

LOS INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Las estrategias del tratamiento de la osteoporosis han evolucionado gracias al mejor conocimiento de los procesos fisiopatológicos alterados. Entre los más investigados en los últimos años se encuentra el juego resorción-formación¹ y, más recientemente, el juego proliferación-apoptosis² en las unidades básicas de remodelado óseo (UBR).

Entre los diversos mecanismos de la apoptosis de las células óseas (osteoclasto, osteoblasto y osteocito) se ha demostrado que alteraciones en la vía metabólica del mevalonato pueden inducir la muerte apoptótica celular, preferentemente osteoclástica³.

La vía del mevalonato es la vía biosintética responsable de la producción de colesterol, otros esteroides, y lípidos isoprenoides tales como el isopentenil-pirofosfato (IPP), el farnesil pirofosfato (FPP) y el geranilgeranil pirofosfato (GGPP). Estos grupos son posteriormente transferidos al extremo carboxiterminal de diversas proteínas entre las que se encuentran las proteínas Ras, Rho, Rac y Rab. A este proceso posterior se le denomina prenilación⁴.

Estas proteínas, en su conjunto llamadas pequeñas GTPasas, tienen un papel esencial en la síntesis de sustratos que son utilizados posteriormente en la prenilación de proteínas que son esenciales en la organización de la morfología del citoesqueleto de las membranas celulares, así como en la endocitosis y apoptosis^{5,6}. Y por tanto, en la función biológica celular, incluyendo las células óseas⁷.

Por ello, la inhibición del proceso de prenilación, por inhibidores de las preniltransferasas o por inhibidores de la síntesis del mevalonato o del isopentenilpirofosfato, provoca un profundo efecto sobre la morfología celular, replicación celular y señales de transducción intracelular que inducen la muerte apoptótica celular⁸.

Los bifosfonatos son fármacos antirresortivos utilizados no sólo en el tratamiento de la osteoporosis, sino de la enfermedad de Paget, en hipercalcemias tumorales y en el tratamiento de metástasis óseas. Estructuralmente son análogos estables del pirofosfato orgánico que reciben su nombre ante el cambio de la molécula de oxígeno unido a dos fosfatos del pirofosfato por un átomo de carbono. Todos ellos han demostrado una potente acción inhibitoria de la resorción ósea, si bien el grado de actividad varía de un compuesto a otro⁹.

La acción antirresortiva ósea de los bifosfonatos originalmente se atribuyó a su unión físico-química a los cristales de hidroxipatía inhibiendo tanto su crecimiento como disolución. Sin embargo, en los últimos años se ha visto que tienen también acciones celulares, inhibiendo la actividad de los osteoclastos maduros aumentando su apoptosis, al igual que la de los macrófagos *in vitro* y disminuyendo el reclutamiento de nuevos osteoclastos en las UBR^{10,11}.

Este efecto se aprecia en los bifosfonatos que tienen un grupo amino en una de las cadenas laterales del átomo del carbono central (amino-bifosfonatos) como el pamidronato, alendronato, ri-

sedronato e ibandronato¹². Frente a ello, los que no lo contienen (etidronato, clodronato, tiludronato), son metabolizados e incorporados a análogos no hidrolizables del ATP⁵.

El mecanismo por el que producen esta apoptosis es por tanto el de la inhibición de la biosíntesis de esteroides por la vía metabólica del mevalonato, y la pérdida de prenilación de las proteínas. Está demostrado que la acumulación de proteínas GTPasas, tales como la Ras, puede provocar la apoptosis como resultado de una acidificación intracelular. Se ha visto que los osteoclastos sometidos a bifosfonatos sufren alteración del citoesqueleto, pérdida del borde en cepillo, disminución de la producción de enzimas lisosómicas y apoptosis^{13,14}.

Las estatinas, o inhibidores de la HMG-CoA reductasa, son fármacos ampliamente utilizados como fármacos hipolipidémicos, pues disminuyen la biosíntesis de colesterol al inhibir la HMG-CoA reductasa¹⁵. Por este mismo mecanismo se ha visto que producen igualmente una inhibición de la resorción ósea¹⁶ a la vez que estimulan la formación de hueso¹⁷.

En estudios con mevastatina o lovastatina como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha visto que impiden la síntesis de mevalonato y de este modo son también inhibidores de la prenilación de proteínas, incluso más potentes que el alendronato, causando igualmente apoptosis de macrófagos y osteoclastos e inhibiendo la resorción ósea *in vitro*. Las estatinas, por tanto, ejercerían su acción inhibiendo la vía metabólica del mevalonato, aunque por vías enzimáticas diferentes, de forma similar a como lo hacen los bifosfonatos¹⁶.

Además de este efecto sobre la resorción, las estatinas tienen un efecto positivo sobre la formación ósea. De hecho, si las estatinas logran concentraciones importantes en el hueso, provocarían un aumento de la formación ósea, como recientemente apunta el estudio de Mundy et al, realizado *in vitro* y *in vivo* sobre animales de experimentación¹⁷. Según este estudio, las estatinas (lovastatina y simvastatina) aumentan la formación ósea mediante un aumento en la expresión de la proteína-2 morfogenética (BMP-2). En el análisis histomorfométrico, estas estatinas provocaron en el hueso trabecular osteoporótico de ratas ooforectomizadas un aumento de entre un 39% a un 94% en el volumen óseo trabecular (BV/TV) con un aumento paralelo en el rango de formación ósea (BFRs). Ello confirma el efecto anabólico de estos agentes sobre el hueso, de modo que aumentan la formación ósea.

En cuanto al efecto clínico de las estatinas sobre la densidad mineral ósea (DMO), los inhibidores de la HMG-CoA reductasa previenen la pérdida de masa ósea en sujetos con diabetes tipo 2, después de ajustar parámetros como la edad, sexo, índice de masa corporal, niveles de glucemia basal y hemoglobina glicosilada. En un estudio comparativo de 36 diabéticos tipo 2 tratados con estatinas, frente a 33 sujetos controles, se objetivó un aumento de la DMO en columna lumbar y fémur (cuello femoral, trocánter, triángulo de Ward y fémur total) tras 14 meses de tratamiento. Un 30.6% de los sujetos tratados experimentó un au-

mento de más de un 2% en la DMO de columna lumbar (frente a un 15,6% en los sujetos controles), y un 30,6% de los sujetos tratados experimentó un aumento de más del 2% en fémur total (frente a un 9,1% en los sujetos controles). Este efecto fue más importante en los varones que en las mujeres, la mayoría postmenopáusicas, probablemente porque los inhibidores de la HMG-CoA reductasa no son capaces de atenuar la fase de pérdida rápida de hueso debida a la depleción estrogénica¹⁸.

Aún más, varios estudios sugieren que la utilización de estatinas está asociada a una disminución del riesgo de fracturas en adultos. En un análisis de regresión realizado sobre 598 mujeres postmenopáusicas tratadas con estatinas durante al menos 3,8 años, se ha visto que el riesgo relativo de fractura de cadera es de 0,30 y el de otras fracturas no vertebrales de 0,83. Mientras que en mujeres que utilizaban otros hipolipidemiantes, no estatinas, el riesgo relativo de fractura de cadera es de 1,10 y el de fractura no vertebral de 1,6¹⁹. En el estudio caso-control de Meier et al, el uso de estatinas en hombres y mujeres mayores de 50 años aparece asociado a una disminución del riesgo de fractura (OR 0,55; 95% CI, 0,44-0,69), efecto que no aparece en los sujetos que utilizaban fibratos u otro género de hipolipidemiantes (OR 0,87; 95% CI, 0,41-1,39 y OR 0,76; 95% CI, 0,41-1,39 respectivamente)²⁰. Igualmente Wang et al en otro estudio del mismo tipo, caso-control, para sujetos mayores de 65 años encuentran una reducción del riesgo de fractura de cadera en los sujetos que habían utilizado estatinas durante 3 años de un 71% (OR 0,29; 95% CI 0,10-0,81)²¹, datos confirmados por Chan et al²². En resumen, si las estatinas combinan como efecto el aumento de la formación ósea y la disminución de la resorción, estos fármacos pudieran ser utilizados, a dosis apropiadas, como alternativas terapéuticas para el tratamiento de la osteoporosis. El que hasta el presente no exista evidencia clínica de que las estatinas tengan efecto sobre el hueso, es quizás por su efecto más selectivo sobre el hígado que sobre el hueso, contrariamente a lo que ocurre con los bifosfonatos. De todos modos los estudios observacionales apuntan a que estos fármacos son capaces de aumentar la DMO, así como de disminuir el riesgo de fractura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frost HM. Changing views about "osteoporosis" (a 1998 overview). *Osteoporosis Int* 1999; 10: 345-352.
2. Rapado A. Apoptosis y osteoporosis. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2000; 9: 214-218.
3. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. *Am J Med* 2000; 108: 153-164.
4. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 241-269.
5. Russell RGG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, et al. The pharmacology of bisphosphonates new insights into their mechanism of action. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (suppl 2): 53-65.
6. Ridley AJ, Hall A. The small GTP-binding protein Rho regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell* 1992; 70: 389-399.
7. Zhang D, Udagawa N, Nakamura I, Hurakami H, Saito S, Yamasaki K, et al. The small GTP-binding protein, Rho p21, is involved in bone resorption by regulating cytoskeletal organization. *J Cell Sci* 1995; 108: 2.285-2.296.
8. Guizarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, a reductase and isoprenylation inhibitors, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Cir Res* 1998; 83: 490-500.
9. Hawkins F, Jodar E, Martínez G. Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2000; 9: 169-172.
10. Rogers MJ, Chilton KM, Coxon FR, Lawry J, Smith MO, Sori S, Russell RG. Bisphosphonates induce apoptosis in mouse macrophage-like cells by a nitric-oxide-independent mechanism. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1.482-1.491.
11. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclast *in vitro* and *in vivo*. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1.478-1.487.
12. Van Beek E, Löwik C, Van Der Pluijm G, Papapoulos. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants *in vitro*: a clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 722-729.
13. Reszka AA, Halasy-Nagy JM, Magarachia PJ, Rodan GA. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of mst1 kinase during apoptosis. A link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. *J Biol Chem* 1999; 274: 34.967-34.973.
14. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachi PJ, et al. Mechanism of action of alendronate: geranylgeraniol, an intermediate of the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption and kinase activation *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 133-138.
15. Slater EE, MacDonald JS. Mechanism of action and biological profile of HMG-CoA reductase inhibitors. A new therapeutic alternative. *Drugs* 1988; 36 (suppl 3): 72-82.
16. Weiss RH, Ramírez A, Joo A. Short-term pravastatin mediates growth inhibition and apoptosis, independently of Ras, via the signaling proteins p27Kip1 and P13 kinase. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1.880-1.890.
17. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins. *Science* 1999; 286: 1.946-1.949.
18. Chung Y, Lee M, Lee S, Kim H, Fitzpatrick LA. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 Diabetes Mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1.137-1.142.
19. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Canley JA, Harris F, et al. Statin use, bone mass and fracture: an analysis of two prospective studies. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (suppl 1): S179.
20. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000; 283: 3.205-3.210.
21. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283: 3.211-3.216.
22. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older woman. *Lancet* 2000; 355: 2.185-2.188.

M.J. MORO ÁLVAREZ

Servicio de Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.