

Rosuvastatina en la prevención de la estenosis aórtica asociada con hipertensión nefrovascular en un modelo en animal: una nueva pieza para un *puzzle* sin resolver

Rosuvastatin Prevents Aortic Stenosis Associated with Renovascular Hypertension in an Animal Model: a New Piece to the Unsolved Puzzle

EDUARDO FRANCO, JOSÉ L. ZAMORANO

Las estatinas ostentan el orgullo de presentar efectos beneficiosos independientes de su efecto hipolipemiente. Estos denominados “efectos pleiotrópicos” (por actuación a varios niveles fenotípicos), que abarcan múltiples campos de la medicina, podrían no deberse en realidad a una actuación a múltiples niveles, sino ser la expresión del descenso de colesterol en las membranas celulares ocasionada por la reducción del colesterol plasmático y de la disminución en la concentración de metabolitos isoprenoides que sintetiza la enzima diana de las estatinas (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa). (1) Los cambios en la concentración de lípidos de las membranas celulares suponen modificaciones en la señalización celular, mientras que la reducción de isoprenoides en el citoplasma implica una regulación en baja de destacados intermediarios de las vías bioquímicas de la aterosclerosis y la trombosis intravascular (principalmente Rho y Ras). (2)

En el ámbito de la salud cardiovascular, el principal efecto pleiotrópico de las estatinas radica en su capacidad para estabilizar y detener la progresión de las placas de ateroma. (3) Así, el estudio ASTEROID (4) probó que una dosis de rosuvastatina de 40 mg/día en pacientes con placas de ateroma en las arterias coronarias (con estenosis luminal de entre el 20% y el 50%) provocaba una regresión de hasta el 6,8% del volumen de las placas (cuantificado mediante ultrasonido intravascular). En la Tabla 1 se mencionan los principales mecanismos fisiopatológicos que explican las propiedades ateroprotectoras de las estatinas. (1)

Este papel ateroprotector sería precisamente la base teórica para un posible efecto beneficioso de las estatinas sobre la estenosis aórtica. La estenosis aórtica calcificada comparte factores de riesgo con la aterosclerosis (elevación en los niveles de colesterol LDL y lipoproteína “a”, diabetes, tabaquismo, hipertensión arterial) (5) y hoy en día se piensa que el proceso fisiopatológico que produce ambas patologías es similar; (6) así, un cúmulo de C-LDL subendotelial aórtico reclutaría un infiltrado de linfocitos T y macrófagos que inducirían la transformación de los fibroblastos aórticos en miofibroblastos con fenotipo osteoblástico,

capaces de formar hueso y nódulos de calcio. (7) Este mecanismo también podría explicar la calcificación a nivel del anillo mitral que en muchas ocasiones acompaña a la estenosis aórtica calcificada. (8)

Sin embargo, pese al escenario teórico planteado, la evidencia científica disponible no ha logrado discernir si el tratamiento con estatinas es capaz de detener o al menos enlentecer la progresión de la estenosis aórtica calcificada. Entre 2001 y 2004 se publicaron varios estudios retrospectivos que mostraban una reducción en la progresión de la estenosis aórtica calcificada (según parámetros ecocardiográficos) en sujetos tratados con estatinas respecto de sujetos sin tratamiento. (9) Uno de estos estudios mostró además que dicho efecto era independiente de la concentración de C-LDL plasmático, (10) sugiriendo por lo tanto un beneficio pleiotrópico del tratamiento con estatinas.

Otro estudio, esta vez prospectivo pero no aleatorizado (estudio RAAVE), (11) incluyó 121 pacientes con estenosis aórtica moderada-grave; aquellos con C-LDL elevado e indicación de recibir estatinas recibieron rosuvastatina 20 mg/día (61 pacientes) y el resto no recibió tratamiento. Tras un seguimiento medio de 6 años, el tratamiento con rosuvastatina demostró que disminuye la progresión, mediante evaluación ecocardiográfica, de la estenosis aórtica.

Para confirmar los hallazgos descriptos por los mencionados estudios observacionales se llevaron a cabo ensayos clínicos controlados y aleatorizados; la evidencia disponible hasta el momento provenía de series retrospectivas o bien de estudios con un número limitado de pacientes y por lo tanto estaba sujeta a una probabilidad de sesgos importante. El estudio SALTIRE (12) reclutó 155 pacientes con estenosis aórtica asintomática y los aleatorizó a recibir atorvastatina 80 mg/día o placebo; tras un seguimiento de 2 años no se apreciaron diferencias significativas en los objetivos primarios (progresión de la velocidad pico transvalvular aórtica medida por ecocardiografía Doppler y aumento del puntaje de calcio valvular aórtico medido por tomografía computarizada) entre los dos grupos. El estudio SEAS (13) reclutó 1.983 pacientes con estenosis aórtica

Tabla 1. Propiedades ateroprotectoras de las estatinas

Efecto ateroprotector	Mecanismos fisiopatológicos involucrados
Propiedades antiinflamatorias	↓ adhesión leucocitaria ↓ migración de macrófagos ↓ metaloproteinasas ↓ citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6)
Protección frente a la disfunción endotelial	↑ actividad de eNOS → ↑ óxido nítrico ↑ expresión de tPA ↓ expresión endotelial de moléculas de adhesión ↓ expresión endotelial de moléculas del MHC-II
Disminución de la activación plaquetaria	↑ óxido nítrico ↓ tromboxano-A2 ↓ endotelina-1
Aumento de estabilidad de la placa:	↑ apoptosis de CML ↑ actividad de NAD oxidasa en CML ↓ migración y proliferación de CML ↓ "core" lipídico (al ↓ C-LDL plasmático)

* Adaptada de Badimon L, Vilahur G. (1)

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa. IL: Interleucina. eNOS: Óxido nítrico sintetasa endotelial. tPA: Activador tisular del plasminógeno. MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad. CML: Células musculares lisas.

asintomática leve-moderada y los asignó a simvastatina + ezetimibe o placebo; el seguimiento fue de 4 años y tampoco se apreciaron diferencias en el objetivo primario entre los dos grupos (en este caso, un objetivo clínico compuesto por muerte cardiovascular, angina inestable, infarto de miocardio no letal, insuficiencia cardíaca desencadenada por la estenosis aórtica, reemplazo de válvula aórtica, revascularización coronaria percutánea o quirúrgica e ictus no hemorrágico). El reciente estudio ASTRONOMER (14) aleatorizó a 269 pacientes con estenosis aórtica al menos moderada a recibir rosuvastatina 20 mg/día o placebo; luego de un seguimiento mediano de 3,5 años no se apreciaron diferencias significativas en parámetros ecocardiográficos de progresión de estenosis aórtica.

En los ensayos clínicos mencionados, los pacientes incluidos no tenían indicación de recibir estatinas en función de sus niveles de lípidos, por lo que el efecto de las estatinas dependía casi exclusivamente de sus supuestos efectos pleiotrópicos. Así, la evidencia científica disponible indica que no está justificado el tratamiento con estatinas en pacientes con estenosis aórtica y sin otras indicaciones para recibirlas, puesto que en este caso no alteran la progresión de la enfermedad; sin embargo (de acuerdo con los resultados de estudios observacionales), en los pacientes con estenosis aórtica y dislipidemia, el tratamiento con estatinas al parecer retrasa la progresión de la estenosis aórtica por un mecanismo que no parece del todo dependiente de la reducción de los niveles de lípidos plasmáticos.

En el presente número de la *Revista*, Giunta y colaboradores publican los resultados de un estudio preclínico aleatorizado en un modelo de estenosis aórtica en animales, en el que la estenosis aórtica es producida por hipertensión nefrovascular. (15) En este contexto, el tratamiento con rosuvastatina logró reducir, tras 6 meses de seguimiento, la progresión del engrosamiento valvular aórtico y de la reducción del área valvular; además, los animales tratados con rosuvastatina presentaron cifras menores de presión arterial. Parece que los denominados efectos pleiotrópicos de las estatinas tuvieron un papel relevante en la menor progresión de la estenosis aórtica y de las cifras de presión arterial de los animales tratados, ya que los resultados fueron independientes de los niveles de colesterol total. Es posible que el contexto fisiopatológico especial de la hipertensión nefrovascular, con activación importante del eje renina-angiotensina-aldosterona, disfunción endotelial y un estado proinflamatorio, sea el responsable de que, al administrar estatinas, la mejoría de la función endotelial y los parámetros inflamatorios determinada por las estas drogas sea capaz de enlentecer la progresión de un problema (la estenosis aórtica) que parece tener como única causa dicho contexto especial. Los pacientes de los ensayos clínicos publicados hasta ahora cuentan con factores de riesgo adicionales, entre ellos una edad media avanzada, que pueden justificar, al no tener las estatinas efecto sobre ellos, la ausencia de resultados favorables.

Hasta el momento, la evidencia científica desaconseja el uso de estatinas como tratamiento de la estenosis aórtica. Sin embargo, como muestra el estudio preclínico de Giunta y colaboradores, los pacientes cuyo único mecanismo conocido para la aparición de estenosis aórtica sea la presencia de hipertensión arterial, especialmente si son jóvenes, quizá puedan beneficiarse de los efectos pleiotrópicos del tratamiento con estatinas. Es necesaria la realización de estudios prospectivos y aleatorizados en pacientes antes de poder comprobar si esta hipótesis es cierta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Badimon L, Vilahur G. Beneficio clínico de las estatinas: ¿hemos cubierto todo el espectro? *Rev Esp Cardiol Supl* 2011;11(Supl B):3-13.
2. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis* 2009;203:325-30.
3. Undas A, Brozek J, Musial J. Anti-inflammatory and antithrombotic effects of statins in the management of coronary artery disease. *Clin Lab* 2002;48:287-96.
4. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Balantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
5. Peltier M, Trojette F, Sarano ME, Grigioni F, Slama MA, Tribouilloy CM. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2003;91:97-9.
6. Moura LM, Zamorano J, Pérez-Oteiza C, Rocha-Gonçalves F, Rajamannan NM. The role of statins in aortic stenosis. Myth or reality? *Rev Port Cardiol* 2007;26:51-62.
7. Rajamannan NM, Subramanian M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M, et al. Human aortic valve calcification is associated with a osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107(17):2181-4.
8. Pachón M, Zamorano JL. Mitral annular calcifications and aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008;29:1478-80.
9. Rajamannan NM, Otto CM. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1180-2.
10. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001;88:693-5.
11. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, Barros IM, Azevedo LF, Rocha-Gonçalves F, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:554-61.
12. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389-97.
13. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-56.
14. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis. Results of the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) Trial. *Circulation* 2010;121:306-14.
15. Giunta G, Guevara E, Marziali L, Gómez Rosso L, Meroños T, Favaloro R y col. La rosuvastatina atenúa la progresión de la estenosis aórtica generada por hipertensión arterial, independientemente de sus efectos hipolipemiantes. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:14-20.