

Estatinas, una nueva opción terapéutica en diversos tipos de enfermedades

Statines, a new therapeutical option for many diseases

Loipa Galán Martínez

Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Investigadora Auxiliar. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Las estatinas al inhibir la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, reducen la producción de colesterol y además, previenen la formación de compuestos isoprenoides no esteroidales, que actúan como acoplamientos lipídicos para la modificación postraslacional de varias proteínas, involucradas en diferentes procesos celulares. El bloqueo del proceso de isoprenilación dado por el tratamiento con estatinas también tiene efectos biológicos sobre funciones celulares que van más allá de la disminución en la síntesis de colesterol: estos son los llamados efectos pleiotrópicos que se relacionan principalmente con la función vascular, incluyendo la mejora de la hipertrofia y la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertrofia vascular, tienen propiedades antiinflamatorias, inhiben la proliferación de células cancerígenas, son inmunomoduladores, mejoran la disfunción endotelial y reducen los daños de la isquemia-reperfusión. Esta revisión describe los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los mecanismos moleculares a través de los cuales ejercen diferentes funciones biológicas.

Palabras clave: Estatinas, enfermedades cardiovasculares, disfunción endotelial, hipocolesterolémicos.

ABSTRACT

Statins inhibiting the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaril- coenzyme A reductase decrease the cholesterol production and besides, to prevent the non-steroidal isoprenoids compounds acting like lipid couplings for post-translation modification of some proteins involved in different cellular processes. The isoprenilation process

blockade given by statins treatment has too biological effects on cellular functions beyond the decrease in cholesterol synthesis: these are the so called pleiotropic effects mainly related to vascular function, including an improvement of hypertrophy and its congestive cardiac insufficiency and vascular hypertrophy and have anti-inflammatory properties, inhibiting the cancerous cells proliferation, immunomodulation, improving the endothelial dysfunction and reducing the ischemia-reperfusion damages. This review describes the pleiotropic effects of statins as well as the molecular mechanisms used to exert different biological functions.

Key words: Statins, cardiovascular diseases, endothelial dysfunction, hypocholesterolemia.

INTRODUCCIÓN

Las estatinas inhiben la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa y así reducen la producción de colesterol, además, previenen la formación de compuestos isoprenoides no esteroideos, como el farnesil-pirofosfato y el geranylgeranyl-pirofosfato, que actúan como acoplamiento lipídico para la modificación postraslacional de varias proteínas, incluyendo proteínas unidoras de guanosín trifosfato (GTP) (proteínas G) y factores de transcripción involucrados en diferentes procesos celulares.^{1,2}

Además de reducir los niveles séricos de colesterol, se conoce que las estatinas producen otros efectos beneficiosos, independientes de la disminución lipídica. Diversas referencias evidencian que las estatinas tienen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras por diferentes mecanismos demostrados.^{3,4} Se ha reportado también que las estatinas atenúan los daños causados por la reperfusión en eventos de isquemia-reperfusión en cardiomiocitos ya que aumentan la liberación de óxido nítrico (NO), disminuyen la producción y acción de la endotelina 1 y activan al canal de potasio sensible al adenosín trifosfato (ATP) en los cardiomiocitos.^{5,6} Al aumentar la disponibilidad al NO también atenúan la disfunción mitocondrial de cardiomiocitos expuestos a estrés oxidativo.⁷ Recientes estudios indican que las estatinas pueden modular el remodelaje cardíaco ya que afectan señalizaciones que tienen que ver con el crecimiento de fibroblastos y la hipertrofia de los miocitos⁸ y también inhiben la hipertrofia cardíaca.⁹

La primera evidencia de que las estatinas pueden inhibir eventos cardiovasculares, a pesar de sus efectos sobre los niveles de colesterol sanguíneo, vino del estudio WOSCOPS, en el cual encontraron que la incidencia de eventos cardiovasculares en un subgrupo de pacientes tratados con placebo o estatinas con el mismo nivel de colesterol, fue marcadamente menor en el grupo tratado con estatinas.¹⁰

Los efectos antitrombóticos, antioxidantes y antiinflamatorios de las estatinas, se conocen como efectos pleiotrópicos.^{2,11,12} El mecanismo más importante está mediado por la reducción en la síntesis de mevalonato, el cual no solo es el precursor del colesterol, sino también de una variedad de compuestos isoprenoides que son esenciales para la actividad normal de las células.¹

LAS ESTATINAS COMO HIPOCOLESTEROLÉMICOS

Las estatinas tienen una estructura muy parecida a la de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), que se convierte en ácido mevalónico por acción de la enzima HMG-CoA reductasa. Esta reacción constituye el paso limitante en la síntesis de colesterol. Por la analogía estructural de las estatinas con la HMG-CoA, son eficaces inhibidores competitivos y reversibles de la enzima que es el precursor inmediato del ácido mevalónico y este, a su vez, precursor fundamental para la síntesis de colesterol. En consecuencia, reducen la biosíntesis intracelular del colesterol y disminuyen su depósito celular.¹³ Todas las estatinas reducen el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Esta reducción es clínicamente importante porque consigue disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la enfermedad coronaria en el 30-35 %.¹³ Es muy probable que buena parte de la actividad hipolipemiante de las estatinas redunde en su capacidad de reducir las lesiones ateroscleróticas de ciertos vasos, muy en particular las coronarias. De hecho, consiguen reducir la velocidad de progresión de las lesiones ateroscleróticas y, en ocasiones, incluso invertir el estrechamiento de los vasos coronarios. Todos estos efectos repercuten favorablemente en la evolución de los enfermos con aterosclerosis coronaria.^{14,15} El impacto de la acción hipocolesterolemiante de las estatinas proviene de los datos favorables obtenidos en estudios clínicos a gran escala, en los que se ha demostrado su capacidad para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, tanto en estudios de prevención primaria (pacientes con hipercolesterolemia sin síntomas de enfermedad coronaria), como en estudios de prevención secundaria (pacientes con hipercolesterolemia con sintomatología coronaria), o en estudios de regresión (de las lesiones ateroscleróticas en arterias coronarias y carótidas) (ensayos multicéntricos 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, PLAC I, PLAC II, REGRESS, KAPS, etc.).¹⁶

EFFECTOS DE LAS ESTATINAS SOBRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y LA INFLAMACIÓN

Persistentes factores inflamatorios y hemodinámicos activan al endotelio y lo hacen disfuncional; la disfunción endotelial de arterias coronarias o periféricas es un predictor de eventos cardiovasculares, esta se correlaciona con mediadores y marcadores inflamatorios y predictores de enfermedades cardiovasculares, tales como altos niveles de proteína C reactiva en pacientes con enfermedad de arteria coronaria.¹ En particular, la activación de células endoteliales por citosinas u otros mediadores inflamatorios incrementan la expresión de una amplia variedad de moléculas de adhesión a la superficie celular, procoagulantes y anticoagulantes y sustancias que regulan el tono vasomotor.¹ La administración de estatinas inducen la reducción de células inflamatorias en lesiones ateroscleróticas e inhibición de moléculas de adhesión. También se ha visto que las estatinas disminuyen los niveles de proteína C reactiva, la cual es una indicadora de la inflamación vascular y sistémica en la hipercolesterolemia, lo cual se correlaciona con una reducción de eventos coronarios.^{2,4} Resultados de estudios *in vivo* e *in vitro*, indican que las estatinas tienen efectos beneficios (no relacionados con la disminución de colesterol) que mejoran la función endotelial, incrementando la perfusión miocárdica y aumentando la disponibilidad del NO endotelial.^{1,2,17} Se ha visto también que las estatinas puede interferir con los procesos de ruptura de la placa aterosclerótica, modulando la actividad procoagulante y la función plaquetaria,

disminuyen la expresión del principal factor tisular procoagulante en macrófagos y células endoteliales.¹⁸ El impacto de las estatinas sobre la función plaquetaria involucra también la inhibición de la expresión del fibrinógeno y la formación de trombina, reducción de la agregación y deposición plaquetaria en vasos enfermos, reducción de la expresión de la ciclooxigenasa-2, troboxano A2 y aumento en la síntesis de prostaciclina. El mecanismo por el cual las estatinas ejercen efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos aún no se conoce, sin embargo, estos efectos están acoplados a vías de señalización de prenilación de pequeñas proteínas G. Por otro lado, recientes estudios sugieren que las estatinas ejercen efectos beneficiosos en la aterosclerosis disminuyendo la actividad del factor nuclear kappa B (NF-kB) y modulando los receptores proliferadores del peroxisoma, los cuales están involucrados en un amplio rango de vías y procesos inflamatorios que caracterizan la aterogénesis.²

PROPIEDADES INMUNOMODULADORAS DE LAS ESTATINAS

Un estudio controlado, a doble ciegas y contra placebo está investigando la eficacia del tratamiento de la esclerosis múltiple con estatinas² y muy recientemente, en un modelo experimental de encefalomiелitis autoinmune que es un modelo murino de esclerosis múltiple, se mostró que las estatinas revierten la parálisis establecida y ejercen efectos beneficiosos sinérgicos en combinación con agentes aprobados en la terapia de esclerosis múltiple. Basados en estas conclusiones las estatinas están siendo probadas en ensayos clínicos en pacientes con esclerosis múltiple.¹⁹

Nuevos estudios indican que las estatinas tienen propiedades inmunomoduladoras beneficiosas, incluyendo su impacto sobre la señalización del receptor CD40, la expresión del complejo principal de histocompatibilidad clase II (MHC-II) y la respuesta inmune vía linfocitos T ayudantes (T helpers, Th) Th1 y Th2.^{2,3} La vía de señalización CD40-ligandos (CD40L) es otro mecanismo molecular implicado en el desarrollo de aterosclerosis, la activación de esta vía induce respuestas inflamatorias con expresión de moléculas de adhesión y secreción de citosinas, quemokinas y metaloproteinasas de la matriz,²⁰ así el CD40, a través de su receptor CD40L, media la promoción de la formación y progresión de lesiones ateroscleróticas. Sin embargo, esta vía de señalización también está implicada en la patogénesis de otras enfermedades crónicas como artritis reumatoide, esclerosis múltiple y reyección alopática después de un transplante de órganos. El CD40L se expresa sobre células T CD4+ y sobre plaquetas activadas, y las estatinas interfieren con la señalización CD40/CD40L a diferentes niveles. Las estatinas disminuyen los niveles plasmáticos del CD40L soluble, derivado principalmente de las plaquetas y también disminuyen la expresión del CD40L de la superficie celular y el CD40 sobre células endoteliales, células de músculo liso vascular, monocitos, macrófagos y linfocitos T.²¹ De relevancia clínica está el hecho de que pacientes con angina no estable tienen altas concentraciones del CD40L soluble que otros con angina estable o voluntarios sanos, y las concentraciones plasmáticas basales de CD40L aumentan significativamente el riesgo de futuros eventos cardiovasculares.²² Se ha reportado que las estatinas pueden regular la expresión del MHC-II inducido por el interferón gamma sobre células presentadoras de antígenos y como resultado reducen la activación de linfocitos T. Por consiguiente, las estatinas ejercen un efecto inmunosupresor y tienen aplicaciones clínicas que involucran no solo el transplante de órganos sino también enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1, la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide. Los posibles beneficios inmunomoduladores de las estatinas pueden ser como consecuencia de la inhibición de las vías de prenilación.²

OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS DE LAS ESTATINAS

La actividad antihipertensiva de las estatinas es independiente de sus efectos hipocolesterolémicos e involucra al sistema renina angiotensina, ya que disminuyen la densidad de receptores de angiotensina II tipo 1.² Otro mecanismo propuesto es que las estatinas reducen la síntesis y los niveles plasmáticos de aldosterona.²³ Otra vía sugerida es el restablecimiento de la disfunción endotelial, aumento de la síntesis de NO y disminución de la síntesis de endotelina 1.²⁴

Las estatinas normalizan el tono simpático en la insuficiencia cardíaca lo cual está demostrado en modelos animales, esto sugiere que estos compuestos son beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Algunos ensayos clínicos indican una mejoría en la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca, algunos isquémicos y otros no isquémicos que reciben terapia con estatinas.²⁵ Los efectos beneficiosos de las estatinas en la insuficiencia cardíaca incluyen atenuación de la hipertrofia cardíaca, mejoramiento de la disfunción endotelial, efectos antiinflamatorios, reducción en la actividad de las metaloproteinasas de la matriz, reducción de la apoptosis, interferencia con neurohormonas y mejoramiento de la homeostasis.²⁶ El ensayo clínico CORONA se inició también para responder esta sugerencia de emplear estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca.²⁷

Se ha reportado también que las estatinas atenúan los daños causados por la reperfusión en eventos de isquemia-reperfusión en cardiomiocitos ya que aumentan la liberación de NO, disminuyen la producción y acción de la endotelina 1 y activan al canal de potasio sensible al ATP en cardiomiocitos.^{5-6,28}

En un modelo animal de miocarditis autoinmune donde la duración del potencial de acción de los cardiomiocitos ventriculares estaba aumentada, se detectó que la atorvastatina atenuó la disminución de las corrientes de potasio encontrada en estos cardiomiocitos, también disminuyó la infiltración inflamatoria y suprimió el incremento de los niveles del factor nuclear de transcripción (TNF) alfa y del interferón gamma. Estos resultados sugieren que esta estatina puede mejorar la progresión de miocarditis al reducir los niveles de citosinas inflamatorias y además tiene efectos antiarrítmicos al afectar selectivamente la actividad iónica cardíaca y al mejorar la repolarización miocárdica.²⁹

Las estatinas están comenzando a mostrar beneficios en un amplio rango de condiciones neurólicas, desde el común accidente cerebrovascular isquémico hasta enfermedades raras como el almacenamiento congénito neurometabólico, desde el daño agudo cerebral hasta la inflamación crónica del sistema nervioso central y en la prevención de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y en la neuroprotección.³⁰ Los beneficios de las estatinas en reducir los accidentes cerebrovasculares se debe a sus potentes efectos hipolipemiantes, a sus efectos pleiotrópicos o combinación de ambos.³¹

Numerosos estudios clínicos sugieren una relación entre altos niveles de colesterol y alto riesgo de la enfermedad de Alzheimer y la preponderancia de datos sugiere que la terapia con estatinas puede reducir el riesgo de esta enfermedad. La primera investigación clínica de terapia con estatinas en pacientes con la enfermedad de Alzheimer, el ensayo ADCLT (Alzheimer Disease Cholesterol-Lowering Treatment) encontró que 80 mg/día de atorvastatina estuvo asociado con un mejoramiento de mediciones cognitivas relativo al placebo, después de 6 meses y un año de

terapia.³² Esto puede estar asociado con el efecto antiproliferativo de las estatinas encontrado en linfocitos provenientes de pacientes con enfermedad de Alzheimer bloqueando eventos críticos en la transición G1/S del ciclo celular.³³ Se demostró además, que las estatinas pueden reducir la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer al inhibir el proceso de isoprenilación de algunas proteínas G como las proteínas Rho y Rab en líneas celulares de neuroblastoma.³⁴

A concentraciones clínicamente disponibles, las estatinas también detienen el crecimiento e inducen apoptosis en células leucémicas y otras células malignas y tienen actividad antitumoral, observada en modelos animales y en ensayos clínicos.³⁵⁻³⁸

Bitto y otros³⁹ demostraron que la simvastatina tiene efectos potenciales para ser aplicada en desórdenes relacionados con la cicatrización de heridas en la diabetes, ya que esta estatina restableció los procesos de cicatrización en heridas de ratones diabéticos, incrementando la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular.

También entre los efectos beneficiosos de las estatinas se incluye el mejoramiento de la osteoporosis. El tratamiento con estatinas puede reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas. La simvastatina aumenta la formación y diferenciación de células osteoprogenitoras, también incrementa la calcificación y la formación de nuevos capilares, por lo que se acelera la curación de las fracturas⁴⁰ y esto se ha demostrado en ensayos clínicos.⁴¹

Muy recientemente se sugirió el empleo de las estatinas en la disfunción eréctil, debido a que esta enfermedad está estrechamente relacionada con la disfunción endotelial y la hiperlipidemia.⁴²

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS EFECTOS PLEIOTRÓPICOS DE LAS ESTATINAS

El principal efecto fisiológico de las estatinas, independiente de la disminución de colesterol, responsable de los efectos pleiotrópicos de estas, consiste en la reducción de pequeñas proteínas G, como resultado del bloqueo de la producción de compuestos isoprenoides no esteroideos, como el farnesil pirofosfato y el geranilgeranil pirofosfato. Estas proteínas G, tales como Rho, Ras, Rac, actúan como interruptores moleculares, transduciendo una variedad de señales moleculares, promoviendo la supervivencia y el crecimiento celular, atenuando la apoptosis. Los efectos beneficiosos mediados por estos mecanismos incluyen, el mejoramiento de la función endotelial por el aumento de la disponibilidad de NO, disminución de la proliferación de células de músculo liso vascular y de macrófagos, reducción de la actividad plaquetaria, estabilización de la placa aterosclerótica y efectos antioxidantes y antiinflamatorios.² Las proteínas G Rho y Ras son las moléculas más extensivamente investigadas en el sistema cardiovascular.⁴³ Por ejemplo, la proteína RhoA ejerce un efecto regulatorio negativo sobre la expresión de la enzima NO sintasa y la activación de Rac1 bajo condiciones patológicas produce especies reactivas de oxígeno. También la proteína Rho induce la proliferación de células musculares lisas vasculares y una actividad aumentada de Rho contribuye al remodelaje vascular.² Sin embargo, estudios muy recientes revelan que las estatinas también pueden afectar la isoprenilación de subunidades de proteínas G grandes con algunas consecuencias funcionales.⁴⁴ La proteína G es de crucial importancia en la interacción del receptor β -adrenérgico con su efector

adenilato ciclasa y formación de AMPc. La actividad de la adenilato ciclasa es estimulada por la subunidad Gs, esta requiere de procesos de isoprenilación para su actividad de transducción de la señal. *Muhlhauser* y otros⁴⁴ reportaron que la atorvastatina causa una disminución en la isoprenilación y en el anclaje en la membrana de la subunidad Gs en cardiomiocitos en cultivo. Como resultado la respuesta β -adrenérgica se reduce y esto está asociado a una función contráctil cardíaca disminuida. La apoptosis del cardiomiocito es otro vínculo entre las estatinas y el receptor β -adrenérgico. Se ha mostrado que la estimulación del receptor β -adrenérgico en miocitos cardíacos resulta en la apoptosis, lo cual está mediado por activación dependiente de especies reactivas de oxígeno.⁴⁵ La apoptosis inducida por el receptor β -adrenérgico requiere de proteínas G pequeñas Rac1 y las estatinas inhiben esta apoptosis.⁴⁶

Otro mecanismo importante de las estatinas independientes de su efecto hipocolesterolémico es que reducen la densidad del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1), se sugiere que este efecto está mediado por la inhibición de los procesos de isoprenilación, ya que se ha observado también que existe una asociación entre la expresión del receptor AT1 y la expresión de la proteína Rho. Se ha mostrado que las estatinas reducen las especies reactivas de oxígeno inducidas por angiotensina II, vía inhibición de la modificación de proteínas G pequeñas.⁴⁷ Se conoce que los receptores AT1 participan en la estimulación de la producción de radicales libres en células de músculo liso vascular y está relacionada con la activación de la fosfato dinucleótido de nicotinamida adenina (NADPH) oxidasa, este es un complejo enzimático y la proteína G Rac1 participa en la activación de esta enzima, por lo cual las estatinas, al inhibir la isoprenilación puede reducir la producción de superóxido en células vasculares y esto contribuye también a la inhibición de la hipertrofia cardíaca.^{9,47} Recientes estudios también demuestran que las estatinas inhiben la inducción de la enzima convertidora de angiotensina en macrófagos diferenciados.²

Originales estudios revelan que las estatinas también pueden actuar a través de mecanismos que involucran la vía del receptor activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR). Las estatinas incrementan la expresión del PPAR, demostrado en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*, e incrementan la actividad transcripcional del PPAR.² Debido a que el PPAR está relacionado con el desarrollo de inflamación, las propiedades antiinflamatorias de las estatinas parece ser que al menos parcialmente son consecuencia del impacto de las estatinas sobre la actividad celular del PPAR. El mecanismo propuesto puede involucrar un vínculo entre la activación del PPAR, la señalización de la proteína G Rho y modificaciones postranscripcionales. *Inoue* y otros⁴⁸ determinaron que la cerivastatina, fluvastatina y la pitavastatina no son ligandos de diferentes isoformas de PPAR, aunque estas estatinas inducen su activación transcripcional. Otros estudios revelan que el impacto positivo de las estatinas sobre el proceso inflamatorio y sobre la regresión y estabilización de la placa aterosclerótica está mediado por el PPAR, este regula múltiples enzimas y apolipoproteínas implicadas en el metabolismo lipídico y de lipoproteínas. La activación del PPAR incrementa la recaptación de ácidos grasos hepáticos, estimula la conversión de ácidos grasos en acil-CoA y aumenta la beta-oxidación de ácidos grasos, lo cual aumenta la disponibilidad de ácidos grasos para la síntesis de triglicéridos, y se ha visto que las estatinas reducen ácidos grasos no esterificados plasmáticos. Todos estos resultados confirman que la actividad hipolipidémica de las estatinas es una consecuencia tanto de la disponibilidad limitada de colesterol y una interrelación con el PPAR.² También diferentes isoformas del PPAR se expresan en el miocardio y se ha visto que durante la hipertrofia cardíaca el PPAR está inhibido, lo cual resulta en la reducción de la capacidad del cardiomiocito para metabolizar lípidos miocárdicos y acumular grasa intracelular, y se conoce que el metabolismo deprimido de ácidos grasos

miocárdicos es uno de los factores que participan en la hipertrofia ventricular.⁴⁹ Se ha sugerido además, que el PPAR puede atenuar el remodelaje cardíaco por una vía de señalización que no involucra el control del metabolismo lipídico. Las estatinas producen efectos vasculares positivos mediados por PPAR, pero aún no está claro cómo las estatinas, vía activación del PPAR, previenen los cambios negativos cardíacos.

Otras de las vías de señalización importantes en el crecimiento hipertrófico cardíaco es la de la activación del factor nuclear kappa B (NF-kB). De manera interesante, la activación del NF-kB puede suprimir la actividad del PPAR, dando lugar al desarrollo de hipertrofia cardíaca y afectaciones en la oxidación de ácidos grasos en el miocardio, por lo cual una activación disminuida del NF-kB puede mejorar la prevención o inhibir el desarrollo de la hipertrofia cardíaca. Esto sugiere que las estatinas tienen efectos beneficiosos en la hipertrofia cardíaca.⁴⁸ Como se describió anteriormente, la inhibición del NF-kB inducida por estatinas es también un posible mecanismo molecular de sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores.

CONCLUSIONES

El uso de las estatinas en clínica se está aumentando considerablemente en un amplio número de pacientes y sus efectos se extienden más allá de sus propiedades hipolipemiantes. Estos efectos pleiotrópicos incluyen el mejoramiento de la disfunción endotelial, aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico, efectos antioxidantes, antiinflamatorios, propiedades inmunomoduladoras y estabilización de las placas ateroscleróticas. La inhibición de la hipertrofia cardíaca es un efecto adicional de creciente interés. Algunos efectos pleiotrópicos de las estatinas no están relacionados con las propiedades hipocolesterolémicas de estos fármacos, pero están relacionados con la vía del mevalonato y el proceso de prenilación. Recientemente, el creciente interés está enfocado en otros mecanismos, como el impacto de las estatinas sobre el receptor activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR), señalización β -adrenérgica o la actividad del sistema renina-angiotensina y los efectos inmunomoduladores. Estos efectos no mediados por la síntesis lipídicas y vías novedosas discutidas en esta revisión pueden también contribuir a los beneficios de las estatinas en eventos cardiovasculares. Por otro lado, debido a que puede esperarse una posible dependencia mutua de amplio espectro entre el sistema renina-angiotensina o β -adrenérgico y actividad del PPAR, se recomienda continuar los estudios de interacciones de estatinas con otros fármacos y sus implicaciones clínicas. Ciertamente, los efectos pleiotrópicos de las estatinas y otros fármacos requieren de una investigación continuada con posibles ensayos clínicos controlados para establecer completamente el rol de las estatinas en la prevención y tratamiento de eventos cardiovasculares. Además, los pacientes se beneficiarán de las investigaciones adicionales de la pleiotropía de las estatinas que está enfocada en el establecimiento de terapias centradas y en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gelosa P, Cimino M, Pignieri A, Tremoli E, Guerrini U, Sironi L. The role of HMG-CoA reductase inhibition in endothelial dysfunction and inflammation. *Vasc. Health Risk Manag.* 2007; 3:567-77.

2. Jasinska M, Owczarek J, Orszulak-Michalak D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol Rep.* 2007;59:483-99.
3. Costernbader KH, Coblyn JS. Statin therapy in rheumatoid arthritis. *South Med J.* 2005;98:534-40.
4. Crisby M. Modulation of the inflammatory process by statins. *Drugs Today (Barc).* 2003;39:137-43.
5. Tavackoli S, Ashitkov T, Hu ZY, Montamedi M, Uretsky BF, Birnbaum Y. Simvastatin induced myocardial protection against ischemia-reperfusion injury is mediated by activation of ATP-sensitive K⁺ channels. *Coron. Artery Dis.* 2004;15:53-8.
6. Verma S, Rao V, Weisel RD, Li SH, Fedak PW, Miriuka S, et al. Novel cardioprotective effects of pravastatin in human ventricular cardiomyocytes subjected to hypoxia and reoxygenation: beneficial effects of statins independent of endothelial cells. *J Surg Res.* 2004;119:66-71.
7. Jones SP, Teshima Y, Akao M, Marban E. Simvastatin attenuates oxidant-induced mitochondrial dysfunction in cardiac myocytes. *Circ Res.* 2003;93: 697-9.
8. Reddy R, Chahoud G, Mehta JL. Modulation of cardiovascular remodeling with statins fact or fiction? *Curr Vasc Pharmacol.* 2005;3:69-79.
9. Nakagami H, Liao JK. Statins and myocardial hypertrophy. *Coron. Artery Dis.* 2004;15:247-50.
10. WOSCOPS Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation.* 1998;97:1140-5.
11. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004;109:III39-43.
12. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:89-118.
13. Goodman's & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Editado por: Hardman JG, Goodman Gilman A, Limbird IE. New York: McGraw Hill; 2001.
14. Flórez J. *Farmacología humana*. Editado por: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Barcelona: Masson; 1997.
15. Selwyn AP. Antiatherosclerotic effects of statins: LDL versus non-LDL effects. *Curr Atheroscler Rep.* 2007;9:281-5.
16. Cheng AY, Leiter LA. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21:400-4.
17. Osto E, Coppolino G, Volpe M, Cosentino F. Restoring the dysfunctional endothelium. *Curr Pharm Des.* 2007;13:1053-68.

18. Eto M, Koxai T, Cosentino F, Joch H, Luscher TF. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation*. 2002;105:1756-59.
19. Weber MS, Zamvil SS. Statins and demyelination. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;318:313-24.
20. Schonbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation*. 2004;109:1118-26.
21. Garlichs CD, Kozina S, Fateh-Moghadam S, Handschu R, Tomandi B, Stumpf C, et al. Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2003;34:1412-8.
22. Schonbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58:4-43.
23. Ide H, Fujiya S, Aanuma Y, Agishi Y. Effects of simvastatin, an HMG-CoA reductasa inhibitor, on plasma lipids and steroid hormones. *Clin Ther*. 1990;12:410-20.
24. Millionis HJ, Liberopoulos EN, Achimastos A, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Statins: another class of antihypertensive agents? *J. Hum Hypertens*. 2006;20:320-35.
25. Kurian KC, Rai P, Sankaran S, Jacob B, Chiong J, Miller AB. The effect of Statins in Heart Failure: Beyond its Cholesterol-Lowering Effect *J Cardiovasc Fail*. 2006;12:473-8.
26. Gullestad L, Oie E, Ueland T, Yndestad A, Aukrust P. The role of statins in heart failure. *Fund Clin Pharmacol*. 2007;21:35-40
27. Kjekshus J, Dunselman P, Blindeskog M, Eskilson C, Hjalmarson A, McMurray JV, et al. CORONA Study Group. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:1059-69.
28. Jones SP, Trocha SD, Lefer DJ. Pretreatment with simvastatin attenuates myocardial dysfunction after ischemia and chronic reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:2059-64.
29. Tang O, Hnang J, Olan H, Chen L, Wang T, Wang H, et al. Antiarrhythmic effect of atorvastatin on autoimmune myocarditis is mediated by improving myocardial repolarization. *Life Sci*. 2007;23:601-8.
30. Orr JD. Statins in the spectrum of neurologic disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10:10-8.
31. Goldstein LB. Statins for stroke prevention. *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9: 305-11.
32. Sparks DL, Lemieux SK, Haut MW, Baxter LC, Johnson SC, Sparks LM, et al. Hippocampal volume change in the Alzheimer Disease Cholesterol-Lowering Treatment trial. *Cleve Clin J Med*. 2008;75:S87-93.

33. Sala SG, Muñoz U, Bartolomé F, Bermejo F, Martín-Requero A. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits cell cycle progression at the G1/S checkpoint in immortalized lymphocytes from Alzheimer`s disease patients independently of cholesterol-lowering effects. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 324: 352-9
34. Ostrowski SM, Wilkinson BL, Golde TE, Landreth G. Statins reduce amyloid-beta production through inhibition of protein isoprenylation. *J Biol Chem*. 2007; 282: 26832-44.
35. Thibault A, Samid D, Tompkins AC, Figg WD, Cooper MR, Hohl RJ, et al. Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. *Clin Cancer Res*. 1996; 2: 483-91.
36. Wong WW, Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ. HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia*. 2002; 16: 508-19.
37. Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, Richel DJ, Guchelaar HJ. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol*. 2004; 15: 2388-94.
38. Sassano A, Plataniias LC. Statins in tumor supression. *Cancer Lett*. 2008; 18: 1-9.
39. Bitto A, Minutoli L, Altavilla D, Polito F, Fiumara T, Marini H, et al. Simvastatin enhances VEGF production and ameliorates impaired wound healing in experimental diabetes. *Pharmacol Res*. 2008: 159-69.
40. Serin-Kilicoglu S, Erdemli E. New addition to the statin's effect. *J Trauma*. 2007; 63: 187-91.
41. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone*. 2007; 40: 1581-7.
42. Miner M, Billups KL. Erectile Dysfunction and Dyslipidemia: Relevance and Role of Phosphodiesterase Type-5 Inhibitors and Statins. *J Sex Med*. 2008; 5: 1066-78.
43. Barandier C, Ming XF, Yang Z. Small G proteins as novel therapeutic targets in cardiovascular medicine. *News Physiol Sci*. 2003; 18: 18-22.
44. Muhlhauser U, Zolk O, Rau T, Munzel F, Wieland T, Eschenhagen T. Atorvastatin desensitizes betaadrenergic signaling in cardiac myocytes via reduced isoprenylation of G-protein gamma-subunitis. *FASEB J*. 2006; 20: 785-7.
45. Remondino A, Kwon SH, Communal C, Pimentel DR, Sawyer DB, Singh K, et al. Beta-adrenergic receptor-stimulated apoptosis in cardiac myocytes is mediated by reactive oxygen species/c-Jun NH2-terminal kinase-dependent activation of the mitochondrial pathway. *Circ Res*. 2003; 92: 136-8.
46. Ito M, Adachi T, Pimentel DR, Ido Y, Colucci WS. Statints inhibit beta-adrenergic receptor-stimulated apoptosis in adult rat ventricular myocytes via a Rac1-dependent mechanism. *Circulation*. 2004; 110: 412-8.

47. Park SY, Lee JS, Ko YJ, Kim AR, Choi MK, Kwak MK, et al. Inhibitory effect of simvastatin of the TNF-alpha- and angiotensin II-induced monocyte adhesion to endothelial cells is mediated through the suppression of geranylgeranyl isoprenoid-dependent ROS generation. Arch Pharm Res. 2008; 31: 195-204.

48. Inoue L, Itoh F, Aoyagi S, Tasawa S, Kusama H, Akahane M, et al. Fibrate and statin synergistically increase the transcriptional activities of PPAR alpha/RXR alpha and decrease the transactivation of Nf-kappaB. Biochem Biophys Res Commun. 2002; 290: 131-9.

49. Rupp H, Jacob R. Metabolically-modulated growth and phenotype of the rat heart. Eur Heart J. 1992; 13:56-61.

Recibido: 16 de julio de 2009.

Aprobado: 20 de agosto de 2009.

Dra. *Loipa Galán Martínez*. Laboratorio de Electrofisiología. Departamento de Investigaciones. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 23 No. 654, El Vedado, municipio Plaza de la Revolución, CP 10 400, La Habana, Cuba. Correo electrónico: logama@infomed.sld.cu