

Monografía

Las vastatinas, inhibidoras de la biosíntesis del colesterol: eficacia y toxicidad

Miguel Ángel Piedras-Huerta,^{1,2} Juan Carlos Asenjo-Barrón,³ Rodrigo Miranda-Zamora,¹
Marco Antonio Juárez-Oropeza,¹ Juan C Díaz-Zagoya^{1,3}

¹Departamento de Bioquímica ²Programa AFINES. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México y División de Ciencias de la Salud. ³Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

Introducción

En 1964, Siperstien¹ presentó la primera evidencia directa de que el colesterol dietario deprime su producción endógena al inhibir la incorporación de acetato a mevalonato pero no de acetato a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) y es entonces esta reductasa el sitio principal de control de la colestérogénesis. Además, dicha enzima, se localiza en las membranas microsomales de las células de múltiples tejidos.

En 1971, Endo² inició la búsqueda de metabolitos de microorganismos que pudieran inhibir la HMG-CoA reductasa. En un período de aproximadamente dos años, analizó seis mil cepas microbiológicas en su capacidad para bloquear la incorporación de radiactividad de acetato, pero no de mevalonato, a la fracción de lípidos no saponificables, dando como resultado el aislamiento del antibiótico citrina, del hongo *Pythium ultimum*, el primer compuesto con efecto inhibitorio sobre la HMG-CoA reductasa. Posteriormente, a finales de 1973, en cepas de *Penicillium citrinum*, se aisló la melavastatina (MVT), que es también un potente inhibidor de la HMG-CoA reductasa. El mismo compuesto, denominado compactina, fue aislado años más tarde de *Penicillium brevicompactum*. En 1980 se demostró que la MVT disminuye notablemente los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), en animales y humanos. Este descubrimiento estimuló el desarrollo de análogos de la MVT en los años ochenta y noventa, y se han identificado tres fármacos más: lovastatina (LVT llamada también mevinolina o monacolina k), aislada de *Aspergillus terreus*, simvastatina (SVT) y pravastatina (PVT).

En 1976, se administró MVT en dosis de 500 mg/día a una paciente con hipercolesterolemia familiar de tipo homocigoto y, después de dos semanas, se observó disminución de los niveles plasmáticos de colesterol total (CT), elevándose en cambio las enzimas creatina fosfoquinasa (CPK) y alanina aminotransferasa (ALT). Se presentó además debilidad muscular. Estos efectos adversos desaparecieron al suspenderse la administración de MVT. A mediados de los años 80 los estu-

dios clínicos con MVT se suspendieron porque las dosis altas, por largo tiempo, producían efectos tóxicos en el perro. La toxicidad fue aparentemente debida a la acumulación del fármaco. En 1987 fue autorizado el uso de LVT por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos. Las vastatinas (VTS) más utilizadas en la actualidad son cuatro: LVT, SVT, PVT y fluvastatina (FVT), recientemente se introdujo otra más a nivel clínico, la atorvastatina (AVT), y la cirilvastatina (CVT) podría ser autorizada en breve.

Mecanismo de acción de las vastatinas

Lovastatina. La LVT disminuye el CT del plasma por dos mecanismos: inhibición competitiva de la HMG-CoA reductasa y aumento del catabolismo de lipoproteínas en el hígado. El efecto hipocolesterolemizante de LVT se acompaña de aumento en el número de receptores para las lipoproteínas de baja densidad (LDL-R)². Después de su absorción intestinal, la LVT se convierte rápidamente por hidrólisis en hidroxiácido abierto que es el compuesto activo. Los principales metabolitos activos de LVT, que se encuentran en el plasma humano, son su b-hidroxiácido y los derivados 6'-hidroxi-, 6'-hidroximetil- y 6'-exometilén-. En el hombre después de la administración oral de LVT marcada con ¹⁴C, 10% de la dosis fue excretada en orina y 83% en las heces. Esta última fracción representa el medicamento absorbido excretado con la bilis, más el fármaco no absorbido. Se conoce también que el 95% de la LVT y su b-hidroxiácido se unen a las proteínas plasmáticas humanas. Los estudios en animales demostraron que la LVT atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria; además, produce disminución del colesterol biliar y administrada por tiempo prolongado incrementa la síntesis hepática de CT.³

Pravastatina. La PVT produce su efecto hipocolesterolemizante por dos mecanismos: primero, por inhibición reversible de la actividad de la HMG-CoA reductasa; segundo, inhibe la producción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) al disminuir la síntesis hepática de las lipoproteínas de muy baja

densidad (VLDL), sus precursoras. Se ha observado en estudios *in vitro* y animales, que la PVT, un compuesto hidrofílico, tiene selectividad por tejidos con alta tasa de producción de colesterol, como son hígado e íleon; a diferencia de otras VTS, la PVT tiene efecto menor sobre la síntesis de colesterol en tejidos no hepáticos. Aproximadamente el 20% de una dosis radiactiva se excreta en la orina y 70% en las heces. El principal producto de degradación es el metabolito isómero 3-alfa-hidroxi.

Simvastatina. La SVT actúa en forma semejante a la LVT, produciendo un incremento del número de LDL-R en el hepatocito. Estos receptores aumentan el catabolismo de las LDL en sangre, disminuyendo los niveles de CT de la circulación. La SVT difiere de la LVT en la presencia de un grupo metilo adicional en la cadena, y es más potente que ésta. La SVT se administra como lactona, que es hidrolizada primariamente en el hígado a su β -hidroxiácido, la forma biológicamente activa del fármaco.⁴ La SVT induce inhibición de la síntesis y esterificación de colesterol, por un decremento postranscripcional de apo E y apo A-I, siendo esta última el mayor componente de las HDL de la rata.

Fluvastatina. La FVT difiere estructuralmente de otras VTS por su cadena lateral en forma de dihidroxiácido abierto, la presencia de un anillo indol y un grupo fenilo fluorado. Es soluble en agua, inhibe la biosíntesis de colesterol al reducir el nivel de colesterol en las células hepáticas, lo cual estimula la síntesis de LDL-R. Se convierte casi totalmente a otros metabolitos por hidroxilación del anillo indol, N-desalquilación y β -oxidación. Se excreta el 95% por vía biliar. La mayor parte de la dosis que se excreta por orina es FVT o metabolito N-desalquilado inactivo. La excreción radiactiva es de aproximadamente 5% en orina y 90% en heces. No atraviesa la barrera hematoencefálica a diferencia de la LVT y SVT que sí lo hacen.⁵ En el cuadro 1 se resume la farmacocinética de algunas VTS.

Cuadro 1. Farmacocinética de las vastatinas.

	FVT 20-40 mg	LVT 20-80 mg	PVT 20-40 mg	SVT 10-40 mg
Atraviesa la barrera HE	No	Sí	No	Sí
Metabolitos activos	No	Sí	Sí	Sí
% unión a proteínas	98	95	45	95
Efecto en la absorción por los alimentos	No	Sí	No	No
Exposición sistémica (h)	0.5	15	2	15.6
Excreción hepática (%)	95	70	50	87

Modificado de Referencia 6, con base en una excreción renal de 13% FVT = fluvastatina, LVT = lovastatina, PVT = pravastatina, SVT = simvastatina, HE = hematoencefálica.

Mecanismo de acción de fármacos de reciente o próxima introducción

Atorvastatina. Otro nuevo inhibidor de la HMG-CoA reductasa es la ATV. Este fármaco no mostró actividad genotóxica, sólo se observó que hubo un retraso mitótico en células de hamster.⁶ La ATV es la sal de calcio del ácido [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)- β , delta-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilamino) carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico. La ATV y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis.⁷

Crivastatina. Es uno de los nuevos agentes en estudio, del grupo de la pirrolidona. Actúa tan rápido como LVT, siendo el patrón de inhibición idéntico al de ésta. Los estudios *in vitro* mostraron que la acción primaria de la CVT es la inhibición no competitiva de la HMG-CoA reductasa en el hígado. Un sitio primario de acción de la CVT es, en ratas hipercolesterolémicas, en la enzima colesterol 7-alfa hidroxilasa, disminuyendo el exceso de colesterol y sales biliares en la bilis. Este efecto se ve favorecido porque no hay incremento en la esterificación del colesterol por la acil coenzima A: colesterol aciltransferasa (ACAT).³ La CVT mostró en ratas hipercolesterolémicas que estimula la secreción de colesterol en la bilis y sales biliares. La CVT es transportada principalmente por las lipoproteínas y micelas.⁸

Eficacia de las vastatinas

Tres grupos de fármacos se consideran de primera línea en el tratamiento de la hipercolesterolemia: 1) los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, 2) las resinas secuestradoras de ácidos biliares y 3) el ácido nicotínico. Los derivados del ácido fibríco, como el gemfibrozilo, son fármacos de segunda línea y su máxima eficacia reside en la disminución de los triacilglicerol TAG. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, las VTS, inhiben la biosíntesis hepática de colesterol, lo que lleva a una elevación de los niveles de LDL-R en hepatocitos y facilita la depuración de LDL-C mediada por receptores. A las dosis habituales (20-60 mg/día), las VTS disminuyen el CT en 20-30% y el LDL-C en un 25-40%; dosis superiores pueden lograr reducciones mayores pero se aumentan los efectos secundarios indeseables. También disminuyen los TAG en 10-20%, posiblemente por una menor secreción hepática de VLDL. Los niveles de HDL-C se elevan en 5-10%, aproximadamente.

Las dosis terapéuticas de las VTS utilizadas en la clínica son: LVT (mevacor), 10-80 mg/día; PVT (pravacol), 10-40 mg/día; SVT (Zocor), 5-40 mg/día; FVT (lescol), 20-40 mg/día y AVT (lipitor), 10-80 mg/día.⁹ Las VTS son eficaces en tratamientos combinados; la asociación de resinas secuestradoras de ácidos biliares con VTS resulta eficaz para tratar las elevaciones graves y aisladas del LDL-C. La combinación VTS-ácido nicotínico es útil para tratar los niveles altos de LDL-C

y bajos de HDL-C, aunque se tiene mayor riesgo de miositis (2-3%). La combinación de VTS y gemfibrozilo puede ser útil ante un LDL-C muy elevado, con hipertriacilglicerolemia concomitante; en este caso se debe considerar también el riesgo miositis (5%). Es mejor reservar las combinaciones de VTS con ácido nicotínico o con gemfibrozilo para los pacientes con cardiopatía isquémica o hiperlipidemia combinada.

Entre los efectos benéficos de las VTS, reportados en la literatura se pueden señalar los siguientes. En un estudio realizado con 36 pacientes, cuyos niveles de LDL-C se encontraban por encima de 160 mg/dL (4.1 mmol/L) y con TAG arriba de 300 mg/dL (3.4 mmol/L), el efecto máximo sobre LDL-C, empleando FVT, fue observado después de tres a cuatro semanas de tratamiento. El grupo tuvo una reducción en CT de 19%, en LDL-C de 25% y en apo B de 22% y un pequeño incremento significativo en HDL-C.¹⁰ En otro estudio realizado en pacientes con edades de 30 a 70 años, con niveles de LDL-C mayores o iguales a 160 mg/dL y de TAG iguales o menores a 400 mg/dL, con alteración de la perfusión miocárdica (menos de 25% en reposo), se administró 40 mg de FVT/día por seis semanas; después las dosis se incrementaron a 40 mg, dos veces al día. Al término del tratamiento los niveles séricos de LDL-C disminuyeron de 191 ± 26 a 146 ± 28 mg/dL ($p < 0.001$). En los segmentos isquémicos del miocardio la perfusión se incrementó hasta 30%.

La disminución de LDL-C con el tratamiento a corto plazo empleando FVT mejora la capacidad de perfusión miocárdica, en pacientes con enfermedad arterial coronaria e hipercolesterolemia.¹¹ La combinación de FVT (80 mg/día) con fibratos y/o colestiramina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota severa, confirman un perfil excelente de seguridad, con efectos secundarios mayores.¹² En un estudio se valoró la eficacia de la FVT, a dosis de 20-60 mg/día durante más de un año, en pacientes japoneses con hipercolesterolemia familiar heterocigótica; se confirmó el potente efecto hipocolesterolemiante de la FVT y se encontró una disminución, directamente proporcional a la dosis, en los niveles de CT y LDL-C, sin cambios en la incidencia de eventos adversos importantes.¹³

En un estudio experimental de 10 semanas con CVT, a dosis de 200 mg/kg/día, se redujo fuertemente la absorción de colesterol de la dieta, en ratas con hipercolesterolemia genética. El coeficiente de absorción del CT dietario fue de 38%, contra 78% en los animales que no recibieron CVT, después de dos semanas de tratamiento. La CVT disminuyó muy eficientemente la incorporación de acetato radiactivo a los esteroides hepáticos e intestinales. La inhibición de la absorción y de la síntesis de colesterol por CVT fue confirmada comparando las curvas de decaimiento de radiactividad específica de [³H]-colesterol en las ratas tratadas y sus controles. El análisis bicompartimental, que involucra una poza de colesterol de recambio rápido (sangre, hígado, intestino, adrenales) y

una poza de recambio lento (sistema nervioso central, tejido adiposo), mostró que la CVT disminuyó el recambio de colesterol del plasma. La entrada de CT al plasma, calculada por el área bajo la curva de decaimiento de la radiactividad específica del CT plasmático, alcanzó sólo 11.3 mg por día en las ratas tratadas, contra 28.9 mg por día en las no tratadas. Para una ingestión dietaria de 7.5 mg/día, en los dos grupos de animales, la tasa de absorción diaria de colesterol fue de 2.95 mg para las ratas tratadas con CVT, contra 5.85 mg en las no tratadas. Por otro lado, cuando se indujo hipercolesterolemia en ratas Wistar machos, con una dieta que contenía grasa (22.2%) y colesterol (1.2%), la CVT disminuyó el CT plasmático y el LDL-C en aproximadamente en 30%.¹⁴

Toxicidad de las vastatinas

Los efectos secundarios indeseables de las VTS se presentan en menos del 5% de los pacientes que las consumen. En general, para todas las VTS se señalan los siguientes efectos colaterales: flatulencia, diarrea, estreñimiento, náuseas, dispepsia, mareo, visión borrosa, cefalea, mialgias, erupción cutánea, dolor abdominal, fatiga, prurito, sequedad de boca, trastornos del sueño, hepatitis, ictericia colestática, vómito, anorexia, trastornos psíquicos incluyendo ansiedad, eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica y, en casos raros, síndromes de hipersensibilidad como anafilaxis, edema angio-neurótico, síndrome lupoide, polimialgia reumática, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, prueba de anticuerpos antinucleares positiva, aumento de BCG, artritis, artralgias, urticarias, fotosensibilidad, astenia, fiebre, rubefacción, escalofríos, disnea y malestar general. Todas las VTS a dosis altas producen elevación de las enzimas hepáticas pero en solo el 2% de los pacientes el alza es de consideración. Un efecto adverso raro (1%) pero potencialmente grave, es la miopatía, con elevación de la CPK por arriba de 10 veces el límite normal, pero es más frecuente (5%) cuando se emplean combinaciones de VTS con gemfibrozilo, ácido nicotínico o ciclosporina. Entre los efectos tóxicos más conocidos mencionados por la literatura están la rabdomiólisis,¹⁵ que parece tener la misma frecuencia con todas las VTS. Alrededor del 2% de los pacientes presentan alteraciones del hepatograma, casi siempre reversibles, y por lo general es innecesario interrumpir el tratamiento farmacológico.¹⁶

Lovastatina. El efecto tóxico más importante con LVT es la miositis.¹⁵ La miositis se caracteriza por debilidad muscular, dolor y aumento de la CPK en suero. Se ha encontrado la aparición de rabdomiólisis al combinar LVT con ácido nicotínico, después de 2.5 años de tratamiento. En otro estudio se vio que LVT induce en el ratón tumores en hígado, glándulas no estomacales y pulmón, a dosis de 500 mg/kg y en ratas produce tumores hepáticos a dosis de 180 mg/kg.⁸ La LVT

produce malformaciones esqueléticas en el feto de rata a dosis de 800 mg/kg/día (700 veces mayor que la dosis máxima recomendada en seres humanos).

Simvastatina. La SVT aumentó en un 20% la concentración media máxima de glibenclamida en plasma y el área bajo la curva de tiempo vs concentración, pero este cambio no provocó alteraciones del efecto hipoglucemiante en pacientes con diabetes tipo 2;¹⁷ también, la SVT disminuyó la duplicación de miocitos arteriales humanos en una forma dependiente de la dosis.

Pravastatina. Algunos estudios comparativos indican que la PVT es 100 veces menos potente que LVT y SVT, para inhibir la síntesis de CT en el cristalino de rata y 40 veces menos potente que LVT para inhibir la biosíntesis de CT en el cristalino del conejo. Además, a diferencia de la LVT, con la PVT no se han observado cataratas en estudios en animales (perros) con dosis orales 15- 125 veces la dosis máxima recomendada para humanos, por espacio de dos años.

Fluvastatina. Con FVT se encontró que aumenta 20% la concentración media máxima en plasma y el área bajo la curva de tiempo vs concentración de la glibenclamida, sin presentar cambios en la acción hipoglucemiante de ésta, en pacientes con diabetes tipo 2;¹⁷ en otro estudio se vio que en la rata, a dosis diarias de 6, 9 y 18 mg/kg peso, con incremento a 24 mg/kg peso, en la semana 54 fue mayor la incidencia de tumores de glándula tiroides, glándulas no estomacales y riñón;⁶ finalmente, la FVT disminuyó la duplicación de miocitos arteriales humanos, efecto que tuvo relación directa con la dosis.⁹

Toxicidad de los fármacos de reciente o próxima introducción

Atorvastatina. Los efectos tóxicos son leves y transitorios. El más común de los efectos adversos reportados en pacientes (22%) que tomaron ATV durante un año: constipación, flatulencia, dispepsia y dolor abdominal. La incidencia de adenoma hepatocelular en ratas machos aumentó con 400 mg/kg peso/día, una dosis 250 veces más alta que la dosis terapéutica. La ATV no interacciona con antipirina. Su concentración en sangre es mayor cuando se emplea simultáneamente eritromicina. Cuando se administra con eritromicina o ciclosporina, ácido fólico y sus derivados, nicotinamida y fungicidas azólicos, aumenta el riesgo de miopatía.⁷

¿Qué pasa con las vastatinas a largo plazo?

Se ha demostrado que las VTS son efectivas para disminuir el colesterol, pero, ¿son seguras? Los estudios que se han hecho son confiables, sin embargo son de corta duración. Algunos efectos tóxicos pueden ocultarse, emergiendo cuando los pacientes toman el medicamento por un largo tiempo de

su vida. Se necesitan estudios a más largo plazo de los que actualmente existen.¹⁸ El ácido mevalónico, el producto de la reacción catalizada por la HMG-CoA reductasa, es un sustrato temprano de la síntesis de ubiquinoma (UQ), dolicoles, isopentinil adenosina, y otros isoprenoides esenciales para el metabolismo celular normal. Cuando uno considera la naturaleza crítica de la enzima blanco (HMG-CoA reductasa) y la importancia de su producto inmediato (ácido mevalónico) se puede esperar que la administración prolongada y los niveles altos del inhibidor de esta enzima lleven a un amplio espectro de efectos adversos en una variedad de tejidos. Se ha demostrado que al ir incrementado la exposición sistémica a las sustancias inhibitorias, se incrementa el riesgo potencial de toxicidad. A la inversa, decreciendo la exposición sistémica, en humanos, se puede esperar que se reduzca la probabilidad de estos efectos adversos. Las dosis requeridas para provocar cambios adversos son significativamente más altos que el rango de dosis utilizadas en el humano (0.4-1.6 mg/kg/día; 20-80 mg/día en un paciente con 50 kg de peso). Con dosis elevadas de VTS se observaron cambios hepáticos en una variedad de especies, cataratas en perros, pero no parece haber riesgo de tumores en humanos. En un estudio en animales se encontró que existía potencial tumorigénico de la LVT.¹⁹

Hasta muy recientemente el papel del colesterol como una molécula señal no era conocido y ahora, al reconocerle este papel²⁰ es más entendible por que la perturbación de su homeostasis durante la gestación puede producir holoprosencefalia (HPE). Por ejemplo la HPE es inducida en ratas neonatas expuestas durante su periodo gestacional a inhibidores de la biosíntesis de colesterol como el triparanol. Formas más suaves de HPE se observan en 5% de los pacientes con el síndrome de Smith-Lemli-Opitz que probablemente es causado por un defecto tardío de la biosíntesis del colesterol.²¹

Los alcaloides de *Veratrum californicum* y los inhibidores de pasos tardíos de la biosíntesis de colesterol han sido estudiados por más de 30 años, como potentes teratógenos capaces de inducir ciclopia y otros defectos del nacimiento. Estos compuestos bloquean a la familia de proteínas Hh (de Hedgehog) que son necesarias para el patrón de desarrollo de una gran variedad de estructuras embrionarias en vertebrados. El precursor de estas proteínas, Hh, (~45kD) sufre una ruptura interna para dar un dominio NH₂-terminal de ~20kD (Hh-Np) y un dominio COOH-terminal de ~25kD (Hh-C). Aunque Hh-Np posee la actividad de señalización, Hh-C es responsable del procesamiento del precursor Hh, que incluye la unión covalente de un aducto lipofílico a Hh-Np. El colesterol es la molécula lipofílica que se une por covalencia al -COOH terminal de Hh-Np, para dar la molécula señal madura. Los alcaloides de *Veratrum californicum* (ciclopamina y jervina), al igual que otros como el triparanol, actúan inhibiendo distalmente la biosíntesis del colesterol. Estos teratógenos no evitan que el esteroide modifique la proteína Hh, pero

sí estorban la respuesta del tejido blanco a esa proteína, posiblemente actuando a través del dominio sensible a los esteroides de la proteína reguladora de la respuesta a la proteína Hh.²²

Modelos animales para valorar la toxicidad de vastatinas

El progreso en la comprensión y el tratamiento de las enfermedades del humano se ha apoyado fuertemente en la investigación en animales de laboratorio. En algunos casos las condiciones patológicas en los animales se utilizan como modelos de enfermedad humana, aunque la semejanza entre las condiciones puede ser sólo superficial.

En la valoración de los efectos y la toxicidad de las VTS se han empleado animales de diversas especies: conejo, cuyo, rata, ratón, perro, primates, etc., habiéndose encontrado especies muy susceptibles a los efectos de las VTS como es el caso del conejo, encontrándose en cambio al otro extremo, especies como el ratón que son muy resistentes.

El empleo de animales resistentes a las VTS nos orienta en la valoración de la toxicidad, como es el caso del modelo de ratón Cd-1 macho, el cual ha sido utilizado con varias VTS^{23,24} en nuestro laboratorio. El modelo está formado por dos partes: una prueba *in vivo*, en la que se da a los animales dosis elevadas (500 mg/kg/día) de VTS, más una dieta rica en colesterol (1%). Este tratamiento induce daño hepático (Figura 1) y es letal en unos pocos días para los animales. Se provocan a corto plazo efectos indeseables que posiblemente sólo se pueden ver después de tiempos prolongados en pacientes que utilizan cotidianamente dosis terapéuticas. La segunda parte del modelo es la prueba *in vitro*, que corresponde a la valoración de la toxicidad utilizando mitocondrias de hígado de ratones normales, a

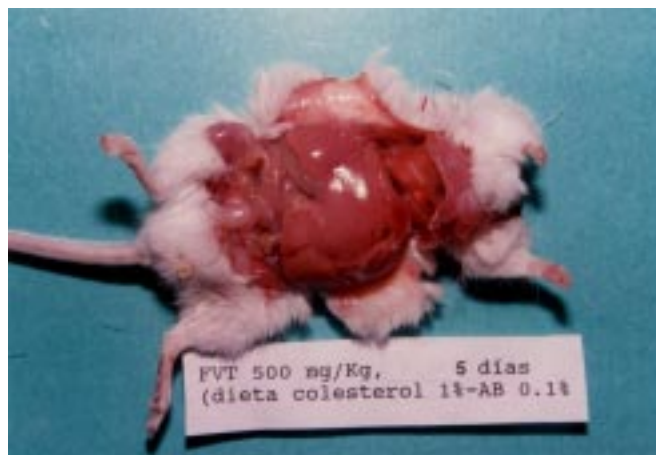


Figura 1. Vista del hígado de un ratón que recibió fluvastatina, 500 mg/kg/día, durante cinco días. El hígado está hipertrofiado, (representando el 15% del peso corporal vs 5% en un control normal), presentando además elevación en el contenido de triacilglicérol, colesterol y otros lípidos (ver frecuencia 24).

las que se adicionan dosis nanomolares de VTS, y se observan sus efectos sobre las funciones respiratorias (consumo de oxígeno) y de fosforilación (síntesis de ATP o adenosina trifosfato). También incluye la valoración de la translocasa de adenin nucleótidos (ADP o adenosina difosfato, ATP) y de la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna a iones de calcio. Todas estas pruebas se basan en dos hechos importantes: las VTS se concentran en el hígado y allí se encuentran más que en otros tejidos sus efectos farmacológicos, tanto los deseables como los indeseables; por otro lado, las VTS parecen tener efectos localizados en las membranas mitocondriales, donde el daño en las funciones vitales que realizan estos organelos subcelulares podría explicar la gran toxicidad y letalidad observada con algunas VTS cuando se realiza la prueba *in vivo*. Aplicando este modelo de valoración de la toxicidad, a cuatro VTS, nos ha permitido ordenarlas de mayor a menor toxicidad como sigue: FVT > SVT > LVT > PVT. Con base en este modelo, la FVT (compuesto hidrosoluble) y la SVT (compuesto liposoluble) son los inhibidores de la HMG-CoA reductasa más tóxicos. La LVT, compuesto lipofílico, presenta toxicidad intermedia y la PVT (sustancia hidrofílica) es la de menor toxicidad. Por lo tanto, la solubilidad no influye el grado de toxicidad y otros factores deben favorecer la entrada de las VTS a la mitocondria y su posible acumulación en esta estructura subcelular.

El modelo propuesto del ratón macho CD-1 para estudiar los efectos de las VTS, se puede aplicar a otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que ya se emplean en la clínica como fármacos para tratar la hipercolesterolemia, así como a otras VTS (ejemplo CVT) que potencialmente se pudieran introducir a la medicina clínica. Los resultados nos permitirán proponer cuáles inhibidores de la síntesis de colesterol podrían ser más activos y con menores efectos indeseables. En cualquier caso se debe tomar con cautela la información obtenida en un animal de laboratorio para su aplicación ulterior en el ser humano.

Las vastatinas y su posible utilización en la osteoporosis

Los trabajos de Mundy²⁵ han demostrado que las VTS (LVT, SVT, MVT y FVT) provocan aumento de la diferenciación de los osteoblastos y en la formación de hueso, al activarse al gen codificante de la proteína morfogenética del hueso (BMP-2). Cada una de las VTS probadas fue efectiva *in vitro* a concentraciones de 1 - 5 mM. Las células de hueso de ratón (2T3) o de humano (MG-63) mostraron una expresión del RNAm del gen BMP-2 al ser expuestas a las VTS. Este efecto parece ser específico, pues no se expresaron otros genes.

También en cráneos explantados de ratones neonatos y que se incubaron durante 3 - 7 días en presencia de VTS, se produjo formación de hueso nuevo. Por otro lado, en ratones de cuatro a cinco semanas de edad, a los que se inyectó subcutáneamente

tres veces al día, en el cráneo, las VTS o el vehículo, se encontró que después de cinco días de tratamiento, la formación del hueso se incrementa hasta 50% comparativamente con el ratón control.

Estos resultados han abierto la posibilidad de utilización de las VTS en el tratamiento de la osteoporosis, un problema de salud que afecta aproximadamente a 100 millones de gentes en el mundo. Este número de personas se va incrementando con el aumento de la población añosa. Pero las VTS que actualmente se emplean en la clínica no son ideales para utilizarse como agentes sistémicos activadores del hueso. Estas VTS alcanzan concentraciones importantes en el hígado pero mucho menores en tejidos extrahepáticos. Para alcanzar concentraciones poderosas, como agentes anabólicos del hueso, las VTS tendrían que utilizarse a dosis mayores que las empleadas para controlar la hipercolesterolemia; en este caso la posibilidad de efectos tóxicos indeseables se incrementaría notablemente. Es necesario pues buscar otras VTS que se distribuyan más en hueso y médula ósea. El estudio de este grupo de fármacos es muy interesante, para su posible aplicación en el tratamiento de las alteraciones del tejido óseo.

Referencias

1. Siperstein MD, Fagan VM. Feedback control of mevalonate synthesis by dietary cholesterol. *J Biol Chem* 1966; 241: 602 - 9.
2. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992; 33: 1569 - 82.
3. Clerc T, Jomier M, Chautan M y col. Mechanisms of action in the liver of crilvastatin, a new hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor. *Eur J Pharmacol* 1993; 235: 59 - 68.
4. Boccuzzi SJ, Bocanegra TS, Walker JF, Shapiro DR, Keegan ME. Long-term safety and efficacy profile of simvastatin. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1127 - 31.
5. Lescol. Indicaciones terapéuticas. Monografía 6 - 9. Temas Destacados en Clínica Médica 1996; 1: 14 - 15.
6. Ciarovino BV, Kropko ML, Rothwell CE, Hovey CA, Theiss JC. The genotoxicity profile of atorvastatin, a new drug in the treatment of hypercholesterolemia. *Mutation Res* 1995; 343: 95 - 107.
7. Grupo Warman Lambert de México, SA de CV. Atorvastatin: lipitor. Monografía Pag 1 - 59.
8. Clerc T, Sbarra V, Diaconescu N y col. Effect of crilvastatin, a new cholesterol lowering agent, on unesterified LDL-cholesterol metabolism into bile salts by rat isolated hepatocytes. *British J Pharmacol* 1995; 114: 624 - 31.
9. Corsini A, Raiteri M, Soma MR, Bernini F, Fumagalli R, Paoletti R. Pathogenesis of atherosclerosis and the role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Cardiol* 1995; 76: 21A - 28A.
10. Yuan J, Tsai MY, Hegland J, Hunninghate B. Effects of fluvastatin (XU 62-320), a HMG-CoA reductase inhibitor, on the distribution and composition of low density lipoprotein subspecies in humans. *Atherosclerosis* 1991; 87: 147 - 57.
11. Eichstädt HW, Eskötter H, Hoffmann I, Amthauer HW, Weidinger G. Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 122A - 125A.
12. Spence JD, Munoz CE, Hendricks L, Latchinian L, Khouri HE. Pharmacokinetics of the combination of fluvastatin and gemfibrozil. *Am J Cardiol* 1995; 76: 80 - 83A.
13. Koizumi J, Haraki T, Yagy K y col. Clinical efficacy of fluvastatin in the long-term treatment of familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1995; 76: 47A - 50A.
14. Hajri T, Férézou J, Larvelle C, Lutton C. Crilvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, inhibits cholesterol absorption in genetically hypercholesterolemic rats. *Eur J Pharmacol* 1995; 286: 131 - 6.
15. Nakahara K, Kuriyama M, Sonoda Y, Yoshidome H, Nakagawa H, Fujiyama J, Higuchi I, Osame M. Myopathy induced by HMG-CoA reductase inhibitors in rabbits: a pathological, electrophysiological, and biochemical study. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 152: 99 - 106.
16. Gotto AM, Pownall HJ. Los trastornos lipídicos en la práctica clínica. Waverly Hispánica S.A. Buenos Aires, 1995; 109 - 12.
17. Appel S, Rüfenacht T, Kalafsky G y col. Lack of interaction between fluvastatin and oral hypoglycemic agents in healthy subjects and in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1995; 76: 29A - 32A.
18. Brown MS, Goldstein JL. Heart attacks: gone with the century? *Science* 1996; 272: 629.
19. MacDonald JS, Gernson RJ, Kornbrust DJ y col. Preclinical evaluation of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988; 62: 16J - 27J.
20. Jackson SM, Ericsson J, Edwards PA. Signaling molecules derived from the cholesterol biosynthetic pathway. En *Subcellular Biochemistry*, Vol. 28, Cholesterol: its functions and metabolism in biology and medicine. Editor R Bittman, Ed. Plenum Press NY, 1997: 1 - 21.
21. Tint SG, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen TS, Salen G. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *New Eng J Med* 1994; 330: 107 - 113.
22. Cooper MK, Porter JA, Young KE, Beachy PA. Teratogen-mediated inhibition of target tissue response to SHh signaling. *Science* 1998; 280: 1603 - 7.
23. Asenjo-Barrón JC, Cárdenas-Vázquez R, Martínez F, Juárez-Oropeza MA, Díaz-Zagoya JC. High lovastatin doses associated to hypercholesterolemic diet induce hepatic damage and are lethal to CD-1 mouse. *Life Sciences* 1999; 64: 2155 - 2161.
24. Díaz-Zagoya JC, Asenjo-Barrón JC, Cárdenas-Vázquez R, Martínez F, Juárez-Oropeza MA. Comparative toxicity of high doses of statins currently used by clinicians, in CD-1 male mice fed with a hypercholesterolemic diet. *Life Sciences* 1999; 65: 947 - 956.
25. Mundy G, Garret R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutiérrez G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286: 1946 - 1949.