



Endo recibió el premio Lasker por descubrir las estatinas como tratamiento para la enfermedad cardiovascular

Arturo Zárate,* Lourdes Basurto,* Renata Saucedo*

Resumen

El premio Lasker fue otorgado en 2008 al Dr. Akira Endo, un bioquímico japonés cuyas investigaciones condujeron a la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular mediante la reducción del colesterol circulante. En la década de los 70 la investigación de Endo estaba concentrada en el área de la micosis y logró la identificación de cierto producto capaz de antagonizar específicamente una de las enzimas que participaban en la biosíntesis del colesterol, la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A-reductasa (HGM-CoA). Este descubrimiento condujo al desarrollo de las estatinas, con lo cual se amplió el conocimiento del metabolismo del colesterol y se consiguió obtener fármacos de uso clínico para reducirlo, con lo que se logró prevenir y disminuir la aterosclerosis y, consecuentemente, la enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Colesterol, estatinas, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular.

Summary

Akira Endo, a Japanese biochemist was awarded the Laskert Prize 2008 for biomedical research. In the early 1970's Endo examined thousands of compounds isolated from fungi and eventually identified a potent cholesterol-lowering substance that antagonized HMG-CoA reductase, decreasing cholesterol biosynthesis. These studies led to the development of pharmacological agent, statin, which was efficient to decrease cholesterol levels in blood which in turn was beneficial for treatment of atherosclerosis. The use of statins has become widely accepted as medical treatment of hypercholesterolemia and prevention of cardiovascular disease.

Key words: Cholesterol, statins, atherosclerosis, cardiovascular disease.

Nota: Parte de este artículo ha sido publicado como un editorial en la Revista Médica del IMSS en 2009

Declaración: Los autores manifiestan no tener algún conflicto de interés

* Unidad de Investigación de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:

Dr. Arturo Zárate
Hospital Ángeles México, Agrarismo Núm. 208-601, México, D.F. 11800.

Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Aceptado: 3-07-2009

INTRODUCCIÓN

El Premio Lasker-DeBakey correspondiente a la "Investigación Clínica en Medicina", fue concedido a Akira Endo en 2008, por el descubrimiento de las estatinas que eficazmente reducen la concentración del colesterol circulante y de esta manera se previene la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. Albert D. Lasker (1880-1952) y su esposa Mary (1900-1994) crearon en 1942 la fundación filantrópica que lleva su nombre y que desde entonces otorga anualmente el "Premio Lasker" a investigadores que hayan contribuido a mejorar el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades. Hasta ahora, el Premio se ha otorgado a cerca de 300 investigadores y llama la atención que 80 de ellos han recibido posteriormente el Premio Nobel, por lo que popularmente se comenta que "el Lasker es un presagio del Nobel".

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS

Las estatinas son fármacos que reducen los niveles elevados del colesterol circulante, en particular el que circula unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), previniendo así la enfermedad cardiovascular.^{1,2} Además se ha comprobado que las estatinas tienen otras propiedades benéficas, ya que son antiinflamatorias, protegen al endotelio vascular, regulan el tono vascular y mantienen el equilibrio de la coagulación.^{3,4}

Resulta interesante recordar que la mayor parte del colesterol circulante se origina en el interior del organismo 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 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA). Los alimentos son la otra fuente de colesterol, aunque de menor cuantía. Como el colesterol es insoluble en agua, se requiere del auxilio de un emulsificador (apolipoproteína) para circular en la sangre y de esta manera resultan las diferentes lipoproteínas que son influidas por múltiples factores, entre ellos los genéticos. La lipoproteína de “baja densidad” (LDL) se encarga del acarreo del colesterol hacia los tejidos; cuando la concentración del colesterol unido a LDL se eleva, contribuye a la formación del ateroma y de la enfermedad cardiovascular. Otra forma de lipoproteína se conoce como de “alta densidad” (HDL), la cual conduce el colesterol total al hígado para su eliminación, evitando así su acumulación en la pared vascular.

La estatina por tener una estructura similar a la HMG-CoA, engaña a la reductasa específica y ésta se le une, en lugar de la HMG-CoA, y por este mecanismo competitivo inhibe a la reductasa; se interrumpe así el paso a la formación de mevalonato, que es fundamental para la continuación de la cadena que termina con la síntesis de colesterol (Figura 1). Al reducirse la producción de colesterol, el hepatocito reacciona, generando una mayor cantidad de receptores de LDL en la membrana celular, secuestrando a las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (VLDL) circulantes, las cuales son introducidas al interior de la célula en donde son degradadas.⁵

DESARROLLO DE LAS ESTATINAS

Endo, en compañía de sus colaboradores Masao Kurada y Kasuhiko Tanzawa, en la empresa farmacéutica de Sankyo, en Japón, iniciaron las investigaciones en 1971 tomando como antecedente el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming. El estudio se inició con la hipótesis de que algunos microorganismos producían de manera natural bloqueadores de la reductasa de HMG-CoA y de esta manera adquirirían la facilidad para librarse de otros micro-

organismos que estuvieran en la vecindad. Después de cultivar cerca de 5,000 especies de hongos se consiguió obtener y purificar una sustancia producida por el *Penicillium citrinum* que era capaz de inhibir dicha reductasa y así impedir la formación de mevalonato. A esta sustancia se le denominó compactita o mevastatina y de inmediato se realizaron tanto los estudios experimentales como las pruebas clínicas que confirmaron el efecto reductor de la síntesis de colesterol, en particular la forma LDL.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Entre las décadas de los años 50 y 60 se propuso una relación entre los niveles altos de colesterol circulante con la aterosclerosis y que por ello su control podría contribuir a mejorar la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, los fármacos de esa época sólo reducían moderadamente la hipercolesterolemia y se originaban intensos efectos indeseables. Asimismo, la recomendación de dietas específicas con poca grasa sólo resultaba en un efecto moderado. La compactita de Endo vino a ofrecer una esperanza al comprobarse que no estaba provista de efectos tóxicos en perros y monos.

Mientras tanto, en 1974, Michael S. Brown y Joseph M. Goldstein demostraron que los hepatocitos poseen receptores específicos en la membrana celular que capturan las moléculas circulantes de LDL y así almacenan este colesterol esencial para procesos vitales.⁶ Este conocimiento se amplió al disponer de estatinas y demostrar que su administración se acompañaba de una mayor producción de receptores LDL y en consecuencia mayor traslado de colesterol al interior del hepatocito para su futura utilización. Es decir, una manipulación farmacológica en la que las

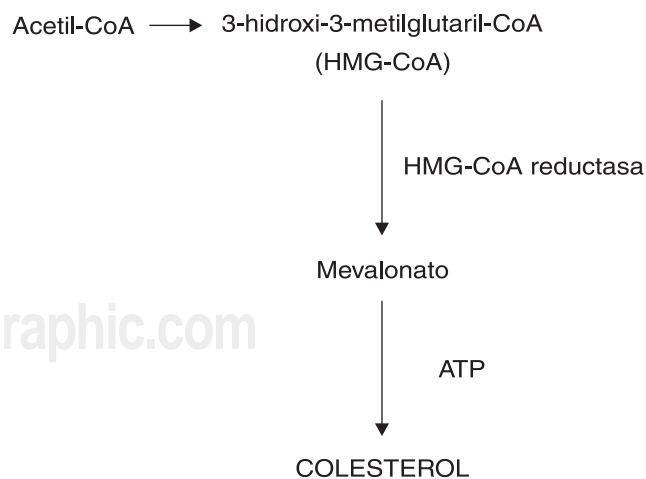


Figura 1. Vía sintética simplificada de la formación de colesterol.

estatinas actuaban benéficamente sobre el metabolismo del colesterol, con lo que podría prevenirse la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular, reduciendo la mortalidad (*Cuadro I*). Otra prueba clínica se realizó en los países escandinavos en la que se demostró que el uso de simvastatina lograba reducir en 35% los niveles de LDL elevados y en 40% la mortalidad; aunque se enfatizó la necesidad de atender simultáneamente la hipertensión arterial, controlar la diabetes y establecer un correcto estilo de vida. Las estatinas que se encuentran ahora en la práctica médica tienen esencialmente las mismas características farmacológicas y terapéuticas, pero inexplicablemente el costo es variable (*Cuadro II*).

PROPIEDAD ANTIINFLAMATORIA Y ANTIATEROMATOSA

Las estatinas no limitan su acción sobre la vía en la síntesis del colesterol, sino que también actúan sobre otros sitios y por ello se potencia el efecto terapéutico para evitar el desarrollo de aterosclerosis y trombosis (*Cuadro I*). Se ha podido demostrar que las estatinas actúan sobre diversas células como son los macrófagos, algunos linfocitos, las células espumosas, las plaquetas, así como sobre las células de músculo liso y el mismo tono vascular simultáneamente, evitando inflamación y daño de la pared vascular. En otros casos consiguen estabilizar la placa aterosclerótica.

Cuadro I. Efectos benéficos sobre prevención de aterosclerosis separados de su acción sobre la síntesis de colesterol.

Función endotelial
Tono vascular
Regulación de macrófagos, linfocitos y células espumosas
Estabilidad de placa aterosclerótica
Modulación de fibrinólisis y coagulación
Respuesta inflamatoria

Cuadro II. Variedades de estatina y la marca farmacéutica.

Estatina	Marca®
Pravastatina	Pravacol, Lipostat
Lovastatina	Mevacor
Rosuvastatina	Crestor
Atorvastatina	Lipitor
Simvastatina	Zocor, Tulip, Zeid

Es inevitable recordar que en el Siglo XIX Rudolf Virchow (1821-1902) propuso la teoría de que la trombosis vascular resultaba de la suma de varias alteraciones que se podrían localizar: 1) en la pared vascular, 2) en el flujo sanguíneo y 3) en los mismos constituyentes de la sangre. Las estatinas han contribuido a confirmar tan inteligente y antigua hipótesis.

EFFECTOS INDESEABLES

En general las estatinas son bien toleradas y los principales inconvenientes se manifiestan en músculo y en las enzimas hepáticas circulantes. Se han reportado polimialgias y calambres; sin embargo, ahora se considera excepcional la ocurrencia de rabdomiólisis. Así mismo, al acumularse incontables estudios clínicos ahora se acepta que la aparición de un incremento en las enzimas hepáticas sólo alcanza cerca del 1% y que cuando ocurre es transitorio aunque se mantenga el tratamiento, por ello no se considera conveniente realizar un monitoreo periódico. Una información útil es saber que la ingestión de toronja reduce el efecto hipocolesteremiante de las estatinas. La terapia se puede mantener por tiempo indefinido sin haberse encontrado daño.

CONCLUSIÓN

Considerar a las estatinas como una "píldora mágica" para evitar enfermedad cardiovascular es aún discutible; además se debe tener en cuenta que al normalizar las cifras de las variedades de colesterol es necesario mantener el tratamiento, porque de lo contrario reaparece la dislipoproteinemia. En general se puede decir que no existen diferencias significativas en cuanto a la eficacia terapéutica de las múltiples presentaciones comerciales de estatinas. Recientemente apareció en el mercado una nueva formulación que combina estatina con ezetimiba para incrementar el efecto reductor sobre colesterol y triglicéridos, pero aún no se cuenta con un número suficiente de estudios para recomendar de manera general el uso. Ha llamado la atención que debido al efecto antiinflamatorio se podría mejorar la hiperplasia prostática, lo cual tendría un enorme atractivo terapéutico. Todo ello apunta a que la historia de las estatinas no ha terminado.

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 metaanalysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.

2. Shanes JG, Minadeo KN, Moret A, Groner M, Tabaie SA. 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: 20-28.
4. Calabro P, Yeh ET. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 541-546.
5. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 517-526.
6. Goldstein JL, Brown MS. The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1977; 46: 897-930.



Akira Endo descubridor de las estatinas.

A. Endo nació en 1933 en el norte de Japón y asistió a la Universidad de Tohoku en Sendai, en donde se graduó como Doctor en Bioquímica en 1966 y ese mismo año fue distinguido con el Premio de Investigador Joven en Química Agrícola, por lo cual recibió una beca como *Research Fellow* en el Albert Einstein College of Medicine (1966 - 1968); a su regreso a Japón se incorporó como investigador al Corporativo Sankyo en Tokio. En 1986 alcanzó la posición de Profesor Titular en la Universidad de Agricultura y Tecnología de Tokio hasta su retiro y desde entonces es Presidente de Biopharm Research Laboratories. Ha recibido importantes premios, entre ellos el Toray Science and Technology de Japón y el Warren Alpert Foundation de la Escuela de Medicina de Harvard en 2000. Desde que cursaba el bachillerato, Endo mostró una admiración por A. Fleming, la que posiblemente inclinó su actividad como investigador en el área de los hongos, particularmente sobre el metabolismo del colesterol y su relación con los productos micóticos. En colaboración con M Kuroda y Y Tsujita se publicó en el *Journal of Antibiotics* (29: 1346-48) el artículo: "ML-236A, ML-236B and ML-236C, new inhibitors of cholesterol genesis produced by *Penicillium citrinum*" que fue el punto de partida de esta línea. Es meritorio mencionar que A. Endo nunca ha recibido un beneficio financiero personal de la comercialización de estos fármacos, no obstante que las estatinas uno de los medicamentos que más se prescriben en la actualidad.