

Novedades distinguidas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SICC.

Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de media página.

10 - El Tejido Adiposo Libera Sustancias Nocivas para el Endotelio Vascular

Mu H, Ohashi R, Yan S y colaboradores

Cardiovascular Research 70(1):146-157, Abr 2006

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una muy importante causa de mortalidad en los países desarrollados. La prevalencia de obesidad es un factor de riesgo contribuyente. Los tejidos grasos liberan moléculas bioactivas, denominadas genéricamente adipocinas, como leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral, interleuquina 6, inhibidor del tipo 1 del activador del plasminógeno y resistina. Estas adipocinas pueden tener influencia no sólo sobre la homeostasis del peso corporal sino también sobre la inflamación, coagulación, fibrinólisis, resistencia a la insulina, diabetes, aterosclerosis y algunas formas de cáncer.

La resistina pertenece a una familia de proteínas llamada FIZZ (*found in inflammatory zone*, halladas en zona inflamatoria) o RELM (*resistin-like molecules*, moléculas similares a la resistina), que llevan a la resistencia a la insulina y a la obesidad. Varios estudios demostraron que los niveles séricos de resistina están elevados en pacientes con diabetes asociada a obesidad o ECV, y que los niveles en plasma se correlacionan con marcadores de inflamación. Por ejemplo, los niveles plasmáticos de resistina en individuos sanos son de 15 ng/ml, mientras que en los diabéticos son de alrededor de 40 ng/ml. Por lo tanto, la sustancia puede ser un factor predictor de aterosclerosis coronaria. Varios estudios demostraron que puede regular hacia arriba a las quimiocinas y moléculas de adhesión sobre las células endoteliales y promover la proliferación de células musculares lisas, pero los mecanismos celulares subyacentes no fueron aún completamente dilucidados.

En ciertas entidades patológicas como cardiopatía isquémica, cáncer, diabetes e inflamación crónica, incluida la aterosclerosis, tiene lugar una desregulación de la angiogénesis. Esta última puede promover la formación de placa y trombosis y facilita de este modo la inflamación en la lesión. Varios estudios demostraron que se observan en pacientes con riesgo de aterosclerosis o de enfermedades coronarias, altos niveles de factores tisulares, como por ejemplo el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de Von Willebrand, lo que indica la presencia simultánea de angiogénesis anormal y disfunción celular endotelial.

En el presente estudio, los autores investigaron el efecto directo de la resistina sobre las células endoteliales. Encontraron que la resistina recombinada induce la proliferación de células endoteliales, además de la migración y formación de tubos símil capilares, lo cual sugiere por lo tanto un potencial para la angiogénesis aumentada.

Luego examinaron el compromiso de algunas moléculas angiogénicas y quinasas proteicas activadas por mitógenos en el papel de resistinas. Creen que los datos de este estudio proveen pruebas experimentales de que la resistina puede inducir la disfunción endotelial y contribuir a enfermedades cardiovasculares y alteraciones de la angiogénesis.

La resistina humana recombinante y el anticuerpo antiresistina provinieron de un laboratorio estadounidense. Este último fue un anticuerpo policlonal de conejo.

Las células endoteliales de arterias coronarias humanas, las de vena umbilical y las microvasculares pulmonares se cultivaron en un medio apropiado con factores de crecimiento y antibióticos, suplementados con suero fetal bovino.

El efecto de la resistina sobre la proliferación endotelial se midió mediante un ensayo específico empleando un compuesto con timidina. Se estudió la migración celular, la cual se midió mediante técnicas de fluorescencia. La formación de tubos símil capilares se midió en campos microscópicos con aumento de 100x. También se aisló el ácido ribonucleico por reacción en cadena de polimerasa (PCR) y se realizaron estudios mediante citometría de flujo.

Se había ya informado que la resistina promueve la activación de las células endoteliales, pero no que afectase su proliferación y migración. Mediante la timidina se demostró que induce la proliferación de las células endoteliales de coronarias humanas en cantidad significativamente mayor que los controles no tratados, y esta proliferación es dependiente de la dosis. El efecto máximo de la resistina se produjo a las 24 horas y declinó levemente con el correr del tiempo. Cuando se bloquearon las acciones de la resistina con un anticuerpo se logró interrumpir su acción, por lo cual se dedujo que sus efectos proliferativos son específicamente atribuibles a ella.

La resistina incrementó la migración de las células endoteliales de coronarias humanas en forma dependiente de la dosis con efecto máximo a los 40 ng/ml.

El tratamiento con resistina a esta dosis promovió la formación de tubos símil capilares. Los estudios cuantitativos revelaron que la longitud total de esos tubos inducida por la resistina fue significativamente mayor que la de controles no tratados.

Los factores de crecimiento vascular endotelial mediados a través de sus receptores, regulan la proliferación de células endoteliales, su migración y la angiogénesis. Su expresión y la de las integrinas, antes y después del tratamiento con resistina se evaluaron mediante PCR. Se demostró que la resistina regula hacia arriba los factores angiogénicos.

En el presente estudio, los autores se propusieron determinar si la resistina humana podría tener efecto directo sobre las células endoteliales, y finalmente dicen haber demostrado que esa sustancia fue capaz de inducir su proliferación, migración y la angiogénesis *in vitro*, además de regular hacia arriba factores relacionados con la angiogénesis.

Esta última función está vinculada con muchas enfermedades, tales como las cardiopatías isquémicas, cáncer, diabetes e inflamaciones crónicas, incluida la aterosclerosis. Los microvasos en la íntima y la placa de aterosclerosis facilitan la activación e infiltración de macrófagos, linfocitos T y proteínas plasmáticas dentro de la lesión, con promoción de trombosis en la placa. En estudios clínicos, las células espumosas se correlacionaron con el número de microvasos, sugiriendo un papel importante para la angiogénesis de la placa cuando hay trombosis en ella en el curso de enfermedades de importancia clínica. Se informó sobre las relaciones entre varias quimiocinas y vías moleculares por una parte, y angiogénesis, aterosclerosis y aterotrombosis, por la otra. La proteína quimioatrayente de los monocitos induce angiogénesis *in vivo*. La trombina es otra molécula que tiene actividad angiogénica *in vitro*.

Micropartículas plaquetarias directamente correlacionadas con la aterosclerosis, promueven angiogénesis de células endoteliales. Los datos del estudio presente muestran que la resistina aumenta la progresión y migración celular así como la angiogénesis *in vitro* de las células endoteliales de coronarias humanas, y que este fenómeno es dependiente de la dosis. Si a ello se agregan las respuestas inflamatorias, se puede inferir que las reacciones mediadas por esta sustancia contribuyen a generar enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis y otros trastornos de la angiogénesis. Los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial y las metaloproteinasas de matriz son capaces de degradar los

componentes que contienen colágeno y los que carecen de él, ambos integrantes de la matriz extracelular. Esas sustancias también juegan un importante papel en la angiogénesis. Los autores demostraron que las células endoteliales de coronarias tratadas con resistina aumentaron su expresión de metaloproteinasas y factores de crecimiento de células vasculares. Estiman que este hallazgo podría ayudar a comprender los mecanismos moleculares de la angiogénesis inducida por la resistina, aunque reconocen que se requieren aún más estudios para afirmarlo con fundamentos.

En resumen, manifiestan haber demostrado por primera vez que una adipocina caracterizada recientemente, la resistina, induce en forma directa la proliferación y migración de células endoteliales humanas la vez que promueve *in vitro* la angiogénesis. Afirman que sus hallazgos proveen pruebas directas de que la resistina causa disfunción endotelial, probablemente vinculada a la obesidad y enfermedades cardiovasculares.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06616002.htm

11 - Prevalencia de Asociación entre Hipertensión y Apnea del Sueño

Hedner J, Bengtsson-Boström K, Peker Y y colaboradores

European Respiratory Journal 27(3):564-570, Mar 2006

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es altamente prevalente tanto en la población general como en la de pacientes con hipertensión arterial (HTA). La contribución de la AOS al riesgo de HTA podría depender del sexo y ser mayor en hombres que en mujeres.

Una sustancial proporción de la población adulta presenta AOS leve a moderada, caracterizada por repetidos episodios de apnea e hipopnea durante el sueño. Se estima que la prevalencia de HTA diurna incluye del 50% al 60% de los pacientes con AOS conocida, al tiempo que se ha diagnosticado AOS en más del 30% de los pacientes con HTA. Las asociaciones recíprocas entre ambas entidades sugieren que podrían compartir vías patogénicas comunes. Sin embargo, la AOS parece promover la aparición de HTA y mantener una condición con presión sanguínea elevada. Los resultados de ensayos clínicos aleatorizados de la aplicación de presión nasal continua en las vías aéreas de pacientes con AOS han demostrado una reducción de la presión arterial durante un período de 4 a 9 semanas. Los trabajos que investigaron los potenciales mecanismos fisiopatológicos involucrados en la aparición de HTA en la AOS han propuesto la participación de la resistencia vascular periférica aumentada. Los potenciales mediadores incluyen actividad simpática aumentada, un sistema renina-angiotensina-aldosterona con función alterada y disfunción endotelial. Más aun, los episodios repetidos de hipoxia y reoxigenación en los pacientes con AOS pueden producir inflamación vascular y estrés oxidativo, y acelerar la aparición de aterosclerosis. La influencia exacta de las características genotípicas y fenotípicas sobre la susceptibilidad a la HTA de los pacientes con AOS aún no resulta clara. Esta última podría representar un factor de riesgo sinérgico de HTA en personas con obesidad comórbida, enfermedad metabólica o ciertos factores de riesgo tradicionales. Del mismo modo, el riesgo podría ser diferente en hombres y mujeres, debido al patrón de factores de riesgo diferencial entre ambos sexos. Información previa referida a la prevalencia de HTA sugiere que el riesgo de esta entidad es igual en hombres y mujeres con AOS. Sin embargo, otros datos sobre mortalidad cardiovascular, así como los provenientes de estudios experimentales recientes, sugieren un impacto diferente en hombres y mujeres. El objetivo primario del presente trabajo

fue evaluar la AOS como un factor de riesgo de HTA en una muestra de pacientes con esta última entidad y tratados en el nivel de atención primaria, y una población de sujetos con presión arterial normal. Un objetivo adicional fue investigar la influencia del sexo en esta asociación.

El estudio incluyó 161 pacientes con HTA y 183 controles no hipertensos. Todos los participantes fueron sometidos a un estudio polisomnográfico ambulatorio en sus hogares. Sobre la base de los resultados se definió como evento obstructivo de apnea/hipopnea (≥ 10 segundos de duración) a la reducción del volumen de aire en más del 50% con relación al inicio, o a una disminución evidente de dicho volumen asociada con una desaturación de oxígeno de más del 3% o un despertar. El índice de apnea e hipopnea, y el de desaturación fueron determinados como el número de eventos por hora de sueño.

Se observó AOS grave (índice de apnea e hipopnea ≥ 30 eventos por hora) en el 47% y el 25% de los pacientes hipertensos y normotensos de sexo masculino, respectivamente. Los respectivos valores dentro de la subpoblación femenina fueron de 26% y 24%. En los hombres, los *odds ratio* para HTA aumentaron con relación a los terciles del índice de apnea e hipopnea de 1.0 a 2.1 y de 1.0 a 3.7, respectivamente, mientras que en las mujeres lo hicieron de 1.0 a 1.8 y de 1.0 a 1.6. El análisis de regresión con ajuste por edad, índice de masa corporal (o relación cintura-cadera) y tabaquismo no eliminó la asociación entre la AOS y la HTA en la población masculina.

Los resultados del presente trabajo confirman los hallazgos previos referidos a la existencia de una asociación independiente entre la AOS y la HTA, con una posible diferencia en función del sexo en la susceptibilidad a la aparición de la última afección en los pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06417015.htm

12 - Factores que Afectan la Prevalencia de Enfermedad Cardiovascular en Países en Vías de Desarrollo

Dominguez L, Galioto A, Fertisi A y colaboradores

Journal of Nutrition Health and Aging 10(2):143-149, Mar 2006

El envejecimiento de la población, la urbanización progresiva y las migraciones internacionales son factores que influyen sustancialmente sobre la salud de la población mundial. El cambio desde la prevalencia de enfermedades infecciosas y trastornos nutricionales (excepto por el aumento de la obesidad) hacia las enfermedades crónicas relacionadas con el estilo de vida, representa la transición epidemiológica, y contribuye al hecho de que la enfermedad cardiovascular (ECV) continúe siendo importante causa de morbilidad y el principal factor de mortalidad en todo el mundo en las próximas décadas. Los países en vías de desarrollo presentan una proporción sustancial de la carga global de ECV; aproximadamente el 80% de las muertes y el 87% de los casos relacionados de discapacidad se presentan en dichos países. Al respecto, se estima que durante los años venideros se registrará un aumento en estas tendencias asociadas a la expansión y al envejecimiento de la población, la urbanización progresiva y las modificaciones en el estilo de vida. El envejecimiento de la población global es uno de los principales desafíos que el mundo enfrenta en la actualidad. La expectativa de vida ha aumentado y se espera que este incremento se mantenga en la mayor parte del planeta. Contrariamente a la creencia general que sostiene que esta

tendencia sólo se cumple en las naciones industrializadas, hay en la actualidad 20 países en vías de desarrollo donde la expectativa de vida es de 72 años o más. El envejecimiento poblacional se refiere a la tendencia hacia una mayor cantidad de personas ancianas viviendo junto a una menor cantidad de niños, lo cual es el resultado de la caída en la fertilidad global.

Las tasas de urbanización aumentaron en forma constante tanto en las regiones desarrolladas como en aquellas en vías de desarrollo. Así, en 1970, el 36.6% de la población mundial residía en áreas urbanas, mientras que para 1998, este valor había aumentado a 44.8%. Se estima que para el año 2025, la proporción será de 61.1%. A medida que las poblaciones se tornan más urbanas, las sociedades atraviesan diferentes etapas de la transición nutricional, caracterizadas por un cambio desde dietas ricas en fibras y en carbohidratos complejos a otras con una mayor proporción de grasas y azúcares. Esta transición se asocia con una mayor prevalencia de obesidad, particularmente en los niños, y de diabetes tipo 2. La carga incrementada de ECV debida a cambios adversos en el estilo de vida relacionados con la urbanización podría traducirse en tasas aun mayores de mortalidad y morbilidad por ECV que aquellas basadas sólo en los cambios demográficos. La declinación natural de la capacidad de los sistemas biológicos del ser humano puede ser acelerada por un estilo de vida no saludable, lo que determina que cada individuo presente una menor capacidad funcional que la que normalmente podría esperarse por su edad o factores genéticos.

Otro importante evento demográfico que puede observarse es la migración internacional, la cual se estima que permanecerá elevada durante las primeras décadas de este siglo. Al respecto, es posible que los cambios relativamente lentos observados en las poblaciones en vías de desarrollo a través de la transición epidemiológica, puedan tener lugar a un ritmo acelerado en los individuos que migran desde naciones pobres a otras industrializadas.

En 2002, la OMS recomendó, para el mantenimiento de una salud óptima, la promoción de los beneficios de una vida saludable, y la legislación sobre la venta de alcohol y tabaco. Al respecto, deberían implementarse estrategias basadas en los conocimientos actuales para el control del tabaquismo y la promoción de una dieta baja en grasas. El asesoramiento nutricional debería brindarse a través de programas accesibles y culturalmente aceptables para cada población. Los esfuerzos en la prevención de la ECV en los países en vías de desarrollo son probablemente diferentes de aquellos requeridos en las naciones desarrolladas, donde la población ha comenzado a alertarse acerca de su impacto. Debido a las restricciones financieras, el enfoque en el control de los factores de riesgo debe basarse principalmente en el estilo de vida para evitar los costos económicos de las intervenciones farmacológicas. Vivir más ha sido uno de los principales avances de la humanidad pero, concluyen los autores, resulta esencial asegurar que la población alcance los últimos años de su vida con buena salud.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06530006.htm

13 - Importancia de la Disfunción Endotelial en Pacientes con Hiperuricemia

Kato M, Hisatome I, Tomikura Y y colaboradores

American Journal of Cardiology 96(11):1576-1578, Dic 2005

Todavía no está elucidado si la hiperuricemia es un factor de riesgo para eventos cardiovasculares. El objetivo de este trabajo fue evaluar si la hiperuricemia por sí misma se asocia

con disfunción endotelial en pacientes con valores elevados de ácido úrico plasmático y que no reciben otros fármacos ni presentan otras enfermedades cardiovasculares.

En el presente estudio se incorporaron 17 pacientes varones con hiperuricemia y una edad promedio de 42 años, mientras que el grupo control lo conformaron 9 hombres sanos con un promedio de edad de 45 años.

A los dos grupos se les realizó examen físico y análisis de laboratorio: determinación de ácido úrico, glucemia, lípidos e insulina. Los análisis se realizaron con los pacientes en ayunas y durante la mañana. En todos los pacientes hiperuricémicos se informaron niveles de ácido úrico superiores a 7.0 mg/dl en dos mediciones con un intervalo de un mes o más entre ambas determinaciones. Respecto de las características de los sujetos, no eran fumadores, no tomaban otros fármacos y no tenían antecedente de tratamiento para la hiperuricemia.

Para evaluar la dilatación de las arterias se utilizó la ecografía en modo B con un transductor de 10 MHz. Se realizaron las mediciones en sujetos en reposo a los 30 minutos de recibir nitroglicerina sublingual. La arteria evaluada fue la humeral, con cortes longitudinales a 5 centímetros por encima del codo. Una vez localizada la sección sobre la que se realizarían las evaluaciones se realizó una marca en la piel para futuras referencias. Con el método Doppler se midió la velocidad del flujo sanguíneo.

Primero se realizó un mapeo ecográfico con el paciente en reposo. Luego se indujo la hiperemia reactiva por insuflación de un mango neumático que llegó a 220 mm Hg. Se mantuvo en ese valor durante 5 minutos y se liberó en forma progresiva la presión ejercida sobre el brazo. La arteria fue evaluada con ecografía durante un minuto antes del procedimiento y durante 2 minutos luego de desinflar el mango neumático. También se realizó un registro de velocidad durante los 10 primeros segundos luego de la liberación de la presión. Posteriormente se dejó la arteria en descanso 15 minutos y, terminado el período, se realizó otro mapeo adicional. Luego se le administró a cada paciente una dosis de 300 µg de nitroglicerina con un aerosol y se mapeó el vaso en forma continua durante 5 minutos.

La dilatación mediada por flujo e inducida por nitroglicerina se calculó como porcentaje de incremento del diámetro arterial en reposo, durante la hiperemia de flujo y luego de la administración de nitroglicerina.

Para realizar las comparaciones entre los valores se utilizó la prueba de la *t*. Los datos se expresaron como el promedio \pm desvío estándar. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Las características demográficas de la población no presentaron diferencias significativas entre los grupos. La edad promedio de los controles fue 45 años, mientras que la de los pacientes fue 42; el índice de masa corporal fue 24.2 ± 0.6 kg/m² en los controles y 25.1 ± 0.8 kg/m² en los pacientes. Los valores de colesterol total en plasma fueron 182 ± 10 mg/dl (controles) y 184 ± 7 mg/dl (pacientes), y los de insulina fueron 6.1 ± 1.9 µU/ml en los controles y 8.6 ± 1.5 µU/ml en los pacientes, sin que se registraran diferencias significativas. Los valores de presión arterial sistólica tampoco presentaron diferencias sustanciales. Los niveles de ácido úrico fueron significativamente diferentes en ambos grupos: 6.0 ± 0.2 mg/dl en los controles y 8.2 ± 0.2 mg/dl en los pacientes.

Las mediciones sobre la arteria humeral en reposo en el grupo control fueron: tamaño del vaso 4.4 ± 0.2 mm, la velocidad media fue de 4.0 ± 0.5 cm/seg y el porcentaje de cambios en la velocidad durante la hiperemia $196 \pm 23\%$. Mientras que en el grupo de sujetos hiperuricémicos los valores fueron 4.5 ± 0.1 mm, 3.7 ± 0.3 cm/seg y $203 \pm 24\%$, en igual orden, es decir que no se observaron diferencias significativas.

Se detectó que la dilatación mediada por flujo disminuyó significativamente en el grupo de pacientes con hiperuricemia ($4.0 \pm 0.7\%$) en comparación con el grupo de sujetos sanos ($6.4 \pm 0.8\%$), con un valor *p* de 0.044.

La dilatación inducida por el nitrato fue de $12.3 \pm 1.0\%$ en los sujetos con hiperuricemia y de $11.8 \pm 2.3\%$ en los controles sanos, con valores de p de 0.08, lo que confirma una diferencia no significativa.

Los autores señalan que la vasodilatación dependiente del endotelio está deteriorada en los pacientes hiperuricémicos sin enfermedad cardiovascular sobreañadida. En otros trabajos se informó que el ácido úrico es un factor independiente asociado de la enfermedad cardiovascular.


Trabajos previos informan que los cristales de urato se depositan no sólo en los tejidos articulares sino también en las válvulas cardíacas y en las paredes de las arterias. Además, el ácido úrico plasmático puede activar los granulocitos circulantes y dañar el endotelio.

Si bien el ácido úrico tendría efectos antioxidantes, el estrés oxidativo derivado de la xantina oxidasa podría contribuir al daño del endotelio de los vasos. El alopurinol es una droga que inhibe la xantina oxidasa. Se informó que este fármaco mejora la dilatación dependiente del endotelio en pacientes con hiperuricemia que además padecen insuficiencia cardíaca y en fumadores. Sin embargo, la mayoría de los estudios clínicos realizados evaluaron la función de la hiperuricemia sobre pacientes con otras morbilidades asociadas.

Los autores informan que la vasodilatación dependiente del endotelio estuvo alterada en los pacientes con hiperuricemia que no tenían morbilidades asociadas, y sugieren que podría disminuir la actividad de la óxido nítrico sintasa que contribuye a la hipertensión.

Se requiere más investigación para evaluar los efectos que tendrían las drogas del tratamiento de la hiperuricemia sobre la disfunción endotelial.

Los autores comentan una limitación en este estudio: la presión arterial de los pacientes con hiperuricemia tendía a ser superior, sin presentar valores significativamente diferentes. Otra limitación fue que se estudiaron hombres y no mujeres, por lo que se necesitaría un estudio con mujeres para evaluar si los resultados son similares.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06519005.htm

14 - Efectos Vasoprotectores de las Estatinas por Modulación de la Neovascularización

Ma F, Han Z

Cardiovascular Drug Reviews 23(4):281-292, 2005

Las estatinas parecen ser potentes drogas con variados efectos de protección vascular, los cuales a su vez parecen ser independientes de la reducción del colesterol. Los efectos vasoprotectores de las estatinas podrían explicarse por su capacidad para modular la neovascularización.

Las estatinas inhiben la actividad de una enzima que cataliza la síntesis de mevalonato, el paso limitante de la biosíntesis de colesterol. La reducción resultante del colesterol intracelular determina un aumento compensatorio en la captación de colesterol por los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y una reducción de sus niveles plasmáticos. Varios estudios demostraron que las estatinas reducen la incidencia de accidente cerebrovascular o de infarto de miocardio en pacientes con niveles séricos de colesterol normales o elevados.

A pesar de que los efectos beneficiosos de esta terapia se atribuyen primariamente a sus efectos reductores de los lípidos, los beneficios clínicos totales observados parecen ser mayores de lo que cabría esperar sólo de los cambios en los niveles de éstos. Más aun, estos efectos beneficiosos tienen lugar mucho antes de lo que podría anticiparse si fuesen una

consecuencia de la reducción de lípidos. De acuerdo con estas observaciones, hallazgos recientes indican que las estatinas presentan efectos pleiotrópicos.

Estos agentes reducen las lesiones de isquemia y reperfusión en el músculo cardíaco y mejoran o restauran la función endotelial a través de mecanismos dependientes del óxido nítrico (NO). Datos recientes demostraron que los efectos de protección cardiovascular de las estatinas están mediados no sólo por la promoción de la función endotelial sino también por la activación de la neovascularización.

A través de la inhibición de la síntesis de mevalonato, las estatinas inhiben la biosíntesis de colesterol y evitan la síntesis de otros intermediarios isoprenoides de esta vía, como el farnesilpírofosfato y el geranylgeranilpírofosfato.


Estudios recientes demostraron el papel predominante de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) endotelial sobre otras isoformas en la neovascularización, lo que sugiere que su modulación podría representar una estrategia nueva y efectiva.

Las estatinas ejercen efectos pleiotrópicos sobre la biodisponibilidad de NO y mejoran la síntesis de éste a través de mecanismos no relacionados con los cambios en los niveles séricos de colesterol. Estos efectos incluyen el aumento de la expresión del ARN mensajero de la NOS endotelial y la estimulación de la producción de este último a través de la reducción de los niveles de caveolina 1 en la membrana plasmática.

La estimulación de la neovascularización y del desarrollo de circulación colateral representa una importante estrategia terapéutica para reducir la isquemia tisular en las enfermedades vasculares periféricas y coronarias. La angiogénesis es una respuesta primaria a la hipoxia del tejido local y participa en la restitución del flujo sanguíneo en las enfermedades isquémicas. Por eso, las estrategias que buscan aumentar la circulación colateral han sido denominadas "angiogénesis terapéutica". La inducción de la angiogénesis por las estatinas se demostró en varios estudios. Así, en dosis terapéuticas, las estatinas promueven la proliferación, la migración y la supervivencia de las células endoteliales, e inducen su movilización y diferenciación a partir de células progenitoras (proceso denominado vasculogénesis), a través de la vía del NO.

Los autores concluyen que las estatinas presentan efectos vasoprotectores independientes de su actividad reductora de los niveles séricos de colesterol. Así, estos agentes aumentan la expresión y actividad de la NOS endotelial, la cual, a través del NO, media el proceso de neovascularización, angiogénesis y vasculogénesis.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06601006.htm

 Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.