

Monografía

Estatinas y disfunción endotelialOmar F Carrasco,¹ Horacio Vidrio¹¹Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

En las últimas décadas se ha hecho un progreso considerable en el esclarecimiento de la relación entre los desórdenes lipídicos y la prevención de enfermedades cardíacas isquémicas. La identificación de nuevos fármacos lipoactivos aumenta las opciones terapéuticas para los médicos. Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa o estatinas, son considerados en la actualidad como una de las más poderosas clases de agentes farmacológicos para la reducción lipídica y en general para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

Las estatinas son inhibidores reversibles de la enzima microsomal HMG-CoA reductasa, que convierte HMG-CoA a mevalonato, el paso que determina la velocidad de síntesis de colesterol.¹ Esta inhibición lleva a la disminución de la biosíntesis intracelular de colesterol y a la regulación positiva de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en las membranas del hepatocito, favoreciendo la disminución de la circulación de las apolipoproteínas E y B que contienen lipoproteínas. Además de que las estatinas reducen los niveles de LDL-C de una forma particularmente efectiva; también disminuyen los niveles de las partículas remanentes, incluyendo las lipoproteínas de muy baja densidad del colesterol (VLDL-C) y las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL-C). En consecuencia, la terapia con estatinas disminuye efectivamente las concentraciones plasmáticas de las lipoproteínas que no son de alta densidad.^{1,2}

El rol del endotelio vascular

Las células endoteliales constituyen la interfase entre la sangre circulante y la pared arterial, y están por lo tanto muy bien ubicadas para desempeñar un número importante de funciones. El descubrimiento de que las células endoteliales generan óxido nítrico (NO), un gas previamente considerado como un simple contaminante atmosférico, ha aportado información importante acerca de muchos procesos biológicos. El NO es sintetizado del aminoácido L-arginina por una familia de enzimas, las sintasas del óxido nítrico (eNOS y nNOS, según su localización endotelial o neuronal). La síntesis de NO por el endotelio vascular es responsable del tono vasodilatador que es esencial para la regulación de la presión arterial. El tono vasodilatador dependiente del NO se man-

tiene a través de la estimulación física de las células endoteliales por el estímulo pulsátil que la sangre circulante aplica al endotelio ("shear stress" estrés de tijera), induciendo dilatación mediada por flujo. Se ha observado que el "shear stress" ejerce una gran influencia en la remodelación de la pared vascular; un proceso que depende de la integridad de la función endotelial. En respuesta al "shear stress", y a otros estímulos como insulina, endotelina-1, acetilcolina, adenosina difosfato (ADP), trombina y bradicinina, el endotelio libera varios mediadores vasoactivos que incluyen al NO, al factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) y a la prostaciclina (PGI₂). El NO se difunde desde el endotelio, actuando de manera conjunta con la circulación para inhibir la agregación plaquetaria, y también actúa sobre el músculo liso vascular para inducir relajación.³ Es probable que el NO también ejerza un efecto autocrino/paracrino sobre el endotelio, mediante la modulación de la expresión de moléculas de adhesión celular, tales como las moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y las moléculas de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1). Esto puede ser importante para prevenir los estadios tempranos de aterosclerosis.

Estatinas y función endotelial

Las estatinas proporcionan beneficios terapéuticos mediante la restauración de la síntesis de NO endotelial bajo condiciones mórbidas (p.e. hiperlipidemia). Esto se logra mediante la disminución de las concentraciones de colesterol a nivel de membrana, que restaura el transporte normal de L-arginina, el sustrato de la eNOS. Estudios previos indican que el paso de L-arginina por medio del transportador de aminoácidos de las membranas plasmáticas de las células endoteliales, puede estar alterado bajo condiciones de aterosclerosis cuando los niveles de colesterol membranar no esterificado están elevados. Los cambios en el microambiente de la membrana alteran las propiedades del transporte activo de las proteínas de membrana, tales como los transportadores de aminoácidos. Así pues, las estatinas restauran la producción de NO mejorando la captura de L-arginina mientras los niveles de colesterol membranar retornan a la normalidad.⁴

Más allá de la reducción de las LDL séricas, las estatinas aumentan la liberación de NO a través de diversos mecanis-

mos como el incremento en la expresión de eNOS (síntesis endotelial de óxido nítrico) y la interferencia en la formación de superóxido. La restauración del NO es esencial, ya que la biodisponibilidad de esta molécula se reduce dramáticamente bajo condiciones de hiperlipidemia, resultando en la pérdida de sus efectos benéficos vasodilatadores y cardioprotectores. La liberación de NO promueve vasodilatación cuando interfiere con diversas vías aterogénicas, como adhesión plaquetaria, formación de superóxido, expresión de moléculas de adhesión y proliferación de células musculares lisas.⁵

Una característica importante de la disfunción endotelial es la falla en la síntesis, liberación y actividad del NO. El daño endotelial contribuye al inicio del proceso aterogénico. La disfunción endotelial, una manifestación temprana de dicha alteración, se asocia a una vasoconstricción paradójica a la acetilcolina relacionada a una falla en la síntesis, liberación y actividad del NO derivado del endotelio. El tratamiento a corto plazo con estatinas ha demostrado mejorar la función endotelial; en 41 sujetos con colesterol LDL \geq 130 mg/dL (179 ± 45 mg/dL) asignados de forma aleatoria al tratamiento con atorvastatina (20 mg/día) o cerivastatina (0.4 mg/día) se midió la vasodilatación dependiente del endotelio en la arteria radial por medio de pletismografía y la infusión intraarterial de acetilcolina. Se encontró que después de tres días de tratamiento con ambas estatinas, la función endotelial mejoró y la disponibilidad de NO aumentó.⁶ Un estudio pequeño realizado en hombres jóvenes y normocolesterolémicos demostró que el tratamiento con 80 mg de atorvastatina mejora la función endotelial a las 24 horas.⁷ El efecto ocurrió antes de que disminuyeran los niveles séricos de colesterol y de proteína C-reactiva altamente sensible (hsCRP). Estos hallazgos sostienen la teoría de que las estatinas pueden tener efectos benéficos sobre la disfunción endotelial que son independientes de la disminución plasmática de colesterol.

La terapia con estatinas a largo plazo también mejora la función endotelial en pacientes con aterosclerosis. En un estudio se compararon un régimen dietético, un régimen de disminución de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

(lovastatina y colestiramina), y un régimen de disminución de LDL más antioxidantes, todos aplicados durante un año.⁸ Se comprobó que en el grupo de disminución de LDL y antioxidantes se redujo la vasoconstricción inducida por acetilcolina en arterias coronarias epicárdicas.

Las estatinas han mostrado que previenen la regulación negativa de la eNOS, fenómeno que puede estar mediado por la capacidad de las LDL de incrementar los niveles de caveolina-1, un inhibidor de la actividad de eNOS.⁹ La caveolina bloquea el acceso de la enzima a su cofactor, calcio/calmodulina, regulando la producción de NO en el endotelio. Los niveles altos de caveolina se asocian con una reducción en la síntesis de NO, que contribuye a niveles aumentados de superóxido y pérdida de los efectos benéficos mediados por NO, incluyendo la inhibición de agregación plaquetaria, proliferación de células musculares lisas y adhesión leucocitaria.

Las estatinas también incrementan directamente la actividad de la eNOS constitutiva, aumentando la biodisponibilidad de NO. Varios mecanismos pueden estar involucrados, tales como disminución de caveolina-1 e incremento en Hsp90, que actúa como un chaperón molecular que facilita la activación a largo plazo de la eNOS. Otros mecanismos incluyen estabilización del RNA mensajero de la eNOS¹⁰ y una producción disminuida de especies reactivas de oxígeno que inactivan el NO.¹¹ Las estatinas también interfieren con la prenilación de Rho GTPasa (por moléculas de señalización intracelular ligadas a funciones de barrera endotelial) previniendo su traslocación a la membrana celular donde ésta regula negativamente la actividad de la eNOS.¹²

Las células madre endoteliales juegan un rol muy importante en la reparación del daño isquémico. Datos de estudios *in vivo* e *in vitro* muestran que las estatinas son al menos tan efectivas como el factor de crecimiento vascular endotelial, una citosina clave en la regulación de neovascularización, aumentando la diferenciación de las células madre endoteliales. Existe evidencia que sugiere que las estatinas aumentan los niveles circulantes de las células madre endoteliales y que promueven su movilización a zonas de isquemia. En pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, el trata-

Cuadro 1. Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Características	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Fluvastatina	Rosuvastatina
Dosis (mg/día)	20-80	10-40	5-80	10-80	20-80	5-40
Reducción máxima de LDL-C	40%	34%	47%	60%	24%	63%
Vida media plasmática	2 h	2 h	3 h	14 h	3 h	20 h
Biodisponibilidad	< 5%	17%	< 5%	12%	24%	20%
Eliminación urinaria/fecal	10/70%	20/70%	13/60%	2/98%	5/95%	10/90%
Unión a proteínas plasmáticas	> 95%	50%	> 95%	> 98%	> 99%	88%
Efecto del alimento en la absorción	↑Absorción	↓Absorción	Ninguno	Ninguno	Insignificante	Ninguno
Mecanismo del metabolismo hepático	CYP3A4	Sulfación	CYP3A4 CYP2D6	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9 CYP2C19

miento con atorvastatina 40 mg/d por 4 semanas se asocia con un aumento de 1.5 veces del número de células madre endoteliales circulantes desde la semana 1, con un incremento de 3 veces en las 4 semanas restantes.¹⁴

En la actualidad se dispone de 6 estatinas en el mercado mexicano, la atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina y rosuvastatina; sus propiedades farmacocinéticas se muestran en el cuadro 1.

Efectos adversos

La retirada de cerivastatina de los mercados mundiales a principios de este siglo, motivada por la incidencia de rabdomiólisis letal en pacientes tratados con este fármaco, ha provocado preocupación de parte de la comunidad médica al cuestionar la tolerabilidad de las estatinas.¹⁵

Considerando que la hipercolesterolemia es una condición crónica que por lo común requiere tratamiento por largos periodos de tiempo, es importante que las estatinas demuestren un amplio perfil de seguridad. Las estatinas son por lo general bien toleradas y son fáciles de administrar. Los efectos adversos más frecuentemente reportados son las alteraciones gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, constipación, y flatulencia), erupción cutánea, prurito, y dolor de cabeza. El porcentaje de abandono del tratamiento por efectos adversos es de 1-4.8%, que es el rango observado en pacientes que toman placebo. Existen sólo dos efectos adversos raros pero potencialmente serios relacionados con la terapia con estatinas: hepatotoxicidad y miopatía.¹⁶ Se ha reportado elevación de las concentraciones séricas de transaminasas hepáticas en aproximadamente 0.5-2.0% de los casos; ésta es asintomática y dependiente de la dosis. La reversión del incremento en las enzimas hepáticas se observa al reducir la dosis y el incremento de las enzimas no siempre recurre con la misma dosis de la estatina o al seleccionar otra. La colestasis y la enfermedad hepática activa se consideran contraindicaciones para el uso de estatinas; sin embargo no existe evidencia específica que demuestre exacerbación de enfermedad hepática con este tipo de fármaco, ya que no se ha determinado si la elevación de transaminasas relacionada con el uso de estatinas constituye hepatotoxicidad verdadera. Por otro lado, la capacidad de las estatinas para producir miopatía está bien establecida. Los desórdenes músculo-esqueléticos comprenden desde mialgias benignas como dolores musculares no específicos o dolores articulares sin elevación de las concentraciones séricas de creatinín-cinasa, hasta la miopatía real con elevación (más de 10 veces) de las concentraciones séricas de este indicador. En estudios con grupos placebo y control la incidencia de estas complicaciones es baja, 0.5-5% y 3% respectivamente. Los casos de rabdomiólisis con necrosis muscular masiva y alteraciones iónicas plasmáticas, mioglobulinuria y falla renal es extremadamente

rara. La miopatía puede ocurrir rara vez con la monoterapia con estatinas pero ocurre con más frecuencia cuando las estatinas se usan en combinación con algunos medicamentos como los derivados del ácido fibríco, la ciclosporina, antibacterianos macrólidos, y algunos fármacos antifúngicos. Algunas de estas interacciones están relacionadas con los efectos del sistema de metabolismo CYP (citocromos P450) especialmente los relacionados con la isoenzima CYP3A4.^{17,18} La combinación de estatinas con derivados del ácido fibríco se usa frecuentemente en pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. En 13 de 31 muertes en Estados Unidos causadas por rabdomiólisis durante el tratamiento con cerivastatina, esta estatina fue usada en combinación con un derivado del ácido fibríco. A pesar de que esta combinación se asocia a un incremento en el riesgo de padecer miopatías, el riesgo absoluto para pacientes sujetos a este tratamiento sigue siendo muy bajo.¹⁹

Conclusiones

Hace algún tiempo se veía con gran escepticismo la existencia de efectos pleiotrópicos en las estatinas, pero en los últimos años múltiples evidencias han demostrado que estos efectos operan de manera independiente a la disminución de colesterol y se instalan rápidamente. Entre estos efectos pleiotrópicos destaca la mejoría de la función endotelial: aumento de la expresión de la eNOS, inhibición de las vías oxidativas y reducción de la expresión de caveolina. Todo esto conlleva a impedir la progresión de los procesos ateroscleróticos y por consecuencia el uso de estos fármacos en la práctica clínica va en aumento. En general las estatinas son bien toleradas y presentan efectos adversos raros pero potencialmente serios (musculares, hepáticos y renales) por lo que deben identificarse las situaciones que ponen en riesgo la salud del paciente como el uso concomitante de fármacos que interactúen con la CYP450, y la existencia de enfermedades previamente establecidas.

Se puede concluir que las estatinas constituyen una excelente opción para disminuir los niveles de colesterol y que al tener los efectos pleiotrópicos descritos y tan buena tolerabilidad deben considerarse de primera línea para la prevención tanto primaria como secundaria de las enfermedades cardiovasculares.

Referencias

1. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425-30.
2. Halcox J, Deanfield J. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation* 2004; 109 suppl II: II-42-8.
3. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282: 2035-42.

4. Mason R, Walter M, Jacob R. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function. *Circulation* 2004; 109 suppl II: II-34-41.
5. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
6. John S, Schneider MP, Delles C. Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients. *Am Heart J* En prensa 2005.
7. Laufs U, Wassmann S, Hilguers S et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, noncholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1306-7.
8. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-93.
9. Feron O, Dessy C, Desager JP et al. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001; 103: 113-8.
10. Laufs U, La Fata V, Plutzky J et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-35.
11. Wassman S, Laufs U, Baumer AT et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. 2001; 37: 1450-7.
12. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998; 273: 24266-71.
13. Wassmann S, Laufs U, Muller K et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin *in vitro* and *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 300-5.
14. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103: 2885-90.
15. Weber W. Drug firm withdraws statin from market. *Lancet* 2001; 358: 568.
16. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CB et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use of safety of statins. *Circulation* 2002; 106: 1024-8.
17. Davidson MH. Safety profiles for the HMG-CoA reductase inhibitors: treatment and trust. *Drugs* 2001; 61: 197-206.
18. Greur PJ, Vega JM, Mercuri MF et al. Concomitant use of cytochrome P450 3A4 inhibitors and simvastatin. *Am J Cardiol* 1999; 84: 811-5.
19. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 343-70.