

# Estatinas y enfermedad cardiovascular: ¿el descenso de colesterol es un efecto secundario de estos fármacos?

J.A Gómez-Gerique

Servicio de Bioquímica Clínica. FJD-UNILABS. Madrid. España.

---

Con una cierta frecuencia, un fármaco que ha sido investigado con una finalidad determinada o ha demostrado ser más o menos eficaz en el tratamiento de una enfermedad específica, presenta unos efectos "secundarios" que, lejos de ser perjudiciales, abren nuevos horizontes para su uso futuro. Esto suele ocurrir porque el desarrollo de un fármaco se enfoca con una óptica concreta, o se descubre en una búsqueda de moléculas que sean eficaces para controlar determinadas enfermedades, pero en cualquier caso utilizando sistemas de búsqueda que siempre son limitados, tanto por nuestra tecnología como por nuestro conocimiento de la enfermedad que pretendemos controlar. En otras ocasiones, aunque conocemos el objetivo metabólico, la búsqueda de sustancias activas para ejercer algún efecto en él se encuentra limitada por los efectos negativos que algunas de las moléculas teóricamente útiles van desenmascarando durante su desarrollo clínico.

En el caso de la enfermedad cardiovascular, conocemos desde hace bastantes años que la presencia de una serie de factores de riesgo favorece su desarrollo. No obstante, el conjunto de factores de riesgo mayores explica poco más del 50% de la incidencia de enfermedad coronaria<sup>1</sup>, uno de los primeros exponentes de la enfermedad cardiovascular. Ello quiere decir que una buena parte de los condicionantes del desarrollo de la arteriosclerosis aún están por descubrir.

---

Correspondencia: Dr. Juan A. Gómez Gerique.  
Servicio de Bioquímica Clínica. FJD-UNILABS.  
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.  
Correo electrónico: [jgomezg@meditex.es](mailto:jgomezg@meditex.es)

Recibido el 26 de enero de 2004 y aceptado el 26 de enero de 2004

Entre los factores de riesgo mayores, la hipercolesterolemia y en concreto el tratamiento hipolipemiantes, cuya verdadera finalidad es prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, se ha convertido en un reto durante el final del siglo XX<sup>2</sup>. Ello ha comportado la búsqueda de moléculas capaces de disminuir la concentración de colesterol, como variable sustitutiva de la enfermedad cardiovascular, y observar si este descenso de la concentración de colesterol llevaba una disminución de la incidencia de enfermedad cardiovascular. El desarrollo de este reto está siendo bastante complejo y ha pasado por diferentes etapas: desde una época en la que disponíamos de moléculas hipolipemiantes de las que, después de comprobarse que tenían efecto hipocolesterolemiante, hemos tenido que intentar descubrir el mecanismo por el que conseguían este efecto, como es el caso de los fibratos, hasta moléculas que han demostrado su eficacia a través de mecanismos aparentemente sencillos, como los secuestradores de ácidos biliares. En todo este desarrollo, un mecanismo que se resistió durante mucho tiempo fue el que parecía más lógico: inhibir la síntesis de colesterol. Probablemente, parte de esta dificultad fue debida a que la vía de síntesis del colesterol es compleja, con múltiples implicaciones metabólicas y a través de la cual se produce una gran cantidad de intermediarios metabólicos que participan en multitud de procesos celulares, tanto de tipo estructural como funcional o de regulación. Así, algunas de las moléculas que eran capaces de inhibir de forma más o menos selectiva la síntesis de colesterol actuando en las últimas fases de su vía de producción mostraban, a su vez, un importante número de efectos secundarios derivados de la acumulación de precursores previos al punto de interrupción de la síntesis, que a su vez incidían en una mayor producción de otros metabolitos en las múltiples ramificaciones de esta vía metabólica.

A finales de los años ochenta, y de forma más o menos casual a través de barridos relativamente poco selectivos, se descubrió que un hongo era capaz de producir una sustancia que inhibía la síntesis de colesterol, y que esta inhibición se producía en uno de los primeros pasos de su vía de síntesis, concretamente en la conversión del hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) en ácido mevalónico, que por otra parte es el principal paso regulador de la síntesis de colesterol. El resultado de esta inhibición, que además era de tipo competitivo y, en consecuencia, reversible, era una disminución de la síntesis de colesterol; este bloqueo de la síntesis de colesterol no producía una acumulación significativa de otros intermediarios metabólicos, ya que la HMG CoA podía ser utilizada en otras vías metabólicas de forma más o menos inocua. El uso de esta molécula conseguía un claro descenso de la concentración de colesterol y pronto dio lugar a modificaciones de su estructura molecular en el laboratorio que la han ido haciendo progresivamente más eficaz en su cometido de inhibir la síntesis de ácido mevalónico y, en consecuencia, de colesterol. No obstante, no se prestó demasiada atención a una circunstancia bastante evidente: estábamos inhibiendo parcialmente la síntesis de colesterol, pero también la de otras muchas moléculas que se sintetizan a partir de intermediarios de esta misma vía de producción<sup>3</sup>. Poco después de que el primer inhibidor de la HMG CoA reductasa (estatina) consiguiera pasar con éxito todos los procesos requeridos para el desarrollo de un nuevo fármaco, se iniciaron con este tipo de moléculas grandes ensayos clínicos dirigidos no ya a comprobar el efecto reductor de la concentración plasmática de colesterol, sino al verdadero objetivo relacionado con el descenso de la concentración de colesterol: comprobar el efecto de las estatinas sobre la morbimortalidad coronaria. Los resultados obtenidos en estos ensayos fueron incluso un poco inesperados: no sólo se demostró una reducción de la incidencia de episodios coronarios mortales y no mortales, sino que el descenso era claramente superior al esperado por el simple descenso de la concentración de colesterol. Esta circunstancia hizo que empezara a surgir una serie de hipótesis sobre unos supuestos efectos "pleiotrópicos" de las estatinas y una gran cantidad de estudios dirigidos a su análisis. De hecho, en la actualidad ya se han descrito efectos de las estatinas en múltiples procesos fisiopatológicos<sup>4,5</sup>.

Todo este conjunto de circunstancias puede hacer que en ocasiones perdamos la orientación necesaria. Así, decimos que las estatinas son fármacos

hipolipemiantes porque ése es el efecto sobre el que hemos centrado nuestra atención, pero no olvidemos que estas moléculas están actuando sobre una de las primeras reacciones de la ruta metabólica conocida como vía del mevalonato. Sí, es cierto que como resultado de la inhibición de la HMG CoA reductasa se obtiene un descenso de la concentración de colesterol, pero también es cierto que se reduce de forma igualmente significativa la producción de un gran número de moléculas, en especial isoprenoïdes, que pueden participar en múltiples vías metabólicas y ejercer procesos de regulación. Por otra parte, no olvidemos que aparte de un posible efecto etiológico relacionado con la acumulación de colesterol<sup>6</sup> en las lesiones ateromatosas, la concentración plasmática de colesterol no deja de ser una variable sustitutiva de enfermedad cardiovascular, de manera que la velocidad de su producción, paralela a la de otros isoprenoïdes, guarda una cierta relación con el proceso de la arteriosclerosis (salvando aquellas circunstancias en que el aceleramiento de la arteriosclerosis se relaciona con defectos en la eliminación del colesterol).

Pensemos por un momento que alguien hubiera tenido la idea de que para frenar determinados procesos inflamatorios lo ideal sería detener la producción de sustratos para la prenilación de proteínas (residuos farnesil y geranilo que se producen en una de las vías laterales de la vía del mevalonato), y que tras probar distintas aproximaciones sin éxito, hubiera conseguido este efecto con las estatinas: ¿no estaríamos hablando entonces de que el descenso de la concentración de colesterol sería un efecto secundario (y no sabemos si beneficioso, por el tipo de pacientes en que se utilizarían) del uso de las estatinas como antiinflamatorios? De hecho, en algunos estudios se ha observado que la reducción de episodios coronarios es muy superior cuando se trata con estatinas a individuos con elevaciones de la concentración plasmática de proteína C reactiva (un marcador de inflamación)<sup>2</sup>.

El metabolismo celular es un conjunto de procesos complejos e interrelacionados que aún hoy día no acabamos de comprender en su totalidad. De esta manera, cuando actuamos con moléculas externas en alguno de sus puntos clave podemos obtener una clara mezcla de efectos esperados e inesperados, no siempre identificables, debido a nuestro incompleto conocimiento del metabolismo. En ocasiones, la intervención que realizamos parece estar dirigida de forma casi exclusiva a bloquear un paso metabólico concreto, que en el caso de encontrarse cerca del final de la vía metabólica

a la que pertenece probablemente no ejerza muchos efectos colaterales en procesos posteriores a aquel sobre el que estamos actuando, pero, por el contrario, puede provocar múltiples efectos derivados de la acumulación de las moléculas previas al mismo. Claros ejemplos de esta situación los tenemos en los múltiples intentos, incluso posteriores al desarrollo de las estatinas, de bloquear de forma específica la síntesis de colesterol, actuando en uno de los últimos pasos de la vía del mevalonato: ninguno de estos intentos ha tenido éxito, no porque no se bloquease la síntesis de colesterol, sino porque los intermediarios que se acumulaban producían efectos secundarios indeseables que desaconsejaban su uso.

Si bien se están desarrollando nuevas aproximaciones<sup>7</sup>, por el momento hemos tenido que recurrir a bloquear la síntesis de colesterol en un punto en que los precursores podían ser utilizados en otras vías metabólicas, previniéndose así una acumulación indeseable; sin embargo, como consecuencia lógica, no sólo inhibimos la síntesis de colesterol.

De cualquier manera, lo que parece claro es que el uso de estatinas ejerce un efecto positivo previniendo el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Si este efecto es derivado del descenso de la síntesis de colesterol o de alguna de las otras vías laterales de la vía del mevalonato, o de ambos efectos a la vez, es una cuestión que no está por completo resuelta y que probablemente deba individualizarse. En la actualidad, preferimos hablar de riesgo cardiovascular global, en el que se encuentran integrados diferentes factores de riesgo, con mecanismos finales que probablemente tienen un impacto común en la vía del mevalonato. Por este motivo, en algunos individuos, el efecto reductor de la concentración de colesterol es el que produce más impacto en su evolución, mientras que en

otros, el efecto antiinflamatorio u otros efectos relacionados con la prenilación de proteínas (como es el caso de proteína RhoA y su efecto sobre la NO sintasa endotelial) es el que produce los efectos más beneficiosos: probablemente todo dependa de cuál sea el punto de partida.

Por todo lo anterior, quizás la pregunta que con cierta frecuencia aparece en nuestro horizonte: "colesterol, ¿cuanto más bajo mejor?", podríamos plantearla en otros términos: estatinas, ¿debemos utilizarlas, sea cual sea la concentración de colesterol, cuando el riesgo global es elevado?, y si fuera así, ¿de qué depende la dosis a utilizar? Porque, aunque parezca evidente que es la concentración de colesterol la que marca la pauta de la dosis de estatinas a utilizar, recordemos que el colesterol no es más que una variable sustitutiva de enfermedad cardiovascular, y podríamos encontrarnos (salvo en hiperlipemias genéticas) que el descenso de colesterol que obtenemos no es más que un efecto secundario.

## Bibliografía

1. Rifai N, Ridker PM. Inflammatory markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:383-9.
2. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;105:886-92.
3. Fenton JW, Jeske WP, Catalfamo JL, Brezniak DV, Moon DG, Shen GX. Statin drugs and dietary isoprenoids downregulate protein prenylation in signal transduction and are antithrombotic and prothrombolytic agents. *Biochemistry* 2002;67:85-91.
4. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.
5. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002;110:285-8.
6. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest* 2002;110:905-11.
7. Evans M, Roberts A, Rees A. The future direction of cholesterol-lowering therapy. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:663-9.