



Acta Médica Costarricense

ISSN: 0001-6002

actamedica@medicos.sa.cr

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica  
Costa Rica

Ramos-Esquivel, Allan; León-Céspedes, Carlos  
Efectos no hipolipemiantes de las estatinas  
Acta Médica Costarricense, vol. 49, núm. 4, octubre-diciembre, 2007, pp. 182-189  
Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica  
San José, Costa Rica

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43449403>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## Revisión

# Efectos no hipolipemiantes de las estatinas

Allan Ramos-Esquivel, Carlos León-Céspedes

## Resumen

Las estatinas se han convertido en una de las drogas más prescritas en el mundo. Este tipo de fármacos es utilizado en el tratamiento de la dislipidemia y en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Recientemente ha surgido nueva evidencia sobre sus mecanismos de acción y son bien conocidas sus propiedades pleiotrópicas, más allá de la disminución de los niveles de colesterol. Esta característica farmacodinámica ha llamado la atención de muchos investigadores quienes sugieren su uso en diferentes enfermedades que se centran en la inflamación, en desórdenes de la inmunidad y en la proliferación celular. Aunque hay amplia evidencia que reconoce su eficacia en diversos modelos de enfermedades, todavía existe una falta de estudios que apoyen su uso en la práctica clínica. En este trabajo se revisa el mecanismo de acción de estos fármacos y de la base fisiopatológica que sugiere su uso clínico en diferentes enfermedades.

**Descriptores:** Estatinas, enfermedad de alzheimer, artritis reumatoide, osteoporosis, cáncer, sepsis.

**Key Words:** statins, alzheimer disease, rheumatoid arthritis, osteoporosis, cancer, sepsis.

**Recibido:** 20 de febrero de 2007

**Aceptado:** 17 de julio de 2007

El descubrimiento realizado a finales de la década de los años setenta, de los derivados del *Penicillium citrinum* como inhibidores de la estereoidogénesis -que llevó al aislamiento de las estatinas y a su posterior uso clínico en la prevención de eventos cardiovasculares- ha llegado más allá de lo que pudieron imaginarse quienes realizaron aquel trascendente hallazgo.<sup>1</sup> El conocimiento de que los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa poseían efectos “pleiotrópicos”, es decir, efectos inicialmente inesperados en diversas vías metabólicas cuando solo se está inhibiendo la síntesis del colesterol, condujo a utilizar esta clase de fármacos en diferentes patologías con un fondo fisiopatológico común. Para comprender lo anterior, es necesario revisar las diferentes acciones y vías que el colesterol y sus intermediarios metabólicos ejercen en la homeostasis del ser humano.

## Las primeras evidencias

Una de las primeras investigaciones en reconocer que el efecto de las estatinas era mayor que el esperado con la disminución de la concentración de colesterol fue el estudio WOSCOPS.<sup>2</sup> En esta publicación, los pacientes tratados con pravastatina presentaron una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular cercana al 35%. Esta disminución resultó ser mayor a la esperada según la ecuación para el cálculo del riesgo del estudio Framingham. En el estudio se tomó como base el sexo, la edad, el nivel del colesterol plasmático y del colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el fumado, la presión sistólica y la presencia o ausencia de “diabetes mellitus”.<sup>2</sup>

Departamento de Fisiología,  
Escuela de Medicina. Universidad  
de Costa Rica.

**Abreviaturas:** GTPasa,  
Guanosin trifosfatasa; LDL,  
Lipoproteína de baja densidad;  
NADPH, nicotinamida —  
adenina dinucleótido fosfato;  
NF- KB, Factor nuclear kappa  
B; PCR, Proteína C Reactiva; TH,  
Linfocito T colaborador.

**Correspondencia:**  
Allan Ramos Esquivel  
Correo electrónico:  
allanramoscr@yahoo.com

ISSN 0001-6002/2007/49/4/182-189  
Acta Médica Costarricense, ©2007  
Colegio de Médicos y Cirujanos

Posteriormente, en 1999, el estudio CARE<sup>3</sup> demostró una reducción del riesgo relativo del 32% en todos los eventos cerebrovasculares de cualquier causa, lo cual sugirió un efecto de la pravastatina mayor que el de disminuir la concentración lipídica. Más adelante el estudio HPS<sup>4</sup> comprobó la tesis preexistente de que la disminución de la concentración de lípidos, por sí sola, no explica la disminución total del riesgo cardiovascular en el grupo tratado con estatinas. Más aún, datos del estudio MIRACL<sup>5</sup> demostraron que en tan solo 16 semanas se produce una disminución de los episodios de isquemia miocárdica recurrente, en aquellos pacientes con antecedente de angina inestable o de infarto agudo de miocardio no Q. Para que este efecto se logre en tan poco tiempo, se sugiere la existencia de otra acción probablemente “antiinflamatoria” que posibilite una estabilización de la placa aterosclerótica.<sup>6</sup>

Uno de los resultados interesantes que se han hallado en distintos estudios con estatinas, es que su uso previene la aparición de eventos cerebrovasculares de tipo isquémico, aún cuando no existe clara evidencia de que la hipercolesterolemia sea un factor de riesgo establecido para un evento cerebrovascular.<sup>7-8</sup> Así, por ejemplo, según datos del estudio ASCOT – LLA, el primero que demostró los beneficios de la terapia hipolipemiente en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular en pacientes sin dislipidemia (con concentraciones de colesterol sérico menor a 250 mg/dL), se presentó una reducción significativa del riesgo de eventos cerebrovasculares fatales o no de un 27%.<sup>9</sup>

A pesar de estos promisorios resultados, otros estudios (tanto observacionales como prospectivos) han señalado una relación directa del bajo nivel sérico del LDL – colesterol con hemorragia intracraneana, sobre todo en pacientes con enfermedad cerebrovascular previa,<sup>10-12</sup> así como con transformación hemorrágica de un ictus.<sup>13</sup> A pesar de lo anterior, otras investigaciones no han mostrado tal asociación, quizás por diferencias en algunas características en relación con los individuos seleccionados para cada estudio (sexo, edad, tabaquismo, presencia de hipertensión arterial, entre otros).<sup>3, 5, 14-21</sup>

Los anteriores efectos benéficos de las estatinas, los cuales se extienden a áreas más amplias que la prevención primaria o secundaria de eventos relacionados con la dislipidemia, han conducido a la implementación de nuevas investigaciones sobre los diversos mecanismos de acción ejercidos por este tipo de fármacos.

### ¿Cómo ejercen sus efectos pleiotrópicos las estatinas?

Al inhibir la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa, se disminuyen las concentraciones del mevalonato, el cual es un intermediario de los isoprenoides: farnesilpírofosfato y geranilgeranilpírofosfato. Estos intermediarios, a su vez, tendrán importantes funciones, dentro de las cuales destacan la modificación de proteínas transmembrana, mediante su

isoprenilación. Miembros de la familia de proteínas Ras constituyen un sustrato para la isoprenilación como modificación postraduccional. La actividad supresora de las estatinas sobre la acción de las proteínas Ras, Rho y Rac, ilustra la vasta cantidad de funciones de dichas macromoléculas.<sup>22</sup> Para citar algunos ejemplos, hoy se conoce que la familia de GTPasas Rho se une a receptores de membrana para organizar el citoesqueleto de actina de la célula. Esta modificación del citoesqueleto es fundamental para la célula eucariota, pues no solo le permite motilidad y adaptación en su medio, sino que en células con una función específica, posibilita la liberación de citoquinas, la generación de vesículas fagocíticas, e incluso la migración celular y la adhesión plaquetaria.<sup>23</sup>

Otra de las acciones que la modificación del citoesqueleto puede generar es el aumento en la actividad y expresión de la sintasa inducible del óxido nítrico.<sup>24</sup> Con la actividad de esta enzima, es posible generar un mensajero químico capaz de aumentar el flujo sanguíneo en un determinado tejido. Es de esta forma como, al regular el flujo sanguíneo, se puede disminuir el tamaño de un ictus y mejorar la función neurológica posterior a tal evento en animales de experimentación.<sup>25</sup> Quizás esto pueda explicar por qué los pacientes tratados con estatinas se benefician en términos de prevención secundaria de un evento cerebrovascular de tipo isquémico.

Otro de los efectos que puede generarse a partir de la isoprenilación de ciertas proteínas es la producción de radicales libres. La mayoría de estos provienen de la acción de la NADPH oxidasa del endotelio, la cual es activada por la acción de la angiotensina II mediante la unión con su receptor tipo 1.<sup>26</sup> Las estatinas, mediante la isoprenilación de las proteínas Rac 1, impide que estas se trasladen del citosol hacia la membrana celular en el proceso de activación de la NADPH oxidasa. Además, estos fármacos inciden en la disminución de la expresión del receptor de angiotensina 1, mediante la desestabilización del ácido ribonucleico mensajero.<sup>27</sup> La regulación a la baja que ejercen las estatinas sobre este receptor, facilita el entendimiento de la razón por la que estos fármacos son potencialmente útiles en la insuficiencia cardíaca, en la cual es bien conocido el aumento del tono simpático y la existencia del estrés oxidativo.<sup>28-29</sup>

Los efectos de las estatinas sobre el endotelio son aún mayores.<sup>30</sup> Así, por ejemplo, se conoce actualmente que existe un aumento significativo de la respuesta vasodilatadora del endotelio vascular al cabo de un mes de tratamiento con simvastatina, a pesar de no existir aún disminuciones en el nivel del colesterol sérico.<sup>31</sup> Más recientemente se comprobó que esta respuesta del endotelio también se presenta en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca, posterior a seis semanas de administrada una estatina, lo cual podría tener efectos clínicos positivos, al menos teóricamente.<sup>32</sup> Asimismo, existe un favorecimiento del flujo vascular mediante la expresión inducida por las estatinas de la enzima

ciclooxigenasa 2.<sup>33</sup> La generación de prostaciclina, (específicamente prostaglandina I<sub>2</sub> y E<sub>2</sub>), mediante esta vía metabólica, posibilita que las estatinas tengan acciones vasodilatadoras, antiagregantes y antiinflamatorias.

Otro de los efectos demostrados de esta clase de fármacos es la disminución de la expresión de la endotelina 1, un potente vasoconstrictor que se genera en el mismo endotelio gracias a la acción de metaloproteinasas, mediante la regulación transcripcional del precursor de la endotelina-1.<sup>34</sup> Este es otro punto en el cual indirectamente se inhibe la disminución del flujo tisular y se impide la agregación plaquetaria, un paso trascendental en la formación de un coágulo y en sus evidentes implicaciones clínicas.

Del mismo modo, las estatinas poseen efectos antiinflamatorios mediante diversas acciones. Así, por ejemplo, se conoce desde hace más de 10 años que la fluvastatina genera una disminución en la expresión de moléculas de adhesión, las cuales participan en la primera fase de la aterogénesis y de los procesos inflamatorios en general.<sup>35</sup> Además, la cadena de reacciones químicas intracelulares que llevan a la expresión y modulación de sustancias y promotores inflamatorios (como el NF- $\kappa$ B), es dependiente de proteínas GTPasas pequeñas que, como se explicó antes, requieren isoprenilarse para su activación.<sup>36</sup>

Similarmente, el mismo óxido nítrico ha demostrado un efecto inhibidor de la interacción vascular con los leucocitos migrantes. Se conoce que la reducción del óxido nítrico favorece la agregación plaquetaria, la adherencia de los monocitos y neutrófilos y aumenta la quimiotaxis de los monocitos.<sup>37</sup> Este efecto sobre las moléculas de adhesión es visible tras apenas 18 horas de la administración de simvastatina, lo cual afirma que el efecto es independiente de la disminución del colesterol plasmático y es en parte mediado por la inhibición de la P-selectina en el endotelio vascular.<sup>38</sup> De igual forma, se ha comprobado que la lovastatina interactúa directamente con las integrinas, ejerciendo un impedimento estérico, en particular en la proteína conocida como antígeno asociado a la función del linfocito 1 (LFA-1), con lo cual se genera una abolición de la interacción célula – endotelio.<sup>39</sup> La actividad antiinflamatoria de las estatinas es determinada por la disminución de marcadores séricos de la inflamación, dentro de los cuales destaca también la disminución de la proteína C reactiva (PCR). El estudio CARE demostró que la magnitud en la disminución del riesgo en los pacientes tratados con pravastatina era mayor en quienes tenían elevadas concentraciones de PCR.<sup>3</sup> Similarmente, datos del estudio AFCAPS sugieren que una reducción de la PCR con el uso de lovastatina, es capaz de prevenir eventos coronarios, aún en pacientes sin dislipidemia “abierta”.<sup>40</sup> Esta observación, así como la evidencia de la PCR como factor de riesgo cardiovascular independiente,<sup>41</sup> ha generado que se estén llevando a cabo investigaciones con el fin de que aquellos pacientes sin alteraciones en sus concentraciones de lípidos,

pero con la presencia de este marcador elevado, puedan recibir estatinas y beneficiarse clínicamente de ello.<sup>42</sup>

La influencia de las estatinas se ejerce también en los linfocitos T. La atorvastatina favorece la liberación de interleuquinas 4, 5 y 10, y del factor transformante del crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), favoreciendo la respuesta T<sub>H</sub>2, a la vez que promueve la diferenciación del linfocito T<sub>H</sub>0 a T<sub>H</sub>2. Con esta evidencia se sugiere una acción protectora de las estatinas en enfermedades autoinmunes mediadas por linfocitos T<sub>H</sub>1.<sup>43-44</sup> La primera prueba de un posible efecto inmunomodulador de las estatinas se observó en 1995, cuando se administró pravastatina a pacientes postrasplantados de corazón, pues se evidenció que el grupo tratado con pravastatina obtuvo una menor tasa de rechazo, un menor compromiso hemodinámico, una mayor supervivencia y una menor vasculopatía coronaria en el órgano trasplantado.<sup>45</sup> Hoy se conoce que las estatinas suprimen efectivamente la expresión del complejo de histocompatibilidad mayor tipo II, por un efecto dependiente de la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa, en células específicas, quizás mediante un mecanismo de expresión génica a un nivel transcripcional.<sup>46</sup>

Otro efecto observado con las estatinas es la modulación del crecimiento celular. Las proteínas Ras y Rho regulan también señales de traducción que se encargan de la transcripción de genes involucrados en la proliferación y diferenciación celular, así como en la apoptosis. Mutaciones en los genes que codifican por estas proteínas forman oncogenes encontrados en una amplia variedad de tumores; por ejemplo, en un 90% de las neoplasias de páncreas, 50% de las tumoraciones de colon y tiroides y, aproximadamente, en un 30% de las leucemias mieloides y en el cáncer de pulmón.<sup>47</sup>

Con tal base teórica, aparecieron rápidamente diversos estudios que demostraban la evidencia de que las estatinas impedían la expresión de señales precancerosas. Para ilustrar tales propiedades, se conoce que la cerivastatina inhibe señales de metástasis en células tumorales de mama.<sup>48</sup> Además, se introdujo suficiente prueba de las propiedades apoptóticas de las estatinas sobre algunas líneas celulares neoplásicas, como las presentes en la leucemia mieloide aguda y en el neuroblastoma, en una vía que involucra tanto la disminución del mevalonato como la isoprenilación de proteínas.<sup>49</sup> Más aún, el uso de lovastatina podría potenciar la acción de agentes quimioterapéuticos como el cisplatino o el fluoruracilo en el manejo del cáncer de colon.<sup>50</sup>

Más recientemente se ha esclarecido que la actividad apoptótica de las estatinas proviene de señales mitocondriales, con la posterior activación de las caspasas 3 y 9.<sup>51</sup> Esta propiedad distintiva de actuar sobre células tumorales se ve favorecida por la mayor expresión de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa en tales tejidos. Así pues, se ha estimado que la actividad enzimática se puede elevar desde dos a ocho veces en células leucémicas o de carcinoma de

pulmón,<sup>52</sup> lo cual favorece una acción selectiva y efectiva de las estatinas sobre las células tumorales.

Adicionalmente, las estatinas ejercen una acción reguladora de la angiogénesis que es dosis dependiente e independiente de las concentraciones plasmáticas de lípidos. Es importante recordar que tanto la placa aterosclerótica como una masa tumoral, necesitan aporte vascular para su crecimiento, de ahí que esta acción inhibitoria de las estatinas puede colaborar en la explicación de su utilidad en tales patologías.<sup>53</sup>

Los anteriores son solo unos ejemplos de las múltiples vías que son afectadas con el uso de las estatinas y que fundamentan su experimentación clínica en tan diversas enfermedades, como se expondrá a continuación.

### Enfermedad de Alzheimer

Esta entidad nosológica es la causa más frecuente de demencia en la población general.<sup>54</sup> A mediados de la década de los noventa se comprobó experimentalmente que altas concentraciones de colesterol influían en el sitio de corte que las secretasas realizan en la proteína precursora del amiloide, favoreciendo así el depósito de este en el tejido cerebral y, por ende, sus efectos deletéreos.<sup>55</sup> Además, es importante tener en cuenta la función que la apoproteína E y el receptor de LDL cumplen en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, ya que llevan a cabo el aclaramiento de los productos que favorecen el acúmulo y el depósito del amiloide beta.<sup>56</sup> Este mismo receptor de LDL participa en el transporte del colesterol a través de la barrera hematoencefálica.<sup>57</sup> Más aún, recientes avances en la fisiopatología del Alzheimer han dado lugar a nuevas teorías que concuerdan en que el estrés oxidativo es una vía común para la aparición y progreso de la enfermedad. La presencia de proteínas oxidadas genera una disminución de los niveles de adenosíntrifosfato intracelulares, un aumento en la exotoxicidad mediada por el calcio, anormalidades estructurales en las terminaciones nerviosas y la hiperfosforilación de la proteína Tau.<sup>58</sup>

Con esta base tan convincente, es muy obvio suponer por qué las estatinas se empezaron a utilizar en esta patología. Actualmente, se cree que las estatinas ejercen este efecto mediante la inhibición de la respuesta inflamatoria mediada por la microglia, estimulada, a su vez, por la presencia del amiloide beta.<sup>59</sup> La administración de estatinas en modelos de esta enfermedad ha generado una disminución de la actividad de la NADPH oxidasa, de la concentración de radicales libres y de la liberación de citoquinas.<sup>60</sup> Esta inhibición se relaciona con la supresión de las proteínas GTPasas no isopreniladas, las cuales conforman la cascada de reacciones intracelulares que dan origen a la expresión de mediadores inflamatorios.<sup>61-62</sup>

Aunque no existen estudios de alta evidencia clínica sobre la eficacia real de las estatinas en la enfermedad de

Alzheimer, sí se han llevado a cabo estudios clínicos que sugieren cierta utilidad de este tipo de fármacos.<sup>63</sup> En un estudio de cohorte se concluyó que aquellos pacientes que tomaban una estatina presentaban una disminución (de un 60% a un 73%) en la prevalencia del diagnóstico probable de la enfermedad de Alzheimer, en comparación con pacientes mayores de 60 años que no la utilizaban.<sup>64</sup> En otro estudio caso-control (con 284 pacientes caso y 1 080 controles) se concluyó que aquellos individuos mayores de 50 años a quienes se les prescribieron estatinas, presentaban un riesgo relativo de 0.29 ( $p=0.002$ ) de desarrollar demencia (de cualquier tipo), independientemente de las concentraciones de lípidos.<sup>65</sup> Sin embargo, existen otros estudios que no han demostrado tal asociación protectora<sup>66-68</sup> e incluso han sugerido un deterioro en la función cognitiva de cierto grupo de pacientes.<sup>69</sup>

### Osteoporosis

Diversos estudios han relacionado la aterosclerosis y la calcificación vascular con la osteoporosis, basados en múltiples teorías.<sup>70-71</sup> Así, por ejemplo, la activación osteoclástica se ve favorecida por citoquinas con función inflamatoria,<sup>72</sup> como el factor estimulante de colonias 1, el factor de necrosis tumoral alfa, y el ligando de unión al receptor activador de NF- $\kappa$ B (RANKL) también presente en la placa aterosclerótica.<sup>73</sup> Asimismo, se conoce que los lípidos oxidados promueven la resorción ósea y la evolución a osteoporosis.<sup>74</sup> Por lo anterior, las estatinas parecen ser un medicamento útil en esta patología, ya que no solo comparten propiedades antiinflamatorias, sino que también poseen características moduladoras sobre la formación y resorción ósea,<sup>72, 75-76</sup> a parte de que comparten un mecanismo de acción similar al grupo de fármacos de los bifosfonados.<sup>77</sup>

Estudios epidemiológicos, como el seguido en la población de Framingham, han demostrado que mujeres postmenopáusicas con preservación de la densidad mineral ósea presentan menos eventos de enfermedad cardiovascular,<sup>78</sup> y que pacientes posmenopáusicas con concentraciones de LDL colesterol altas, tenían una probabilidad mucho mayor de presentar osteopenia u osteoporosis.<sup>79</sup>

Diversos estudios, también de baja evidencia clínica, han demostrado una reducción del riesgo de fracturas incluso de hasta un 60% en diferentes poblaciones con el uso de estatinas.<sup>80-84</sup> Más aún, un metaanálisis sugiere un efecto beneficioso de este grupo de fármacos en dicha patología.<sup>85</sup> A pesar de ello, otras investigaciones observacionales no han encontrado tal beneficio.<sup>86</sup>

Aunque existe una base fisiopatológica cada vez más elucidada sobre los mecanismos de desarrollo de la osteoporosis, todavía no se han llevado a cabo estudios con alta evidencia clínica para recomendar el uso de estatinas en esta patología. No obstante, las investigaciones anteriores empiezan a sentar las bases para la evolución del uso de nuevos agentes farmacológicos sobre blancos específicos de la fisiopatología de esta enfermedad.

## Artritis reumatoide

En el caso de esta patología no solo es útil un fármaco que controle los síntomas articulares, sino también una droga capaz de disminuir el mayor riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes<sup>87</sup> por la avanzada aterosclerosis.<sup>88</sup> Por los efectos antiinflamatorios e hipolipemiantes de las estatinas, estos fármacos serían considerados ideales para alcanzar tales objetivos.

Existe únicamente un estudio aleatorizado, prospectivo y doble ciego, que señala la eficacia de la atorvastatina a 40mg/día, en las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide (específicamente en el grado de edema articular) y en la modificación de factores de riesgo cardiovascular no clásicos.<sup>89</sup> Los efectos de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa son consecuencia de su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, los cuales disminuyen el desarrollo de la sinovitis,<sup>90-91</sup> y consigue efectos estabilizadores sobre el endotelio vascular.<sup>92</sup> Es bien conocido el aumento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular de los pacientes portadores de artritis reumatoide,<sup>93</sup> de ahí la importancia de esclarecer si el uso de estatinas provee un beneficio en términos de disminución de eventos cardiovasculares en estos pacientes. Además, estudios recientes<sup>94</sup> han demostrado otro efecto de las estatinas en pacientes con artritis reumatoide, pues producen una reducción de la rigidez arterial, otro factor de riesgo independiente para la enfermedad arterial coronaria.<sup>95</sup>

## Cáncer

Estudios retrospectivos y metaanálisis de estudios aleatorizados, demuestran una disminución de diferentes tipos de neoplasias en pacientes que consumen estatinas;<sup>96-97</sup> por ejemplo, con respecto al cáncer colorrectal,<sup>98</sup> el cáncer de próstata agresivo<sup>99-100</sup> y el cáncer de mama,<sup>101</sup> o bien, han señalado un efecto sinérgico cuando se utilizan con agentes quimioterapéuticos en algunos tipos de neoplasias.<sup>50, 102</sup> No obstante, otros estudios han mostrado un efecto nulo en la prevención del riesgo de cáncer colorrectal, de pulmón o de mama.<sup>103-105</sup> A pesar de no existir todavía estudios contundentes y de alta evidencia clínica que respalden el uso de las estatinas, como terapia preventiva o adjunta, para algún tipo específico de cáncer,<sup>106</sup> esta clase de drogas ha permitido esclarecer una vía sensible a nuevos agentes farmacológicos,<sup>107</sup> los cuales regulan tanto el control del ciclo celular, como la apoptosis y la angiogénesis, blancos ideales por apuntar en las enfermedades neoplásicas.

## Procesos infecciosos y sepsis

Los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios mencionados han dado lugar a diversas investigaciones sobre los efectos de las estatinas en procesos infecciosos.<sup>108</sup> Así pues, estudios experimentales en roedores con sepsis, han demostrado un aumento de la sobrevivencia cuando se les administraba atorvastatina, simvastatina o pravastatina, en comparación con placebo.<sup>109</sup> Por otra parte, en humanos, un

estudio caso-control realizado con voluntarios sanos, comparó la activación de los receptores tipo Toll de los monocitos, posterior a la inoculación de lipopolisacárido en sujetos a los que se les administró previamente simvastatina (80mg) o placebo. Este estudio demostró una menor activación de dichos receptores en los sujetos que tomaron simvastatina, y con ello, una reducción en las citoquinas efectoras.<sup>110</sup>

Otros estudios (observaciones, prospectivos y de cohorte) han demostrado que el uso de las estatinas se asocia con un riesgo menor de hospitalización por sepsis,<sup>111</sup> con una menor incidencia (71,2 versus 88,0 por 10.000 por año) de dicha patología (al compararlo con sujetos que no las utilizaron)<sup>112</sup> y un menor riesgo de presentar sepsis severa (2,4 por ciento versus 19 por ciento, con un riesgo relativo de 0,13 y una reducción del riesgo absoluto de 16,6 por ciento).<sup>113</sup> Otro estudio de cohorte, mostró una reducción significativa en la mortalidad por bacteremia en sujetos que estaban recibiendo estatinas, en comparación con el grupo control. Incluso, este estudio señaló que la mortalidad fue aún menor en pacientes quienes continuaron su tratamiento con estatinas después del diagnóstico de bacteremia (1,8% contra 18,3%  $p=0,0002$ ).<sup>114</sup>

Los anteriores estudios son una muestra más de otro potencial efecto clínico de esta clase de fármacos, que debe ser confirmado por estudios aleatorizados y prospectivos de mayor nivel de evidencia.<sup>115</sup>

---

## Conclusión

---

Se han propuesto, de esta forma, algunos estudios existentes con esta clase de fármacos con tan múltiples mecanismos de acción. El descubrimiento de estos mecanismos ha permitido conocer nuevas vías por medio de las cuales se controla el ciclo celular, la actividad inflamatoria e inmunológica, entre otras funciones celulares. Con cada descubrimiento se abren nuevas puertas que establecen innovadores blancos de acción para el desarrollo de drogas; al mismo tiempo, se permite comprobar por qué los efectos de las estatinas han llegado a límites tan amplios, aunque quizás no superen a los tratamientos estándares de cada patología mencionada. Finalmente, aunque la base teórica parece responder las dudas sobre la utilidad de tales fármacos en tan diversas enfermedades, es necesaria la prudencia para emplear una terapéutica con alta evidencia clínica que permita tratar eficazmente estas enfermedades, pues que actualmente la *Food and Drugs Administration* (F.D.A.) aprueba el uso de dichos fármacos solo ante la presencia de dislipidemia.

**Agradecimiento:** A la M.L. Marianela Camacho Alfaro, profesora de la Escuela de Filología, Lingüística y Literatura de la Universidad de Costa Rica, por la revisión del estilo del artículo.

## Abstract

Statins have become one of the most prescribed drugs in the world. These medications are in the treatment of dyslipidemia and in the prevention of cardiovascular diseases. Recently, new evidence has emerged about their mechanisms of action and their pleiotropic properties well beyond lowering cholesterol levels. This pharmacodynamic action has called the attention of many investigators who suggest their use in several diseases centered on inflammation, immune disorders and cell proliferation. Although there is wide evidence that recognizes its efficacy in several disease models, there is still a lack of studies to approve their use in clinical practice. We present a review of their pharmacodynamic properties focusing on the pathophysiology that suggests their clinical use in the treatment of several diseases.

## Referencias

- Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res.* 1992; 33: 1569-1582.
- West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland prevention study. *Circulation.* 1998; 97: 1440-1445.
- Plehn J, Davis B, Sacks F, Rouleau J, Pfeffer M, Bernstein V. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation.* 1999; 99: 216-223.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC / BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high – risk individuals: a randomized placebo – controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 7-22.
- Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, Ganz P, Olivier M, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA.* 2001; 285: 1711-1718.
- Waters D, Schwartz G, Olsson A, Zeiher A, Olivier M, Ganz P, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-q-wave myocardial infarction. *Circulation.* 2002; 106: 1690-1695.
- Kannel W.B., Castelli W.P., Gordon T, McNamara P.M. Cholesterol lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1971; 74: 1-12.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA.* 1982; 248: 1465-1477.
- Sever P.S. Lipid – lowering therapy and the patient with multiple risk factors: what have we learned from the Anglo – Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Med.* 2005; 118:3S-9S.
- The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355: 549-559.
- Iso H, Jacobs D.R., Wentworth D, Neaton J.D., Cohen J.D. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med.* 1989; 320: 904-910.
- Amarenco P, Tonkin A.M., Statin for stroke prevention. Disappointment and hope. *Circulation.* 2004; 109: III44-III49.
- Bang O.Y., Saber J.L., Liebeskind D.S., Starkman S, Villablanca P, Salamon N, et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke. *Neurology.* 2007; 68: 737-742.
- Pedersen T.R, Faegeman O, Kastelein J.J., Olsson A.G., Tikkanen M.J., Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA.* 2005; 294: 2437-2445.
- Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A., Ray K.K., Pfeffer M.A., Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy. A PROVE IT-TIMI 22 Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1411-1416.
- White H.D., Simes R.J., Anderson N.E., Hankey G.J., Watson J.D., Hunt D., et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2000; 343: 317-326.
- Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I, Libby P, Raichlen J.S., Ballantyne C.M., et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. *JAMA.* 2006; 295:1556-1565.
- Amarenco P. Hypercholesterolemia, lipid-lowering agents, and the risk of brain infarction. *Neurology.* 2001; 57: S35-S44.
- Iribarren C, Jacobs D.R., Sadler M, Claxton A.J., Stephen S. Low total cholesterol and intracerebral hemorrhagic stroke: is the association confined to elderly men? *Stroke.* 1996; 27:1993-1998.
- Woo D, Kissela B.M., Khoury J.C., Sauerbeck R.N., Haverbusch M.A., Szaflarski J.P., et al. Hypercholesterolemia, HMG-coA reductase inhibitors, and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2004; 35: 1360-1364.
- Sever P, Dahlof B, Poulter N. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo – Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowerin Arm (ASCOT-LLA). *Lancet.* 2003; 361:1149-1158.
- Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest.* 2002; 110: 285-288.
- van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev.* 1997; 11: 2295-2322.
- Laufs U, Endres M, Stagliano N, Amin-Hanjani S, Chui D, Yang S, et al. Neuroprotection mediated by changes in the endothelial actin cytoskeleton. *J Clin Invest.* 2000; 1: 15-24.
- Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz M, et al. Stroke protection by 3-hidroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci.* 1998; 95: 8880-8885.
- Zhang H, Schmeiber A, Garlich C, Plötze K, Damme U, Mügge A, et al. Angiotensin II-induced superoxide anion generation in human vascular endothelial cells: Role of membrane-bound NADH-/NADPH-oxidases. *Cardiovasc Res.* 1999; 44: 215-222.
- Wassmann S, Laufs U, Bäumer A, Müller K, Konkol C, Sauer H et al. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol.* 2001; 59: 646-654.
- Pliquett R, Cornisa C, Zucker I. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. *J Appl Physiol.* 2003; 95: 700-704.
- Mozzafarian D, Nye R, Levy R. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 1124-1129.
- Wolrom S, Jensen K, Liao J. Endothelium – dependent effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 729-736.
- O'Driscoll G, Green D, Taylor R.R. Simvastatin, an HMG-coenzyme: a reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation.* 1997; 95: 1126–1131.
- Strey C.H., Young J.M., Lainchbury J.H., Frampton C.M., Nicholls MG, Richards AM et al. Short-term statin treatment improves endothelial function and neurohormonal imbalance in normocholesterolaemic patients with non-ischaemic heart failure. *Heart.* 2006; 92: 1603-1609.

33. Degraeve F, Bolla M, Blaie S, Créminon C, Quére I, Boquet P, et al. Modulation of COX-2 expression by statins in human aortic smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 2001; 276: 46849-46855.
34. Hernández O, Pérez D, Navarro J, Sánchez R, Hernández G, Díaz C et al. Effects of the 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1998; 12: 2711-2719.
35. Kimura M, Kurose I, Russell J, Granger D. Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 1521-1526.
36. Montaner S, Perona R, Saniger L, Lacal JC. Multiple signalling pathway lead to the activation of the nuclear factor kappa B by the Rho family of GTPases. *J Biol Chem*. 1998; 273:12779-12785.
37. Gauthier T, Scalia R, Murohara T, Guo J, Lefer A. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15: 1652-1659.
38. Pruefer D, Scalia R, Lefer A. Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflammatory processes in normcholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 2894-2900.
39. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med*. 2001; 7: 687-692.
40. Ridker P, Rifai N, Clearfield M, Downs J, Weis S, Miles S, et al. Measurements of C-Reactive Protein for the targeting statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1959-1965.
41. Ridker P. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363-369.
42. Mora S, Ridker P. Justification for the use of statins in primary prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatina (JUPITER) Can C-Reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 33-41.
43. Youseff S, Stüve O, Patarroyo J, Ruiz P, Radosevich J, Mi Hur E, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes aT<sub>H</sub>2 bias and reverse paralysis in central nervous system. *Nature*. 2002; 420: 78-74.
44. Dunn A, Youseff S, Goldstein M, Prod'homme T, Weber M, Zambill S, et al. Isoprenoids determine Th1/Th2 fate in pathogenic T cells, providing a mechanism of modulation of autoimmunity by atorvastatin. *J Exp Med*. 2006; 203: 401-412.
45. Kobashigawa J, Katznelson S, Laks H, Johnson J, Yeatman L, Ming Wang X, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1995; 333: 621-627.
46. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. 2000; 6: 1399-1402.
47. Hindler K, Cleeland C, Rivera E, Collard C. The role of statins in cancer. *Oncologist*. 2006; 11: 306-315.
48. Denoyelle C, Vasse M, Korner M, Mishal Z, Ganne F, Vannier JP et al. Cerivastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, inhibits the signaling pathways involved in the invasiveness and metastatic properties of highly invasive breast cancer cell lines: an in vitro study. *Carcinogenesis*. 2001; 22: 1139-1148.
49. Dimitroulakos J, Ye L, Benzaquen M, Moore M, Kamel-Reid S, Freedman M, et al. Differential sensitivity of various pediatric cancers and squamous cell carcinomas to lovastatin – induced apoptosis: therapeutic implications. *Clin Cancer Res*. 2001; 7: 158-167.
50. Agarwal B, Bhendwal S, Halmos B, Moss S, Ramey W, Holt P. Lovastatin augments apoptosis induced by chemotherapeutic agents in colon cancer. *Clin Cancer Res*. 1999; 5: 2223-2229.
51. Cafforio P, Dammacco F, Gernone A, Silvestris F. Statins activate the mitochondrial pathway of apoptosis in human lymphoblasts and myeloma cells. *Carcinogenesis*. 2005; 26: 883-891.
52. Mo H, Elson C. Studies of the isoprenoid – mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention. *Exp Biol Med*. 2004; 229: 567-585.
53. Weis M, Heeschen C, Glassford A, Cooke J. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation*. 2002; 105: 739-745.
54. Blennow K, de Leon M, Zetterberg H. Alzheimer disease. *Lancet*. 2006; 368: 387-403.
55. Bodovitz S, Klein W. Cholesterol modulates secretase cleavage of amyloid precursor protein. *J Biol Chem*. 1996; 271: 4436-4440.
56. Howland D, Trusko S, Savage M, Reaume A, Lang D, Hirsch J, et al. Modulation of secreted beta – amyloid precursor protein and amyloid beta peptide in brain by cholesterol. *J Biol Chem*. 1998; 273: 6576-16582.
57. Dehouck B, Fenart L, Dehouck MP, Pierce A, Torpier G, Cecchetti R. A new function of the LDL receptor: Transcytosis of LDL across the blood brain barrier. *J Cell Biol*. 1997; 138: 877-889.
58. Butterfield A, Perluigi M, Sultana R. Oxidative stress in Alzheimer's disease brain: new insights from redox proteomics. *Eur J Pharmacol*. 2006; 545: 39-50.
59. DeKoski ST. Statin therapy in the treatment of Alzheimer disease: what is the rationale? *Am J Med*. 2005; 118: 48S-53S.
60. Cordle A, Koenigsnecht-Talboo J, Wilkinson B, Limpert A, Landreth G. Mechanisms of statins – mediated inhibition of small G-protein function. *J Biol Chem*. 2005; 280: 34202-34209.
61. Cordle A, Landreth G. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl CoA reductase inhibitors attenuate beta amyloid – induced microglial inflammatory responses. *J Neurosci*. 2005; 25: 299-307.
62. Bi X, Baudry M, Liu J, Yao Y, Fu L, Brucher F et al. Inhibition of geranylgeranylation mediates the effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors on microglia. *J Biol Chem*. 2004; 279: 48238-48245.
63. Masse I, Bordet R, Deplanque D, Al Khedr A, Richard F, Libersa C, et al. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1624-1629.
64. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, Celesia G, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*. 2000; 57: 1439-1443.
65. Jick H, Zornberg G.L., Jick S.S., Seshadri S, Drachman D.A. Statins and the risk of dementia. *Lancet*. 2000; 356: 1627-1631.
66. Zandi P, Sparks L, Khachaturian A, Tschanz J, Norton M, Steinberg M, et al. Do statins reduce the risk of incident dementia and Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 217-224.
67. Li G, Higdon R, Kukull W, Peskind E, Van Valen K, Tsuang D et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly. *Neurology*. 2004; 63: 1624-1628.
68. Rea T.D., Breitner J.C., Pstay B.M., Fitzpatrick A.L. Lopez O.L., Newman A.B., Statin use and the risk of incident dementia. *Arch Neurol*. 2005; 62: 1047-1051.
69. Padala K, Padala P, Potter J. Simvastatin – induced decline in cognition. *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 1880-1883.
70. Demer L. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids. *Int J Epidemiol*. 2002; 31: 737-741.
71. Hamaerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM*. 2005; 98: 467-484.
72. Das U. Nitric oxide as the mediator of the antiosteoporotic actions of estrogen, statins, and essential fatty acids. *Exp Biol Med*. 2002; 227: 88-93.
73. Doherty T, Asotra K, Fitzpatrick L, Qiao J.H., Wilkin D, Detrana R, et al. Calcification in atherosclerosis and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci*. 2003; 110:11201-11206.
74. Parhami F, Garfinkel A, Demer L. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 2346-2348.

75. Majima T, Komatsu Y, Fukao A, Ninomiya K, Matsumura T, Nakao K. Short-term effects of atorvastatin on bone turnover in male patients with hypercholesterolemia. *Endocr J*. 2007; 54: 145-151.
76. Garrett I, Mundy G. The role of statins as potential targets for bone formation. *Arthritis Res*. 2002; 4: 237-240.
77. Fisher J.E., Rogers M.J. Halasy J.M., Luckman S.P., Hughes D.E. Masarachia P.J., et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci*. 1999; 96: 133-138.
78. Samelson E, Kiel D, Broe K, Zhang Y, Cupples LA, Hannan M, et al. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 589-595.
79. Poli A, Bruschi F, Cesana B, Rossi M, Paoletti R, Crosignani PG. Plasma low density lipoprotein cholesterol and bone mass in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2003; 102: 922-926.
80. Chan A, Andrade S, Boles M, Buist D, Chase G, Donahue J, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet*. 2000; 355: 2185-2188.
81. Meier C, Schlienger R, Kraenzlin M, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA*. 2000; 283: 3205-3210.
82. Pasco J, Kutowicz M, Kerry S, Nicholson G, et al. Statin use, bone mineral density, and fracture risk. Geelong Osteoporosis Study. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 537-540.
83. Wang P, Solomon D, Mogun H, Avorn J. HMG – CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA*. 2000; 283: 3211-3216.
84. Scranton R, Young M, Lawler E, Solomon D, Gagnon D, Gaziano JM. Statin use and fracture risk. Study of an US Veterans Population. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2007-2012.
85. Bauer D, Mundy G, Jamal S, Black D, Cauley J, Ensrud K. Use of statins and fracture. Results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 146-152.
86. LaCroix A, Cauley J, Pettinger M, Hsia J, Bauer D, McGowan J, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: Results from the Women Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 97-104.
87. McInnes I, McCarey D, Sattar N. Do Statins offer therapeutic potential in inflammatory arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 1535-1537.
88. Pasceri V, Yeh E. A tale of two diseases: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999; 100: 2124-2126.
89. McCarey D, McInnes I, Madhock R, Hampson R, Scherbakova O, Ford I, et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA) double – blind, randomised, placebo controlled trial. *Lancet*. 2004; 363: 2015-2021.
90. Leung B, Saltar N, Crilly A, Prach M, McCarey D, Pyne H, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol*. 2003; 170: 1524-1530.
91. Kinderlerer A, Steinberg R, Johns M, Harten S.K., Lidington E.A., Haskard D.O., et al. Statin – induced expression of CD59 on vascular endothelium in hypoxia: a potential mechanism for the anti-inflammatory actions of statins in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8: R130.
92. Hermann F, Forster A, Chenevard R, Enseleit F, Hürlimann D, Corti R. Simvastatin improves endothelial in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 461-464.
93. Solomon D, Karlson E, Rimm E, Cannuscio C, Mandl L, Manson J, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003; 107: 1303-1307.
94. Doornum S, McColl G, Wicks I. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 1571-1574.
95. Arnett D, Evans G, Riley W. Arterial stiffness: A new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol*. 1994; 140: 669-682.
96. Graaf M, Baiderbeck A, Egberts A, Richel D, Guchelaar HJ. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2388-2394.
97. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras N. Statin and cancer Risk: A literature-based meta-analysis and meta-regression. Analysis of 35 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 4808-4817.
98. Poynter J, Gruber S, Higgings P, Almog R, Bonner J, Rennert H, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2184-2192.
99. Shannon J, Tewoderos S, Garzotto M, Beer T, Derenick R, Palma A, et al. Statins and prostate cancer risk: a case-control study. *Am J Epidemiol*. 2005; 162: 318-325.
100. Platz E, Leitzmann M, Visvanathan K, Rimm EB, Stampfer M.J., Willet W.C., et al. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 1819-1825.
101. Cauley J.A., McTiernan A, Rodabough R.J., La Croix A, Bauer D.C., Margolis K.L., et al. Statin use and breast cancer: prospective results from the women's health initiative. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 700-707.
102. Dimitroulakos J, Nohynek D, Backway K, Hedley D, Yeger H, Freedman H, et al. Increased sensitivity of acute myeloid leukemias to lovastatin induced apoptosis: a potential therapeutic approach. *Blood*. 1999; 93: 1308-1318.
103. Setoguchi S, Glynn R, Avorn J, Schneeweiss S. Statins and the risk of lung, breast and colorectal cancer in the elderly. *Circulation*. 2007; 115: 27-33.
104. Elliasen A.H., Colditz G, Rosner B, Willett W, Hankinson S. Serum lipids, lipid – lowering drugs, and the risk of breast cancer. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2264-2271.
105. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras N. Use of statins and breast cancer: A meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 8606-8612.
106. Moorman P, Hamilton R. Statins and cancer risk: What do we know and where do we go from here. *Epidemiology*. 2007; 18: 194-196.
107. Mo H, Elson C. Studies of the isoprenoid – mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention. *Exp Biol Med*. 2004; 229: 567-585.
108. Almog Y. Statins, inflammation and sepsis. Hypothesis. *Chest*. 2003; 124: 740-743.
109. Merx M.C., Liehn E.A., Graf J, van de Sandt A, Schaltenbrand M, Schrader J, et al. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation*. 2005; 112: 117-124.
110. Miessner A, Steiner S, Speidl W.S., Pleiner J, Seidinger D, Maurer G, et al. Simvastatin suppresses endotoxin-induced upregulation of toll-like receptors 4 and 2 in vivo. *Atherosclerosis*. 2006; 189: 408-413.
111. Gupta R, Plantinga L.C., Fink N.E., Relamed M.L., Coresh J, Fox C.S., et al. Statin use and hospitalization for sepsis in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2007; 297: 1455-1464.
112. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeir DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population – based cohort analysis. *Lancet*. 2006; 367: 413-418.
113. Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation*. 2004; 110: 880-885.
114. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, Jones M, Nimmo G. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteraemia. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 75-79.
115. Novack V, Terblanche M, Almog Y. Do statins have a role in preventing or treating sepsis? *Crit Care*. 2006; 10: 113-115.