

Tratamiento farmacológico

1A-06. ROSUVASTATINA MEJORA LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN UN MODELO DE SOBREPESO INDUCIDO POR DIETA GRASA. PAPEL DE LA LEPTINA, SIRT-1, PPAR-G Y GLUT-4

M. Valero-Muñoz¹, S. Ballesteros¹, B. Martín-Fernández¹, V. Cachofeiro¹, V. Lahera¹ y N. de las Heras²

¹Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina; ²Departamento de Nutrición y Bromatología I. Facultad de Farmacia (UCM). Madrid.

Introducción: El sobrepeso se asocia a diversas alteraciones metabólicas entre las que cabe destacar la resistencia a la insulina y la dislipemia.

Objetivo: Estudiar los efectos del tratamiento con rosuvastatina (R) sobre la resistencia a la insulina en un modelo de sobrepeso inducido por dieta, así como los mediadores y mecanismos implicados.

Metodología: Se utilizaron ratas macho Wistar de 250-300 g de peso, alimentadas con dieta estándar (C) o con una dieta con alto contenido en grasa (33,5% del contenido calórico) durante 7 semanas (SBP). La mitad de los animales SBP fueron tratados con R (15 mg/Kg/día) (SBP+R) durante las 7 semanas del estudio. El grupo de ratas alimentadas con dieta estándar se utilizó como referencia de condiciones de normalidad.

Resultados: Las ratas alimentadas con la dieta grasa presentaron un aumento del peso corporal ($p < 0,05$), del tejido adiposo blanco epididimal ($p < 0,001$) y del lumbar ($p < 0,001$), sin observarse cambios en el peso del tejido adiposo marrón. El tratamiento con R no modificó ni el peso corporal ni el peso de los paquetes adiposos en ratas SBP. Los niveles plasmáticos de glucosa e insulina aumentaron en las ratas SBP respecto a los animales C ($p < 0,05$), y como consecuencia, el índice HOMA de resistencia a la insulina fue superior en este grupo ($p < 0,01$). El tratamiento con R redujo significativamente los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y el índice HOMA. La expresión proteica de sirtuina-1 (SIRT-1), del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR-g) y del transportador de glucosa 4 (GLUT-4) en tejido adiposo blanco fue menor ($p < 0,05$) en ratas SBP respecto a los animales CT. El tratamiento con R normalizó ($p < 0,05$) la expresión proteica de estos tres mediadores. El cociente de las concentraciones plasmáticas de leptina/adiponectina fue mayor en las ratas SBP vs C ($p < 0,001$); la R redujo dicho cociente ($p < 0,01$). Asimismo, la expresión proteica, en tejido adiposo blanco lumbar, de leptina fue mayor en ratas SBP ($p < 0,05$), y el tratamiento con R normalizó este parámetro. Los niveles de adiponectina fueron menores en las ratas alimentadas con dieta grasa ($p < 0,05$), y no se modificaron con el tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento con rosuvastatina mejora la sensibilidad a la insulina en ratas con sobrepeso inducido por dieta con alto contenido en grasa. Este efecto está mediado por varios mecanismos como la reducción de los niveles de leptina y el aumento en la expresión de SIRT-1, PPAR-g y GLUT-4 en tejido adiposo blanco. SIRT-1 podría considerarse un importante mediador de los efectos beneficiosos de la rosuvastatina sobre la sensibilidad a la insulina en ratas con sobrepeso inducido por dieta.

Palabras clave: Resistencia a la insulina. Sobrepeso. Leptina. SIRT-1.

1B-04. UTILIZACIÓN DE TRATAMIENTOS CARDIOVASCULARES PREVENTIVOS Y CONSECUCIÓN DE OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

F. García-Iglesias¹, J.M. Mostaza Prieto¹, E. Puras², M. Blasco³, C. Lahoz¹, F. Laguna¹, T. González-Alegre¹ y M.L. Samaniego⁴

¹Hospital Carlos III. Madrid. ²Hospital de Alcorcón. Madrid. ³CS Delicias Sur. Zaragoza. ⁴Departamento de Estadística. Pfizer. Madrid.

Introducción: Los pacientes con enfermedad arterial periférica tienen un elevado riesgo de complicaciones coronarias, complicaciones cerebrovasculares y de muerte. A pesar de ello, la utilización de tratamientos cardiovasculares preventivos y la consecución de objetivos terapéuticos en esta población es subóptima. No existen datos que permitan conocer cuál es la tasa de utilización de este tipo de fármacos en nuestro país.

Objetivo: Evaluar la tasa de utilización de fármacos con evidencias sobre la reducción del riesgo cardiovascular y el grado de consecución de objetivos de colesterol y presión arterial, en una amplia muestra de pacientes con enfermedad arterial periférica sin enfermedad coronaria o cerebrovascular asociadas, procedentes de todo el territorio nacional.

Metodología: PERIFERICA es un estudio transversal, realizado de mayo a diciembre de 2009 en 440 consultas de atención primaria, medicina interna, cardiología, cirugía vascular, endocrinología y nefrología, repartidas por todo el territorio nacional. Fueron incluidos pacientes ≥ 45 años, con enfermedad arterial periférica y una analítica sanguínea realizada durante los últimos 6 meses. Se excluyeron los sujetos con enfermedad coronaria o cerebrovascular. Fueron recogidas diversas variables clínicas, antropométricas, analíticas y el tratamiento recibido.

Resultados: Se incluyeron 4.087 pacientes (edad media 68 años, 74% varones). La prevalencia de diabetes (50%) e hipertensión arterial (90%) fue muy elevada. Un 79% recibía tratamiento hipolipemiante (76% estatinas), un 85,5% antihipertensivo (66% bloqueantes del sistema renin-angiotensina) y un 83% antitrombóticos (75% antiagregantes y 11% anticoagulantes). Un 30% tenía un colesterol-LDL < 100 mg/dl, un 29,5% una presión arterial controlada y un 74,5% no fumaba. Tan sólo un 8% tenía controlados estos tres factores de riesgo cardiovascular.

Conclusiones: A pesar de que existe un número elevado de pacientes con enfermedad arterial periférica que recibe tratamiento con fármacos con evidencias sobre la reducción de complicaciones cardiovasculares, el porcentaje de dichos pacientes que alcanza objetivos terapéuticos es muy bajo.

Palabras clave: Enfermedad arterial periférica. Objetivos terapéuticos. Tratamiento preventivo.

PO-20. NIACINA Y FENOFIBRATO ACTÚAN DE FORMA DIFERENTE SOBRE LAS HDL EN PACIENTES DIABÉTICOS: LOWHDL-CIBERDEM PROJECT

L. Masana¹⁻³, A. Cabré¹⁻³, J. Ascaso^{2,4}, X. Correig^{2,3,5}, M. Vázquez-Carrera^{2,6}, M. Heras¹⁻³, S. Martínez-Hervas^{2,4} y F. Blanco^{2,7}, por el Grupo LOWHDL

¹Unitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi. Hospital Universitari Sant Joan. Reus. ²CIBERDEM. Barcelona. ³IISPV. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición. Fundación Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

⁵Metabolomics Platform. Tarragona. ⁶Pharmacology Unit. Department of Pharmacology and Therapeutic Chemistry and Institut de Biomedicina de la UB (IBUB). Faculty of Pharmacy. University of Barcelona. Barcelona. ⁷Servei de Bioquímica i Endocrinologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Introducción: En pacientes diabéticos tipo 2 (D2) el colesterol HDL suele ser bajo. Los estudios de intervención farmacológica con fenofibrato o niacina no han mejorado el riesgo cardiovascular en esta población. Esto sugiere la existencia de modificaciones no sólo cuantitativas sino cualitativas de estas partículas.

Objetivo: Estudiar cuantitativa y cualitativamente las HDL de pacientes diabéticos antes y después de ser tratados con fenofibrato o niacina.

Metodología: Se incluyeron 30 pacientes D2 y 30 no D2 (control). Los pacientes D2 después de un período de wash-out de hipolipemiantes de 6 semanas fueron tratados durante 12 semanas con simvastatina+fenofibrato o simvastatina+niacina/laropiprant en un modelo cruzado con un wash-out intermedio de 6 semanas. Se aislaron las HDL por ultracentrifugación secuencial, al principio y al final de cada período de intervención. Se estudió la composición de las HDL. En HDL y/o plasma se midió: colesterol, triglicéridos, fosfolípidos, Apo A1, Apo A2, Apo C2, Apo C3, Apo E, paraoxonasa (PON) 1 y 3 (masa y actividades), actividad antioxidante de HDL sobre LDL (dienos) y peróxidos. También se determinó la fracción prebeta1HDL, actividad CETP, LCAT con sustrato exógeno o endógeno (expresado como FER) y la actividad PAF-AH.

Resultados: Los pacientes D2 tienen HDL con menos colesterol y fosfolípidos y más triglicéridos. La niacina, pero no el fenofibrato, aumentó el colesterol de HDL. Fenofibrato aumentó Apo A2 pero no

modificó Apo A1 mientras que niacina actuó de forma inversa. Fenofibrato aumentó las prebeta1HDL mientras que niacina tendió a disminuirlas. Los pacientes D2 tenían mayor actividad CETP que disminuyó con niacina pero no con fenofibrato. La actividad LCAT endógena (expresada como FER), elevada en diabéticos, se redujo en hombres con ambos tratamientos aunque solo con niacina en mujeres. A pesar de un aumento en PON1 con fenofibrato y no con niacina, no se observó mejoría del potencial antioxidante de las HDL con ninguno de los tratamientos. La actividad PAF-AH en plasma y HDL disminuyó con ambas terapias.

Conclusiones: La intervención farmacológica sobre las concentraciones bajas de HDL con fenofibrato o niacina produce modificaciones dispares en la composición y función de las HDL más allá de su efecto sobre el colesterol HDL. Esta profunda modificación de las partículas HDL debe tenerse en cuenta cuando se pretende modificar el riesgo cardiovascular.

Investigadores LOWHDL: L. Masana; J. Ribalta, A. Cabré, J. Girona, M. Heras, R. Rosales, N. Plana, R. Ferre, J. Merino, F. Blanco, J.C. Escolà Gil, J. Julve, A. Pérez, D. Santos, R. Carmena; J.F. Ascaso, S. Martínez-Hervás, A. Bárbara García, X. Correig, N. Cañellas, M. Vinaixa, M.A. Rodríguez, M. Vázquez-Carrera; X. Palomer, G. Garreta.

Palabras clave: HDL. Diabetes tipo2. Niacina. Fenofibrato.

PO-23. PAPEL DE LA ENZIMA HMG-COA REDUCTASA Y EL METABOLISMO DEL MEVALONATO EN LA PROGRESIÓN DEL CICLO CELULAR

C. Martín-Sánchez¹, G. de la Peña¹, J. Martínez-Botas¹ y M.A. Lasunción^{1,2}

¹Servicio de Bioquímica-Investigación. IRYCIS. Hospital Universitario Ramón y Cajal. CIBEROBN. ISCIII. Madrid. ²Universidad de Alcalá. Madrid.

Introducción: Es conocido el requerimiento de colesterol para el crecimiento y la proliferación de las células de mamíferos. Las estatinas, que inhiben la biosíntesis de colesterol al nivel de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, bloquean el ciclo celular en la fase G1 impidiendo la entrada en S (síntesis de ADN). En estas condiciones, la adición de colesterol es insuficiente para restablecer la proliferación mientras que la adición de mevalonato exógeno previene el efecto del fármaco, lo que demuestra la necesidad de un derivado de mevalonato para la correcta progresión del ciclo celular. Sin embargo, otros estudios sugieren que algún derivado no esteroídico del mevalonato podría inhibir el crecimiento celular.

Objetivo: Estudiar la repercusión de la inhibición de la metabolización del mevalonato mediante la inhibición de la enzima mevalonato pirofosfato descarboxilasa (MVD) con 6-fluoromevalonato, sobre la progresión del ciclo celular.

Metodología: Las células HL-60 se incubaron en un medio libre de colesterol (ITS) y se trataron con 6-fluoromevalonato. La síntesis de ADN se estudió mediante la incorporación de BrdU y el ciclo celular por tinción del ADN con yoduro de propidio, seguido del análisis por citometría de flujo. La biosíntesis de colesterol se determinó analizando la incorporación de [14C]-acetato a esteroides mediante HPLC. La expresión de genes relacionados con el metabolismo del colesterol se analizó mediante RT-PCR en tiempo real a partir de ARNm extraído.

Resultados: A una concentración de 100 µM, el 6-fluoromevalonato redujo la biosíntesis de colesterol en un 40% aproximadamente. En estas condiciones, se observó un retraso en el avance a través de la fase S (replicación del ADN), acompañado de una disminución de la proporción de células en G2/M. La adición de farnesil pirofosfato o geranigeraniol pirofosfato al medio del cultivo no previno ninguno de estos efectos, indicando que no se debían a una deficiencia de isopre-

nos. La inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa, bien con lovastatina (inhibidor competitivo) o con altas concentraciones de LDL, que reprimen la expresión de esta enzima, en cambio, mitigó el efecto del 6-fluoromevalonato. Por el contrario, la adición de mevalonato exógeno incrementó los efectos de la inhibición de la MVD.

Conclusiones: La acumulación de mevalonato difosfato causada por la inhibición experimental de la MVD produce una inhibición de la síntesis de ADN y consecuentemente un retraso de la fase S del ciclo celular, efectos que son directamente proporcionales a la disponibilidad de mevalonato. Estos resultados sugieren que el propio mevalonato difosfato o la alteración metabólica que ello ocasiona, afectan directamente la replicación del ADN e ilustran la estrecha relación existente entre la proliferación celular y la biosíntesis de colesterol.

Palabras clave: Mevalonato. Colesterol. MVD. HMGCR.

PO-24. LA ACTIVACIÓN DE AMPK PREVIENE EL ESTRÉS DEL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO INDUCIDO POR PALMITATO EN CARDIOMIOCITOS HUMANOS AC16

X. Palomer¹, E. Capdevila¹, G. Garreta¹, M.M. Davidson² y M. Vázquez-Carrera¹

¹Unitat de Farmacologia. Facultat de Farmàcia. CIBERDEM. Universitat de Barcelona. ²Department of Radiation Oncology. Columbia University. New York. EE.UU.

Introducción: El estrés del retículo endoplasmático (RE) se ha relacionado con distintas enfermedades cardiovasculares como la arteriosclerosis y la hipertrofia e insuficiencia cardíacas. El estrés del RE induce la UPR, o respuesta a proteínas mal plegadas, que conlleva la activación de tres vías moleculares distintas con el objetivo de restaurar la homeostasis celular. Si el estímulo inductor persiste, el estrés provoca la apoptosis celular, con el fin de eliminar las células que amenazan la integridad del organismo. Estudios recientes demuestran que el tratamiento con dietas ricas en grasas o con el ácido graso saturado palmitato inducen el estrés del RE en tejido muscular esquelético, tejido adiposo y células beta pancreáticas en distintos modelos *in vivo* e *in vitro*. Asimismo, se ha observado la activación del estrés del RE en diferentes tejidos de ratones y pacientes humanos obesos, donde la UPR altera la señalización de la insulina, contribuyendo por lo tanto al desarrollo de enfermedades metabólicas como la resistencia a la insulina y la diabetes.

Objetivo: Diversos estudios han demostrado que AMPK inhibe el estrés del retículo, por lo que el principal objetivo de este trabajo consistió en investigar si la activación de esta cinasa era capaz de prevenir el estrés al RE inducido por palmitato en una línea celular de cardiomiocitos de origen humano (AC16).

Metodología: Células AC16 fueron tratadas con palmitato en presencia de diferentes activadores e inhibidores de AMPK y PPARalfa. Posteriormente se determinó la presencia de distintos marcadores de estrés por medio del análisis de expresión génica (RT-PCR en tiempo real) y acumulación proteica (Western-blot).

Resultados: El palmitato indujo el estrés del RE en células AC16, pues incrementó la expresión génica de marcadores de éste como la chaperona BiP/GRP78, y factores de transcripción (ATF3) y proteínas efectoras (CHOP) implicadas en la apoptosis. Otros marcadores de estrés inducidos por el palmitato fueron el splicing de XBP1s, y los niveles proteicos de CHOP, IRE-1alfa fosforilada y eIF2alfa fosforilada en Ser51. La activación de AMPK mediante agonistas específicos previno la mayoría de estos cambios. Más interesante aún, el tratamiento de estas células cardíacas humanas AC16 con Wy-14,643, un agonista de PPARalfa que también es capaz de activar AMPK, previno el incremento del estrés del RE inducido por palmitato.

Conclusiones: Wy-14,643 podría ser útil para prevenir el estrés del retículo endoplasmático y las enfermedades cardiovasculares asocia-

das en pacientes obesos, e incluso durante la cardiomiopatía diabética, por medio de la activación de AMPK.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular. Obesidad. Estrés del retículo endoplasmático. AMPK. Cardiomiositos.

PO-26. VALORACIÓ DE L'EFECTIVITAT D'UNA GUIA D'HIPOLIPEMIANTS CONSENSUADA ENTRE AP I HOSPITAL EN MALATS AMB CARDIOPATIA ISQUÈMICA

M.R. Dalmau Llorca¹, M. Boira Costa², C. Aguilar Martín³, C. López Pablo³, J.M. Pepio Vilaubí⁴ y D. Rodríguez Cumplido³

¹IACS ABS Temple. Tarragona. ²IACS ABS Flix. Tarragona. ³IACS. Tarragona.

⁴IACS ABS Baix Ebre. Tarragona.

Introducción: En la cardiopatía isquémica les estatinas juegan un papel fundamental en la prevención primaria y secundaria. Por una correcta adecuación en el uso de estos medicamentos, es necesaria la elaboración y la implementación de guías de práctica clínica y su posterior evaluación.

Objetivo: Avaluar la efectividad de la implementación de una guía de prescripción de hipolipemiantes consensuada entre el hospital y atención primaria para mejorar el control lipídico (LDL-colesterol) en pacientes con cardiopatía isquémica (CI) en la Gerencia Territorial de l'ICS a Terres de l'Ebre.

Metodología: Es trata d'un estudio d'intervenció abans després, que consisteix amb la implantació de la guia mitjançant cursos on-line i presencials impartits a facultatius d'atenció primària i hospitalària per avaluar la millora de control de LDL en els 3402 pacients amb cardiopatia isquèmica controlats a la nostra regió sanitària.

Resultados: Han fet el curs presencial un total de 440 profesionales. 171 metges eren de AP, 44 eren metges hospitalarios, 202 enfermeras de AP y 23 de hospitalarias. 169 (38,4%) han accedit al menos un cop a la plataforma digital. 147 han realizado la primera actividad propuesta mientras que tan solo 97 han finalizado el curso. No existieron diferencias significativas entre los mejores de LDL obtenidas entre los diferentes ABS participantes. Tampoco hubo diferencias en comparación al año anterior a este estudio. Si que hubo diferencias entre los resultados de mejora de LDL entre los pacientes de los metges que no han hecho el curso presencial y los que sí lo han hecho.

Conclusiones: La participación en el curso on-line ha sido similar a la de la bibliografía. Han asistido a las sesiones presenciales, la mitad de los profesionales que asistieron a la guía. Los pacientes de los metges que han hecho el curso presencial han mejorado su LDL y los pacientes de los metges que han hecho el curso on-line han mejorado su LDL de forma significativa.

Palabras clave: Hipolipemiantes. Guía. Cardiopatía isquémica.

PO-29. EL USO DE UNA HERRAMIENTA DE AYUDA EN LA TOMA DE DECISIONES EN EL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE (HTE-DLP) PUEDE MEJORAR LA CALIDAD EN LA PRESCRIPCIÓN

A. Zamora¹, N. Plana², J.C. Sevilla³, G. Estrada⁴, R. Valverde⁵, A. Martín-Urda⁶, M. Vilaseca⁷ y C. Campoamor⁷

¹Unidad de Riesgo Vascular. Hospital de Blanes. Girona. ²Unidad de Riesgo Vascular. Hospital San Joan de Reus. Tarragona. ³Unidad de Riesgo Vascular. Hospital de Palamós. Girona. ⁴CAP Malgrat. Barcelona. ⁵CAP Palafolls. Barcelona. ⁶Hospital de Palamós. Girona. ⁷Corporació de Salut del Maresme i la Selva. Barcelona.

Introducción: Diversos estudios han puesto de manifiesto que el número de pacientes de alto riesgo vascular de nuestro medio en objetivos de C-LDL.

Objetivo: Validar en pacientes de alto riesgo vascular si el uso de una herramienta de ayuda en la toma de decisiones en el tratamiento hipolipemiante (HTE-DLP) mejora la consecución de objetivos de C-LDL.

Metodología: Estudio prospectivo con aleatorización de pacientes. Criterios de inclusión: pacientes de alto o muy alto riesgo vascular. Investigadores: expertos clínicos en riesgo vascular. HTE-DLP es una plataforma informatizada de ayuda en la toma de decisiones del tratamiento hipolipemiante. En función de los datos administrados por el usuario (C-LDL (único dato obligatorio); C-HDL, función renal y hepática; hipolipemiantes actuales y otros fármacos concomitantes) ofrece los tratamientos ordenados por criterios de eficacia, seguridad y coste-eficiencia en función del C-LDL objetivo. La primera opción ofrecida sería la solución óptima para el paciente problema. El investigador puede seleccionar el tratamiento entre las diferentes opciones ofrecidas.

Resultados: Se han incluido 77 pacientes (33 asignados a uso de HTE-DLP y 44 a grupo control). Los grupos fueron equiparables en edad, sexo, perfil lipídico y factores de riesgo cardio-vascular a excepción de la diabetes con una mayor frecuencia en el grupo HTE-DLP (72,7 vs 44,2%; p < 0,05). A las 24 semanas de seguimiento se observa unos valores de C-Total, C-LDL y C-No HDL significativamente más bajos en el grupo HTE-DLP frente a control (X +/- SD): 156,65 (44,96); 83,10 (39,81) y 105,60 (40,3) respectivamente frente a 183,88 (42,20); 104,67 (32,16); y 133,13 (39,33) del grupo control. La prescripción de fármacos hipolipemiantes con ayuda de HTE-DLP se asocia a una probabilidad 1,63 veces mayor de alcanzar el objetivo de C-LDL de 100 mg/dl y 2,4 veces más para un objetivo de CLDL < 80 mg/dl. No se observaron diferencias significativas en el seguimiento en los valores en las transaminasas y CPK. En el grupo intervención se observaron 2 casos con elevación de valores transaminasas superior a 3 veces el valor normal lo que obligó a la suspensión temporal del tratamiento. El uso de HTE-DLP se asocia a una reducción de 0,21 EUR del coste de tratamiento por cada descenso de 1 mg de C-LDL respecto al grupo control. En función del descenso adicional de C-LDL, el uso de HTE-DLP se asociaría a una reducción teórica respecto a la población control de 11,61% de eventos vasculares, 13,82% de tasas de revascularización y 6,6% de reducción de mortalidad vascular. El 83,9% de los investigadores aceptaron en su prescripción la 1^a o 2^a recomendación hecha por HTE-DLP.

Conclusiones: El uso de sistemas informatizados de ayuda en la toma de decisiones clínicas puede mejorar la calidad en la prescripción del tratamiento hipolipemiante. Son necesarios estudios con un mayor número de sujetos en condiciones de práctica clínica general.

Palabras clave: Sistemas informatizados de toma de decisiones. Hipolipemiantes.

PO-30. LOS ANTIPSICÓTICOS ALTERAN EL TRÁFICO INTRACELULAR DE LÍPIDOS

A. Canfrán-Duque¹, M.E. Casado¹, M. Lerma¹, G. de la Peña¹, L. Chamorro¹, O. Pastor¹, R. Bustó¹ y M.A. Lasunción²

¹Servicio de Bioquímica-Investigación. IRYCIS. Hospital Universitario Ramón y Cajal. CIBERONB. ISCIII. Madrid. ²Universidad de Alcalá. Madrid.

Introducción: Los antipsicóticos (APS) son utilizados ampliamente para el tratamiento de diferentes trastornos neuropsiquiátricos, clasificándose en APS de primera generación y de segunda generación. Entre sus efectos secundarios destaca el incremento del peso corporal, la hipertrigliceridemia y episodios hiperglucémicos. Muchos de los APS son aminas catiônicas anfipáticas, presentando tanto propiedades hidrofílicas como hidrofóbicas. Otras aminas catiônicas se han visto que alteran el tráfico del colesterol de las LDL al retículo endoplasmático. En trabajos anteriores habíamos demostrado que el halope-

ridol provoca la acumulación de colesterol libre en los endosomas tardíos/lisosomas.

Objetivo: Estudiar el efecto de los antipsicóticos de segunda generación sobre el tráfico intracelular y caracterizarlo.

Metodología: Se utilizaron células HepG2 y células THP-1 diferenciadas a macrófagos. Se incubaron en presencia de suero deslipidado, se trataron con APS de primera generación (haloperidol) y de segunda (clozapina, risperidona y ziprasidona) a 10 µM durante 16 h, en presencia de 30 µg/ml de LDL marcadas con Dil. Como control positivo de la inhibición del tráfico se utilizó U18666A. Tras el tratamiento las células se procesaron para su estudio mediante inmunocitoquímica por microscopía confocal, analizando marcadores de lisosomas (LAMP2 y CD63), endosoma temprano (EEA1), colesterol libre (filipina), esfingomielina, ácido lisobisfosfatídico (LBPA) y actividad hidrolítica lisosomal.

Resultados: Todos los APS causaron un aumento del número y tamaño de orgánulos perinucleares, positivos para marcadores de endosomas

tardíos/lisosomas como LAMP2, CD63 y LBPA pero negativos para marcadores de endosoma temprano (EEA1); además, provocaron la acumulación de colesterol libre (filipina) en este compartimiento lisosomal, que colocalizaba con las Dil-LDL. Por lo tanto, los APS interfieren en la salida de colesterol libre de los endosomas/lisosomas. Por el contrario, el tratamiento con APS no produjo acumulación de esfingomielina en estos orgánulos subcelulares y tampoco afectaron la actividad hidrolítica de los lisosomas, a diferencia de lo que ocurre con otras aminas catiónicas.

Conclusiones: Los APS tanto de primera como de segunda generación afectan el tráfico intracelular provocando la acumulación de colesterol libre procedente de las LDL en el compartimento lisosomal, sin afectar a su capacidad hidrolítica ni el procesamiento de los esfingolípidos. Esta alteración de la homeostasis intracelular de lípidos puede subyacer en algunos de los efectos indeseables de los antipsicóticos.

Palabras clave: Colesterol. Tráfico intracelular. Antipsicóticos. Endosomas/lisosomas.