

### ***Acetylsalicylic acid inhibits cell proliferation by involving transforming growth factor-beta***

*El ácido acetilsalicílico inhibe la proliferación celular mediante el factor de crecimiento transformante beta*

**Redondo S, Santos-Gallego CG, Ganado P, García M, Rico L, Del Río M, et al.**

***Circulation* 2003;107:626-9.**

**Antecedentes.** El ácido acetilsalicílico (AAS) inhibe la proliferación celular, efecto que puede estar mediado por el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta). El TGF-beta detiene de forma directa la proliferación celular, retiene a las células en G(0) e inhibe la captación del factor de crecimiento derivado de plaquetas y del factor de crecimiento similar a la insulina. Estos efectos son idénticos a los observados en el tratamiento con el AAS.

**Método y resultados.** Cultivamos células musculares lisas vasculares de aorta torácica de rata y determinamos la citotoxicidad, la proliferación celular, el ciclo celular, la transcripción de TGF-beta1 y su concentración en el medio sobrenadante. El AAS, de manera dependiente de la dosis, retuvo a las células en la fase G(0), sin ningún efecto citotóxico, e inhibió la proliferación celular en un 30,86%. El anti-TGF-beta1 revirtió esta inhibición en un 30,21%. No obstante, el tratamiento con AAS redujo la transcripción de TGF-beta1 y no presentó ningún efecto significativo sobre la concentración de TGF-beta1.

**Conclusiones.** El TGF-beta1 parece desempeñar un papel importante en la inhibición de la proliferación celular mediada por el AAS. En consecuencia, el tratamiento con AAS prevendría la enfermedad coronaria no sólo por sus propiedades antiplaquetarias, sino también por una importante inhibición del crecimiento de la placa. Esta relación entre el AAS y el TGF-beta explicaría otros numerosos efectos, como la quimioprevención del cáncer, la inmunomodulación y la cicatrización de heridas. El objetivo de este estudio fue demostrar esta relación.

#### **COMENTARIO**

La ciclooxigenasa es la enzima diana de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), grupo que incluye la aspirina o ácido acetilsalicílico (AAS). La ciclooxigenasa se encuentra al menos en dos formas, Cox-1 y Cox-2. Ambas formas liberan mediadores lipídicos activos biológicamente llamados prostaglandinas (pgs), pero cada Cox tiene distintas funciones y su regulación es distinta.

La aspirina tiene múltiples acciones farmacológicas. La mejor caracterizada es la antitrombótica, vía supresión de la actividad Cox-1 plaquetaria y la posterior inhibición de la formación del trombo. Las acciones antiinflamatoria, antitumoral y neuroprotectora se conocen me-

nos y se cree que en ellas está implicada la inhibición de la actividad Cox-2. Sin embargo, in vitro, la aspirina es más activa inhibiendo Cox-1 y sólo inhibe Cox-2 a altas concentraciones. Además, la aspirina se convierte rápidamente en ácido salicílico en sangre circulante, el cual es sólo un inhibidor débil de Cox-1 o Cox-2 a pesar de ser tan efectivo como la aspirina en modelos de inflamación. Por tanto, es probable que la acción antiinflamatoria de la aspirina esté mediada por mecanismos adicionales distintos de la inhibición directa de Cox. En el estudio de estas acciones paralelas de la aspirina y los salicilatos en general se han descrito varios mecanismos, entre ellos, la inhibición de la proliferación celular, de los factores de transcripción NF-KB, Greek B, de la expresión génica dependiente de C/EBPβ y la afectación de la actividad de la cinasa y, por tanto, de la fosforilación de moléculas clave.

El presente artículo analiza la hipótesis de que hay un nuevo mecanismo de acción consecuencia de la inhibición de Cox por la aspirina y muestra la mediación de TGF-beta en la inhibición de la proliferación celular como consecuencia final del mecanismo postulado.

Debido a las concentraciones utilizadas por Redondo et al, el efecto también podría estar mediado por una acción independiente de la inhibición de Cox. La determinación de la implicación de TGF-beta en experimentos en presencia de AAS y prostaglandinas, para determinar si hay reversión del efecto, o la sustitución de AAS por inhibidores específicos de la Cox (oligonucleótidos antisentido, ARNi), lo cual en un principio debería ocasionar efectos análogos a los del AAS sobre el TGF-beta, darían más información al respecto. A estas concentraciones de AAS (0,5-2 mmol/l), y teniendo en cuenta que se consiguen valores plasmáticos máximos de 0,15 mmol/l después de la administración oral de 650 mg<sup>1</sup> y que las dosis utilizadas en la terapia cardiovascular son de 300-1.200 mg en 2-3 dosis/día, parece poco probable que los efectos beneficiosos observados en los estudios clínicos sean causados por la inhibición de la proliferación celular con implicación del TGF-beta. Podría tener una cierta relevancia en el tratamiento de la artritis reumatoide, donde las dosis terapéuticas consiguen valores plasmáticos de 0,8-1,6 mmol/l<sup>2</sup>. De hecho, se ha observado una prevalencia de aterosclerosis sintomática disminuida en pacientes con artritis sometidos a terapia de larga duración con aspirina<sup>3</sup>. Sin embargo, y como no se puede descartar la posibilidad de que las concentraciones en los tejidos extravasculares sean superiores, un estudio en un modelo animal en el que sean analizados los valores de ARN mensajero de TGF-beta en células musculares lisas vasculares in vivo utilizando las distintas concentraciones de aspirina empleadas en la terapia podría dar una idea más ajustada de la relevancia del efecto.

El trabajo de Redondo et al abre nuevas perspectivas en el uso del AAS aunque, tal como sus autores indican, deben llevarse a cabo más estudios para determinar sus repercusiones básicas y clínicas.

**M. Viñals**

**Bibliografía**

1. Voisard R, Fischer R, Osswald M, Voglic S, Baur R, Susa M, et al. Aspirin (5 mmol/l) inhibits leukocyte attack and triggered reactive cell proliferation in a 3D human coronary in vitro model. *Circulation* 2001;103:1688-94.
2. Nivel terapéutico definido por The National Committee for Clinical Laboratory Standards interference testing in Clinical Chemistry: Proposed Guidelines: NCCLS Document EP-7, vol 6, n° 13.
3. Sloop GD. Decreased prevalence of symptomatic atherosclerosis in arthritis patients on long-term aspirin therapy. *Angiology* 1998;49: 827-32.

## ***Lipoprotein(a) and cardiovascular risk factors in a cohort of 6-year-old children. The Rivas-Vaciamadrid Study***

*Lipoproteína(a) y factores de riesgo cardiovascular en una cohorte de niños de 6 años de edad. El Estudio de Rivas-Vaciamadrid*

**González-Requejo A, Sánchez-Bayle M, Ruiz-Jarabo C, Asensio-Antón J, Pelaez MJ, Morales MT, et al.**

***Eur J Pediatr* 2003;162:572-5.**

Se estudió la distribución de la lipoproteína(a) (Lp[a]) y su relación con el perfil lipídico y la historia familiar de enfermedad cardiovascular en los abuelos en una cohorte de 673 niños españoles de 6 años de edad. Las concentraciones de Lp(a) se distribuyeron asimétricamente, no mostraron diferencias por sexos ni tampoco asociaciones relevantes con las variables antropométricas. Cuando se compararon los niños con y sin historia familiar de enfermedad cardiovascular, los primeros mostraron concentraciones significativamente más altas de Lp(a) (mediana, 13 mg/dl; rango, 2-110 mg/dl frente a mediana, 9 mg/dl; rango, 2-120 mg/dl;  $p = 0,02$ ). También el porcentaje de niños con historia familiar de enfermedad cardiovascular fue más elevado en el grupo que mostró concentraciones de Lp(a) superiores a 30 mg/dl que en el grupo con valores inferiores a esta cifra (20,9 frente a 10,4%;  $p = 0,002$ ). Los niños de las familias con historia de enfermedad coronaria tuvieron concentraciones más elevadas de Lp(a) que los niños sin dicha historia (mediana, 14 mg/dl; rango, 2-120 mg/dl frente a mediana, 8 mg/dl; rango 2-62 mg/dl;  $p = 0,03$ ). Finalmente, cuando se compararon los niños con concentraciones de Lp(a) superiores a 30 mg/dl con los que presentaron concentraciones inferiores a esta cifra, los primeros mostraron valores más elevados de colesterol total (174,9 frente a 169,4 mg/dl;  $p < 0,05$ ), de lipoproteínas de baja densidad (109,1 frente a 102,4 mg/dl;  $p < 0,05$ ) y de apolipoproteína B (81,9 frente a 74,6 mg/dl;  $p < 0,05$ ). En conclusión, el estudio demuestra la existencia de una asociación entre las concentraciones elevadas de Lp(a)

en los niños de 6 años e historia familiar de enfermedad cerebrovascular o coronaria en sus abuelos. Las elevadas concentraciones de Lp(a) también se asociaron con concentraciones superiores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y apolipoproteína B.

**COMENTARIO**

La concentración plasmática de Lp(a) se ha relacionado de forma positiva con el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, y se ha sugerido un punto de corte de 30 mg/dl a partir del cual el riesgo aumentaría de forma patente. Por otra parte, la concentración plasmática de Lp(a) se encuentra en gran parte determinada genéticamente, varía muy poco a lo largo de la vida de un individuo y está escasamente influenciada por el sexo, la dieta, la actividad física o los fármacos. Por tanto, suponiendo que su determinación pudiera tener algún interés en la práctica clínica, con que se hiciera una vez en la vida en los individuos de edad adulta sería suficiente. En el momento presente, y por las razones aducidas, ninguno de los grandes consensos para la prevención de la enfermedad cardiovascular (Panel III, recomendaciones de las Sociedades Europeas y otros) incluye la determinación de la concentración plasmática de Lp(a) como herramienta diagnóstica para la evaluación del riesgo cardiovascular, ni en prevención primaria ni secundaria. En conclusión, la determinación de la concentración plasmática de Lp(a) queda limitada al ámbito de unidades especializadas y con una finalidad fundamentalmente de investigación.

En este último contexto es en el que hay que situar el estudio Rivas-Vaciamadrid. Un primer hecho que queremos destacar es que el estudio se ha llevado a cabo en niños, lo que implica un interés y una concienciación de la importancia de la enfermedad cardiovascular, tanto por parte de los pediatras como de los médicos de asistencia primaria autores del estudio, en el sentido de que la arteriosclerosis en una afección que empieza a fraguarse en la infancia, aun cuando las consecuencias clínicas no aparecerán hasta después de la cuarta o quinta décadas de la vida. Centrándonos en los aspectos concretos del estudio, el hallazgo principal de éste es que se ha observado una asociación entre la concentración plasmática de Lp(a) en los niños de 6 años de edad y la historia de enfermedad cardíaca coronaria y de enfermedad cerebrovascular en sus abuelos. Asimismo, esta asociación es más manifiesta para los niños cuya concentración de Lp(a) es superior a 30 mg/dl, lo que concuerda con lo que conocemos de los estudios epidemiológicos llevados a cabo en adultos, en los que se demuestra la relación entre esta peculiar partícula lipoproteica y el riesgo para la enfermedad cardiovascular. Los autores del estudio destacan en el apartado Discusión que en investigaciones previas llevados a cabo también en niños no se ha podido demostrar la relación entre los valores de Lp(a) y la historia clínica familiar de enfermedad cardiovascular, y sugieren que el pequeño tamaño muestral o la metodología seguida en la recogida de datos en otras series podrían explicar la negatividad de los resultados. Por supuesto, estamos de acuerdo con estos comentarios, pero creemos que hay que considerar también que la asociación entre los valores de Lp(a) y la enfermedad cardiovascular en las cohortes