

# Impacto de las estatinas en el tratamiento de la hipertensión arterial

Impact of statins in the treatment of hypertension

<sup>1</sup> Espinoza Diaz, Cristóbal; Castillo Apolo, Lorena; Vallejo Salazar, John; Orellana Quezada, Patricio; Altamirano Escudero, Michelle; Cando Guanoluiza, Klever; Gaibor Ortiz, Allison; Vargas Vargas, Washington

<sup>1</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto de investigación: "Estrategias regionales para la prevención y control de las enfermedades cardiovasculares en América Latina y el Caribe".

\*Autor de correspondencia: Cristóbal Espinoza Diaz, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Recibido: 02/03/2020 Aceptado: 0/04/2020 Publicado: 15/05/2020

<https://doi.org/10.5281/zenodo.4074370>

118

## Resumen

**H**oy en día, las estatinas representan un punto de atención importante en la práctica médica cotidiana. Más allá de su rol como agentes hipolipemiantes, las estatinas han ganado renombre en virtud de un espectro extenso de efectos farmacológicos pleiotrópicos beneficiosos. Esto incluye la mejoría de la disfunción endotelial, la estabilización de la placa aterosclerótica, el incremento de la biodisponibilidad de óxido nítrico y propiedades anti-inflamatorias. Uno de los mayores atractivos es su potencial impacto en la regulación de la presión arterial. Estudios recientes sugieren que las estatinas podrían ser herramientas invaluableles en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), además de conferir un decremento importante del riesgo cardiovascular. No obstante, estas relaciones epidemiológicas son complejas y el efecto de las estatinas podría ser más global para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, en específico para la HTA. Aunque la presencia de beneficios tangibles es indudable, éstos podrían no tener la magnitud que sugeriría la multiplicidad de efectos farmacológicos observados a nivel molecular, que muestran entonces un alcance relativamente modesto. Tampoco pueden soslayarse las limitaciones propias de las estatinas en su uso clínico, especialmente en lo relativo a sus efectos adversos musculares y metabólicos. En este artículo se revisa el conocimiento preclínico y clínico actual sobre el papel de las estatinas en el tratamiento de la HTA.

**Palabras clave:** Estatinas, hipertensión arterial, riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular.

## Abstract

**N**owadays, statins represent a key point in daily medical practice. Beyond their role as hypolipemic agents, statins have become renowned by virtue of their extensive spectrum of beneficial pleiotropic pharmacological effects. These include the improvement of endothelial dysfunction, stabilization of the atherosclerotic plaque, an increase of the bioavailability of nitric oxide, and anti-inflammatory properties. One of their greatest points of interest is their potential impact on the regulation of blood pressure. Recent studies suggest statins may be invaluable tools for the treatment of hypertension (HTN), in addition to conferring an important decrease in cardiovascular risk. Nevertheless, these epidemiological links are complex, and the effect of statins may be more generalized for the development of cardiovascular disease than specific for HTN. Although the presence of tangible benefits is apparent, these may not have the magnitude suggested by their multiplicity of pharmacological effects observed at a molecular level, which would then display a relatively modest scope. The clinical limitations inherent to statin therapy cannot be overlooked either, especially concerning their muscular and metabolic adverse effects. Current preclinical and clinical knowledge relating to the role of statins in the treatment of HTN is reviewed in this article.

**Keywords:** Statins, hypertension, cardiovascular risk, cardiovascular disease.

**E**l colesterol ocupa un papel prominente en la fisiología humana, siendo una molécula necesaria para la vida; pero a la vez jugando un papel central en el desarrollo de varias patologías, entre las cuales destaca la enfermedad cardiovascular (ECV). Esta peculiar posición ha sido el motor de abundante investigación, con 13 premios Nobel relacionados con el estudio del colesterol, hasta la fecha<sup>1</sup>. La introducción de la lovastatina, la primera representante del grupo de las estatinas, constituye una verdadera revolución en la medicina moderna. A través de su efecto inhibitor de la hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, estos fármacos reducen de manera poderosa la biosíntesis endógena de colesterol<sup>2</sup>. Hoy en día, las estatinas representan un punto de atención importante en la práctica médica cotidiana, especialmente en la atención integral del adulto. Las tendencias de prescripción de estatinas han mostrado un incremento gradual y constante desde su introducción hasta la actualidad<sup>3</sup>.

Más allá de su rol como agentes hipolipemiantes, las estatinas han ganado renombre en virtud de un espectro extenso de efectos farmacológicos pleiotrópicos beneficiosos. Estos incluyen la mejoría de la disfunción endotelial (DE), la estabilización de la placa aterosclerótica, el incremento de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) y propiedades anti-inflamatorias<sup>4</sup>. Esto se ha traducido en numerosos beneficios clínicos sistémicos, como el mejoramiento del funcionalismo renal, menor incidencia y mortalidad por neumonía, menor incidencia de tromboembolismo venoso, fracturas de cadera, pancreatitis y colecistitis, reducción de la inflamación en la enfermedad periodontal y la artritis reumatoide, y muchos otros<sup>5</sup>. No obstante, uno de los mayores atractivos es su potencial impacto en la regulación de la presión arterial (PA). Estudios recientes sugieren que las estatinas podrían ser herramientas invaluable en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), con efectos específicos en este sentido más allá de su impacto general en la salud cardiometabólica<sup>6</sup>.

Este prospecto es particularmente llamativo, en tanto la HTA actualmente afecta a 31,1% de la población adulta a nivel mundial<sup>7-15</sup>. Adicionalmente, la HTA es uno de los principales factores de riesgo para la ECV, que continúa siendo la primera causa de morbilidad y mortalidad global<sup>16</sup>. Este panorama se torna más desolador al considerar que sólo un tercio de la población con HTA parece lograr de manera consistente sus metas terapéuticas, resultando en peor pronóstico a largo plazo<sup>17</sup>. Como resultado, la HTA determina en gran medida la calidad y esperanza de vida de los pacientes, y se traduce además en costos médicos exorbitantes<sup>18</sup>; por lo cual el uso de las estatinas en este escenario podría ser altamente provechoso. En este artículo se revisa el conocimiento preclínico y clínico actual sobre el papel de las estatinas en el tratamiento de la HTA.

## Efecto antihipertensivo de las estatinas: una mirada molecular

En la última década se ha acumulado evidencia reseñando los potenciales mecanismos biológicos que subyacen el posible efecto antihipertensivo de las estatinas. Estos se centran en un decremento de la PA a través de la reducción de la resistencia vascular mediante la disminución de la DE<sup>19</sup>. En relación al primero de estos factores, se ha observado que las estatinas pueden inducir la activación de la sintasa de NO endotelial, lo cual resulta en mayor producción de NO, un potente vasodilatador; así como en una disminución del estrés oxidativo (EO)<sup>20</sup>. La activación de esta enzima parece ser dosis-dependiente, no relacionada con la inhibición de la HMG-CoA reductasa, y estar mediada por la activación del receptor de superficie celular SR-B1, la subunidad inhibitoria de las proteínas G, la fosfolipasa C y la entrada de calcio iónico extracelular a las células endoteliales<sup>21</sup>. La atenuación del EO se ha vinculado con la supresión de la actividad de enzimas pro-oxidativas, como la NADPH oxidasa; y la inhibición de cascadas de señalización pro-inflamatorias, en particular del factor nuclear KB<sup>22</sup>.

Las acciones anti-inflamatorias de las estatinas han sido ampliamente destacadas como elementos clave en su impacto sobre la reducción del riesgo cardiovascular (RCV); extendiéndose más allá de la regulación de la PA. En efecto, la inflamación crónica (IC) ha sido reconocida como el fenómeno fisiopatológico fundamental de la ECV<sup>23</sup>. La administración de estatinas se ha asociado con la disminución de los niveles circulantes de biomarcadores y mediadores pro-inflamatorios como la proteína C-reactiva (PCR) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>24</sup>. Las estatinas también han mostrado disminuir la producción de interferón  $\gamma$ , inhibir la respuesta inmune de los linfocitos Th1 y reducir la liberación de quimiocinas, la expresión de moléculas de adhesión intercelular y la activación de monocitos<sup>25</sup>. Tanto la IC como la DE y el EO son además influidos de manera recíproca e interdependiente por la estabilidad de la placa aterosclerótica. En este sentido es notorio el papel de las estatinas como hipolipemiantes, con especial énfasis en su capacidad de disminuir los niveles de LDL oxidada<sup>26</sup>. Asimismo, las estatinas pueden interferir con el funcionamiento del receptor 1 similar a las lectinas de LDL oxidada (LOX-1), el cual media la captación de estas moléculas en las paredes vasculares<sup>27</sup>. De manera similar, estos fármacos marcan un decremento en la expresión de varias metaloproteinasas de matriz extracelular en el microambiente de la placa aterosclerótica, como MMP-2 y MMP-9; así como un aumento en los inhibidores tisulares de estas enzimas, como TIMP-1 y TIMP-2<sup>28</sup>.

Otro mecanismo por el cual las estatinas pueden modular la DE es la reducción de los niveles de endotelina-1, una molécula vasoconstrictora importante. Esto parece ser mediado por la inhibición del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) en las células musculares lisas vasculares<sup>29</sup>. Por otro lado, se ha observado que las estatinas pueden interactuar con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en distintos puntos, incluyendo la reducción de la

expresión de los receptores de angiotensina II (Ang II), la disrupción de la señalización intracelular de este mediador y la disminución de la síntesis de Ang II y aldosterona<sup>30</sup>. La combinación de estatinas con antagonistas del receptor de Ang II ha demostrado tener un efecto sinérgico beneficioso sobre la iniciación y progresión del aterosclerosis, que podría ser atribuido a la modulación de la actividad de los macrófagos<sup>31</sup>. Finalmente, se ha observado que el consumo elevado de sal tiende a atenuar los efectos antihipertensivos de las estatinas, sugiriendo un rol importante para la regulación del SRAA en este escenario<sup>32</sup>.

### Evidencia actual sobre las estatinas en el tratamiento de la hipertensión arterial

En la actualidad, las estatinas gozan de gran aceptación como agentes terapéuticos y preventivos para la ECV, como se ve cristalizado en las guías del Equipo de Trabajo de los Servicios Preventivos de los Estados Unidos, donde se recomienda la indicación de estatinas incluso para los individuos sin antecedentes de ECV con edades entre 40 y 75 años que tienen uno o más factores de RCV, y que muestran un riesgo calculado para eventos cardiovasculares en 10 años que exceda el 10%<sup>33</sup>. Sin embargo, los resultados de las estatinas específicos para la PA son aún controversiales. En ratas, la administración de simvastatina y metoprolol durante 4 semanas no mostró un efecto significativo sobre la PA o la frecuencia cardíaca (FC). Esto podría implicar que los efectos de las estatinas sobre la PA se instalan tras una administración más prolongada; o que dependa de factores no atendidos en estos modelos que sean de mayor peso en los humanos, como la IC<sup>34</sup>. Estas deducciones son reforzadas por hallazgos previos de mejoría de la PA y la FC, acompañada de reducción de los niveles de PCR—un biomarcador importante de IC—en pacientes con HTA y diabetes mellitus tipo 2 tratados con simvastatina y metoprolol<sup>6</sup>.

Asimismo, las distintas estatinas parecen exhibir efectos similares sobre la PA. En un estudio de Presta y cols.<sup>35</sup> con 987 pacientes con HTA tratada que recibieron dosis variables de simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina u otras estatinas, el efecto reductor sobre la PA tendió a ser uniforme entre los grupos. Esta independencia del agente específico y la dosis es atractiva, puesto sugiere un efecto de clase para las estatinas. En otros estudios más pequeños, se ha observado que el tratamiento con atorvastatina tiende a ejercer un efecto preferencial sobre la PA diastólica<sup>36</sup>. No obstante, estos hallazgos no pueden considerarse concluyentes. En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados de Banach y cols.<sup>37</sup>, se determinó que las reducciones en la PA sistólica y diastólica no fueron significativas en la población normotensa o aquella con HTA.

Ante este panorama desfavorable, los resultados del estudio HOPE-3 ofrecen una perspectiva más alentadora. Este estudio incluyó 12.705 pacientes con RCV intermedio que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con 10 mg/día de rosuvastatina o placebo, así como tratamiento con hidroclorotiazida y candesartan o placebo, durante un período de tratamiento con una mediana de

duración de 5,6 años. El tratamiento con rosuvastatina se asoció con un RCV 24% menor en comparación con el placebo<sup>38</sup>. Además, la combinación de rosuvastatina, hidroclorotiazida y candesartan se asoció con una incidencia significativamente menor de eventos cardiovasculares en comparación con la administración del doble placebo<sup>39</sup>. La reducción del RCV absoluto fue de 3,7% para los pacientes tratados con rosuvastatina vs 4,8% para aquellos con placebo. Esto armoniza con hallazgos previos que adjudican un efecto reductor del RCV para las estatinas en la población de prevención primaria<sup>40</sup>. En conjunto, estos hallazgos sugieren que el tratamiento con estatinas podría ofrecer beneficios adicionales a los pacientes con HTA en relación a su RCV, de manera independiente a sus propiedades hipolipemiantes y sus posibles efectos sobre la regulación de la PA<sup>41</sup>.

Sin embargo, el uso de estatinas no está libre de limitaciones y obstáculos. Se ha reportado que alrededor de la mitad de los pacientes que inician la terapia con estatinas la abandonan durante el primer año, especialmente cuando es indicada en el contexto de prevención primaria. Esto reduce significativamente la efectividad de las estatinas para todos sus objetivos terapéuticos<sup>42</sup>. La principal causa de abandono del tratamiento con estatinas es la incidencia de efectos adversos musculares, entre los cuales es más frecuente la mialgia, aunque también puede ocurrir miositis y rabdomiólisis. La frecuencia de estas manifestaciones parece oscilar entre 5-23%<sup>43</sup>. Se han sugerido diversas estrategias para sortear estos problemas, como la modificación de fármacos inhibidores del metabolismo de las estatinas, el cambio a una estatina diferente, la reducción de la actividad física intensa, o la combinación de las estatinas con otros hipolipemiantes, especialmente el ezetimibe, para disminuir las dosis<sup>44</sup>. Otro efecto adverso que ha llamado la atención es el desarrollo de resistencia a la insulina y el deterioro de la secreción de insulina, que ocurren en algunos pacientes bajo mecanismos aún poco esclarecidos<sup>45</sup>. Se ha remarcado que este riesgo podría ser importante sólo en pacientes normotensos y en las mujeres con HTA<sup>46</sup>; y además, el efecto neto de las estatinas sobre la reducción del RCV podría ser suficiente para compensar el impacto deletéreo de la aparición de estas alteraciones metabólicas (x).

### Conclusiones

# A

l evaluar el cuerpo de investigación actual sobre el rol de las estatinas en el tratamiento de la HTA de forma integral, se hace aparente que el panorama es mixto. Aunque la presencia de beneficios tangibles es indudable, estos podrían no tener la magnitud que sugeriría la multiplicidad de efectos farmacológicos observados a nivel molecular, que muestran entonces un alcance relativamente modesto. Tampoco pueden soslayarse las limitaciones

propias de las estatinas en su uso clínico, especialmente en lo relativo a sus efectos adversos musculares y metabólicos.

No obstante, no hay escasez de interés científico en este sentido. En el futuro se vislumbra investigación robusta para analizar en mayor detalle el efecto de las estatinas sobre la PA y como herramientas de prevención primaria, especialmente en términos de efectividad neta<sup>47</sup>. Más allá de esto, se encuentran en desarrollo propuestas innovadoras basadas en las estatinas que podrían representar adquisiciones valiosas para el arsenal farmacológico usado en el tratamiento de la HTA y la ECV, como el uso de estatinas donadoras de NO, fundamentadas en modificaciones de su estructura química<sup>48</sup>. Así, a pesar de que las estatinas son fármacos bien reconocidos y ampliamente usados, su implementación clínica promete estar en constante evolución en el futuro cercano.

## Referencias

- Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B*. 2010;86(5):484-93.
- Hajar R. Statins: Past and Present. *Heart Views*. 2011;12(3):121-7.
- O’Keeffe A, Nazareth I, Petersen I. Time trends in the prescription of statins for the primary prevention of cardiovascular disease in the United Kingdom: a cohort study using The Health Improvement Network primary care data. *Clin Epidemiol*. mayo de 2016;8:123-32.
- Vasawala H, Kavalipati N, Shah J, Ramakrishan A. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(5):554-62.
- Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 6 de enero de 2017;120(1):229-43.
- Rizzo M, Montalto G, Banach M. The effects of statins on blood pressure: current knowledge and future perspectives. *Arch Med Sci*. 2012;8(1):1-3.
- Ortiz R, Romero Toro EG, Rivera Vega EV, Hurtado Benavides JJ, Espinoza Diaz CI, Morocho Zambrano A de los Á, et al. Variación en la prevalencia de hipertensión arterial al emplear los criterios AHA-2017 en adultos de 2 poblaciones rurales de Ecuador. *AVFT-Arch Venez Farmacol Ter*. 2018;37(3):289-92.
- Huerfano T, Gómez E, Vecchionacce + H, Lares M, Contreras F. Angiotensina II y PCR en pacientes con síndrome metabólico e hipertensión. *Diabetes Int*. 2012;4(1):21-6.
- Ortiz Benavides R, Ortiz Benavides A, Villalobos M, Rojas J, Torres Valdez M, Singuencia Cruz W, et al. Prevalencia de hipertensión arterial en individuos adultos de las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca, Ecuador. *Síndr Cardiometaabólico*. 2014;4(1):10-21.
- Espinoza Diaz CI, Morocho Zambrano A de los Á, Valencia Naranjo AL, Shiguango Shiguango NN, Morales Carrasco AP, Córdova Córdova HS, et al. Diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. *Diabetes Int*. 2018;10(1):8-13.
- Espinoza Diaz CI, Culqui Barrionuevo MA, Amaguaya Maroto GE, Laura Laura LL, Rosero Padilla PA, Rodríguez Toapanta LE. Adherencia al tratamiento antihipertensivo: un reto multidisciplinario. *Síndr Cardiometaabólico*. 2019;9(1):1-5.
- Contreras F, Lares M, Sánchez de Mayorca E, Fragoza S. Indicadores bioquímicos de disfunción endotelial en pacientes diabéticos e hipertensos. *Diabetes Int*. 2012;4(1):12-7.
- Contreras F, Terán L, Barreto N, de la Parte M, Simonovis N, Velasco M. Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2000;19(2):121-8.
- Singuencia W, Ortiz R, Torres M, Bermúdez V, Cárdenas Calle JP, Figueroa Novillo CR, et al. La actividad física baja se relaciona con hipertensión arterial y obesidad. Un reporte de la población rural de Cumbe, Ecuador. *Síndr Cardiometaabólico*. 2017;7(1):67-76.
- Bermúdez V, Mendoza L, Cabrera M, Leal N, Nucette L, Nuñez J, et al. Niveles séricos de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva. *Latinoam Hipertens*. 2009;4(2):39-43.
- World Health Organization. Hypertension [Internet]. *Hypertension*. 2019 [citado 2 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: Trends in Prevalence, Incidence, and Control. *Annu Rev Public Health*. abril de 2006;27(1):465-90.
- Bromfield S, Muntner P. High Blood Pressure: The Leading Global Burden of Disease Risk Factor and the Need for Worldwide Prevention Programs. *Curr Hypertens Rep*. junio de 2013;15(3):134-6.
- Juncos LI, Juncos LA, Garcia NH. The Antihypertensive Actions of Statins: Modulation by Salt Intake. *Am J Hypertens*. 1 de noviembre de 2012;25(11):1140-8.
- Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci*. octubre de 2015;129(2):83-94.
- Datar R, Kaesemeyer W, Chandra S, Fulton D, Caldwell R. Acute activation of eNOS by statins involves scavenger receptor-B1, G protein subunit Gi, phospholipase C and calcium influx: Acute activation of eNOS by statins. *Br J Pharmacol*. agosto de 2010;160(7):1765-72.
- Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal*. 10 de marzo de 2014;20(8):1198-215.
- Lopez-Candales A, Hernández Burgos PM, Hernandez-Suarez DF, Harris D. Linking Chronic Inflammation with Cardiovascular Disease: From Normal Aging to the Metabolic Syndrome. *J Nat Sci*. abril de 2017;3(4):e341.
- Calza L, Trapani F, Bartoletti M, Manfredi R, Colangeli V, Borderi M, et al. Statin Therapy Decreases Serum Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in HIV-Infected Patients Treated With Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors. *HIV Clin Trials*. junio de 2012;13(3):153-61.
- Kim S-W, Kang H-J, Jhon M, Kim J-W, Lee J-Y, Walker AJ, et al. Statins and Inflammation: New Therapeutic Opportunities in Psychiatry. *Front Psychiatry*. 5 de marzo de 2019;10:103.
- Griffiths H, Irundika D, Lip G, Spickett C, Polidori C. Oxidised LDL lipids, statins and a blood-brain barrier. *Free Radic Biol Med*. octubre de 2014;75 Suppl 1:S15-16.
- Xu S, Ogura S, Chen J, Little PJ, Moss J, Liu P. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell Mol Life Sci CMLS*. agosto de 2013;70(16):2859-72.
- Izidoro-Toledo TC, Guimaraes DA, Belo VA, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Effects of statins on matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in human endothelial cells. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. junio de 2011;383(6):547-54.
- Hisada T, Ayaori M, Ohru N, Nakashima H, Nakaya K, Uto-Kondo H,