central de Venezuela. Titular Jubilado Doctor en Ciencias Médicas. Gobernador de American College of Physicians. Caracas.

Correspondencia: e-mail: israelmontes@cantv.net

Recibido: 18/VII/07 Aceptado: 25/VII/07