

Efectos complementarios de las terapias farmacológicas

J. Ribalta

Unitat de Recerca de Lípids i Arteriosclerosi. Facultat de Medicina. Institut de Recerca de Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili. Reus. Tarragona. España.

Tras cientos de miles de años en los que la selección natural ha favorecido a los organismos más capaces de obtener el máximo provecho de su principal fuente de energía, los alimentos, el ser humano (por desgracia sólo el de las sociedades más desarrolladas) se enfrenta en la actualidad a un inesperado problema, su ineptitud para gestionar la abundancia. Paradójicamente, esta ineptitud ante la abundancia genera, al igual que el hambre, enfermedad y muerte.

Una de las principales manifestaciones de dicha incapacidad es el deficiente control de las concentraciones sanguíneas de glucosa y lípidos, propiciado por múltiples causas genéticas y ambientales. Probablemente el denominado síndrome metabólico sea la condición que mejor refleje esta vulnerabilidad ante la opulencia y el riesgo que ello supone de presentar complicaciones cardiovasculares prematuras.

Las medidas para prevenir y combatir esta situación incluyen la modificación de determinadas conductas relacionadas con el sedentarismo y la nutrición, aunque también conviene recordar que un porcentaje significativo de la población presenta alteraciones metabólicas ante las cuales las medidas higienicodietéticas no son suficientes, y que se verá claramente beneficiado por intervenciones farmacológicas.

El objetivo de cualquiera de estas intervenciones, más allá de corregir un determinado pará-

metro bioquímico o modificar una conducta de riesgo, es aumentar la supervivencia del paciente. Las terapias farmacológicas modernas para la normalización de estas alteraciones se basan con frecuencia en moléculas que presentan, entre sus propiedades, la de ser ligandos o activadores de factores de transcripción que actúan sobre un elevado número de genes y rutas metabólicas, lo que propicia que el efecto primordial para el que han sido diseñados se vea acompañado de una serie de efectos moleculares accesorios, favorables unas veces y desfavorables otras, pero que en cualquier caso se deberán conocer y comprender para estimar el beneficio global de cada tratamiento. Son claros ejemplos los fibratos, las estatinas y las tiazolidindionas. Los 2 primeros normalizan las concentraciones de lípidos plasmáticos, mientras que las tiazolidindionas poseen actividad antidiabética gracias a su capacidad para controlar la glucemia y mejorar la sensibilidad insulínica¹. Todos ellos son capaces de actuar, directa o indirectamente, sobre isoformas específicas de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (*peroxisome proliferator-activated receptors* [PPAR]). Fibratos y tiazolidindionas son ligandos específicos de PPAR α y γ , respectivamente, mientras que las estatinas regulan indirectamente la actividad de PPAR α al controlar la síntesis de mevalonato y sus derivados².

Las tiazolidinedionas son un claro ejemplo de estos efectos accesorios. Mediante la activación de PPAR γ mejoran la sensibilidad a la insulina y pueden inducir, además, acciones beneficiosas para el paciente, como reducciones en las concentraciones de la proteína C reactiva (PCR) y la metaloproteína 9, involucrada en la rotura de la placa aterosclerótica³. Sin embargo, como los PPAR γ son un potente estimulador de la adipogenia, favorecen un no deseado aumento de peso¹. Por otro lado, están perfectamente establecidos los efectos pleiotrópi-

Correspondencia: Dr. J. Ribalta.
Unitat de Recerca de Lípids i Arteriosclerosi.
Facultat de Medicina.
Institut de Recerca de Ciències de la Salut.
Universitat Rovira i Virgili.
Sant Llorenç, 21. 43201 Reus. Tarragona. España.
Correo electrónico: jrv@fmcs.urv.es

Recibido el 27 de enero de 2004 y aceptado el 27 de enero de 2004.

cos de las estatinas que incluyen acciones antioxidantes⁴ u otras tan alejadas de su función principal como la modulación del metabolismo óseo⁵.

En un número anterior de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS, Llaverías et al⁶ nos ofrecen un interesante ejemplo del estudio de los efectos moleculares de la terapia combinada rosiglitazona-atorvastatina más allá de sus consecuencias sobre la sensibilidad a la insulina y las concentraciones de colesterol plasmático.

El ejemplo escogido por los autores de una combinación glitazona-estatina resulta muy adecuado, dada la elevada prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipemia en la población general. A pesar de cierta controversia en cuanto a sus posibles efectos adversos⁷ existe un uso creciente de esta terapia combinada; también es oportuno, dada la influencia que las tiazolidindionas tienen sobre el perfil lipídico. Inicialmente estos fármacos inducen una beneficiosa estimulación de la lipólisis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y un aumento de la captación de ácidos grasos libres (AGL) por parte del tejido adiposo, que resulta en una disminución de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos y un aumento del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Sin embargo, ello se acompaña de un efecto adverso, ya que una mayor conversión de las VLDL a lipoproteínas de baja densidad (LDL) favorece la acumulación de colesterol en la sangre. El Rosiglitazone Study⁸ demuestra que este aumento puede corregirse con la coadministración de una estatina, ya que las importantes reducciones conseguidas de colesterol ligado a LDL (cLDL) (-39%), apolipoproteína (Apo) B (-35%) y triglicéridos (-27%), al añadir atorvastatina al tratamiento, se producen sin detrimento de la acción de la rosiglitazona sobre el control de la glucemia.

Concretamente, Llaverías et al⁶ evalúan la influencia de esta combinación sobre procesos clave en el desarrollo de la arteriosclerosis, como son la captación y la salida de colesterol en el macrófago, o lo que es lo mismo, sobre la formación de la célula espumosa. Para ello, los autores examinan la influencia de estos fármacos sobre la expresión de genes relacionados con la captación (caveolina-1 y los receptores del tipo *scavenger* MSR-1 y CD36) y la salida (la enzima esterol 27-hidroxilasa [CYP27], el receptor CLA-1 y los transportadores ABCA1 y ABCG1) de colesterol. Los resultados indican un aumento en la expresión de genes involucrados en la captación de colesterol (MSR-1 y CD36) mientras que no hay influencia sobre los genes relacionados con la salida de colesterol.

Si este trabajo es un buen ejemplo de la influencia de determinados fármacos sobre genes o procesos distintos de aquellos para los que se han diseñado, aun sirve mejor al propósito de evidenciar la enorme complejidad que supone la interpretación de dichos efectos "colaterales" para finalmente entender si resultarán beneficiosos o nocivos para el paciente.

Por ejemplo, el aumento en la expresión de los receptores *scavenger* MSR-1 en respuesta a la rosiglitazona sugiere una mayor acumulación de colesterol y un mayor potencial aterogénico. Sin embargo, no siempre sucede así; otros estudios demuestran que el efecto del fármaco sobre la expresión de MSR-1 o sobre la acumulación de colesterol^{9,10} depende, en gran medida, del grado de diferenciación celular o de la carga lipídica del macrófago¹¹. Tal como indican los autores, la interpretación se complica si se tiene en consideración que MSR-1 cumple otras funciones además de la captación de LDL acetilada, algunas de ellas antiaterogénicas¹².

La misma controversia es aplicable al efecto de la rosiglitazona sobre el CD36. ¿Es un efecto proaterogénico? Existe controversia respecto de si una mayor expresión de CD36 supone una mayor acumulación de colesterol en el macrófago^{9,13}. Observaciones que indican que los ácidos grasos insaturados y algunos productos de su oxidación aumentan la expresión de CD36 en el macrófago, mientras que otros la disminuyen, no contribuyen a clarificar la cuestión¹⁴. Llaverías et al⁶ constatan que el aumento de expresión de CD36 inducido por la rosiglitazona es atenuado por la atorvastatina, del mismo modo que los AGL lo hacen sobre la darglitazona¹⁵.

El mismo grado de controversia está presente en los efectos que las tiazolidindionas tienen sobre la salida de colesterol. Mientras que en el trabajo de Llaverías et al⁶ no se observa ninguna influencia de la rosiglitazona o la atorvastatina sobre los genes involucrados en la salida de colesterol, otros trabajos describen un incremento en la salida de colesterol inducido por activadores de PPAR α y γ ¹⁶.

De todo ello se deducen 2 cosas: en primer lugar, que la acción "colateral" de un fármaco, o una combinación de ellos, y su efecto neto sobre la salud del paciente es indiscutiblemente dependiente del entorno y del momento. Ello comprende las concentraciones del fármaco, el tipo de célula y el grado de diferenciación celular, el lugar de acción y todo tipo de interacciones gen-gen y gen-ambiente. En segundo lugar, la estimación del efecto neto sobre el paciente pasa por la integración de toda esta

información, lo que, en la práctica, hace imposible llegar a una conclusión razonablemente fiable. Los importantísimos avances técnicos están aportando herramientas que proporcionan ingentes cantidades de información (los *microarrays* son, sin duda, el mejor ejemplo), pero ello resultará estéril si, tal como indica la Task Force on Strategic Research¹⁷, no se aplican de forma decidida e inmediata disciplinas como la bioinformática o la biología computacional.

Cada vez parece más claro que el uso eficaz de los fármacos no debe limitarse a la mera consecución del objetivo terapéutico, sino que deben conocerse bien sus efectos adicionales (pleiotrópicos), y esto puede llegar a ser especialmente relevante en terapias combinadas dirigidas al control simultáneo del metabolismo lipídico y glucídico, como las discutidas por Llaverías et al⁶.

Los beneficios en el campo de la farmacogenómica son claros: la integración de la información relativa al efecto primordial de un fármaco, sus efectos accesorios, el perfil genético del paciente y el de su entorno ambiental han de proporcionar información necesaria para maximizar la eficacia y los beneficios de las intervenciones farmacológicas.

Bibliografía

1. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000;355:1008-10.
2. Martin G, Duez H, Blanquart C, Berezowski V, Poulain P, Fruchart JC, et al. Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPAR α and induces HDL apoA-I. *J Clin Invest* 2001;107:1423-32.
3. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:679-84.
4. Girona J, La Ville AE, Solà R, Plana N, Masana L. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol* 1999;83:846-51.
5. Whitfield JF, Morley P, Willick GE. The control of bone growth by parathyroid hormone, leptin, & statins. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2002;12:23-51.
6. Llaverías G, Lacasa D, Alegret M. Efectos de la combinación rosiglitazona-atorvastatina sobre la expresión de genes implicados en la captación y en la salida de colesterol en el macrófago. *Clin Invest Arterioscler* 2004;16(1):10-7.
7. Alsheikh AA, Abourjaily HM, Karas RH. Risk of adverse events with concomitant use of atorvastatin or simvastatin and glucose-lowering drugs (thiazolidinediones, metformin, sulfonylurea, insulin, and acarbose). *Am J Cardiol* 2002;89:1308-10.
8. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, Kreider MM, Biswas N, Cohen BR, et al, on behalf of the Rosiglitazone Study 108 Investigators. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:947-52.
9. Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, Randow F, Andersson LP, Altshuler D, et al. The role of PPAR- γ in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med* 2001;7:41-7.
10. Vosper H, Patel L, Graham TL, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor delta promotes lipid accumulation in human macrophages. *J Biol Chem* 2001;276:44258-65.
11. Llaverías G, Jové M, Vázquez-Carrera M, Sánchez R, Díaz C, Hernández G, et al. Avasimide and atorvastatin synergistically reduce cholesteryl ester content in THP-1 macrophages. *Eur J Pharmacol* 2002;451:11-7.
12. Whitman SC, Rateri DL, Szilvassy SJ, Cornicelli JA, Daugherty A. Macrophage-specific expression of class A scavenger receptors in LDL receptor(-/-) mice decreases atherosclerosis and changes spleen morphology. *J Lipid Res* 2002;43:1201-8.
13. Tontonoz, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPAR- γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;93:241-52.
14. Vallvé JC, Uliaque K, Girona J, Cabré A, Ribalta J, Heras M, et al. Unsaturated fatty acids and their oxidation products stimulate CD36 gene expression in human macrophages. *Atherosclerosis* 2002;164:45-56.
15. Svensson L, Camejo G, Cabré A, Vallvé JC, Pedreño J, Norén K, et al. Fatty acids modulate the effect of darglitazone on macrophage CD36 expression. *Eur J Clin Invest* 2003;33:464-71.
16. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Pineda Torra I, et al. PPAR α and PPAR γ activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 2001;7:53-8.
17. Bonow R, Clark EB, Curfman GD, Guttmacher A, Hill MN, Miller G, et al. Task force on strategic research direction. *Circulation* 2002;106:e162-6.