



Revisión

Estatinas y autoinmunidad



Marcelo Alvarado Cárdenas^{a,*}, Ana Marín Sánchez^b y Joan Lima Ruiz^a, en representación del Grupo para estudio de Autoinmunidad y Estatinas¹

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bServicio de Inmunología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de noviembre de 2014

Aceptado el 27 de noviembre de 2014

On-line el 7 de febrero de 2015

Palabras clave:

Estatinas

Pleiotrópico

Inmunodepresor

Autoinmunitario

RESUMEN

Las estatinas son los fármacos más utilizados en la prevención tanto primaria como secundaria de enfermedades cardiovasculares y asociadas a aterosclerosis. Alrededor de 25 millones de personas están en tratamiento con estatinas en el mundo. A pesar de que son bien toleradas por la mayoría de los pacientes y de tener un perfil muy seguro, algunos pacientes presentan alteraciones, especialmente a nivel muscular. Los efectos biológicos asociados a estos fármacos son conocidos como pleiotrópicos; son de tal interés y diversidad que explican, en parte, algunas de las acciones de las estatinas, especialmente en relación con la inflamación y el sistema inmunitario. Algunos pacientes presentan ciertas alteraciones inmunológicas que puede transformarse luego en expresión clínica no deseable. Estudios recientes han mostrado que pueden desencadenar fenómenos autoinmunitarios. Han sido descritas enfermedades en las que actúan como desencadenantes, como la miopatía necrosante inmunomediada, o indirectamente en dermatomiositis o hepatitis autoinmunitaria, entre otras. Es así por lo que dado el elevado número de personas en tratamiento con estatinas, creemos que se trata de un problema clínicamente relevante y, por tanto, merecedor de estudio.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Statins and autoimmunity

ABSTRACT

Statins are the most widely used drugs for both primary and secondary prevention of cardiovascular diseases and those associated with atherosclerosis. About 25 million people are on statin therapy in the world. Although they are well tolerated by most patients and have a safety profile, some patients have muscle level alterations. The biological effects associated with these drugs are known as pleiotropic; they are of such interest and diversity that explains, in part, some of the actions of statins, especially in relation to inflammation and the immune system. Some patients have certain immune disorders that can turn into an undesirable clinical expression. Recent studies have shown that they can trigger autoimmune phenomena. Pathologies have been described in which these agents act as triggers such as immune-mediated necrotizing myopathy or indirectly in dermatomyositis or autoimmune hepatitis, among others. Given the high number of people being treated with statins, we believe that this is a clinically relevant problem and therefore worthy of study.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Statins

Pleiotropic

Immunosuppressive

Autoimmunity

Introducción

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMGCR), más comúnmente conocidos como estatinas, son los fármacos más utilizados en el tratamiento de la hipercolesterolemia y en la prevención, tanto primaria como

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: majav2@hotmail.com (M. Alvarado Cárdenas).

¹ Los nombres de los componentes del Grupo para estudio de Autoinmunidad y Estatinas están relacionados en el anexo 1.

Tabla 1
Mecanismos propuestos de los efectos pleiotrópicos

Regulación del óxido nítrico sintetasa del endotelio y la mejora de la respuesta fisiopatológica, incluyendo la vasoconstricción y la promoción de reendotelización
Efecto antioxidante a través de la inhibición de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa y su reacción oxidativa
Propiedades antiinflamatorias, incluida la reducción de la proteína C reactiva, la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa y el factor k nuclear
Disminución de citocinas y quimiocinas
Estabilización de las placas ateroscleróticas y la inhibición de la inflamación de la placa
Disminución de la activación de la cascada de coagulación
Normalización del tracto de salida simpático
Inducción de la autofagia en la inhibición de la angiogénesis en células de cáncer
Neuroprotección y apoyo de las funciones de barrera hematoencefálica

secundaria, de enfermedades cardiovasculares y asociadas a aterosclerosis. Se estima que alrededor de 50 millones de personas reciben tratamiento con estatinas en el mundo, y podrían ser muchos más en caso de aprobarse las nuevas guías terapéuticas propuestas por algunos organismos internacionales^{1,2}.

En general, estos fármacos suelen presentar buena tolerancia. Además, en ensayos experimentales, tanto *in vitro* como *in vivo*, se han encontrado otros efectos biológicos asociados a las estatinas que no están necesariamente relacionados con la reducción del colesterol plasmático, conocidos como efectos pleiotrópicos³, y que se recogen en la [tabla 1](#). El alcance de estos efectos es de tal interés y diversidad que explica, al menos en parte, algunas de las acciones beneficiosas de las estatinas, especialmente en relación con un posible efecto antiinflamatorio, inmunomodulador, o incluso antitrombótico, así como de potencial utilidad frente a algunas enfermedades crónicas, como la osteoporosis, o las demencias, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

Entre los efectos no esperados de las estatinas se incluyen las consecuencias inmunomoduladoras, objeto de esta revisión⁴. Estos fármacos parecen desempeñar un rol terapéutico coadyuvante en algunas enfermedades autoinmunitarias debido no solo a su posible carácter antiinflamatorio e inmunomodulador, sino también a su capacidad de minimizar el potencial aterogénico tanto de la propia enfermedad como de los fármacos utilizados para su tratamiento, entre los que se encuentran los glucocorticoides^{5–7}. Se postula que la capacidad de las estatinas para inhibir la expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) de clase II en las células presentadoras de antígeno puede provocar una disminución de la activación de linfocitos Th1 y la inhibición de la secreción de citocinas proinflamatorias⁸. Además, el efecto inmunomodulador de estos fármacos puede depender en parte de la disminución de la respuesta inflamatoria Th17⁹ o de su capacidad para activar PPAR (del inglés, *peroxisome proliferator activated receptor*) que interfieren con la vía de

activación NF-κB inhibiendo la expresión de diferentes citocinas¹⁰. Por otra parte, y a pesar de ser fármacos en general bien tolerados y con un perfil favorable de seguridad, algunos pacientes presentan ciertas alteraciones inmunológicas que pueden transformarse luego en expresión clínica no deseable. Estudios recientes han mostrado que pueden desencadenar (*trigger*) fenómenos autoinmunitarios¹¹. Han sido descritos como posibles inductores de diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico¹², dermatomiositis (DM)^{13–15}, hepatitis autoinmunitaria (HAI)¹⁶, vasculitis con *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA, «anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos»)¹⁷, y alteraciones del perfil inmunológico en suero, con o sin expresión clínica acompañante. El mecanismo no está claro, y probablemente no es único; una hipótesis contempla el comportamiento de estos fármacos como agentes proapoptóticos que liberarían antígenos nucleares a la circulación, o determinados cambios moleculares induciendo la producción de autoanticuerpos. El hecho de que el tratamiento inmunodepresor sistémico haya demostrado ser eficaz en algunos de los casos publicados apoya el mecanismo inmunológico. La asociación de estatinas a una miopatía en parte mediada inmunológicamente, la denominada miopatía necrosante inmunomediada (MNIM), parece definir un nuevo modelo de toxicidad, quizás extensible a otros órganos distintos del músculo.

Fenómenos autoinmunitarios

Afectación muscular

La toxicidad muscular es un efecto adverso bien conocido asociado a la administración de estatinas, que en algunos estudios alcanza el 0,4/100.000 personas-año¹⁸. Sin embargo, no existe un consenso sobre su definición exacta ([tabla 2](#)). En cualquier caso, parece que la presencia de mialgias aisladas, elevaciones moderadas de la creatina fosfocinasa (CPK) o la temida y afortunadamente poco frecuente rabdomiolisis con elevación extrema de las CPK y fracaso renal parecen ser los síndromes miopáticos relacionados con la administración de estatinas, a los que hay que añadir la ya mencionada MNIM, en donde parece que el mecanismo patogénico contempla una toxicidad asociada a la presencia de trastornos autoinmunitarios, que incluye la enzima sobre la que actúa la estatina (HMGCR) como fuente antigénica.

Los mecanismos exactos que subyacen a la miopatía con estatinas no son bien conocidos, e incluyen la disminución del colesterol contenido en las membranas de las células musculares, el agotamiento de los isoprenoides (pirofosfato de farnesilo y pirofosfato de geranilo) o de la coenzima Q10 que favorece la disfunción mitocondrial¹⁹. Asimismo, algunos factores como el consumo de alcohol, el hipotiroidismo, o determinados polimorfismos genéticos pueden desempeñar un papel determinante en la toxicidad muscular²⁰. A todos estos mecanismos hay que añadirles

Tabla 2
Definiciones propuestas para la miopatía relacionada con estatinas

Entidad clínica	ACC/AHA/NHLBI	NLA	FDA
Miopatía	Término general que se refiere a cualquier enfermedad de los músculos	Los síntomas de mialgia (dolor muscular o inflamación), debilidad o calambres, además de CPK > 10 veces el LSN	CPK > 10 × LSN
Mialgia	Dolor o debilidad muscular sin elevación de creatina fosfocinasa	Sin datos	Sin datos
Miositis	Síntomas musculares con elevación de la creatina fosfocinasa	Sin datos	Sin datos
Rabdomiolisis	Síntomas musculares con elevación significativa de la creatina fosfocinasa (típicamente > 10 × LSN), y la elevación de la creatinina (por lo general, con orina de color marrón y mioglobina urinaria)	La creatina fosfocinasa > 10.000 UI/l o creatina fosfocinasa > 10 × LSN, además de una elevación de la creatinina sérica o intervención médica con hidratación intravenosa	La creatina fosfocinasa > 50 × LSN y evidencia de daño de órgano, como compromiso renal

ACC/AHA/NHLBI: American College of Cardiology/American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute; FDA: Food and Drug Administration; LSN: límite superior de la normalidad; NLA: National Lipid Association.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798865>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798865>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)