

## El hallazgo de las estatinas y el Premio Lasker

**Arturo Zárate, Lourdes Basurto, Renata Saucedo**

Unidad de Investigación de Endocrinología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México  
Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Akira Endo identificó una sustancia que bloqueaba una de las principales enzimas en la biosíntesis del colesterol, la HMG-CoA reductasa, con lo que accedió al desarrollo de las estatinas, que disminuyen la aterosclerosis y, en consecuencia, la enfermedad cardiovascular.

Akira Endo identified a cholesterol-lowering substance that antagonized HMG-CoA reductase, decreasing cholesterol biosynthesis. These studies led to the development of statin, which was efficient to decrease cholesterol levels in blood in order to prevent atherosclerosis and cardiovascular disease.

Desde que Albert Davis Lasker y su esposa Mary establecieran en 1942 la fundación filantrópica que lleva su nombre, anualmente se concede un premio a investigadores biomédicos que hayan contribuido a “mejorar el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades”. Hasta ahora, el premio se ha otorgado a 300 investigadores, de los cuales 76 han recibido posteriormente el Nobel; por ello, se considera que el Lasker es un presagio del Nobel.

En el recién 2008, Akira Endo recibió el Premio Lasker-DeBakey en el área de “Investigación Clínica en Medicina” por el descubrimiento de las estatinas, que innovara la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular mediante un enfoque dirigido a la reducción del colesterol. Las estatinas son agentes que reducen la concentración de colesterol previniendo la enfermedad cardiovascular;<sup>1,2</sup> ahora se sabe que el efecto benéfico se extiende a la modulación de la síntesis del colesterol, mejora la función endotelial, conserva un buen tono vascular, equilibrio de la fibrinólisis y la respuesta inflamatoria.<sup>3,4</sup> En la actualidad millones de personas toman alguna estatina para reducir los niveles de colesterol y evitar algún evento cardiovascular.

La mayor parte del colesterol circulante se origina internamente mediante la activación de una vía sintética de esteroides, en la que se realiza un paso clave gracias a que una reductasa cataliza la formación de mevalonato a partir de 3β-hidroxi-3β metilglutaril coenzima A (HMG-CoA). La otra fuente de colesterol son los alimentos. El colesterol es insoluble en agua y para circular requiere un emulsificador, la apolipoproteína, de esta manera se forman varias lipoproteínas cuya proporción se regula por diversos factores, destacando los genéticos. Una de estas formas son las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que acarrean el colesterol hacia los tejidos; la elevación en su concentración contribuye a la formación de ateroma, por lo que trivialmente se les conoce como “colesterol malo”, por relacionarse con enfermedad cardiovascular. Por su parte, las de alta densidad (HDL) capturan colesterol y lo regresan al hígado para su eliminación, evitando su acumulación en la pared vascular; por ello se denominan “colesterol bueno”.

La estatina tiene una estructura similar a la HMG-CoA con la que engaña a la reductasa, enzima que cataliza el paso a mevalonato, y por un mecanismo competitivo interrumpe la vía sintética que termina en la formación de colesterol. La reducción resultante en la síntesis de colesterol estimula a los hepatocitos para que produzcan más receptores de LDL, que se trasladan a la superficie de la membrana celular donde atrapan a las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (VLDL) para introducirlas al interior de la célula y digerirlas.<sup>5</sup>

Con el antecedente del descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming, Akira Endo inició sus investigaciones en 1971, en colaboración con Masao Kurada y Kasuhiko Tanzawa, en la Empresa Farmacéutica Sankyo, de Japón. La hipótesis de trabajo se basó en que algunos microorganismos producían de manera natural bloqueadores de la reductasa de HMG-CoA, lo que les permitía librarse de microorganismos competitivos vecinos. Después de cultivar cerca de 5000 especies de hongos, del *Penicillium citrinum* consiguió obtener y purificar una sustancia capaz de inhibir dicha reductasa e impedir la formación de mevalonato; la denominó *compactita o mevastatina*. Realizó estudios experimentales en animales y en pruebas clínicas para demostrar su efectividad en cuanto a la reducción de las concentraciones de colesterol, en particular LDL; así mismo, demostró la seguridad para su uso terapéutico. Por su parte, Michael S. Brown y Joseph M. Goldstein demostraron que en el hígado existen células que capturan las moléculas circulantes de LDL mediante receptores ubicados en la superficie de su membrana, y de esta manera adquieren la capacidad de almacenar este tipo de colesterol para utilizarlo en diversos procesos vitales.<sup>6</sup> Otra observación fue que la administración de estatinas se acompañaba de mayor captura del LDL circulante y su almacenamiento intracelular. Estos experimentos contribuyeron al mejor entendimiento del mecanismo terapéutico de las estatinas, por lo cual Brown y Goldstein recibieron el Premio Lasker y posteriormente el Nobel.

Otros estudios han establecido que las estatinas no tienen limitado su efecto sobre la vía de síntesis del colesterol, sino se extiende al proceso general de la formación de ateroma y trombosis. Una versátil acción sobre macrófagos, linfocitos, células espumosas, tono vascular, plaquetas y células de músculo liso, contribuye a evitar daño en la pared vascular, proceso inflamatorio y estabilidad de la placa ateromatosa. Al respecto, recientemente se publicó un estudio que ha causado controversia, en el que pacientes sin colesterol elevado pero incremento en la concentración de proteína C reactiva (PCR, un marcador de proceso inflamatorio), respondieron positivamente a la administración de rosuvastatina para evitar daño cardiovascular.<sup>7</sup> Sin embargo, el estudio es discutible ya que el análisis estadístico muestra que sería necesario tratar a 120 individuos durante dos años para evitar un evento cardiovascular en una sola persona; así mismo la medición de PCR no se puede aceptar como una prueba de rutina a menos que existan otros marcadores de riesgo de aterosclerosis.

En general, las estatinas son bien toleradas y los principales inconvenientes se manifiestan en músculo y enzimas hepáticas circulantes. Algunos pacientes presentan mialgia y calambres, pero la miositis es rara y la rabdomiólisis es extraordinaria (un caso por 20 mil usuarios). De todas maneras, se retiró del mercado la cerivastatina por riesgo de rabdomiólisis; por otra parte, la mialgia aparece con mayor frecuencia con lovastatina. Se ha calculado que la elevación en las enzimas hepáticas tiene una frecuencia de 1 %, pero dicho incremento desaparece al poco tiempo aunque se mantenga el tratamiento; excepcionalmente se presenta daño hepático. Por ello, la mayor parte de los médicos ha abandonado el monitoreo rutinario de las enzimas hepáticas y de la creatinina cinasa, excepto cuando se usan dosis elevadas de estatina o ante aumento de calambres musculares. Otra recomendación es evitar la ingestión de toronja porque modifica el efecto de las estatinas.

Aún existe discusión acerca del uso generalizado de las estatinas y se recomienda no descuidar la importancia del control de la presión arterial, alimentación correcta, actividad física regular y control de la glucemia, pues una vez que se detecta hipercolesterolemia y se inicia la farmacoterapia, es raro que la normalización del colesterol se mantenga al suspender la estatina.

Los estudios para determinar la efectividad de las diferentes estatinas en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad, muestran que no existen diferencias significativas. Tampoco parece que la adición de ezetimiba, que reduce la absorción intestinal de colesterol, incremente el valor terapéutico. Es curioso que en el siglo XIX, Rudolf Virchow propusiera la teoría de que la trombosis vascular resultaba de la alteración en varios sitios: pared vascular, flujo sanguíneo y constituyentes de la sangre; las estatinas han confirmado dicha hipótesis. Aunque es difícil hacer predicciones, se podría decir que Endo ingresará a la lista de quienes han recibido el Premio Lasker y el Nobel, como Watson, Sabin, Schally, Guilleiman, Yallow, Goldstein, Brown, entre otros.

## Referencias

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493):1267-1278.
2. Shanes JG, Minadeo KN, Moret A, Groner M. Statin therapy in heart failure: prognostic effects and potential mechanisms. *Am Heart J* 2007;154:617-623.
3. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352(1):20-28.
4. Calabro P, Yeh ET. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol* 2005;20(6):541-546.
5. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(7):517-526.
6. Goldstein JL, Brown MS. The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1977; 46: 897-930.
7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.