

El Rol de las Estatinas en el Metabolismo del Colesterol Cerebral en Pacientes con Epilepsia

The Role of Statins in the Metabolism of Brain Cholesterol in Patients with Epilepsy

Rodriguez-Cantillo Jonathan^{1,2}, Ardila-Sáenz Andrea², Meza-Valle Christian^{1,2}, Galindo-Velásquez Hather^{1,2}, Herazo-Mejía Edgar^{1,2}, Quintana-Pájaro Loraine^{1,2} and Moscote-Salazar Luis Rafael^{2,3,4*}

Fecha de recepción: July 30, 2018, **Fecha de aceptación:** August 06, 2018, **Fecha de publicación:** August 13, 2018

Editorial

Las estatinas se encuentran ampliamente usadas en pacientes con trastornos de los lípidos, situación que constituye un importante factor de riesgo para aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares [1]. Tienen la propiedad de intervenir en el paso limitante de la síntesis de colesterol, dicho paso consiste en la biotransformación del 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA) a L-mevalonato por medio de catálisis. La enzima clave en este proceso es la HMG-CoA reductasa, quien de forma reversible y competitiva es inhibida por la estatina, obstaculizando la unión de la HMG-CoA a su sitio activo catalítico. El resultado es la disminución en la producción endógena del colesterol, y posterior regulación al alza de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) quienes reducirán su concentración en plasma por medio del aclaramiento del mismo. Otros efectos indirectos consisten en la disminución de la excreción de lipoproteínas ricas en triglicéridos e inhibición de la síntesis de apolipoproteína B100 [2]. Las estatinas son absorbidas con rapidez, alcanzado en 4 horas su concentración máxima. No obstante, sufren un alto grado de metabolismo de primer paso, reduciendo su biodisponibilidad desde el 5% al 50% [2].

Sin embargo, el rol de las estatinas en el colesterol cerebral aún no está completamente dilucidado y son muchos los interrogantes alrededor de este tema. El cerebro es el órgano del cuerpo más rico en colesterol, sustancia necesaria para la estructura de las membranas plasmáticas y mielinización de las neuronas. Sin embargo, la síntesis y metabolismo cerebral son muy diferentes a la homeostasis periférica del colesterol debido a que las lipoproteínas periféricas ricas en esta sustancia, no pueden penetrar la barrera hematoencefálica y por ende el cerebro suple sus necesidades con la síntesis local del mismo [3]. Asimismo, para lograr metabolizar el colesterol, lo elimina al unirlo a la apolipoproteína E o convirtiéndose en los metabolitos 24-Hidroxicolesterol y 27-hidroxicolesterol a través de enzimas permeables a la barrera hematoencefálica, como la 24-hidrosilasa [3].

De esta forma, múltiples estudios en modelos de roedores se han efectuado para identificar la posible influencia de estos fármacos en la epilepsia [4-6]. Los resultados sugieren un mecanismo neuroinflamatorio que incluye la reducción de los radicales libres, modulación en la liberación de ciertas citocinas e inducción de determinadas metaloproteinasas que desencadenan un grado de neuroprotección durante la excitotoxicidad de las crisis convulsivas [7]. Estudios como el de Gouveia et al, demuestran este impacto positivo al suministrar lovastatina de 25 mg/kg/día

- 1 Estudiante de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia
- 2 Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina - Universidad de Cartagena, Cartagena Colombia
- 3 Red Latino Organización Latinoamericana de Trauma y cuidado Neurointensivo, Colombia
- 4 Especialista en Neurocirugía, Facultad de Medicina - Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia

*Correspondencia:

Moscote-Salazar Luis Rafael

✉ mineurocirujano@aol.com

a roedores con estatus epiléptico (SE) inducido por pilocarpina, encontrando una reducción en los niveles de interleucinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α) y un aumento en los niveles hipocampales de la IL-10 con propiedad anti-apoptóticas en comparación a los controles [8].

Sin embargo, respecto al colesterol cerebral sólo se cuenta con los resultados publicados en el año 2012 por Heverin et al. Los investigadores administraron la misma estatina usada por Goveia et al, aunque con una dosis de sólo 4 mg/kg/día por vía intraperitoneal en roedores con inyección unilateral de ácido kainico en hipocampo para la inducción de SE y posteriores crisis convulsivas no provocadas. Esta estatina se administró 60 minutos previos al uso del inductor y 1 h hora después de la inyección hipocampal de éste, extendiendo el tratamiento de la lovastatina por 7 días. Los autores encontraron una alteración en la homeostasis del colesterol hipocampal bilateral, específicamente una reducción estadísticamente significativa de los niveles de colesterol y del metabolito 24-Hidroxicolesterol a

los 2 y 14 días de inducido el SE. A pesar de ello, no se encontró una modificación en las crisis epilépticas y en la muerte neuronal producto de la hiperexcitabilidad, aunque resulta intrigante conocer los mecanismos que inducen una alteración del colesterol en la zona del hipocampo no sujeta a la inyección por el inductor [3].

Respecto a los estudios en humanos, los hallazgos muestran amplia discrepancia sobre el efecto de las estatinas en la epilepsia y aún no se han publicado investigaciones que involucren la evaluación de los cambios en la homeostasis del colesterol cerebral [9-12]. En general, los pocos estudios realizados involucran población geriátrica, reportando disminución en la mortalidad posterior a un SE en pacientes con tratamiento de estatinas [10] y resultados contradictorios en la prevención y reducción del riesgo de epilepsia [9,11]. De esta forma, aún no está claro si existe un efecto benéfico producto de la terapia con estatinas en pacientes epilépticos y si el mecanismo subyacente implica una modificación en el colesterol cerebral y/o acompañada de los efectos de la modulación en la neuroinflamación.

Referencias

- 1 Chegwin-Angarita C, Nieto-Ramírez IJ, Atehortúa L, Sepúlveda LJ (2012) Las estatinas: Actividad biológica y producción biotecnológica artículo de revisión las estatinas: Actividad biológica y producción biotecnológica statins: Biological activity and biotechnological production. *Rev Colomb Biotecnol* XIV: 157–178.
- 2 McFarland AJ, Anoopkumar-Dukie S, Arora DS, Grant GD, McDermott CM, et al. (2014) Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 15: 20607–20637.
- 3 Heverin M, Engel T, Meaney S, Jimenez-Mateos EM, Al-Saudi R, et al. (2012) Bi-lateral changes to hippocampal cholesterol levels during epileptogenesis and in chronic epilepsy following focal-onset status epilepticus in mice. *Brain Res* 1480: 81–90.
- 4 Sehar N, Agarwal NB, Vohora D, Raisuddin S (2015) Atorvastatin prevents development of kindling by modulating hippocampal levels of dopamine, glutamate, and GABA in mice. *Epilepsy Behav* 42: 48–53.
- 5 Oliveira CVD, Grigoletto J, Canzian J, Duarte M, Duarte T, et al. (2018) Effect of atorvastatin on behavioral alterations and neuroinflammation during epileptogenesis. *Epilepsy Behav* 78: 109–117.
- 6 Akgün DK, Kapucu A, Acar S, Üzümlü G (2013) Evaluation of antiepileptogenic effect of atorvastatin on development of pentylentetrazole induced kindling in rats: The responsibility of inducible nitric oxide synthase and metalloproteinase 2. *Turkiye Klin J Med Sci* 33: 995–1006.
- 7 Banach M, Czuczwar SJ, Borowicz KK (2014) Statins - Are they anticonvulsant? *Pharmacol Reports* 66: 521–528.
- 8 Gouveia TLF, Scorza FA, Iha HA, Frangiotti MIB, Perosa SR, et al. (2014) Lovastatin decreases the synthesis of inflammatory mediators during epileptogenesis in the hippocampus of rats submitted to pilocarpine-induced epilepsy. *Epilepsy Behav* 36: 68–73.
- 9 Trivedi LU, Alvarez CA, Mansi IA (2018) Association of statin therapy with risk of epilepsy in 2 propensity score-matched cohorts. *Ann Pharmacother* 52: 546–553.
- 10 Sierra-Marcos A, Alvarez V, Faouzi M, Burnand B, Rossetti AO (2015) Statins are associated with decreased mortality risk after status epilepticus. *Eur J Neurol* 22: 402–405.
- 11 Etminan M, Samii A, Brophy JM (2010) Statin use and risk of epilepsy: A nested case-control study. *Neurology* 75: 1496–1500.
- 12 Pugh MJV, Knoefel JE, Mortensen EM, Amuan ME, Berlowitz DR, et al. (2009) New-onset epilepsy risk factors in older veterans. *J Am Geriatr Soc* 57: 237–242.