

REVISIÓN - ACTUALIZACIÓN

# El papel de las estatinas en reumatología

Olga Helena Hernández Ortiz<sup>1</sup>, Luis Alberto Ramírez Gómez<sup>2</sup>, Gloria Vásquez Duque<sup>3</sup>

## Resumen

A pesar del avance en nuevas terapias para el tratamiento de las enfermedades reumatológicas no se ha logrado cambiar la mortalidad a largo plazo, y en estudios recientes se ha mostrado un incremento de la mortalidad debido a enfermedad cardiovascular. Ello probablemente se da por el papel que juega la inflamación crónica en estas enfermedades, a la vez que por el uso de dosis elevadas y continuas de esteroides y otros medicamentos que se sabe incrementan el riesgo de enfermedad aterosclerótica. Para tratar de corregir algunos de los factores de riesgo de la aterosclerosis acelerada se ha venido postulando el uso de las estatinas.

En los análisis de los estudios se encontró que el beneficio de las estatinas aparecía en un corto periodo de tratamiento, en donde la regresión de la placa aterosclerótica no había sucedido, por lo tanto se empezaron a explicar los beneficios por efectos adicionales o pleiotrópicos. Algunos de estos efectos afectan la aterogénesis e incluyen una mejoría en la función de la célula endotelial, disminución del proceso inflamatorio, inmunomodulación, entre otros beneficios. Todos estos efectos nos ayudarían en el control de las enfermedades reumáticas y, teniendo en cuenta la mortalidad por enfermedad aterosclerótica, podrían ser una de las herramientas en su manejo.

**Palabras clave:** Lupus, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido, estatinas, efectos pleiotrópicos.

## Summary

Despite of the advances in new therapies for the treatment of rheumatic diseases, it has not been possible to change the long term mortality.

In recent studies, an increment in the mortality due to cardiovascular disease has been demonstrated, probably because of the role that chronic inflammation plays on rheumatic pathologies, and, at the same time, because of the use of high doses of steroids and other medications that are known to augment the risk of atherosclerotic disease. Trying to correct some risk factors for accelerated atherosclerosis, the use of statins has been taking place in the current therapy.

In the analysis of the studies, the benefit of the statins was found on a short treatment period, in which the reduction of the atherosclerotic plaque had not happened yet. Because of this, the benefits started to be explained as a consequence of additional or pleiotropic effects.

Some of the above mentioned effects, affect the atherogenesis and include an improvement in the endothelial cells function, a reduction in the inflammatory process and the immune-modulation among others.

All those effects would help us in controlling the rheumatic diseases, and bearing in mind the mortality due to atherosclerotic events, they could be one of the tools used in the management strategies.

1 Residente Medicina Interna Universidad de Antioquia.

2 Jefe Sección Reumatología Universidad de Antioquia, Grupo GRUA.

3 Docente investigadora Grupo GICIG, Grupo GRUA, Universidad de Antioquia.

Enviado para publicación: Octubre 30/2003

Aceptado en forma revisada: Noviembre 21/2003

**Key words: Lupus, rheumatoid arthritis, antiphospholipid syndrome, statins, pleiotropic effects.**

### Problema actual

A pesar del avance en nuevas terapias para el tratamiento de las diferentes enfermedades reumáticas, de la disminución en la mortalidad temprana y de la reducción de la discapacidad, aún no se ha logrado cambiar la mortalidad a largo plazo. En estudios recientes se ha mostrado un incremento en la mortalidad debido a enfermedad cardiovascular. Ello probablemente se da por el papel que juega la inflamación crónica en estas enfermedades y en el proceso aterogénico, y por el uso prolongado y de altas dosis de esteroides y de otros medicamentos que se sabe incrementan también el riesgo de enfermedad aterosclerótica<sup>1-4</sup>.

- La Artritis Reumatoide (AR) es la más común de las artritis inflamatorias crónicas. Se han hecho múltiples esfuerzos para controlar los síntomas, disminuir el daño articular y mejorar la función, pero desde hace más de 50 años se sabe que la AR se asocia con un aumento de la mortalidad, que en la AR severa es comparable a la que se produce por enfermedad coronaria de 3 vasos y a estados avanzados de algunos linfomas, pero pese a avances en el manejo la mortalidad no ha cambiado en las últimas 3 décadas<sup>3,5</sup>.

La enfermedad coronaria explica la mitad de las muertes en AR; los estudios muestran que la mortalidad por enfermedad aterosclerótica está aumentada con un OR entre 1,13 y 5,15. Ello tiene dos explicaciones posibles: la enfermedad es más prevalente y/o más mortal comparada con la población general; esto está soportado en estudios recientes en los que la incidencia y la prevalencia de patología cardíaca isquémica, como infarto agudo de miocardio, falla cardíaca congestiva y muerte de dicha causa, están incrementadas en la AR comparada con controles etarios. En la mitad de los pacientes con AR que presentan enfermedad coronaria comprobada, ella es silente; se ha demostrado, además, que una quinta parte de los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo no presentan dolor precordial<sup>3</sup>. Hay, entonces, evidencia suficiente

para sugerir que la mayor causa del incremento en la mortalidad entre la población con AR es la enfermedad cardíaca isquémica<sup>3</sup>. Igualmente se ha descrito incremento en las placas ateroscleróticas inestables, además, que medicamentos como los corticoesteroides, el metotrexate y la ciclosporina causan dislipidemia o hiperhomocisteinemia pueden empeorar la situación previamente descrita<sup>3,5</sup>.

Es común que los pacientes con AR tengan comorbilidad asociada y hasta en un 27% algún factor de riesgo asociado, siendo el más común la hipertensión arterial; pero los factores de riesgo tradicionales no explican del todo el riesgo excesivo de enfermedad cardiovascular en la población con AR<sup>5</sup>. ¿Se podrá comparar entonces la AR con la Diabetes Mellitus (DM) y ser factores de riesgo independientes para enfermedad coronaria?<sup>3</sup>.

- El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad moderadamente común y afecta una de cada 500 a 1000 mujeres. Desde 1970 Urowitz y colaboradores señalaron una mortalidad bimodal en lupus, temprana debida a infección y nefritis y un pico de mortalidad tardía, cerca de los 40 años, debida a eventos cardíacos y cerebrovasculares. El pico de mortalidad temprana se ha modificado por el desarrollo de una mejor terapia inmunosupresora y nuevos antibióticos, disminuyendo la incidencia de estas complicaciones de un 80% en 1973-1985 a 56% en 1985-1995, pero se ha notado un aumento en la enfermedad cardiovascular y en la enfermedad cerebrovascular de un 5% a un 22%<sup>6,7</sup>.

Se han detectado diferentes factores que conducen a un incremento en la mortalidad por predisponer a enfermedad aterosclerótica, entre estos: dislipidemia, hipertensión arterial, inflamación crónica y enfermedad renal. Además se ha encontrado resistencia a la insulina, posiblemente por medicamentos como esteroides, y esto predispone a obesidad, hipertensión, hipertrigliceridemia y baja concentración de HDL; todos factores independientes para enfermedad cardiovascular<sup>4,8</sup>.

La enfermedad renal que puede ocurrir hasta en un 50% de los pacientes con LES se ha implicado en el desarrollo de aterogénesis, pues el daño endotelial causado por los complejos inmunes o medicamentos, la hipertensión asociada y la alteración en el perfil

lipídico en los pacientes con síndrome nefrótico, pueden llevar también al aumento en la producción de placas ateroscleróticas<sup>9</sup>. La aterosclerosis clínica se detecta en un 6-12% de los pacientes con LES, pero con estudios de perfusión miocárdica esta se detecta hasta en un 33% de los pacientes<sup>8</sup>.

El riesgo de enfermedad cerebrovascular es dos veces mayor en pacientes con LES entre 18-44 años comparados con la población general. Se ha demostrado que a pesar de modificar los factores de riesgo de Framingham, los pacientes con LES continúan con un riesgo incrementado de infarto agudo de miocardio (8,3 veces) y enfermedad cerebrovascular (6,7 veces)<sup>10</sup>. Se plantea entonces la pregunta de si el LES por sí mismo será un factor de riesgo de enfermedad coronaria<sup>8</sup>.

- El Síndrome antifosfolípido se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos que conllevan un riesgo de trombosis venosa y arterial. Algunas hipótesis relatan que anticuerpos contra LDL oxidado, beta-2-glicoproteína-1 y protrombina pueden desencadenar una reacción inflamatoria y llevar a un riesgo incrementado de trombosis<sup>11</sup>. Por esto en algunos estudios se ha considerado a los anticuerpos antifosfolípidos como factor de riesgo independiente para infarto agudo de miocardio y enfermedad cerebrovascular<sup>12,13</sup>.

- Adicionalmente el uso de dosis altas de esteroides se acompaña de complicaciones como osteoporosis, fracturas, obesidad, hipertensión e incremento de resistencia a la insulina; todos estos aumentan la morbilidad en los pacientes. Además algunos de los medicamentos antiinflamatorios e/o inmunosupresores se han asociado con dislipidemia, hipertensión arterial y falla renal, contribuyendo también a una mayor morbilidad<sup>3,6,14</sup>.

### Estatinas

Para tratar de corregir algunos de los factores de riesgo de la aterosclerosis acelerada como la dislipidemia, se ha venido postulando el posible uso de las estatinas en los pacientes con enfermedades reumáticas<sup>3</sup>.

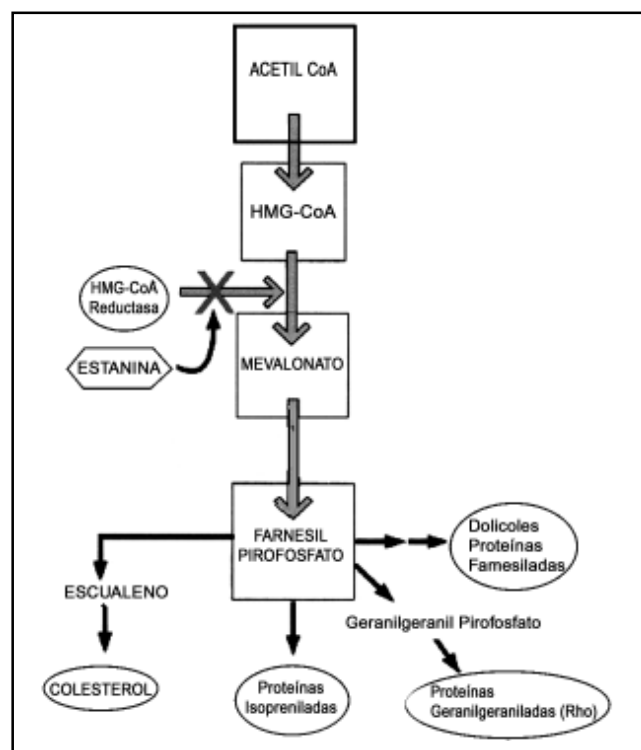
Las estatinas son estructuralmente similares a la hidroximetilglutaril- coenzima A (HMG- CoA), un precursor del colesterol, e inhiben competitivamente

la HMG- CoA reductasa, último paso regulador de la síntesis del colesterol. Estas drogas bajan el nivel de las LDL por regulación positiva de los receptores LDL y disminución de la salida de las LDL a la sangre, disminuyendo la incidencia de enfermedad coronaria de 25 a 60%<sup>15</sup>. (Figura 1).

En los análisis de los estudios se encontró que el beneficio de las estatinas aparecía en un corto período de tratamiento, en donde la regresión de la placa aterosclerótica no había sucedido, y además la disminución de las cifras de colesterol no se relacionaban con la reducción en el desenlace final del estudio, sobre todo respecto a la enfermedad cerebrovascular; por lo tanto, se empezaron a explicar los beneficios por efectos adicionales o pleiotrópicos de las estatinas<sup>16-18</sup>.

### Efectos pleiotrópicos de las estatinas

Los efectos pleiotrópicos se refieren aquellos que no son explicados por la reducción del colesterol. Algunos de estos afectan la aterogénesis e incluyen una mejoría de la función de las células endoteliales,



\* Modificado de referencia 16.

**Figura 1.** Síntesis del colesterol.\*

atribuido a la producción de óxido nítrico por las mismas y a la inhibición de la proliferación de las células musculares lisas. Se han encontrado otros efectos relacionados con la activación plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis<sup>16-18</sup>.

- *Efecto inmunomodulador*: La evidencia muestra que las estatinas pueden modular la respuesta inmune; estos efectos incluyen la diferenciación, proliferación y actividad secretora de las células inmunes, principalmente el monocito/macrófago y células T. Algunos de estos efectos son sinérgicos o son causados por la disminución en los niveles de colesterol, pero hay unos eventos recientes no explicados por estos mecanismos<sup>19</sup>.

Las estatinas inhiben la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH-II) en los macrófagos humanos, células endoteliales y células musculares lisas estimuladas con interferon gamma, además inhiben el promotor del transactivador de clase II (CIITA) que regula la transcripción del CMH-II y la síntesis de las proteínas del CMH-II<sup>19</sup>.

La expresión del CMH-II en las superficies de las células presentadoras de antígenos junto con el antígeno procesado y cofactores celulares, deviene en la activación de los receptores de las células T. Puede postularse entonces que la reducción del CMH-II en las células endoteliales conlleva una reducción de la proliferación y diferenciación de las células T<sup>19</sup>.

Otro efecto benéfico inmunosupresor de las estatinas recientemente descubierto es el bloqueo selectivo de la integrina beta 2, antígeno-1 de función leucocitaria (LFA-1). El LFA-1, también llamado CD11a/CD18, es expresado en la superficie de los leucocitos y cuando son activados se unen a la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1). Además del papel en la adhesión plaquetaria y la extravasación el LFA-1 es un co-estimulador de la célula T. La lovastatina y otras estatinas se unen selectivamente a un sitio del LFA-1 y previenen así los efectos de adhesión y co-estimulación de linfocitos T. Estos hallazgos sugieren que las estatinas son beneficiosas no sólo para controlar el proceso de aterosclerosis sino el proceso inflamatorio crónico de, entre otras, enfermedades autoinmunes y/o aterosclerosis asociada a injertos<sup>20</sup>.

- *Efecto en las proteínas isopreniladas*: Durante la síntesis de colesterol la vía del mevalonato da unas ramificaciones para producir otros importantes productos biológicos como los dolicoles, ubiquinona, y los isoprenoides, farnesil-pirofosfato (PP) y geranilgeranil-PP. Los isoprenoides juegan un importante papel en las modificaciones postranscripcionales de proteínas reguladoras, como la proteína G, laminina nuclear, y las proteínas pequeñas de unión a GTP Ras y parecidas a Ras como Rho, Rab, Ral y Rap<sup>17</sup>.

Por uniones covalentes a estas proteínas los isoprenoides crean sitios de unión lipídica que influyen en la unión a la membrana y en el tráfico intracelular de proteínas asociadas a membrana, por lo tanto intervienen en la actividad biológica de estas proteínas<sup>16-18</sup>.

Los mayores sustratos de la prenilación son Rho y Ras, estas son proteínas pequeñas de unión a GTP que cambian de la forma inactiva unión-GDP al estado activo unión-GTP. En las células endoteliales, la translocación de Ras del citoplasma a la membrana plasmática es dependiente de la farnesilación, mientras que la translocación de Rho es dependiente de la geranilación. Las estatinas inhiben la isoprenilación llevando a una acumulación de Rho y Ras inactivo en el citoplasma. Como Rho es el principal objetivo de la geranilgeranilación, la inhibición de Rho y de sus sustratos como la Rho kinasa explican efectos pleiotrópicos de las estatinas en la pared celular<sup>16-18</sup>.

Las proteínas Ras ayudan a la proliferación y diferenciación celular y cada miembro de la familia Rho tiene una función específica en cuanto a formación celular: movilidad, secreción y proliferación. Por ejemplo la activación de Rho conlleva una fosforilación de las cadenas livianas de miosina, disminuye la expresión en las células endoteliales de la óxido nítrico sintasa (eNOS) e inhibe la relajación vascular inducida por óxido nítrico. Las proteínas asociadas a la proteína kinasa Rho incrementan la sensibilidad del músculo liso vascular al calcio en hipertensión y espasmo coronario; Rab ayuda al transporte intracelular de vesículas y Rap ayuda a la replicación, activación plaquetaria y formación de radicales de oxígeno. En resumen los cambios en el citoesqueleto de actina inducidos por Rho pueden afectar el transporte celular, el tránsito a través de la

membrana, la estabilidad del mRNA y los genes de transcripción, por lo tanto, la inhibición de la isoprenilación es uno de los responsables de los efectos de las estatinas independientes del colesterol<sup>16-18</sup> (Figura 2).

- *Efecto sobre la función endotelial:* El endotelio vascular es un órgano autocrino y paracrino que regula la contractilidad de la pared vascular y la composición celular. La hipercolesterolemia altera la función endotelial y dicha disfunción constituye una de las primeras manifestaciones de la aterosclerosis. Una de las características de esta disfunción es la alteración en la síntesis, liberación y actividad del óxido nítrico (ON) derivado del endotelio (eNO).

El eNO posee acciones antiaterogénicas, por ejemplo, media la relajación vascular e inhibe la agregación plaquetaria, la proliferación del músculo liso vascular y la interacción endotelio-leucocito. La inactivación del ON por los aniones superóxido limita la biodisponibilidad del ON y produce tolerancia de los nitratos, vasoconstricción e hipertensión<sup>17</sup>.

En estudios con estatinas se ha encontrado que la restauración en la función del endotelio ocurre antes de la reducción de los niveles de colesterol, sugiriendo efectos adicionales. Algunos de estos efectos son debidos a que las estatinas aumentan la biodisponibilidad del ON por estimular y regular

positivamente la sintasa de eNO, o por disminuir el estrés oxidativo. Además, las estatinas incrementan la expresión de activador del plasminógeno tisular e inhibe la expresión de la endotelina-1 (ET-1), un potente vasoconstrictor<sup>17</sup>.

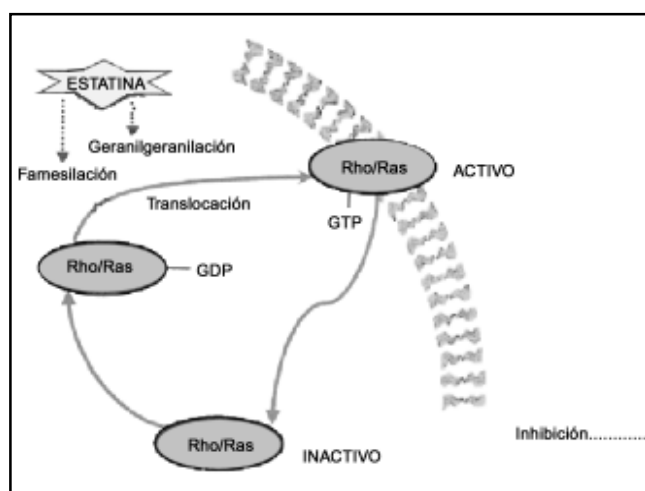
El efecto de las estatinas en la eNOS sólo es reversada en presencia de geranilgeranil pirofosfato (GGPP), lo que demuestra su efecto independiente de la reducción del colesterol; la inhibición de la geranilación de Rho por las estatinas es la que media el incremento en la expresión de eNOS y esta regulación positiva se da por la prolongación de la vida media del mRNA de la eNOS. Durante situaciones de hipoxia, en presencia de LDL oxidadas y de citoquinas como TNF alfa (Factor de Necrosis Tumoral alfa), se disminuye la expresión de eNOS por la reducción en la estabilidad del mRNA, por lo que la habilidad de las estatinas para prolongar la vida media del eNOS hace a estos fármacos muy efectivos en situaciones en los que hay una mala regulación en la expresión de la eNOS<sup>17</sup>.

La eNOS se encuentra en las caveolas y produce una escasa cantidad de ON a demanda de una manera transitoria y dependiente de calcio y calmodulina. En las caveolas la eNOS está unida a la proteína caveolar, la caveolina que inhibe su actividad. La elevación en el calcio citoplasmático promueve la unión de calmodulina a la eNOS que desplaza la caveolina y activa así la eNOS<sup>16</sup>.

La eNOS está regulada por una serina-treonin kinasa (Akt). La Akt es activada por la insulina/IGF-1 unida a las células endoteliales y a las células del músculo liso vascular (VSMC). La fosforilación de la Akt incrementa la afinidad de la eNOS por la calmodulina y aumenta así la actividad de la eNOS<sup>16</sup>.

Las estatinas activan la Akt y por lo tanto incrementan la producción de ON. Éstas disminuyen a su vez los niveles celulares de la caveolina y reducen entonces la inhibición de la eNOS por la caveolina, produciendo así un incremento en la producción de ON<sup>16</sup>. (Figura 3).

La disfunción endotelial es característica de la diabetes mellitus (DM) y de los estados de resistencia a la insulina; la hiperglicemia estimula la actividad Rho que activa la Rho-kinasa a su vez causando un incremento del tono vascular.



\* Modificado de referencia 16.

**Figura 2.** Efecto de las estatinas en las proteínas G. Pequeñas.\*

El efecto protector de las estatinas en estas situaciones se debe a la supresión de la cascada de la Rho-kinasa, produciendo un incremento en la síntesis de ON y disminuyendo el tono vascular; las estatinas también estimulan la producción de la forma inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS), la cual se expresa luego de daño vascular y en estos estados puede prevenir la reestenosis<sup>16</sup>.

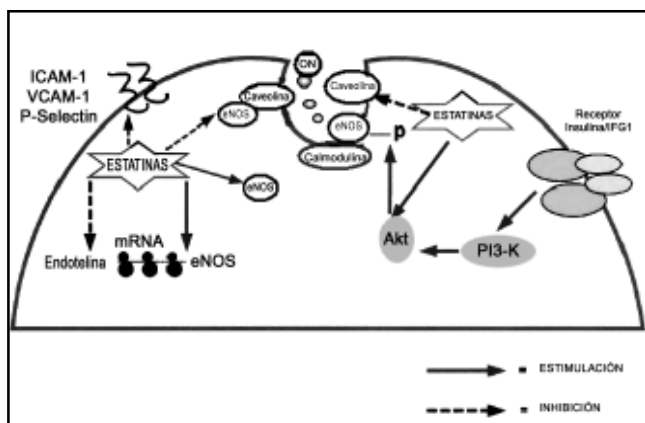
Las estatinas modulan también la liberación y acción de vasoconstrictores como la endotelina y el angiotensinógeno II. Algunos estudios han demostrado que las personas hipercolesterolémicas tienen una respuesta exagerada a la angiotensina II que es reversada por las estatinas. Las estatinas tiene un efecto directo en la producción de ET-1, reducen, de alguna manera dosis y tiempo dependiente, la expresión de ET-1 en las células endoteliales; como la ET-1 es un potente vasoconstrictor, la disminución en sus niveles reduce la resistencia vascular y mejora el flujo en el lecho coronario y en el sistémico<sup>16</sup>.

- *Efecto anti-inflamatorio de las estatinas:* La respuesta inflamatoria vascular es un proceso complejo que lleva a la formación de trombos, angiogénesis, engrosamiento de la intima y aterosclerosis. Marcadores de la respuesta inflamatoria como la proteína C reactiva (PCR), la interleuquina-6 (IL-6), la TNF alfa y la proteína-1 quimiotáctica del monocito (MCP-1) se han propuesto como factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Evidencia reciente muestra que las estatinas disminuyen los niveles de la PCR

independiente de la reducción en los niveles de colesterol, lo que sugiere que las estatinas poseen un efecto anti-inflamatorio<sup>16</sup>.

El aumento en la expresión de moléculas de adhesión en los leucocitos (CD11b) y en las células endoteliales (P-selectina, ICAM-1) es necesario y crítico en la respuesta vascular temprana a una lesión. Las citoquinas adicionalmente promueven la quimiotaxis y estimulan la proliferación vascular. Las estatinas afectan estos eventos al inhibir la activación dependiente de receptor en la cascada de transducción de señales, reducir los niveles de P-selectina y suprimir la expresión de citoquinas y moléculas de adhesión al disminuir la actividad del factor Nuclear Kappa B (NF- $\kappa$ B) en las células inflamatorias y vasculares. Todos estos efectos atenúan el proceso inflamatorio con un impacto en la reducción de enfermedad cardiovascular<sup>16</sup>.

- *Efecto en el mecanismo oxidativo:* El estrés o mecanismo oxidativo es el resultado del balance alterado entre la concentración de oxidantes y antioxidantes. En la hipercolesterolemia se incrementa el estrés oxidativo y esto estimula muchos genes de la aterogénesis que son oxidativo-sensibles; las LDL oxidadas (LDL-Ox) los activan al unirse a los receptores de membrana. Entre las vías activadas está la NF- $\kappa$ B que regula la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento como VCAM-1, ICAM-1 y MCP-1, todos importantes en el reclutamiento de monocitos y células T en la intima. Otra es la vía de señales apoptóticas que es activada a través de Fas/FasL y de los receptores del TNF; ambos regulan la activación de caspasas y otros efectores de la apoptosis. La última es la vía del receptor activador-proliferador y de los peroxisomas (PPAR $\gamma$ ); este es un receptor nuclear que regula el desarrollo de células grasas y la homeostasis de la glucosa y es el blanco de los agentes utilizados en la DM; estos receptores son altamente expresados en los macrófagos / células espuma de las lesiones ateroscleróticas, en donde la activación de PPAR $\gamma$  por las LDL-Ox o ligandos sintéticos lleva a la regulación positiva de transportadores ABC-A1 que están involucrados en el transporte inverso del colesterol desde las células periféricas, y regula negativamente un número de factores pro-inflamatorios, incluyendo TNF alfa, interleuquina 1beta (IL-



\* Modificado de referencia 16.

**Figura 3.** Efecto de las estatinas en el endotelio.\*

1beta), interleuquina 6 (IL-6), la iNOS y la gelatinasa B (una metaloproteína que promueve la ruptura de las placas)<sup>19</sup>.

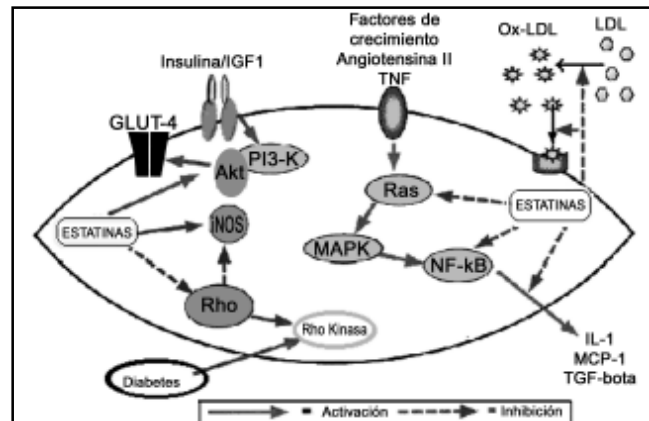
Las LDL-Ox interfieren con la vasodilatación mediada por ON al promover la conversión de éste a peroxinitrato que es menos activo. Las estatinas incrementan la producción de ON y disminuyen la producción de radicales superóxido y de otras especies reactivas de oxígeno (ROS) al disminuir la actividad de la oxidasa NADPH, reduciendo tanto la oxidación de las LDL como el estrés oxidativo intracelular<sup>19</sup>.

Las LDL-Ox son dañinas para el endotelio y las VSMC, activan macrófagos, inducen liberación de citoquinas e incrementan la adhesión endotelial produciendo daño vascular e inflamación. Las estatinas inhiben la recaptación y generación de LDL-Ox, disminuyen la formación vascular y endotelial de aniones superóxido por la inhibición de la oxidasa NADH vía Rho dependiente, además preservan los niveles de vitamina E, vitamina C y antioxidantes endógenos como ubiquinona y glutathion en las partículas LDL, por lo tanto las estatinas no sólo disminuyen los oxidantes sino que aumentan los antioxidantes<sup>16</sup>.

- *Efecto en el metabolismo de la glucosa:* Un análisis retrospectivo del estudio WOSCOPS mostró que la pravastatina disminuye el riesgo de diabetes en un 30%. Las estatinas pueden afectar la liberación de sustrato a los tejidos insulino-sensibles o modular la cascada de señales activadas por insulina que median la captación de glucosa.

La insulina incrementa la perfusión del músculo esquelético y la liberación del sustrato por aumento en la actividad eNOS y, a su vez, las estatinas también incrementan la actividad eNOS resultando en reclutamiento y disposición de la glucosa. La insulina activa una serie de kinasas que envuelven la Fosfoinositol 3 Kinasa (PI3K) y la Akt, resultando en translocación de los transportadores de la glucosa a la membrana celular y mejorando la captación de la misma. La estatina también activa la PI3K y la Akt e inhibe la cascada celular, como la Rho kinasa que inactiva el receptor de insulina y sus señales<sup>16,21</sup>. (Figura 4).

- *Efecto en la trombosis:* Las estatinas tienen diferentes efectos en factores protrombóticos como el



\* Modificado de referencia 16.

**Figura 4.** Efecto de las estatinas en el metabolismo de la glucosa y en la inflamación.\*

factor tisular, inhibidor del factor tisular, y las plaquetas. La terapia con estatinas disminuye la expresión del factor tisular, disminuye la agregación plaquetaria y disminuye los niveles del inhibidor del plasminógeno tisular-1 (PAI-1)<sup>16</sup>.

- *Efecto sobre la vasculogénesis:* Las estatinas pueden mediar neovascularización y contribuir a la reducción de los eventos en la enfermedad cardiovascular. Estas movilizan los progenitores de las células endoteliales (EPC) desde médula ósea y juegan un papel al mantener la vasculogénesis<sup>16</sup>.

- *Papel en el riñón:* Luego de una lesión renal se inicia una cascada inflamatoria que envuelve las mismas células del daño vascular. Estudios en animales han mostrado que las estatinas inducen una disminución en la producción de factor transformador del crecimiento beta (TGF-beta) y supresión del aumento de la activación dependiente de Ras de la cascada MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase). Además disminuyen los niveles de citoquinas e inhiben la activación de los genes dependientes de NF-kB como la IL-6 y el MCP-1, producidos durante lesión renal en las células mesangiales y tubulares. De esta manera las estatinas modulan la inflamación mesangial e intersticial independiente de la reducción en los lípidos<sup>16</sup>.

- *Papel en la enfermedad cerebrovascular (ECV):* El beneficio de las estatinas radica en a su habilidad para regular la expresión y la actividad de eNOS. En

ratones tratados con estatinas se ve un incremento en el flujo cerebral cercano al 25-30% sin afectarse los niveles de colesterol<sup>16</sup>.

- *Efecto en la remodelación ósea*: Los efectos de las estatinas se han sugerido pues los bifosfonatos también ejercen su efecto citotóxico en los osteoclastos al interferir con la vía del mevalonato. En ratones *in vitro* las estatinas muestran un incremento en el número de osteoblastos y en la formación de nuevo hueso, ello también se ha comprobado en estudios *in vivo*. Esto nos indica los efectos positivos de las estatinas en la remodelación ósea, al inhibir la resorción ósea y estimular la formación ósea<sup>16</sup>.

## Conclusiones

Todos los efectos mencionados, probablemente, ayudarían en el control de las enfermedades reumáticas alterando puntos clave en la fisiopatología de las enfermedades.

Teniendo en cuenta la mortalidad por la enfermedad aterosclerótica, estos medicamentos podrían ser una de las principales herramientas en el manejo integral de estas enfermedades. Todos los efectos pleiotrópicos, además, nos ayudarían a mejorar la calidad de vida y a disminuir la morbilidad asociada a efectos adversos de medicamentos como los asociados a la resistencia a insulina y a la osteoporosis y, más aún, ayudarían a disminuir el efecto inflamatorio y oxidante que estas enfermedades conllevan.

Un ejemplo de aplicación de estos efectos pleiotrópicos es sugerido por el reciente estudio de Abud-Mendoza y cols. con los efectos obtenidos de disminución de proteinuria en tres pacientes con LES y un paciente con granulomatosis de Wegener y antiinflamatorios en artritis reumatoide y eritema nodoso<sup>22</sup>. Otro estudio utilizando atorvastatina en artritis reumatoide no sólo demuestra su efectividad hipolipemiente en el contexto de inflamación crónica sino que disminuye el proceso inflamatorio de la enfermedad demostrado con el descenso de la proteína C reactiva y de un instrumento como el DAS28<sup>23</sup>. Finalmente Kiani y Petri llaman la atención sobre el incremento de los efectos secundarios de este mismo agente utilizado en una población lúpica<sup>24</sup>. Desde luego falta comprobar todos estos

hallazgos en estudios con mayor número de pacientes y con un mayor tiempo de seguimiento.

A continuación se destacan, en las diferentes enfermedades, los efectos que serían mas importantes:

En el LES:

- Efecto inmunomodulador
- Proteínas isopreniladas
- Función endotelial
- Efecto anti-inflamatorio
- Mecanismo oxidativo
- Papel en el riñón y ECV
- Remodelación ósea

En La AR:

- Efecto inmunomodulador
- Función endotelial
- Efecto anti-inflamatorio
- Mecanismo oxidativo
- Papel en el riñón y ECV

En el Síndrome Antifosfolípido:

- Efecto inmunomodulador
- Función endotelial
- Mecanismo oxidativo
- Papel en ECV y en la trombosis

## Referencias

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
2. Russell Ross. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
3. Kitis G.D, Erb N. Editorial: Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42: 607-613.
4. Thomas G N, Tam LS, Tomlison B, Li EK. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a review of the causes and possible prevention. *HKMJ* 2002; 8: 26-32.
5. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 115-20.
6. Wierzbicki AS. Lipids, cardiovascular disease and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 194-201.
7. Hughes GRV. Editorial: Immunology, lupus and atheroma. *Lupus* 2000; 9: 159-160.



8. Urowitz MB, Gladman DD. Accelerated atheroma in lupus-background. *Lupus* 2000; 9: 161-165.
9. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? *Rheumatology* 2000; 39: 353-359.
10. Aranow C and Ginzler EM. Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 166-169.
11. Harats D, George J, Levy Y, Khamashta M A, Hughes G R V, et al. Atheroma: links with antiphospholipid antibodies, Hughes syndrome and lupus. *Q J Med* 1999; 92: 57-59.
12. Medina G, Casaos D, Jara L J, Vera-Lastra O, Fuentes M, et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 607-610.
13. Spronk P E, Overbosch E H, Schut N H. Severe atherosclerotic changes, including aortic occlusion, associated with hyperhomocysteinaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 699-701.
14. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, et al. Risk Factor for Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation* 2001; 104: 1887-1893.
15. Knopp R H. Drug Treatment of Lipid Disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-511.
16. Mcfarlane S I, Muniyappa R, Francisco R, Sowers J R. Pleiotropic Effects of Statins: Lipid Reduction and Beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1451-1458.
17. Takemoto M, Liao J K. Pleiotropic Effects of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1712-1719.
18. März W, Köenig W. HMG-CoA reductase inhibition: anti-inflammatory effects beyond lipid lowering?. *J Cardiovas Risk* 2003; 10: 169-179.
19. Palinski W, Tsimikas S. Immunomodulatory Effect of Statins: Mechanism and Potential Impact on Arteriosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1673-1681.
20. Frenette P S. Locking a Leukocyte Integrin with Statins. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1419-1421.
21. Libby Peter. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2001; 104: 365-372.
22. Abud-Mendoza C, de la Fuente H, Cuevas-Horta E, et al. Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. *Lupus* 2003;12: 607-611.
23. McCarey DW, Sataar N, Hampson R, et al. A randomized, placebo controlled trial comparing the antiinflammatory and vascular risk modulatory effects of atorvastatin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(suppl): S666.
24. Kiani AN, Petri M. Statin toxicity in the lupus atherosclerosis prevention study. *Arthritis Rheum* 2003; 48(suppl): S370.