



II. AVANCES EN FISIOPATOLOGÍA VASCULAR

Estatinas, inflamación y lesión aterosclerótica

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

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

INTRODUCCIÓN

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 ANTI-INFLAMATORIOS DE LAS ESTATINAS EN LA PARED VASCULAR

La expresión de moléculas inflamatorias esta presente desde los primeros estadios de la formación de la lesión aterosclerótica. Durante la disfunción endotelial se produce la adhesión de células circulantes (monocitos/macrófagos y células T) al endotelio vascular. El endotelio disfuncionante expresa diferentes moléculas de adhesión como VCAM-1, ICAM-1 y E-Selectina, las cuales participan en el reclutamiento celular. En este sentido, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son capaces de regular la expresión de estas moléculas de adhesión así como de disminuir la adhesión de células inflamatorias⁷⁻⁸.

Una vez que las células inflamatorias se han adherido a la pared vascular entran en la pared vascular dirigidas por mecanismos controlados por moléculas quimioattractantes como la proteína quimiotáctica para monocitos (MCP-1) o la interleukina 8 (IL-8). Diferentes estudios han demostrado que la intervención farmacológica con estatinas es capaz de interferir en este paso. Por ejemplo, en un modelo experimental en conejo se ha demostrado como la atorvastatina es capaz de disminuir la expresión de moléculas quimioattractantes como MCP-1 and IL-8⁹. El mecanismo por el cual las estatinas disminuyen la expresión de éstas proteínas esta relacionado con la inhibición de la activación del factor de transcripción NF-κB. Este factor, sensible al estrés oxidativo, controla la expresión de numerosos genes implicados en respuestas inmunes e inflamatorias tales como moléculas de adhesión, proteínas quimioattractantes, 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)¹⁰⁻¹¹. Datos recientes de

Correspondencia: Dr. Jesús Egido
Servicio de Nefrología e Hipertensión
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid
E-mail: jegido@fjd.es

la literatura han sugerido que este factor de transcripción está implicado en la patogenía de la aterosclerosis¹¹.

La disminución de la inflamación inducida tras el tratamiento con estatinas se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* en modelos experimentales. Además, recientemente se ha realizado un diseño experimental que nos sirve para analizar el efecto del tratamiento con estatinas sobre placas ateroscleróticas humanas. Así, pacientes con estenosis carotídea sintomática que iban a ser sometidos a una endarterectomía¹² fueron randomizados a tratamiento con estatina *versus* terapia no reductora de los niveles lipídicos. A los tres meses de seguimiento, las placas fueron obtenidas por endarterectomía y fueron analizadas. Los pacientes que recibieron estatina presentaron menor infiltrado de macrófagos y de células T, reducción en los niveles de MMP-2 y aumento de la MMP-1 y del factor tisular. Probablemente, como resultado de la disminución en la actividad colagenasa, el contenido de colágeno fue mayor en los pacientes tratados con estatina, indicando una estabilización de la lesión aterosclerótica.

Los mecanismos por los que las estatinas reducen la inflamación son debidos a efectos hipolipemiantes como a efectos independientes de la reducción de colesterol que provocan. La hiperlipidemia induce un aumento de la expresión y activa-

ción de diferentes proteínas implicadas en la respuesta inflamatoria. Se ha asociado a un incremento en la expresión del receptor CD40 y de su ligando CD40L¹³, proteínas que median la producción de citocinas, metaloproteinasas y factor tisular¹⁴. La importancia de la hiperlipidemia se ha demostrado mediante estudios *in vitro* en los cuales se ha observado que la incubación de células presentes en la lesión aterosclerótica con LDL oxidadas provoca la activación del factor de transcripción proinflamatorio NF- κ B¹⁵ y de diferentes proteínas reguladas por este factor como MCP-1 y metaloproteinasas. Finalmente, los datos que corroboran el efecto de la hiperlipidemia sobre la respuesta inflamatoria en la lesión vascular se han observado en animales en los cuales la disminución de los niveles lipídicos mediante la manipulación de la dieta mejora el perfil inflamatorio. Así, en un modelo de aterosclerosis en conejo, la reducción de los niveles lipídicos provocó una reducción de la expresión de la MMP-1 y del infiltrado celular. Además, también disminuyeron la expresión de CD40 y CD40L y la inmunoreactividad del factor tisular¹⁶⁻¹⁷. Por lo tanto, debemos asumir que parte de los efectos anti-inflamatorios de las estatinas son debidos a una disminución en los niveles lipídicos.

Sin embargo, en los últimos años se han propuesto mecanismos beneficiosos independientes del

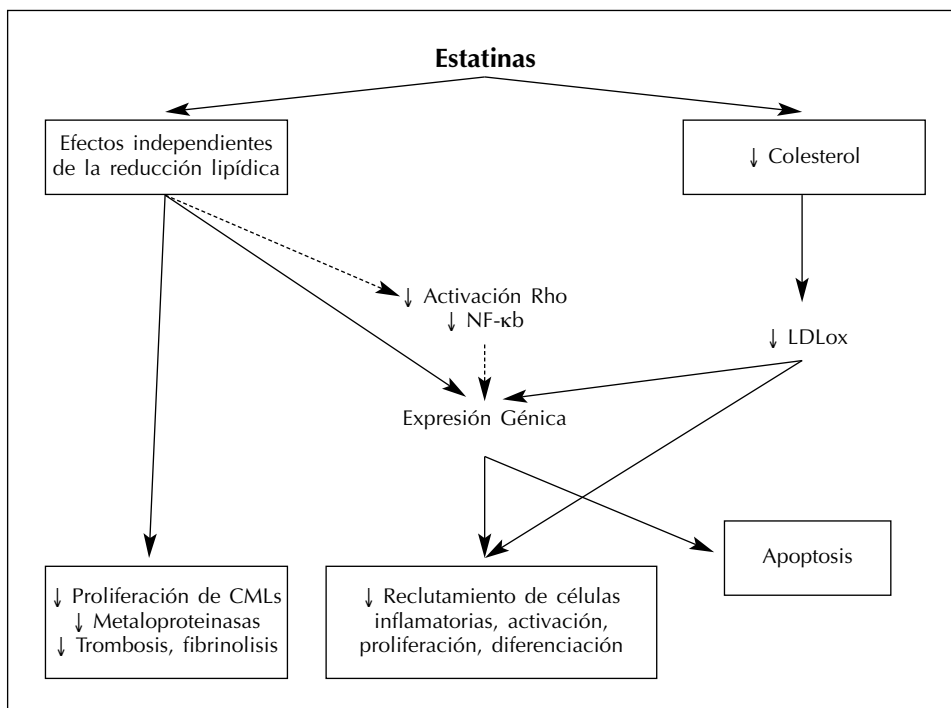


Fig. 1.—Efectos dependientes e independientes de la acción hipolipemiente de las estatinas.

efecto hipolipemiante de las estatinas. Mediante estudios *in vitro* se ha observado que los isoprenoides generados en la ruta de síntesis del colesterol como el farnesil pirofosfato (FPP) y el geranilgeranil pirofosfato (GGPP)¹⁸ son capaces de revertir algunos efectos inducidos por las estatinas. Estos isoprenoides son utilizados por la célula para modificar post-traduccionalmente diferentes proteínas como las proteínas G heterotriméricas, las láminas nucleares y las proteínas G pequeñas como Ras y las relacionadas con Ras (Rac, Rab y Rho). Estas proteínas están implicadas en numerosas funciones celulares como la regulación de la expresión génica, la organización del citoesqueleto, la proliferación y migración celular, la diferenciación y la muerte celular programada o apoptosis¹⁹. En particular, la inhibición de Rho y su quinasa es un posible mecanismo que puede explicar los llamados efectos pleiotrópicos de las estatinas. Así, se ha observado que la inhibición de la activación de NF- κ B así como la expresión de moléculas proinflamatorias como MCP-1 e IL-8 se ha relacionado con la disminución de isoprenoides ya que la presencia de FPP o GGPP bloquea el efecto inhibitorio de las estatinas²⁰. Además, la expresión de proteínas proapoptóticas y proinflamatorias como el ligando de Fas también está reducida en presencia de atorvastatina tanto *in vitro* como *in vivo*, efecto relacionado también con la inhibición de la producción de isoprenoides²¹.

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 tratamiento²². 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. También se ha observado que las estatinas son capaces de disminuir las concentraciones plasmáticas de otras moléculas proinflamatorias como el CD40L²³.

CONCLUSIONES

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa han mostrado acciones beneficiosas sobre las lesiones ateroscleróticas. Sin embargo, los efectos beneficiosos observados son mayores de los esperables debido a su acción hipolipemiante. Diferentes estudios han puesto de manifiesto la capacidad anti-inflamatoria de las estatinas tanto *in vitro* como *in vivo*.

Estos resultados nos indican que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden contribuir, a través de diferentes mecanismos, a estabilizar la placa de ateroma y, así, reducir el número de eventos cardiovasculares.

AGRADECIMIENTOS

Los trabajos citados en éste artículo han estado subencionados 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

1. Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-126, 1999.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Takeuchi S, Kawashima S, Rikitake Y, Ueyama T, Inoue N, Hirata K y cols.: Cerivastatin suppresses lipopolysaccharide-induced ICAM-1 expression through inhibition of Rho GTPase in BAEC. *Biochem Biophys Res Commun* 269: 97-102, 2000.
8. Kawakami A, Tanaka A, Nakajima K, Shimokado K, Yoshida M. Atorvastatin attenuates remnant lipoprotein-induced monocyte adhesion to vascular endothelium under flow conditions. *Circ Res* 91: 263-271, 2002.
9. 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.
10. Barnes PJ, Karin M: Nuclear factor- κ B. A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 336: 1066-1071, 1997.

L. M. BLANCO-COLIO y cols.

11. Brand K, Page S, Walli AK, Neumeier D, Baeuerle PA: Role of nuclear factor-kappa B in atherogenesis. *Exp Physiol* 82: 297-304, 1997.
12. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Nilsson J: Pravastatin Treatment Increases Collagen Content and Decreases Lipid Content, Inflammation, Metalloproteinases, and Cell Death in Human Carotid Plaques: implications for Plaque Stabilization. *Circulation* 103: 926-933, 2001.
13. Garlichs CD, John S, Schmeisser A, Eskafi S, Stumpf C, Karl M y cols.: Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation* 104: 2395-2400, 2001.
14. Schonbeck U, Libby P: CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 89: 1092-1103, 2001.
15. Xu XP, Meisel SR, Ong JM, Kaul S, Cercek B, Rajavashisth TB y cols.: Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 99: 993-998, 1999.
16. Aikawa M, Voglic SJ, Sugiyama S, Rabkin E, Taubman MB, Fallon JT y cols.: Dietary lipid lowering reduces tissue factor expression in rabbit atheroma. *Circulation* 100: 1215-1222, 1999.
17. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, Voglic SJ, Clinton SK, Brinckerhoff CE y cols.: Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma. *Circulation* 97: 2433-2444, 1998.
18. Goldstein JL, Brown MS: Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343: 425-430, 1990.
19. MacKay DJ, Hall A: Rho GTPases. *J Biol Chem* 273: 20685-20688, 1998.
20. Ortego M, Bustos C, Hernández-Presa, Tuñón J, Díaz C, Hernández G, y cols.: Atorvastatin reduces NF-kappa B activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis* 147: 253-61, 1999.
21. 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: 1506-1513, 2003.
22. Gómez-Gerique JA, Ros E, Oliván J, Mostaza JM, Vilardell M, Pinto X, Civeira F, Hernandez A, Da Silva PM, Rodríguez-Botaro A, Zambón D, Lima J, Díaz C, Arístegui R, Sol JM, Chaves J, Hernandez G, ATOMIX investigators. Effect of atorvastatin and bezafibrate on plasma levels of C-reactive protein in combined (mixed) hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 162: 245-251, 2002.
23. Semb AG, Van Wissen S, Ueland T, Smilde T, Waehre T, Tripp MD, Froland SS, Kastelein JJ, Gullestad L, Pedersen TR, Aukrust P, Stalenhoef AF. Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 41: 275-279, 2003.