



TRABAJO FIN DE GRADO

EFFECTOS PLEIOTRÓPICOS DE LAS ESTATINAS

Autor: Aday Ávila Soto

Grado en Farmacia

Curso Académico 2017 – 2018

Tutora: Carmen Rosa Rodríguez Ferrer



INDICE

1-. Abstract.....	3
2-. Resumen.....	3
3-. Abreviaturas.....	4
4-. Introducción.....	5
4.1.-Qué es una estatina.....	5
4.2.-Estructura química.....	5
4.3.-Mecanismo de acción.....	5
4.4.- Efectos secundarios.....	10
5.- Objetivos.....	10
6.- Metodología.....	10
7.- Resultados y discusión.....	12
7.1.- Efecto antiinflamatorio.....	12
7.2.- Efecto antiosteoporótico.....	13
7.3.- Efecto antiproliferativo.....	15
7.4.- Efecto antioxidante.....	17
7.5.- Efecto antiaterogénico.....	18
7.6.- Efecto antitrombótico.....	22
8.- Conclusiones.....	24
9.- Bibliografía.....	25

1-. Abstract

Statins are drugs used to reduce cholesterol, since it inhibit his biosynthesis operating over the enzyme HMG-CoA reductase. There are trials that ensure that statins can be used in primary and secondary prevention of coronary heart disease. However, independent effects of the decrease of the levels of cholesterol have been observed, these effects are known as "pleiotropic" effects of statins. In fact, according to several studies, these effects have been recently associated with a number of properties such as the improve of the endothelial function, improved stability of atherosclerotic plaques, decreased oxidative stress and inflammation and inhibition of thrombogenic response. This could be translate in many different effects as the anti-inflammatory, antiosteoporotic, antiproliferative, antioxidant, antiatherogenic and antithrombotic effects.

Therefore, it operates over various organs and extrahepatic tissues.

Nevertheless, there are also some studies that contradict those effects, being necessary in vivo studies, with a longer durability and bigger samples of the population in order to reach an objective conclusion.

Many of these effects are due to the inhibition of Mevalonate synthesis, responsible for blocking the binding of lipids called isoprenoids to intracellular signaling molecules, in particular to small Rho, Ras, Rac and other GTP-binding proteins, preventing their action.

It is also necessary to highlight the possible side effects that can be observed with the use of these medications. These would be mainly digestive problems and muscle pain, which can lead to rhabdomyolysis, which is a dangerous sign of muscle degradation.

2-. Resumen

Las estatinas son fármacos utilizados para reducir el colesterol, debido a que inhiben la biosíntesis del mismo actuando sobre el enzima HMG-CoA reductasa. Existen ensayos que aseguran que las estatinas pueden emplearse en la prevención primaria y secundaria de enfermedades coronarias. Sin embargo, se han observado efectos independientes de la disminución de los niveles de colesterol, conocidos como efectos "pleiotrópicos" de las estatinas. De hecho, estos efectos han sido asociados recientemente por diversos estudios con una serie de propiedades como la mejora de la función endotelial, mejora de la estabilidad de las placas ateroscleróticas, disminución del estrés oxidativo y la inflamación e inhibición de la respuesta trombogénica. Esto podría traducirse en efectos antiinflamatorios, antiosteoporóticos, antiproliferativos, antioxidantes, antiaterogénicos y antitrombóticos. Por tanto, actúan sobre varios órganos y tejidos extrahepáticos. Sin embargo, también existen estudios que contradicen dichos efectos, siendo necesario estudios in vivo, con muestras poblacionales mayores y durante más tiempo, para llegar a una conclusión objetiva.

Gran parte de estos efectos se deben a la inhibición de la síntesis de mevalonato, responsable del bloqueo de la unión de isoprenoides a moléculas de señalización, principalmente proteínas G (Rho, Ras, Rac entre otras), impidiendo que realicen su acción.

También es necesario destacar los posibles efectos secundarios que se pueden observar con el uso de estos medicamentos. Estos serían fundamentalmente problemas digestivos y dolores musculares, los cuales pueden derivar en rabdomiólisis, que es un signo peligroso de degradación muscular.

3-. Abreviaturas

1. SNC: Sistema nervioso central
2. GTP: Guanosín trifosfato
3. *HMG-CoA*: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
4. cLDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad
5. cHDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad
6. cVLDL: Colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad
7. THP-1: Línea celular monocítica humana.
8. LPS: Lipopolisacáridos.
9. NCBI: Centro nacional de información biotecnológica.
10. FITC: Isotiocianato de fluoresceína.
11. IL-1 β : Interleucina 1-beta
12. PGE2: Prostaglandina E2
13. TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.
14. DAF-2 DA: Diacetato de 4,5-diaminofluoresceína
15. ROS: Especies de oxígeno reactivo.
16. NO: Óxido nítrico.
17. NOF: Fractura osteoporótica de nueva aparición.
18. OC: Cáncer de ovario.
19. IAM: Infarto agudo de miocardio
20. TAS: Estado antioxidante total
21. OSI: Índice de estrés oxidativo
22. eNOS: Óxido nítrico sintetasa endotelial
23. ApoE: Apolipoproteína E
24. RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
25. PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.
26. AMPK α : Proteína quinasa α activada por AMP
27. LES: Lupus eritematoso sistémico
28. aFL: Anticuerpos antifosfolípidos
29. TEV: Tromboembolismo venoso
30. IC: Infarto cerebral
31. EP: Embolia pulmonar
32. TVP: Trombosis venosa profunda
33. aCL-IgG: Anticuerpos anticardiolipina IgG positivo

4.-Introducción

Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes por excelencia, actúan sobre el metabolismo de los lípidos (colesterol, triglicéridos) y disminuyen el riesgo de sufrir infartos agudo de miocardio (IAM), infartos cerebrales o muerte cardiovascular en diferentes poblaciones (1).

4.1.- Qué es una estatina

Las estatinas son fármacos que reducen la concentración plasmática del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Pueden clasificarse según su capacidad hipolipemiente, considerándose de alta potencia o intensidad las que logran una reducción aproximada del 50%. También ejercen acciones que no parecen explicarse únicamente por la reducción de colesterol y se cree que están relacionadas con otras propiedades (antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas...) asociadas a su acción sobre las proteínas G (Rho, Ras, Rac) (3).

4.2.- Estructura química

Las estatinas se agrupan en dos grupos; las naturales conocidas como las tipo I (figura 2) y las del tipo II (figura 3), éstas surgieron como producto de las diversas investigaciones adelantadas en busca de la obtención de un medicamento hipocolesterolémico, con una acción farmacológica potenciada con respecto a las estatinas naturales (4).

4.3- Mecanismo de acción

El mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol (figura 1); al disminuir la producción de colesterol intracelular los hepatocitos aumentan la expresión de receptores de las LDL, lo que causa un mayor aclaramiento del cLDL del plasma. Las estatinas también disminuyen el ensamblaje y la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL), y producen un ligero aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (3), así como otras acciones detalladas en la tabla 1.

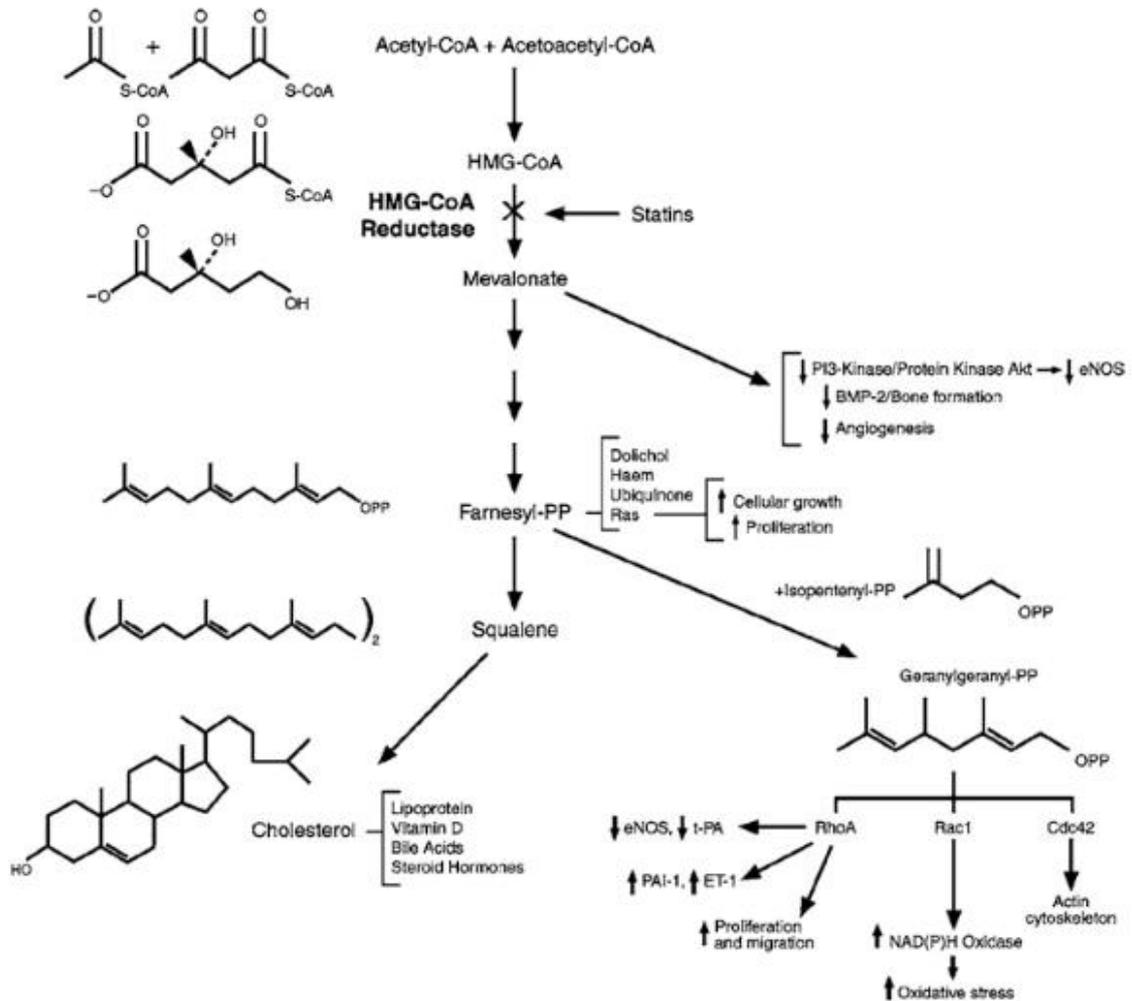


Figura 1

Acciones biológicas de isoprenoides. Diagrama de la ruta de biosíntesis del colesterol que muestra los efectos de la inhibición de HMG-CoA reductasa por estatinas. La disminución en la isoprenilación de las moléculas de señalización, tales como Ras, Rho y Rac, conduce a la modulación de varias vías de señalización. BMP-2: proteína morfogenética ósea-2; eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial; t-PA: activador de plasminógeno de tipo tisular; ET-1: endotelina-1; PAI-1: inhibidor-1 del activador del plasminógeno. (Pleiotropic effects of statins, James K. Liao et al. 2005, 45: 89-118.) (2).

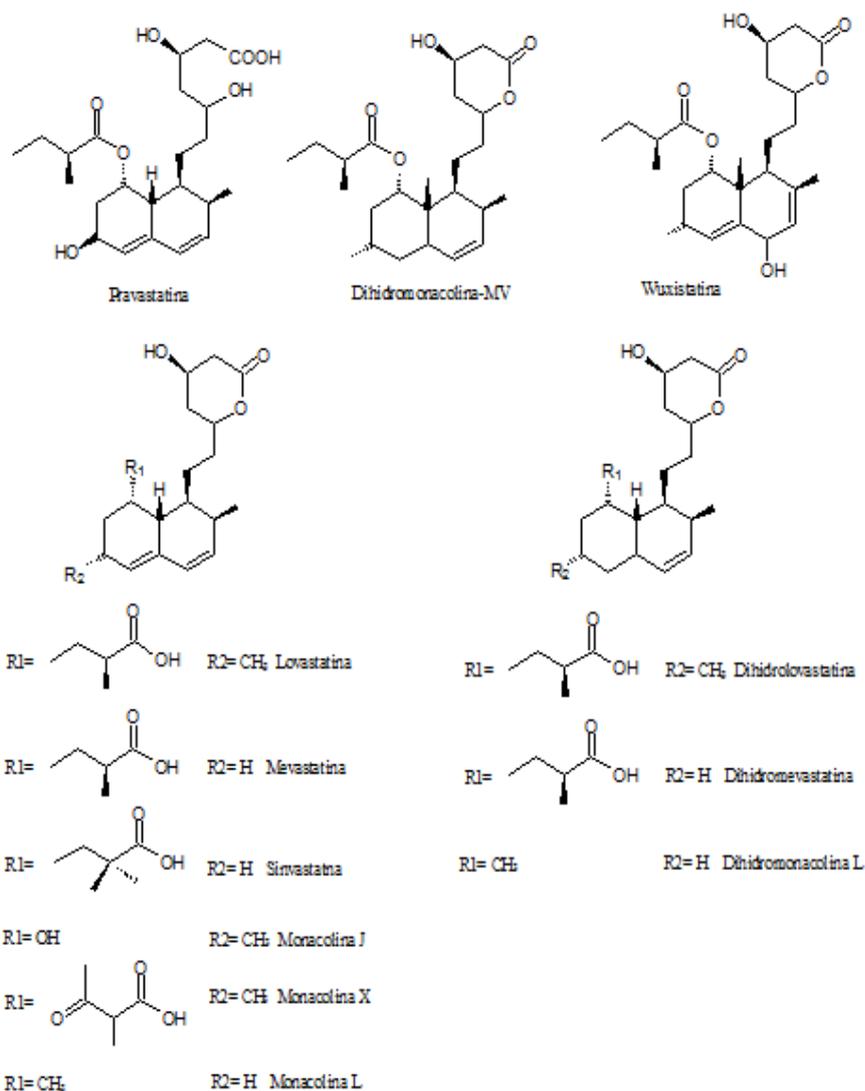


Figura 2

Variaciones en la estructura química de las diferentes estatinas del tipo 1 o naturales. Presentan en común el anillo hexahidronaftaleno funcionalizado con un éster α -metilbutírico y una β -hidroxi- δ -lactona enlazada por un puente etilénico, pero difieren las unas de las otras por la posición de los metilos sobre el anillo y la cadena lateral, como es el caso de la lovastatina que contiene una cadena lateral metilbutírica y un grupo 6- α -metilo, ausente en la mevastatina. La pravastatina en su forma comercial se encuentra como la sal sódica del β -hidroxiácido. La simvastatina contiene un grupo metilo adicional en la posición 2' de la cadena lateral. (Las estatinas: química, técnicas analíticas, biosíntesis y farmacocinética, IvonneJ. Nieto-Ramirez et al. 2013, 20(1) 49-63.) (4).

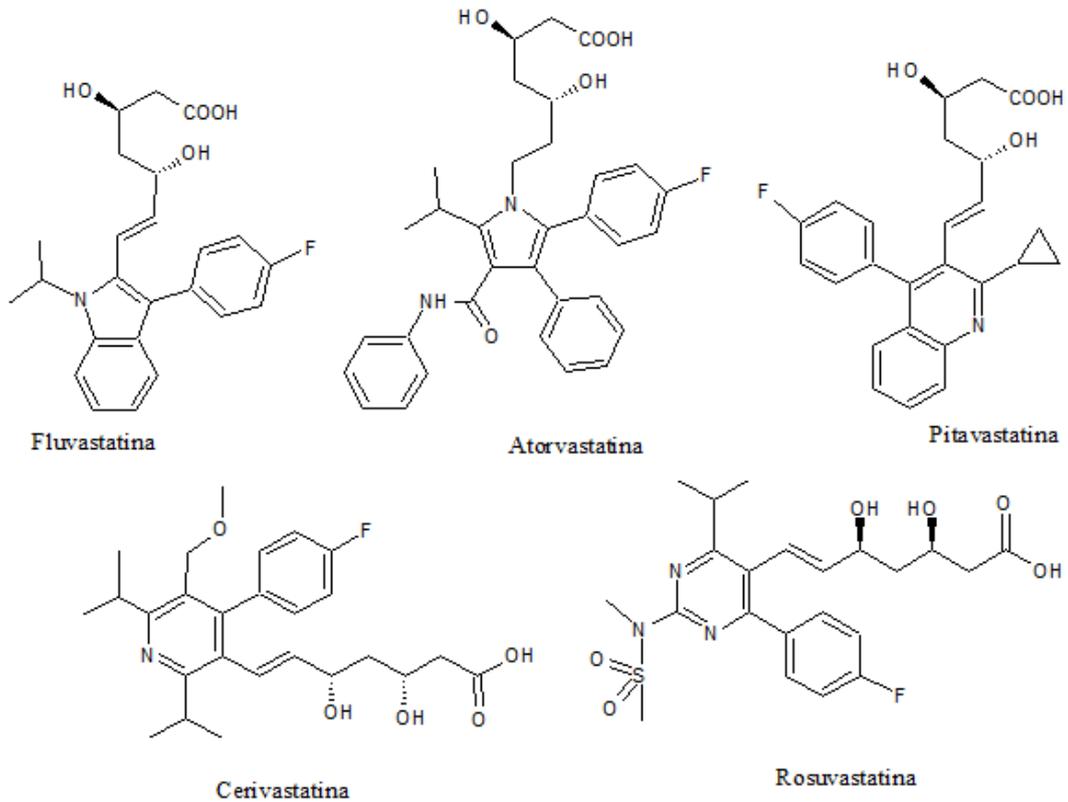


Figura 3

Variaciones en la estructura química de las diferentes estatinas del tipo 2. Las estructuras de la atorvastatina, fluvastatina y cerivastatina son distintas entre sí y muy diferentes a las estatinas naturales. Únicamente la porción afín con la HMG CoA reductasa responsable de su acción inhibitoria, es común a ambos tipos de estatinas. Todas ellas tienen en común una cadena lateral fluorofenil, un grupo metilil y un ácido heptenoico (Las estatinas: química, técnicas analíticas, biosíntesis y farmacocinética, IvonneJ. Nieto-Ramirez et al. 2013, 20(1) 49-63.) (4).

Área de Bioquímica y Biología Molecular

Efecto	Beneficio
Aumento de la síntesis de óxido nítrico	Mejora de la disfunción endotelial
Inhibición de la liberación de radicales libres	
Disminución de la síntesis de endotelina-1	
Inhibición de la oxidación de cLDL	
Regulación positiva de las células progenitoras endoteliales	
Reducción del número y actividad de células inflamatorias	Reducción de la respuesta inflamatoria
Niveles reducidos de proteína C-reactiva	
Reducción de la acumulación del colesterol en macrófagos	Estabilización de las placas ateroscleróticas
Reducción de la producción de metaloproteinasas	
Inhibición de la adhesión / agregación plaquetaria	Reducción de la respuesta trombogénica
Reducción de la concentración de fibrinógeno	
Reducción de la viscosidad sanguínea	

Tabla 1. Recoge una serie de efectos y beneficios que se derivan del uso de las estatinas. (Pleiotropic effects of statins, James K. Liao et al. 2005, 45: 89-118) (2).

4.4.- Efectos secundarios

Los efectos secundarios informados por millones de usuarios en todo el mundo incluyen dolor muscular y problemas digestivos (tabla 2). El dolor muscular es el efecto secundario más común causado por el uso de estatinas. Éste junto con otros síntomas (cansancio, fiebre, orina oscura o diarrea) serían consecuencia de rhabdomiólisis, condición peligrosa de degradación muscular, debido a traumatismo, temblores, isquemia, etc, que puede causar problemas renales (5). Esto es debido a que, cuando el músculo sufre daño se liberan derivados de la disolución celular, como la mioglobina, que son secretados en el torrente sanguíneo. La mioglobina es luego filtrada por los riñones y se descompone en sustancias que pueden dañar las células renales (6).

5-. Objetivos

Este trabajo se centra en poner de relieve los diversos efectos pleiotrópicos que se pueden atribuir a las estatinas, según los estudios llevados a cabo al respecto descritos en la bibliografía. Y por ende, destacar las numerosas aplicaciones potenciales de estos fármacos en trastornos patológicos para los que actualmente no están siendo recetados.

6-. Metodología

Se ha realizado una revisión bibliográfica de diversos artículos científicos en revistas de gran impacto, usando la base de datos del National Center for Biotechnology Information (NCBI). Las palabras claves empleadas fueron: pleiotropic, secondary, effects, statin, anti-inflammatory, inflammatory, antiosteoporotic, osteoporotic, antiproliferative, cancer, antioxidant, antiatherogenic, antithrombotic y thrombosis. Inicialmente se obtuvieron un total de 1560 resultados. Aplicando los filtros “free full text” y “5 years” para obtener artículos completos, gratis y publicados en los últimos 5 años se acotó la búsqueda a 165 resultados, de los cuales revisé 40, todos publicados en inglés, entre 2017 y 2018. Esta reducción fue debida a que los estudios que iba analizando partían de los resultados o sospechas de otros anteriores. Finalmente, seleccioné los artículos citados en la bibliografía y de los que extraje la información para este trabajo.

Área de Bioquímica y Biología Molecular

ESTATINA	EFEECTO SECUNDARIO
Lovastatina	Malestar digestivo Infección Dolor muscular o debilidad
Simvastatina	Mareo Latidos cardíacos rápidos o irregulares
Pravastatina	Rigidez muscular Articulaciones dolorosas
Atorvastatina	Dolor de cabeza Nariz tapada o mucosa
Fluvastatina	Diarrea Dolor en las articulaciones Cansancio inusual o problemas para dormir Vómitos Infección (resfriado, fiebre, nariz que moquea, dolor de garganta, transpiración)
Rosuvastatina	Dolor de cabeza Dolor en las articulaciones Orina rosada o turbia Erupción
Pitavastatina	Dolor de espalda Estreñimiento Diarrea Dolores musculares Dolor en sus brazos o piernas

Tabla 2. Efectos secundarios según la estatina administrada (5):

7.- Resultados y discusión

Después de leer los 40 artículos más importantes de la búsqueda bibliográfica, los seleccionados para formar parte de este trabajo son los que se discuten a continuación. Los criterios de elección fueron; fecha de publicación del artículo, tamaño de la muestra poblacional y conclusiones a las que se llegaron.

7.1.- Efecto antiinflamatorio

El efecto antiinflamatorio de las estatinas se asocia a la disminución de la proteína C-reactiva, de citosinas proinflamatorias circulantes IL-1 (interleucina 1), IL-6 (interleucina 6), IL-1 β (interleucina 1 β y TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) y a la disminución de la actividad de COX-2 (productor de PGE-2), todos ellos mediadores de la inflamación. Por otro lado, están las especies reactivas de oxígeno (ROS) y el óxido nítrico (NO), que también son liberadas por las células de la microglía (7).

El estudio de McFarlan et al. 2017 (7) tiene como objetivo comparar en un único modelo in vitro de neuroinflamación los efectos de diferentes estatinas.

Para ello se realizó un cultivo y diferenciación de los monocitos de sangre periférica humana procedentes de células de leucemia monocítica aguda (THP-1) según los requisitos establecidos previamente. Tras la diferenciación, las células se trataron con un control, medio completo Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640, o con una de las seis estatinas (atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina) y se incubaron. Posteriormente, se indujeron condiciones de neuroinflamación, para la cual se usaron lipopolisacáridos (LPS) de *Escherichia coli*, serotipo 055: B5. Para comprobar la función de las estatinas en la interacción entre las células THP-1 y los LPS se usó un LPS marcado con isotiocianato de fluoresceína (FITC). Los marcadores proinflamatorios se midieron mediante inmunoensayo enzimático (IL-1 β , TNF- α y PGE-2) y la producción de ROS usando diacetato de 4,5-diaminofluoresceína (DAF-2 DA).

Los resultados obtenidos fueron los siguientes; la atorvastatina, fluvastatina y pitavastatina redujeron significativamente la liberación de IL-1 β , en cambio la rosuvastatina y simvastatina lo hicieron en menor medida. Todas las estatinas en todas las concentraciones redujeron la liberación de TNF- α y PGE-2 en relación a las células sin tratar con estatinas. La producción de ROS y NO disminuyeron en todas las estatinas y además se observó que esta respuesta era dosis-dependiente, salvo con la atorvastatina.

En base a los resultados obtenidos en el estudio de McFarlan et al. 2017 (7) se puede asegurar que las estatinas tienen un amplio recorrido en patologías en las que exista inflamación. Sin embargo, hasta la fecha no existen estudios concluyentes en modelos in vivo a diferencia del mencionado (in vitro), que además presenta una serie de limitaciones como el modelo celular (7).



La información bibliográfica sobre este efecto pleiotrópico es numerosa. Algunas publicaciones son revisiones bibliográficas y otros artículos de investigación como el publicado en Eur J Heart Fail por Tousoulis D et al. 2005 (8) que es un ensayo clínico. Estos autores concluyeron que el tratamiento con dosis bajas de atorvastatina mejora la función endotelial y reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión en pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica.

Por el contrario, otros ensayos clínicos niegan el efecto antiinflamatorio de las estatinas, como el publicado por Wiewel MA et al. 2018 (9), que encuentra que el uso de estatinas no modifica las respuestas inflamatorias sistémicas, la activación del endotelio vascular o el sistema de coagulación.

7.2.- Efecto antiosteoporótico

Partiendo de la hipótesis de que las estatinas pueden influir en el metabolismo óseo al aumentar la formación del mismo, ensayos previos han abierto una línea de investigación cuestionando el uso de las estatinas (10).

En el estudio de cohorte longitudinal realizado por Lin TK et al. 2018 (10) se analizó el efecto de diferentes estatinas (simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina) sobre el riesgo de desarrollar una nueva fractura osteoporótica (NOF) entre los pacientes hiperlipidémicos en Taiwán.

Para ello se seleccionaron los datos obtenidos de formularios del Seguro Nacional de Salud de Taiwán (NHI) entre 2002 y 2013, estos formularios se estructuraron en dos tablas una de visitas (datos referentes al paciente) y otra de recetas (datos de los gastos). Se utilizaron diferentes criterios de admisión (pacientes diagnosticados con hiperlipidemia, entre otros) y de exclusión (pacientes con antecedentes de fracturas osteoporóticas, entre otros) en el estudio.

De un total de 170.533 pacientes se establecieron dos grupos, uno tratado con estatinas (usuarios) y otros no usuarios. El tratamiento variaba en función de la potencia de la estatina, siendo la lovastatina la que se usó durante más tiempo y al contrario la pitavastatina. Por otro lado, se aplicaron las pruebas t de Student y Chi cuadrado, el método de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox (Figura 4)

En los resultados se puso de manifiesto que 44.405 pacientes desarrollaron NOF durante el estudio, además se observó que el riesgo de desarrollo de NOF era significativamente menor cuanto mayor eran las dosis diarias definidas. Una vez ajustados los resultados en función de la edad, sexo, etc, se observó que el riesgo de desarrollo de NOF fue menor entre los usuarios de atorvastatina y rosuvastatina que entre los usuarios de simvastatina. En cuanto a la Lovastatina, pravastatina, fluvastatina y pitavastatina se reveló que no se asocian con el riesgo de desarrollar NOF en comparación con los usuarios de simvastatina. Por último, se apreció una similitud en cuanto a los efectos mostrados por estatinas lipofílicas e hidrofílicas.

Como conclusión cabe destacar que existen evidencias de diferente riesgo en el desarrollo de NOF con el uso de diferentes tipos de estatinas en pacientes hiperlipidémicos. Además se apreció una respuesta dosis dependiente (10).



Además del artículo analizado, destaca uno que tenía por objetivo examinar el efecto de las estatinas sobre el riesgo de fractura en un Sistema Militar de Salud (MHS) publicado por Ward IM et al. 2014 (11) y en el cual los ensayos mostraron que el uso de estatinas se asoció con un menor riesgo de fracturas de cuello femoral, pero no de todas las fracturas, fracturas de extremidades superiores o inferiores. Por lo tanto, apoyaría el estudio de Lin TK et al. 2018 (10) objeto de análisis. De entre todos, el estudio de Lin TK et al. 2018 (10) destaca por un enfoque global de las fracturas osteoporóticas y el cual se hizo con una cohorte y durante un período significativos.

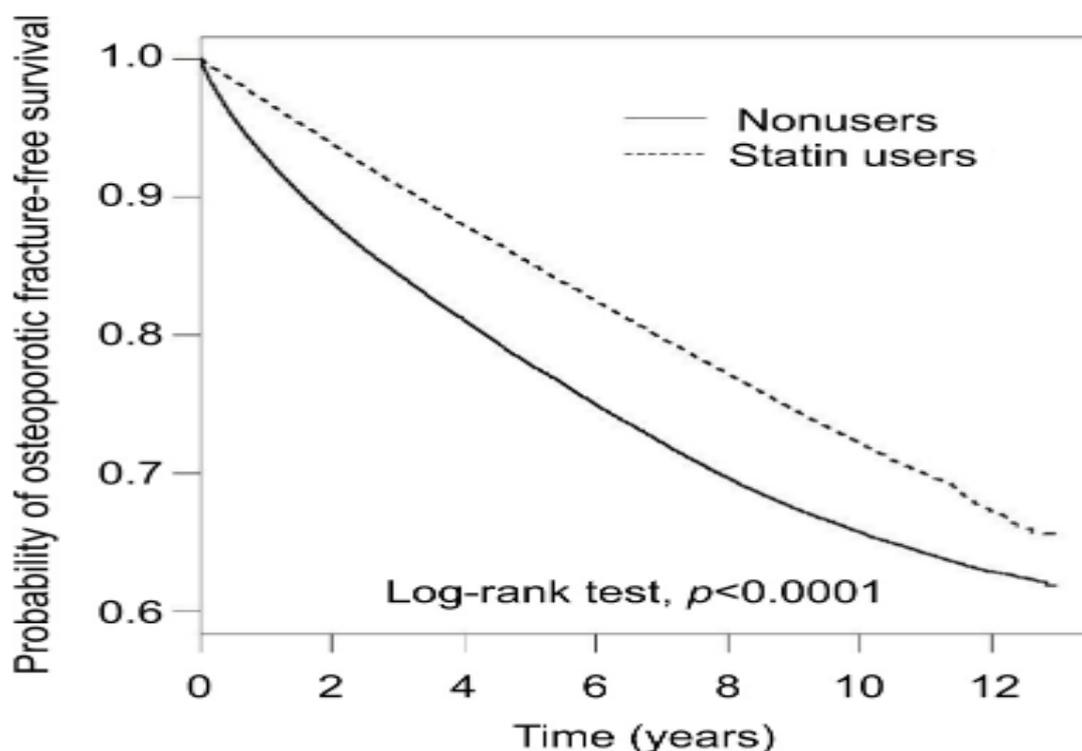


Figura 4

En esta gráfica se muestra el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier que compara las probabilidades de fractura osteoporótica entre usuarios de estatinas y no usuarios. Siempre la probabilidad de fractura fue mayor en no usuarios. (High-potency statins but not all statins decrease the risk of new-onset osteoporotic fractures: a nationwide population-based longitudinal cohort study, Tsung-Kun Lin et al. 2018, 10: 159–165.) (10).

7.3.- Efecto antiproliferativo

Las estatinas al reducir los niveles de colesterol contrarrestan el crecimiento del tumor, ya que la proliferación de células cancerosas requiere colesterol, además previenen la activación de varias proteínas oncogénicas como Ras, Rho, Rac y Rab (12).

El estudio de Couttenier A et al. 2017 (12) tiene como objetivo evaluar la posible asociación entre el uso de estatinas y la supervivencia en pacientes diagnosticados de OC (cáncer de ovario) en una población belga.

Para ello se usó como base de datos el BCR (Registro Belga del Cáncer) que recoge características del tumor y del paciente desde 2004, y en el que los datos de los pacientes fueron anónimos. Los pacientes se dividieron en dos subgrupos, usuarios de estatinas y no usuarios, y fueron seguidos desde seis meses después del diagnóstico de OC hasta un máximo de 3 años después de su diagnóstico.

Excluyéndose aquellos pacientes con otros cánceres antes de ser diagnosticados con OC o que fallecieron 6 meses después. Finalmente quedaron un total de 5.416 pacientes con OC en el estudio.

Para evitar un sesgo de tiempo, los pacientes se consideraron inicialmente como no usuarios y luego se convirtieron en usuarios después de su primera prescripción de estatinas. Estas se separaron según su solubilidad en lipófilas e hidrófilas y se llevó a cabo un análisis dosis-respuesta.

Por último, se realizaron una serie de análisis de los subgrupos previamente ajustados por categorías de edad, año de diagnóstico, estadio del cáncer, subtipo histológico, tratamiento del cáncer y uso de estatinas prediagnóstico, obteniéndose los siguientes resultados:

- Los usuarios de estatinas después del diagnóstico tuvieron una reducción del 19% en la mortalidad.
- No hubo asociación dosis-respuesta.
- La reducción de la mortalidad fue mayor con estatinas hidrófilas que lipófilas.
- Solo la rosuvastatina y la simvastatina tuvieron asociaciones protectoras significativas.
- Sólo se observó reducción de la mortalidad en pacientes previamente tratados con estatinas antes del diagnóstico de OC.

Se concluyó que el uso de estatinas está relacionado con una mayor supervivencia tras un diagnóstico de OC (12).



Revisando la información al respecto en el NCBI, hay varios artículos interesantes, el más importante es el de Yusuke Kobayashi et al. 2017 (13.) En él se concluyó que la inhibición en cualquier punto de la ruta del mevalonato (estatinas) suprime el crecimiento de las células del cáncer de ovario. Además, la inhibición de esta vía puede inducir la autofagia, provocar la activación del ciclo del ácido tricarbóxico y aumentar la susceptibilidad a la quimioterapia (actuando sinérgicamente con quimioterápicos). Por tanto, apoyaría el estudio de Couttenier A et al. 2017 (12), el cual fue seleccionado en este estudio porque fue realizado con una muestra poblacional representativa y en humanos, en vez de animales como el de Yusuke Kobayashi et al. 2017 (13).

7.4.- Efecto antioxidante

El estrés oxidativo es el resultado del aumento de ROS (especies de oxígeno reactivas), con fuerte efecto tóxico que se ve incrementado en personas con IAM (14).

El objetivo del estudio de Celal Kilit et al. 2017 (14) es comparar los efectos de la atorvastatina y la rosuvastatina en el estado oxidativo, investigando la paraoxonasa sérica, la arilesterasa sérica, el estado oxidante total, el estado antioxidante total (TAS) y el índice de estrés oxidativo (OSI) en pacientes con IAM.

Para ello se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto realizado con 70 pacientes con IAM con o sin elevación del segmento ST. Un total de 55 pacientes cumplieron los requisitos del estudio (tratamiento con estatina o cualquier otro agente hipolipemiante dentro de los 6 meses previos). Los pacientes se dividieron en dos grupos (aleatoriamente), estos fueron tratados con atorvastatina (80 mg) o rosuvastatina (40 mg) durante 4 semanas. Los parámetros del estado oxidativo se midieron en muestras de sangre venosa al inicio y después de las 4 semanas y se expresaron en equivalente milimolar trolox por litro (mmol Trolox Eq / L).

Los resultados obtenidos tras 4 semanas de tratamiento fueron: 1. Una reducción significativa en los niveles de TAS, OSI, colesterol total y cLDL en los pacientes tratados con atorvastatina o rosuvastatina, 2. Nivel de cHDL significativamente menor en el grupo de atorvastatina en comparación con el de rosuvastatina, en el cual hubo un aumento no significativo, 3. Ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre la atorvastatina y la rosuvastatina en términos de la diferencia real en los parámetros de estrés oxidativo.

En conclusión, la atorvastatina y la rosuvastatina tienen efectos similares sobre el estado oxidativo en pacientes con IAM.

El presente estudio presenta sin embargo una serie de limitaciones, como el pequeño número de pacientes inscritos y el amplio rango de edad. Se necesitarían estudios con pacientes de edades similares dado que el estado oxidativo puede cambiar con la edad, así como durante un período más largo (14).

Además del artículo de Celal Kilit et al. 2017 (14), entre los que contradicen los beneficios de las estatinas como agente antioxidante destaca el publicado por Urbano et al. 2017 (15). Es importante destacarlo, ya que demuestra por primera vez un efecto perjudicial directo de las estatinas sobre las mitocondrias, debido a la supresión del sistema de defensa antioxidante, así como la inducción de la producción de ROS en un modelo humano de células β pancreáticas. En este estudio se pone además de relieve que el tratamiento con estatinas puede tener importantes implicaciones clínicas, como que el uso de estatinas lipofílicas puede aumentar el riesgo de diabetes mellitus de tipo 2 y que la coenzima Q10 podría preservar la función normal de las células β durante el tratamiento con estatinas.

7.5.- Efecto antiaterogénico

Se ha observado que la función endotelial es inversamente proporcional a la aparición de eventos cardiovasculares y que esta función está relacionada con la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) in vivo. Éste se ha demostrado que se genera a través de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y que por tanto, su desregulación provocaría problemas vasculares, como la aterosclerosis entre otras (16).

El estudio de Mitsuhashi et al. 2018 (17) tuvo el propósito de dilucidar los efectos protectores independientes de la eNOS de la pitavastatina, en modelos animales con aterosclerosis.

Para ello se realizaron dos estudios animales. En el primero se obtuvieron ratones cruzados genéticamente eNOS $-/-$ ApoE $-/-$ y se dividieron en dos grupos, uno a los que se les administró pitavastatina y a otro un vehículo (líquido estéril inerte) durante 4 semanas (figura 5). El segundo se hizo con ratones eNOS $-/-$ ApoE $+/+$ y en vez de seguirlo 4 semanas, se hizo sólo durante 2, para posteriormente provocar una isquemia de la extremidad posterior izquierda ligando las arterias femoral y safena (figura 6).

Posteriormente en ambos estudios se realizaron una serie de ensayos y mediciones: mediciones de la presión arterial, y la frecuencia cardíaca, lípidos plasmáticos y glucosa y ensayos de hidroperóxido y de potencial antioxidante biológico. Además, se hizo evaluación macroscópica de la gravedad de la isquemia de los miembros posteriores (estudio 2), estudios histológicos e inmunohistoquímicos, análisis cuantitativo de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y perfil de expresión génica

Área de Bioquímica y Biología Molecular

usando matrices de PCR, así como análisis de Western Blot. Obteniéndose los siguientes resultados:

Comunes en estudio 1 y 2	Estudio1	Estudio 2
<ul style="list-style-type: none"> - La pitavastatina no afectó los niveles de presión arterial o frecuencia cardíaca, independientemente de la deficiencia de ApoE. - La ausencia de ApoE causó aumento del colesterol total y triglicéridos en plasma, reducción del cHDL independientemente de si estaban tratados o no. - Niveles de glucosa sin variaciones. - Reducción de biomarcadores antioxidantes en ratones eNOS -/- ApoE -/- a diferencia de eNOS-/- ApoE+/+ 	<ul style="list-style-type: none"> - La pitavastatina redujo la formación de placas y la fibrosis medial de las raíces aórticas en ratones eNOS-/- ApoE-/- a diferencia de los no tratados. - La pitavastatina inhibió la infiltración de macrófagos en lesiones ateroscleróticas en ratones eNOS-/- ApoE-/-. - La pitavastatina redujo la expresión génica de factores proaterogénicos en ratones eNOS-/- ApoE-/- - La pitavastatina activó la fosforilación de MAPKs y AMPK en la aorta de eNOS-/- ApoE-/- 	<ul style="list-style-type: none"> - La pitavastatina aumentó la tasa de supervivencia de los miembros posteriores después de la cirugía en ratones eNOS-/-. - La pitavastatina aumentó la capacidad génica de factores antiapoptóticos en eNOS-/- después de la cirugía. - La pitavastatina aumentó la relación BCL2 (célula-B CLL/linfoma 2) a BAX (regulador apoptótico), activó la fosforilación de AMPK y suprimió la fosforilación de JNK (quinasas c-Jun N-terminal) en la extremidad posterior en ratones eNOS-/-

Tabla 3. Resultados obtenidos en los estudios (17):

En base a todos estos resultados obtenidos (tabla 3) se concluyó que la pitavastatina puede desempeñar un papel clave en la protección contra la aterogénesis y la isquemia, ya que estos efectos eran independientes de eNOS (17).

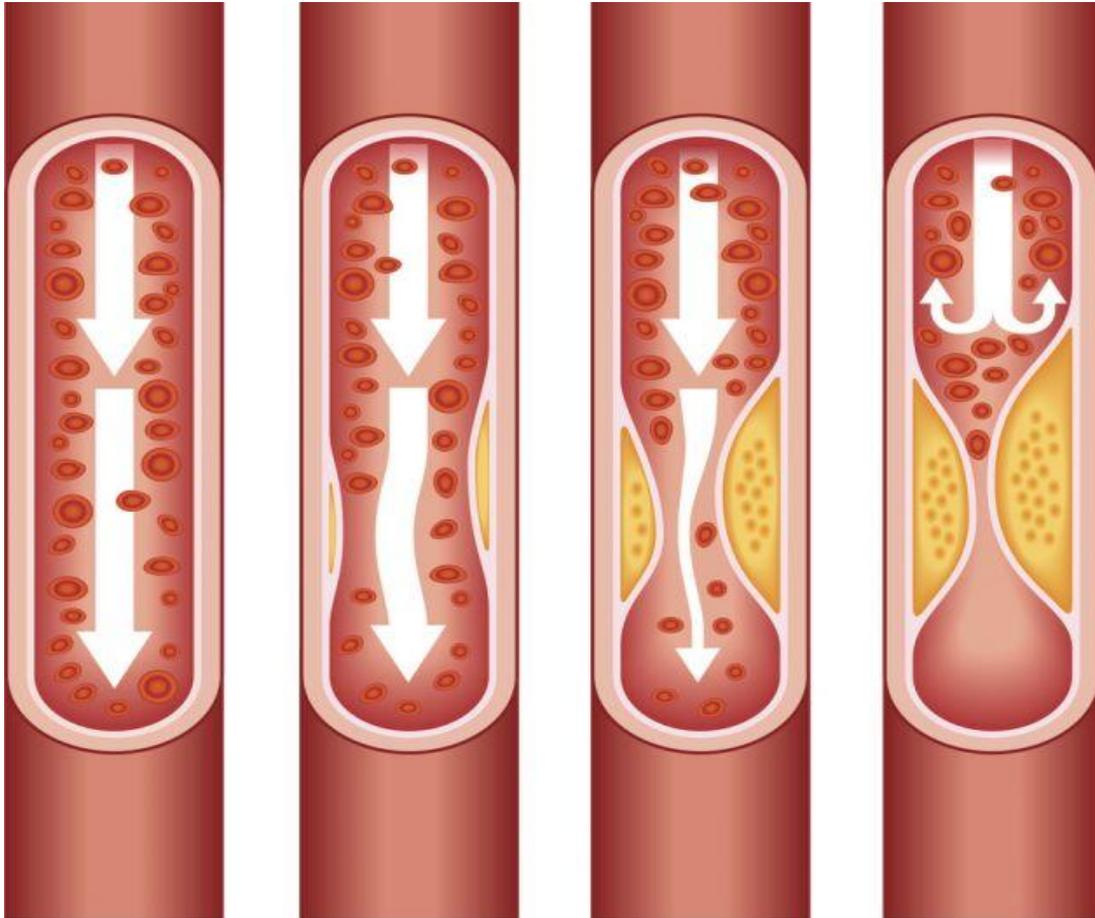


Figura 5

En esta figura se muestra la inducción de la placa de ateroma en los ratones eNOS -/- para luego tratarlos con la estatina y comprobar su regresión. En el estudio 1, la pitavastatina atenuó la formación de placa y la fibrosis medial de la raíz aórtica con una disminución de la infiltración de macrófagos en ratones eNOS -/- ApoE -/-. Se mostró también una reducción de factores proaterogénicos. (Aterosclerosis y Arteriosclerosis ¿Cuál es la diferencia?, Universidad Centro Médico Bautista, 2013) (18).

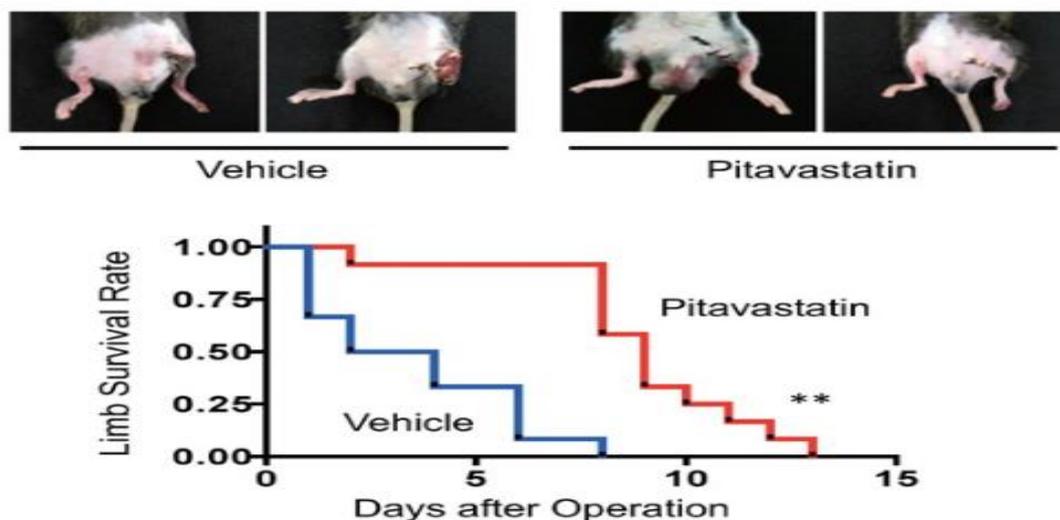


Figura 6

En esta gráfica se observa la tasa de supervivencia de extremidades después de cirugía isquémica (arteriectomía femoral) en ratones a los que se administró un vehículo (sustancia líquida inerte que cumple la función de disolvente) o ratones eNOS - / - tratados con pitavastatina.

En el estudio 2, la pitavastatina prolongó la supervivencia de las extremidades posteriores después de la cirugía y se observó una expresión mejorada de genes antiapoptóticos en la extremidad isquémica de ratones eNOS - / -.

Además, la pitavastatina activó tanto AMPK α (proteína quinasa α activada por AMP) de músculo aórtico como esquelético en los modelos de lesión vascular con deficiencia de eNOS. (Endothelial Nitric Oxide Synthase-Independent Pleiotropic Effects of Pitavastatin Against Atherogenesis and Limb Ischemia in Mice, Takeshi Mitsuhashi et al. 2018, 25(1) 65–80.) (17).

El estudio de Mitsuhashi et al. 2018 (17) es apoyado por Orekhov AN et al. (19), grupo que estudia la acción sinérgica de medicamentos contra la placa aterogénica. En un estudio de 1997 (19) Orekhov se planteó dilucidar el mecanismo de este efecto antiaterogénico con la combinación de antagonistas del calcio y estatinas, concluyendo que el efecto antiaterogénico fue más pronunciado en la terapia combinada amlodipino-lovastatina en comparación con la terapia con amlodipino solo. Otro artículo que va en la misma línea es el publicado por Puri R et al. 2015 (20), que compara el efecto positivo de estatinas en la regresión de la placa de aterosclerosis en hombre y mujeres. Su conclusión fue que el uso de estatinas, especialmente de alta intensidad, en mujeres con enfermedad arterial coronaria mostró un mayor beneficio que en los hombres.

7.6.- Efecto antitrombótico

La trombosis es una de las manifestaciones más frecuentes en personas con lupus eritematoso sistémico (LES), se sabe que los anticuerpos antifosfolípidos (aFL) son factores de riesgo (22).

En el estudio realizado por Watanabe T et al. 2018 (22) el objetivo fue identificar los factores de riesgo y de protección en el desarrollo de la trombosis en pacientes con LES que presenten o no aFL (figura 7).

Para ello, se reclutaron 152 pacientes consecutivos que habían sido diagnosticados con LES y sin antecedentes de eventos tromboticos. Se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Hokkaido en el período entre abril de 1997 y febrero de 2014.

De los 152 pacientes 138 eran mujeres y 14 hombres, aproximadamente la mitad (78 pacientes) tenían aFL. Todos ellos cumplieron los requisitos revisados en 1997 por el American College of Rheumatology en relación al LES. Se tomó como criterio para poner fin al seguimiento aquellos pacientes que desarrollaron la trombosis o que murieron debido a ello.

El tiempo medio de seguimiento en todos los pacientes fue de 58 meses y los resultados obtenidos se pueden dividir en dos grupos de pacientes: 1. Pacientes con aFL (78 pacientes) y tiempo medio de seguimiento de 69 meses, y 2. Pacientes sin aFL (74 pacientes) y tiempo medio de 46 meses. En el primer caso 15 pacientes desarrollaron trombosis durante el período de seguimiento, observándose infarto cerebral (IC) en 6, embolia pulmonar (EP) en 5 y trombosis venosa profunda (TVP) en 6 y el análisis multivariante con el modelo de riesgo proporcional de Cox demostró que la edad más avanzada al inicio del LES y los anticuerpos anticardiolipina (aCL-IgG) positivo son factores de riesgo significativos para la trombosis. Además, se destacó como factor de protección el tratamiento con estatinas, al igual que los factores de riesgo típicos para la aterosclerosis no se relacionaron con la trombosis.

En el segundo caso, 7 pacientes desarrollaron trombosis, observándose IC en 4, infarto intestinal en 1, EP en 1 y TVP en 1, y el modelo Cox demostró que la edad más avanzada al inicio del LES representa un factor de riesgo para la trombosis.

Este estudio sugirió que aquellos pacientes con aFL positivo, el inicio tardío de la enfermedad y la presencia de aCL-IgG significan factores de riesgo adicionales para la trombosis. Por otro lado, se puso de manifiesto el carácter protector frente a la trombosis que puede tener el tratamiento con estatinas (22).

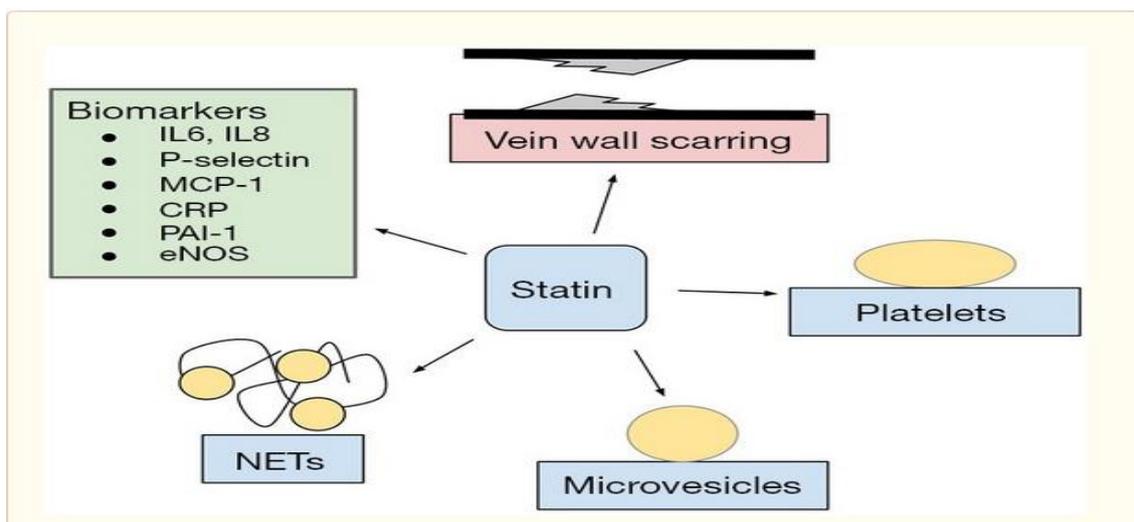


Figura 7

En la imagen se observa esquemáticamente la acción de las estatinas a nivel de determinados biomarcadores, que a su vez intervienen en la formación del trombo actuando sobre las plaquetas, microvesículas y NETs. IL-6, interleucina 6 e IL-8, interleucina 8 (inflamación); Selectina-P (Trombosis (plaquetas)); MCP-1, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (inflamación); CRP, proteína C-reactiva (inflamación); PAI-1, inhibidor-1 del activador del plasminógeno (fibrinolisis); TF, factor tisular (inflamación y apoptosis); NETs, trampas extracelulares de neutrófilos (inflamación); eNOS, óxido nítrico sintetasa endotelial (vasodilatación vascular). (Statins as a preventative therapy for venous thromboembolism, Alex Wallace et al. 2017, 7(3) 207-218.) (21).



Analizando la información existente sobre este efecto pleiotrópico, la revisión bibliográfica publicada por López-Pedrerera C et al. 2016 (23), sirve de base para comprender los mecanismos que subyacen al papel del estrés oxidativo en la patogénesis de la aterotrombosis asociada con LES. Esta revisión se centra en el efecto de los autoanticuerpos, los diferentes tipos celulares involucrados y los diversos efectores, incluyendo citocinas, proteínas procoagulantes y sus principales moduladores. Además hace hincapié en el hecho de que la administración de terapias complementarias con estatinas ha dado resultados prometedores en la prevención de la aterotrombosis.

Por ende, esta revisión además de apoyar el estudio de Watanabe T et al. 2018 (22) y sirve de base para analizar y comprender dicho estudio.

8.- Conclusiones

- El pretratamiento con estatinas es capaz de reducir significativamente la producción y liberación de mediadores proinflamatorios.
- El consumo de atorvastatina o rosuvastatina tiene como consecuencia un menor riesgo de desarrollar NOF en comparación con los usuarios de simvastatina. Otras estatinas como pravastatina, fluvastatina, lovastatina y pitavastatina no se asociaron con NOF.
- Se necesitan aún más estudios amplios, prospectivos y aleatorizados para poder responder a la pregunta de si las estatinas pueden usarse para prevenir y/o tratar varios tipos de cáncer.
- La atorvastatina y la rosuvastatina tienen efectos positivos similares sobre el estado oxidativo en pacientes con IAM. La rosuvastatina afecta el nivel de cHDL más favorablemente que la atorvastatina.
- La pitavastatina ejerce efectos protectores independientes de eNOS contra la aterogénesis y la isquemia de las extremidades posteriores en ratones. Si este efecto se puede trasladar a humanos, es una cuestión a resolver en el futuro.
- El tratamiento con estatinas puede ser un factor de protección estadísticamente significativo contra la trombosis.

Aunque estos resultados son prometedores, para poder llegar a conclusiones científicamente objetivas en cuanto a los efectos pleiotrópicos de las estatinas se necesitan más ensayos prospectivos y aleatorizados. Sin embargo, estos estudios sugieren un amplio abanico de posibles tratamientos contra enfermedades que actualmente no se relacionan con el uso de estatinas.

Como diría Isaac Newton: "Lo que sabemos es una gota de agua, lo que ignoramos es el océano".

9.- Bibliografía:

- (1) Estatinas [Internet]. [citado agosto de 2012]. Disponible en: <http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/estatinas.html>
- (2) Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005; 45: 89–118.
- (3) Ramos PM. Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas [Internet]. [citado febrero de 2015]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/del-concepto-estatinas-alta-potencia/articulo/90379374/>
- (4) Nieto-Ramirez IJ, Chegwin-Angarita C, Atehortúa L, Sepúlveda LJ. Las estatinas: química, técnicas analíticas, biosíntesis y farmacocinética. *Vitae.* 2013; 20(1) 49-63.
- (5) Roland J. and the Healthline Editorial Staff. Side Effects of Statins [Internet]. [citado 20 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/high-cholesterol/statins-list-of-common-types>
- (6) O'Connor FG, Deuster PA, Parekh R, Uduman J, Singasani R. Rabdomiólisis [Internet]. [citado 8 de enero de 2017]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000473.htm>
- (7) McFarland AJ, Davey AK, Anoopkumar-Dukie S. Statins Reduce Lipopolysaccharide-Induced Cytokine and Inflammatory Mediator Release in an In Vitro Model of Microglial-Like Cells. *Mediators Inflamm.* 4 de mayo de 2017; 2017:2582745.
- (8) Tousoulis D, Antoniades C, Vassiliadou C, Toutouza M, Pitsavos C, Tentolouris C, Trikas A, Stefanadis C. Effects of combined administration of low dose atorvastatin and vitamin E on inflammatory markers and endothelial function in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* Diciembre de 2005; 7(7):1126-32.
- (9) Wiewel MA, Scicluna BP, van Vught LA, Hoogendijk AJ, Zwinderman AH, Lutter R, Horn J, Cremer OL, Bonten MJ, Schultz MJ, van der Poll T. The host response in critically ill sepsis patients on statin therapy: a prospective observational study. *Ann Intensive Care.* 18 de enero de 2018; 8(1):9.
- (10) Lin TK, Liou YS, Lin CH, Chou P, Jong GP. High-potency statins but not all statins decrease the risk of new-onset osteoporotic fractures: a nationwide

population-based longitudinal cohort study. *Clin Epidemiol.* 18 de enero de 2018; 10:159-165.

(11) Ward IM, Mortensen EM, Battafarano DF, Frei CR, Mansi I. Association of statins and risk of fractures in a military health system: a propensity score-matched analysis. *Ann Pharmacother.* Noviembre de 2014; 48(11):1406-14.

(12) Couttenier A, Lacroix O, Vaes E, Cardwell CR, De Schutter H, Robert A. Statin use is associated with improved survival in ovarian cancer: A retrospective population-based study. *PLoS One.* 19 de diciembre de 2017; 12(12).

(13) Kobayashi Y, Kashima H, Rahmanto YS, Banno K, Yu Y, Matoba Y, Watanabe K, Iijima M, Takeda T, Kunitomi H, Iida M, Adachi M, Nakamura K, Tsuji K, Masuda K, Nomura H, Tominaga E, Aoki D. Drug repositioning of mevalonate pathway inhibitors as antitumor agents for ovarian cancer. *Oncotarget.* 22 de septiembre de 2017; 8(42): 72147–72156.

(14) Kilit C, Koçak FE, Paşalı Kilit T. Comparison of the effects of high-dose atorvastatin and high-dose rosuvastatin on oxidative stress in patients with acute myocardial infarction: A pilot study. *Turk Kardiyol Dern Ars.* Abril de 2017; 45(3):235-243.

(15) Urbano F, Bugliani M, Filippello A, Scamporrino A, Di Mauro S, Di Pino A, Scicali R, Noto D, Rabuazzo AM, Averna M, Marchetti P, Purrello F, Piro S. Atorvastatin but Not Pravastatin Impairs Mitochondrial Function in Human Pancreatic Islets and Rat β -Cells. Direct Effect of Oxidative Stress. *Scientific Reports.* 19 de septiembre de 2017; 11863.

(16) Madigan M, Zuckerbraun B. Therapeutic Potential of the Nitrite-Generated NO Pathway in Vascular Dysfunction. *Front Immunol.* 2 de julio de 2013; 4:174.

(17) Mitsuhashi T, Uemoto R, Ishikawa K, Yoshida S, Ikeda Y, Yagi S, Matsumoto T, Akaike M, Aihara KI. Endothelial Nitric Oxide Synthase-Independent Pleiotropic Effects of Pitavastatin Against Atherogenesis and Limb Ischemia in Mice. *J Atheroscler Thromb.* 1 de enero de 2018; 25(1):65-80.

(18) Vivirsalud. Aterosclerosis y Arteriosclerosis ¿Cuál es la diferencia? [Internet]. [citado 22 de agosto de 2013]. Disponible en: <http://ucmb.edu.py/aterosclerosis-y-arteriosclerosis-cual-es-la-diferencia/>

(19) Orekhov AN, Tertov VV, Sobenin IA, Akhmedzhanov NM, Pivovarova EM. Antiatherosclerotic and antiatherogenic effects of a calcium antagonist plus statin combination: amlodipine and lovastatin. *Int J Cardiol.* 31 de diciembre de 1997; 62(2):67-77.

(20) Puri R, Nissen SE, Nicholls SJ. Statin-induced coronary artery disease regression rates differ in men and women. *Curr Opin Lipidol*. Agosto de 2015; 26(4):276-81.

(21) Wallace A, Albadawi H, Hoang P, Fleck A, Naidu S, Knuttinen G, Oklu R. Statins as a preventative therapy for venous thromboembolism. *Cardiovasc Diagn Ther*. Diciembre de 2017; 7(3): 207-218.

(22) Watanabe T, Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Shida H, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Effects of statins on thrombosis development in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus*. Febrero de 2018; 27(2):225-234.

(23) López-Pedrera C, Barbarroja N, Jimenez-Gomez Y, Collantes-Estevez E, Aguirre MA, Cuadrado MJ. Oxidative stress in the pathogenesis of atherothrombosis associated with anti-phospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: new therapeutic approaches. *Rheumatology (Oxford)*. Diciembre de 2016; 55(12):2096-2108.