
REVISIÓN DE TEMAS CARDIOLÓGICOS

Lipoproteínas de alta densidad (HDL). ¿Un objetivo terapéutico en la prevención de la aterosclerosis?

Óscar Pérez-Méndez*

Resumen

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son una familia de partículas que difieren en tamaño, densidad y composición química. La heterogeneidad de las HDL resulta de la velocidad de síntesis y de catabolismo de las partículas, y de la acción de enzimas y proteínas de transporte que las remodelan continuamente. Los bajos niveles de colesterol HDL correlacionan con un riesgo elevado de desarrollar enfermedad aterosclerosa coronaria. La disminución de las HDL afecta el transporte reverso de colesterol, que es la vía metabólica responsable de la remoción del colesterol excedente de la células periféricas y su transporte hacia el hígado para reciclarlo o eliminarlo. Las HDL poseen además propiedades antiinflamatorias, antioxidativas, antiagregatorias, anticoagulantes y profibrinolíticas *in vitro*. Algunas de estas propiedades potencialmente antiaterosclerosas, también se han puesto de manifiesto *in vivo* con infusiones de HDL. Estas evidencias, además de la protección que se logra en modelos animales genéticamente modificados, permite plantear a las HDL como un objetivo primario en la prevención de la aterosclerosis coronaria. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una reducción importante en el riesgo cardiovascular asociado a elevaciones del colesterol HDL, principalmente en prevención secundaria. En consecuencia, elevar las concentraciones de las HDL a través de medidas higiénicas como el ejercicio aeróbico, la pérdida de peso y eliminar el tabaquismo, es ampliamente recomendado para reducir el riesgo coronario. Cuando las medidas higiénicas fallan, la interven-

Summary

HIGH DENSITY LIPOPROTEINS (HDL).
A THERAPEUTIC OBJECTIVE IN THE
ATHEROSCLEROSIS PREVENTION?

High density lipoproteins (HDL) are a family of heterogeneous particles that vary in size, density and chemical composition, as a result of their synthesis and catabolism rates, and a continuous intravascular remodeling by the action of enzymes and transport proteins. Low plasma levels of HDL correlate with a high risk of atherosclerotic heart disease. Such a diminished concentration of HDL affect reverse cholesterol transport, which is the metabolic pathway responsible for the movement of cholesterol excess from peripheral tissues to the liver for recycling or excretion. In addition, HDL possess anti-inflammatory, anti-oxidative, anti-aggregatory, anti-coagulant, and pro-fibrinolytic properties, as has been demonstrated by *in vitro* studies. Some of those potentially anti-atherosclerotic *in vitro*-properties has been corroborated by HDL infusion *in vivo*. Such evidences and the protection of susceptible animals from atherosclerosis by transgenic manipulation of HDL metabolism, raise the possibility to focus the HDL plasma levels as a main target in coronary heart disease prevention. Intervention trials have shown an important reduction in coronary events by rising HDL-cholesterol, mainly in the secondary prevention. Increasing HDL plasma levels by hygienic intervention such as aerobic exercise, weight loss and stop smoking is strongly recommended to reduce coronary risk in primary prevention. Pharmacological intervention to rise the HDL plasma levels with nia-

* Investigador en Ciencias Biomédicas "D". Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dr. Óscar Pérez Méndez. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D.F.). Tel: 5573-2911 ext. 1278. Fax 5573-0926. E-mail: opmmendez@yahoo.com

Recibido: 26 de mayo de 2003

Aceptado: 11 de septiembre de 2003

ción farmacológica con niacina o fibratos debe ser considerada en ciertos pacientes con niveles bajos de HDL. Por último, las diferentes subclases de HDL no poseen las mismas propiedades antiaterogénicas, lo que sugiere que las intervenciones tanto higiénicas como farmacológicas se deberán enfocar en el futuro hacia incrementos de la funcionalidad de las HDL, más que a incremento en la concentración del colesterol HDL.

cin or fibrates, should be considered in some patients as an alternative when hygienic intervention fails. Finally, it must be taken into account that the different HDL subclasses does not possess the same anti-atherosclerotic properties, suggesting that hygienic and pharmacological interventions should focus to increase HDL functionality rather than HDL-cholesterol plasma levels. (Arch Cardiol Mex 2004; 74:53-67).

Palabras clave: Aterosclerosis. HDL. Paraoxonasa. Hipoalfalipoproteinemia. Inflamación. Fibratos. Niacina.
Key words: Atherosclerosis. HDL. Paraoxonase. Hypoalphalipoproteinemia. Inflammation. Fibrates. Niacin.

Introducción

La correlación inversa que existe entre la concentración plasmática del colesterol de las HDL (C-HDL) y riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica aterosclerosa presupone una asociación causal entre ambos. Uno de los mecanismos por medio del cual las HDL evitan la formación del ateroma, es el transporte reverso de colesterol (TRC), que se define como el regreso de colesterol proveniente de las células periféricas hacia el hígado para su excreción o reciclaje. Sin embargo, se han descrito pacientes con muy bajos niveles de C-HDL que no desarrollan la enfermedad, mientras otros, con niveles muy altos de C-HDL, presentan eventos coronarios prematuros.¹ La razón de esta aparente paradoja es el hecho de que las HDL poseen otras características antiaterogénicas, que no dependen exclusivamente de la cantidad de HDL, sino de su estructura. En esta revisión se describen las propiedades de las HDL que les confieren sus propiedades antiaterogénicas y se plantea la posibilidad de elevar sus niveles plasmáticos como blanco terapéutico, basada en evidencias epidemiológicas y en las recomendaciones de grupos de expertos.

Estructura de las HDL

Las HDL son complejos macromoleculares, pseudomicelares, constituidos por lípidos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol libre), lípidos no polares (triglicéridos y ésteres de colesterol) y por proteínas llamadas apolipoproteínas (apo) (*Fig. 1*). Los lípidos anfipáticos se organizan en una monocapa en la superficie del complejo, presentando sus grupos polares hacia el medio acuoso. La estabilidad de esta monocapa está garantizada por las apolipoproteínas. Los lípidos no polares son insolubles en un medio acuoso como el

plasma y en consecuencia se sitúan en el interior de las lipoproteínas, evitando así las interacciones con grupos polares que serían fisicoquímicamente desfavorables. De esta manera el transporte de los lípidos en plasma está garantizado.

Las HDL son las lipoproteínas con mayor proporción proteica (55-60% de su masa seca), siendo la apo A-I su apolipoproteína más abundante. La apo A-I, aparte de su función estructural, es indispensable para el eflujo de colesterol de las células periféricas, la primera etapa del transporte reverso de colesterol (TRC) que se detalla adelante. La apo A-I desempeña también la función de coenzima de la lecitina: colesterol acil transferasa (LCAT), enzima clave en el TRC.

Se han descrito varias subclases de HDL en función de ciertas características fisicoquímicas y funcionales. Una clasificación con base en la densidad de flotación (ρ), las distingue en HDL₂ ($1.063 < \rho < 1.12$ g/mL) y las HDL₃ ($1.12 < \rho < 1.21$ g/mL). Las HDL₂ son ricas en lípidos hidrofóbicos mientras que las HDL₃ están formadas principalmente por fosfolípidos y proteínas. Las HDL migran en su mayoría dentro de la fracción α del plasma, por lo que algunos autores las identifican como α -lipoproteínas. También por su movilidad electroforética en combinación con su tamaño, se han descrito otras subfracciones de HDL entre las que destacan las partículas pre- β 1. Estas partículas están compuestas esencialmente de fosfolípidos y apo A-I, tienen una masa molecular aparente alrededor de 60 kD. Desempeñan un papel muy importante en la captación de colesterol de las células periféricas como se menciona más adelante. Otros métodos de separación como la electroforesis en gradiente de poliacrilamida o filtración en gel, se han utilizado para dividir a las HDL en subgrupos que permitan una mejor comprensión de sus funciones.

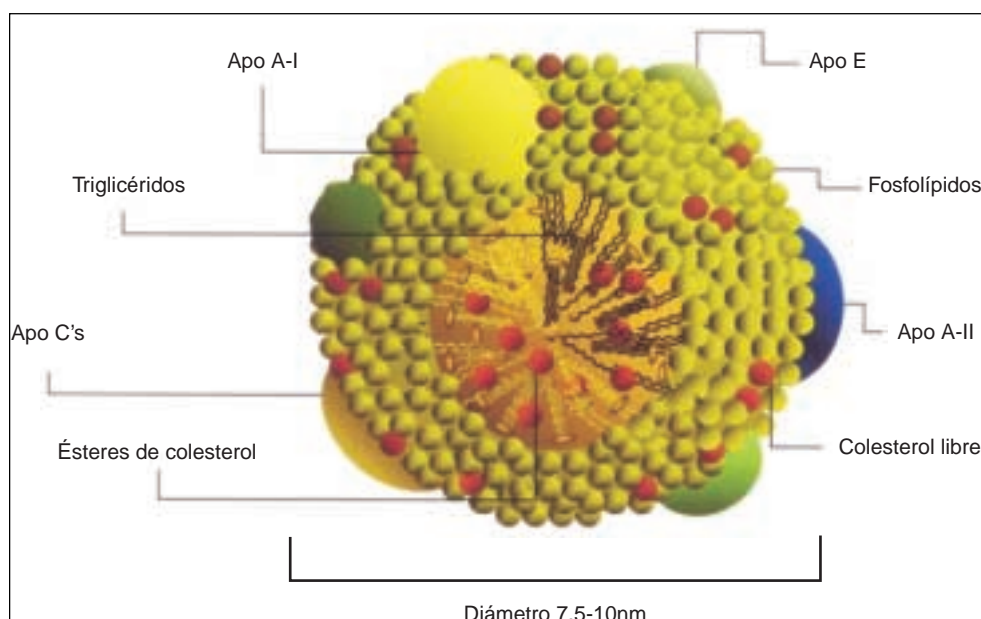


Fig. 1. Representación esquemática de la organización de una lipoproteína de alta densidad. Se muestran los lípidos hidrofóbicos del núcleo. Las apolipoproteínas se unen por interacciones hidrofóbicas a los lípidos más externos y por atracciones electrostáticas a los fosfolípidos para estabilizar a la pseudo-micela lipídica.

En la práctica, la concentración plasmática de las partículas HDL se estima generalmente por la medición del colesterol contenido en estas lipoproteínas. Este método no garantiza una medida precisa de la cantidad de partículas HDL. En efecto, pueden existir pocas partículas HDL en circulación, pero se puede sobrestimar su número, si éstas están enriquecidas en ésteres de colesterol. Bajo tales condiciones, la medida de C-HDL plasmático sería “normal”, no por ser suficientes partículas, sino por tener mucho colesterol cada una; un paciente así, presenta un factor de riesgo de desarrollar aterosclerosis por la alteración en la composición de sus HDL –HDL no funcionales–, como ocurre en la deficiencia de CETP^{1,2} o en el hipotiroidismo.³

HDL y aterosclerosis

Por definición, el término hipoalfalipoproteinemia corresponde a concentraciones plasmáticas de C-HDL por debajo de la décima percentila ajustada por la edad y sexo del sujeto. En términos prácticos, un C-HDL < 35 mg/dL se había considerado como hipoalfalipoproteinemia. No obstante, los Estados Unidos, en su último panel de expertos para el tratamiento de adultos (ATPIII) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP), consideran un factor de riesgo de aterosclerosis niveles de C-HDL por debajo de 40 mg/dL.^{4,5}

Los estudios epidemiológicos han demostrado consistentemente que los niveles bajos de C-HDL son un factor de riesgo independiente de enfermedad aterosclerosa coronaria, incluso después de ajustar por otros factores de riesgo. De hecho, en los estudios prospectivos, el C-HDL es comúnmente el factor de riesgo lipídico que mejor correlaciona con el riesgo de aterosclerosis coronaria.⁶⁻⁸ Como se describe a lo largo del texto, las HDL desempeñan, sin duda, un papel directo en la protección contra el proceso ateroscleroso. Sin embargo, su actividad protectora probablemente no explica la totalidad del gran poder predictivo que tienen las HDL en los estudios epidemiológicos. En efecto, los niveles bajos de C-HDL suelen correlacionar con hipertrigliceridemia y se asocian comúnmente con la presencia de partículas LDL pequeñas y densas que son altamente aterogénicas.⁹ Además, la hipoalfalipoproteinemia puede ser consecuencia de resistencia a la insulina y por lo tanto se considera marcador del síndrome metabólico que es proaterogénico per se.^{4,5} Otros factores de riesgo de aterosclerosis como el sobrepeso, ingesta elevada de carbohidratos, el tabaquismo y el sedentarismo, también generan hipoalfalipoproteinemia secundaria (ver más adelante), de tal manera que los bajos niveles de C-HDL son el resultado de varias situaciones proaterogénicas, que no siem-

pre se han incluido en los estudios epidemiológicos. Por lo tanto, el C-HDL no es un factor de riesgo tan independiente como los suelen demostrar los análisis estadísticos multivariados. Por otra parte, algunos estudios han demostrado que niveles de C-HDL ≥ 35 mg/dL aún tienen nivel predictivo para enfermedad aterosclerosa coronaria.¹⁰ Este hecho, en asociación con las reducciones moderadas del C-HDL por otros factores riesgo arriba descritos, son las razones consideradas por el ATPIII para elevar a 40 mg/dL el punto de corte. Este punto de corte es el mismo en mujeres que en hombres, a pesar de que las primeras tienen medias poblacionales más elevadas de C-HDL. Establecer un punto de corte más elevado de C-HDL para mujeres que para hombres, colocaría como candidatos a tratamiento para reducir C-LDL a muchas mujeres que de otra manera no lo requerirían.⁴ Además, se ha considerado que un C-HDL entre 40 y 50 mg/dL, sólo representa un riesgo marginal para mujeres y que en todo caso, requeriría solamente intervención higiénica.

Debido a que bajos niveles de C-HDL pueden ser simultáneamente causa de aterosclerosis y marcador de otros factores de riesgo, se abre la posibilidad de que la intervención terapéutica sobre el C-HDL no contribuya a reducir tanto el riesgo de aterosclerosis coronaria, como podría esperarse con base en los resultados de los estudios epidemiológicos.

A pesar de que los niveles bajos de C-HDL son un factor independiente de riesgo cardiovascular, algunos casos aislados de hipoalfalipoproteinemia severa no se asocian a riesgos elevados de enfermedad arterial coronaria (EAC).^{11,12} En ese tipo de pacientes, se ha determinado que el catabolismo de las HDL es muy elevado, lo que sugiere una función acelerada. En otras palabras, la cantidad de HDL es importante, pero la velocidad con la que realizan sus funciones lo es aún más. Se requieren otros estudios que proporcionen más información para poder discriminar entre una hipoalfalipoproteinemia proaterogénica de una que no lo es. En mi opinión y con base en el estado actual del conocimiento, toda hipoalfalipoproteinemia debe considerarse como un factor de riesgo. La *fig. 2* resume los diversos mecanismos que sostienen el papel antiaterogénico de las HDL y a continuación se describen algunos de ellos.

Metabolismo de las HDL y el transporte reverso de colesterol. Uno de los mecanismos por medio del cual las HDL evitarían la formación de la pla-

ca ateromatosa, es el TRC que se define como el regreso de colesterol proveniente de las células periféricas hacia el hígado para su excreción o reciclaje. Esta vía metabólica ha sido detallada en una revisión previa.¹³ Brevemente, la primera etapa del TRC es el eflujo de colesterol de las células por la subfracción pre- β 1 de las HDL. El eflujo de colesterol de las células hacia las HDL se lleva a cabo principalmente por medio de una proteína de membrana denominada ABC-A1 (ATP-binding cassette A1), que utiliza ATP para bombear colesterol y fosfolípidos de manera activa hacia el exterior de la célula.¹⁴ Las alteraciones en la estructura de esta proteína de membrana son causa de hipoalfalipoproteinemia severa conocida como enfermedad de Tángier. Esta enfermedad, en su forma homocigota, se manifiesta por una concentración muy baja de C-HDL, a veces indetectable, hipertrigliceridemia moderada y concentración plasmática de C-LDL también baja. Estas anomalías se acompañan de hipertrofia de las amígdalas y hepatoesplenomegalia. Los sujetos heterocigotos para la mutación del ABC-A1 presentan en promedio concentraciones de C-HDL y de apo AI alrededor de 29 y de 92 mg/dL respectivamente, lo que equivale a un 60% de los niveles observados en familiares no afectados por la mutación.¹⁵ Por esta razón, el simple perfil de lípidos no permite sospechar la presencia de la mutación en un individuo. Se acepta actualmente que las mutaciones en el gen ABC-A1 representan un factor de riesgo de desarrollar EAC. Clee y colaboradores, observaron que la frecuencia de eventos cardiovasculares en los portadores heterocigotos de mutaciones en el gen ABC-A1, es tres veces mayor que en familiares que no portan la mutación.¹⁵ En estos pacientes, los bajos niveles de HDL en plasma son el resultado de un eflujo deficiente de colesterol por parte de las células.¹⁶

Después del eflujo, el colesterol captado por las partículas pre- β 1 es enseguida esterificado por la LCAT. Esta esterificación provoca que el colesterol pierda su carácter anfipático, abandonando la superficie de la lipoproteína para situarse en el interior de la partícula, aumentando el tamaño de la misma. El colesterol esterificado puede ser intercambiado por triglicéridos provenientes de lipoproteínas que contienen la apo B, principalmente VLDL e IDL. El intercambio de lípidos hidrofóbicos está facilitado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Los triglicéridos de las HDL₂ son entonces hi-

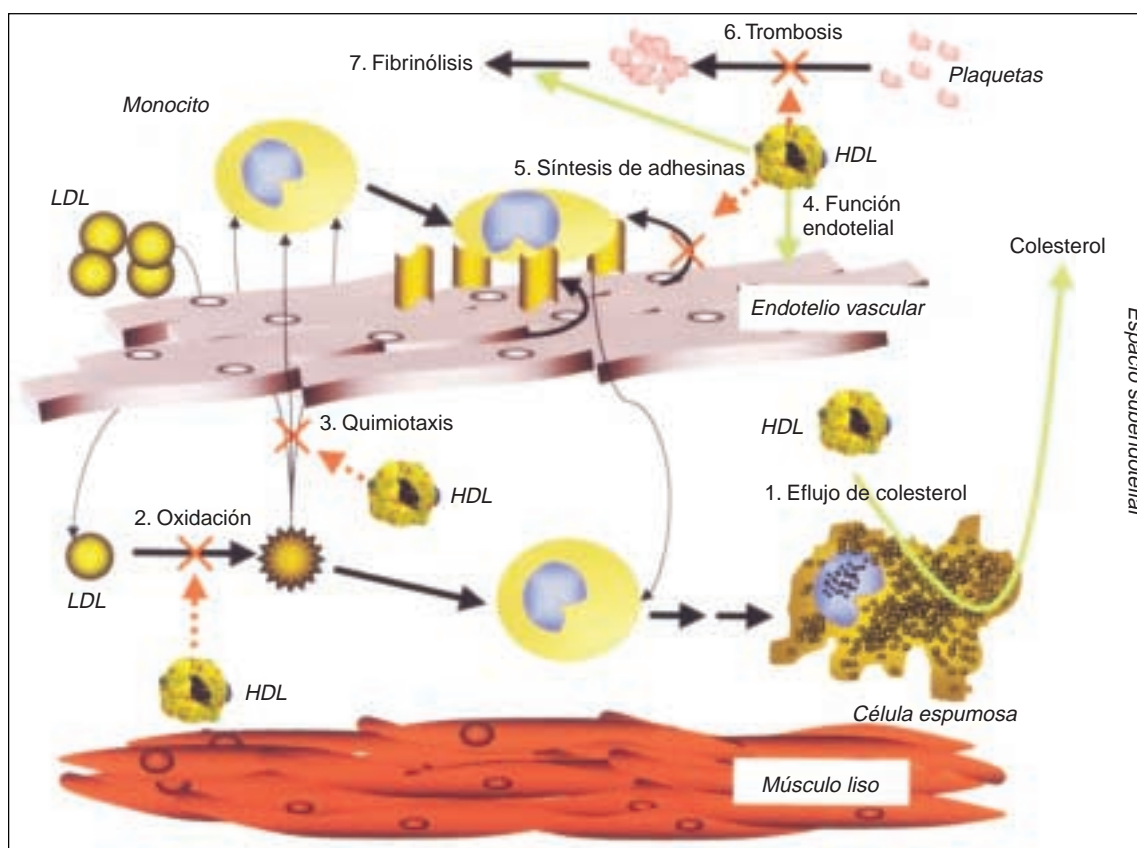


Fig. 2. Resumen de los efectos antiaterogénicos de las HDL. Las flechas punteadas y las cruces indican efectos inhibitorios. Las flechas continuas que se originan en las HDL son indicativas de propiedades que favorecen el proceso. Las HDL promueven el eflujo de colesterol de los macrófagos y células espumosas (1) que se encuentran en el espacio subendotelial durante las primeras etapas de la formación del ateroma. Poseen además propiedades antioxidantes (2), inhiben la quimiotaxis promovida por las LDL oxidadas (3), favorecen la producción de NO por las células endoteliales (4), regulan la síntesis de adhesinas en endotelio vascular (5) y presentan propiedades antitrombóticas (6) y profibrinolíticas (7).

drolizados por la lipasa hepática (LH). Esta hidrólisis, en asociación con la actividad de la proteína de transporte de fosfolípidos (PLTP), disminuye el tamaño de las HDL₂ transformándolas en HDL₃ y en partículas pre-β₁ que pueden reiniciar el ciclo de captación de colesterol.

El TRC concilia la mayor parte de los hallazgos en lo que concierne al metabolismo de lípidos y los resultados epidemiológicos, pero no alcanza a explicar por qué algunos sujetos con niveles extremadamente bajos de HDL, no padecen de una aterosclerosis prematura.

Actividad antioxidante de las HDL. Las LDL oxidadas en el espacio subendotelial intervienen en la formación de la placa ateromatosa por sus cualidades proinflamatorias. En este contexto, el papel antiaterogénico de las HDL se debe a la capacidad antioxidante que poseen. Varios de sus elementos participan en esta propiedad, entre

ellos sus apolipoproteínas y particularmente la paraoxonasa (PON1), enzima asociada físicamente a las HDL plasmáticas.¹⁷ Estudios recientes de nuestro laboratorio han demostrado que las HDL₃ son los mejores aceptores plasmáticos de la paraoxonasa que originalmente se encuentra unida a la membrana del hepatocito. Esta enzima fue descrita inicialmente como una enzima de desintoxicación que hidroliza el paraoxón, un potente inhibidor de las colinesterasas y de donde deriva su nombre. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la paraoxonasa y la incidencia de enfermedad aterosclerosa coronaria.¹⁸⁻²¹ Las bases moleculares que explican la relación inversa entre la PON1 y la aterosclerosis, se han ubicado en la capacidad que posee la enzima de eliminar los lipoperóxidos que participan en la formación de la placa. En efecto, el inicio y la progresión de la

placa de ateroma en la pared arterial dependen en buena medida de la peroxidación de las lipoproteínas mediada por radicales libres, en particular de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Es a este nivel que la PON1 desempeña su papel protector. Existe además la evidencia de que las HDL aisladas de ratones que no expresan el gen PON1, carecen de la capacidad de evitar la oxidación de las LDL. Otros estudios *in vitro* han demostrado la disminución de la activación de monocitos por LDL oxidadas en presencia de PON1. Estos efectos biológicos se relacionan con la habilidad de la PON1 de eliminar los peróxidos asociados a lipoproteínas, dando lugar a los alcoholes correspondientes, derivados que son inactivos desde el punto de vista de la peroxidación, de la quimiotaxis y del proceso inflamatorio en general.

La actividad paraoxonasa varía entre individuos por factores genéticos o fisiopatológicos. En efecto, el gen humano de la paraoxonasa presenta dos polimorfismos (M55L y Q192R) que influyen la actividad de la enzima.²² Por otra parte, la actividad paraoxonasa se ha encontrado disminuida en sujetos hiperlipidémicos y sujetos diabéticos insulino-dependientes.²³ Además, existe una correlación positiva entre la concentración de apo A-I y la actividad paraoxonasa.²⁴ Tal correlación tiene su origen en que la cantidad de partículas HDL determina el número de moléculas de la enzima presente en plasma. Siendo la apo A-I un marcador excelente de la cantidad de partículas HDL, la correlación entre apo A-I plasmática y actividad paraoxonasa es de esperarse. Sin embargo, la cantidad de paraoxonasa presente en las HDL depende inversamente de la apo AII, segunda proteína en abundancia de las HDL. Ratones transgénicos para apo AII humana, expresan un tipo de HDL proinflamatorias y que carecen de capacidad para inhibir la oxidación de las LDL debido a un bajo contenido de paraoxonasa.²⁵ La capacidad de las HDL para desorber la paraoxonasa de la membrana del hepatocito depende también del contenido de colesterol libre presente en la lipoproteína,²⁶ indicando que la tensión de superficie y la fluidez de la capa de fosfolípidos de las HDL es fundamental para su asociación con la enzima. Estos resultados sugieren que no cualquier tipo de partícula HDL es capaz de transportar paraoxonasa en plasma y vectorizarla al espacio subendotelial en donde desempeña su papel antiateroscleroso.

Indudablemente la paraoxonasa tiene una participación importante en la prevención de la aterosclerosis, pero debido a los factores genéticos y ambientales que la regulan, no se puede concluir que sea el único elemento que confiera la actividad protectora a las HDL.

Protección de la función endotelial por las HDL. Estudio *in vitro* e *in vivo* han puesto de manifiesto un efecto de conservación de la función endotelial por parte de las HDL. En este sentido, se ha observado que sujetos con concentraciones substancialmente abatidas de C-HDL, entre otras anomalías lipídicas, presentan disfunción endotelial. Recientemente se ha reportado que el C-HDL es un factor independiente de predicción de la vasodilatación inducida por flujo, en pacientes con enfermedad arterial coronaria.^{27,28} Existe además una correlación positiva entre las del nivel plasmático de C-HDL y el tamaño de la reserva de flujo coronario en sujetos asintomáticos.²⁹

Uno de los productos más importantes de las células endoteliales es el óxido nítrico (NO), sintetizado en respuesta a una multitud de estímulos fisiológicos. A través de la acción del óxido nítrico, el endotelio induce relajación de los vasos sanguíneos, atenúa la adhesión de plaquetas y su agregación inhibe la progresión de las células de músculo liso y disminuye la adhesión y migración de leucocitos a la pared vascular. Se ha postulado que los mecanismos responsables de la preservación de la función endotelial mediada por las HDL, están relacionados con la capacidad de estas últimas de inactivar los efectos nocivos de las LDL oxidadas (LDL-ox) a nivel de producción de NO. En efecto, las LDL-ox inducen el desplazamiento de la enzima óxido nítrico sintasa, que se ubica normalmente en las caveolas de las células endoteliales, con la consecuente interrupción en la producción de NO y la disfunción endotelial. Las HDL inactivan a las LDL-ox, no sólo a través de la paraoxonasa como se ha discutido previamente, sino también por medio de la apo AI, de sus fosfolípidos, y de la captación de lisofosfatidilcolina, uno de los productos derivados del proceso oxidativo de las LDL.

Las HDL previenen la muerte programada de las células endoteliales por medio de mecanismos aún desconocidos. Otro efecto de las HDL que participa en la protección del endotelio vascular, es la inactivación del sistema del complemento. Cuando el proceso inflamatorio inicial se instala en las primeras etapas de la formación del ateroma, el complemento produce daño en las células

endoteliales que culmina con la necrosis del tejido. Las HDL, a través de su apo AI, se une al factor C9 del complemento, inhibiendo así la formación del complejo C5a-C9, y en consecuencia, anulando los efectos nocivos del complemento sobre el endotelio vascular en el proceso ateroscleroso.

Regulación de la actividad secretoria del endotelio por las HDL. La prostaciclina PGI₂ producida por la acción de la ciclooxigenasa de las células endoteliales, tienen un potente efecto vasorrelajante y disminuyen la liberación de factores de crecimiento que estimulan la proliferación local de células de músculo liso involucradas en el desarrollo del ateroma. En este contexto, las HDL estimulan la producción de PGI₂ a través de dos mecanismos: 1) Las HDL aprovisionan a la célula endotelial de ácido araquidónico, principal sustrato para la síntesis de PGI₂, y 2) las HDL estimulan la síntesis de la ciclooxigenasa en las células endoteliales y de músculo liso vascular.

La endotelina-1 es otro compuesto cuya síntesis se ve afectada por las HDL. La incubación de células endoteliales en presencia de concentraciones subfisiológicas de HDL nativas, duplica la producción de endotelina-1. Ese efecto tiene muy probablemente su origen a nivel de la regulación postranscripcional de la síntesis de endotelina-1.

Regulación de respuesta inflamatoria por las HDL. La adhesión de leucocitos a las células endoteliales y su interacción con las células del músculo liso juega un papel central en el desarrollo de la placa aterosclerosa. La interacción de los leucocitos con las células endoteliales está mediado por moléculas de adhesión localizadas en la superficie luminal del endotelio. Tales moléculas incluyen a la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la E-selectina. Las VCAM-1 e ICAM-1 son mediadoras de la adhesión de linfocitos y monocitos circulantes, mientras que la E-selectina permite su anclado y rodamiento en la superficie de las células endoteliales. Además, estas tres moléculas se expresan abundantemente en las placas ateromatosas, muy probablemente para reclutar las células específicas al espacio subendotelial por el proceso inflamatorio desencadenado por las LDL-ox. Estudios *in vitro* utilizando células endoteliales humanas, han puesto en evidencia que las concentraciones fisiológicas de HDL inhiben

la expresión de la VCAM-1, ICAM-1 y de la E-selectina.^{30,31} Este efecto parece estar relacionado con la inhibición del TNF α y sus repercusiones en los segundos mensajeros intracelulares que resultan en la síntesis de moléculas de adhesión, y es independiente a la eliminación mediada por las HDL de los radicales libres que se generan en la lesión aterosclerosa.

Regulación de la coagulación y la fibrinólisis por las HDL. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre coagulación y fibrinólisis y la incidencia de enfermedad arterial coronaria. Por ejemplo, el estudio Northwick Park Heart Study mostró que la actividad procoagulativa del factor VII es un potente predictor de muerte por enfermedad aterosclerosa, mientras que altos niveles de inhibidor de activador del plasminógeno tipo I (PAI-I), que refleja una reducida actividad fibrinolítica, está asociado con riesgos cardiovasculares elevados. En este sentido, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia están asociadas a incrementos en la secreción de PAI-I, mientras que el C-HDL se asocia de manera negativa con los niveles plasmáticos de PAI-I. Por otra parte, las lipoproteínas aterogénicas como las LDL y las VLDL, estimulan la liberación del factor tisular (FT) procoagulante, mientras que las HDL no promueven la secreción de FT a partir de células endoteliales o monocitos, y además inhiben su síntesis inducida por las VLDL.³²

Las HDL como objetivo terapéutico en la prevención de la enfermedad aterosclerosa coronaria

Evidencias experimentales. Los primeros intentos para demostrar que la elevación de las HDL en plasma tienen un efecto protector, fueron los animales transgénicos apo AI humana. En estos estudios se demostró que efectivamente, la sobreexpresión de la proteína se traduce una protección contra el desarrollo de aterosclerosis.³³ Estos resultados se pueden explicar por un incremento del número de partículas HDL plasmáticas, haciendo así más eficaz el transporte reverso de colesterol y aumentando la cantidad de paraoxonasa circulante, además del poder antioxidante intrínseco de la apo AI. Esta es una primera evidencia concreta de que la elevación de las HDL puede proteger contra la aterosclerosis, pero debe observarse con criterio y es difícilmente extrapolable al humano. Una de las debilidades de estos resultados, es que la

sobreexpresión de la apo AI alcanza niveles de alrededor de diez veces la concentración en plasma de humano, niveles muy alejados de lo fisiológico. A estos niveles de expresión, otras proteínas como la apo AII, la apo E o la apo AIV también tienen poder antiaterogénico y por lo tanto, los resultados con animales transgénicos no son un fundamento sólido para argumentar que la elevación de las HDL protege contra la enfermedad.

La terapia con HDL. Esta intervención se define como la administración intravenosa de partículas HDL reconstituidas para el tratamiento agudo o subagudo de lesiones aterosclerosas en el humano. La definición de la terapia con HDL puede extenderse a la administración de liposomas constituidos exclusivamente por fosfolípidos, porque se cree que este tipo de partículas puede actuar sinérgicamente con las HDL para eliminar el colesterol tisular, aumentando así la funcionalidad de las HDL.

Las HDL reconstituidas se preparan a partir de una suspensión acuosa de fosfolípidos naturales y de apo AI, apo AI recombinante o pequeños péptidos que mimetizan las características de la apo AI en solución. La partícula se estructura como un disco que asemeja una HDL naciente o pre β -1. La infusión en humanos de un total de 40 mg de proteína por kg de peso, de HDL reconstituidas, a lo largo de cuatro horas, causa un aumento en las partículas pre β y del colesterol libre contenido en la fracción HDL;³⁴ estos efectos persisten hasta 72h después de la infusión. El contenido de colesterol libre en las HDL proviene de los tejidos y favorece la excreción neta de colesterol en heces, sugiriendo que la terapia con HDL favorece el eflujo de colesterol.³⁵

Por otra parte, la infusión en un periodo de 4 h de 80 mg/kg de HDL reconstituidas, en promedio eleva un 70% los niveles plasmáticos de C-HDL, y además normaliza rápidamente la vasodilatación dependiente de endotelio en pacientes hipercolesterolémicos³⁶ o que presentan mutaciones en el gen ABC-A1.³⁷

La infusión intravenosa de HDL reconstituidas con una proteína mutante, la apo AI_{Milano} (Lys173→Cys), moviliza rápidamente el colesterol tisular, reduciendo de esta manera el contenido de lípidos y de macrófagos de la placa aterosclerosa en ratones que no expresan la apo E (modelo de aterosclerosis).³⁸ Los resultados sugieren que esta estrategia puede modificar la composición de la placa hacia una forma más

estable. Además, la infiltración arterial de apo AI_{Milano} en HDL reconstituidas, reduce la estenosis inducida por la colocación de un stent en arterias de puerco.³⁹ A pesar de las observaciones hechas en modelos animales, la infusión de HDL reconstituidas con apo AI_{Milano} reduce los niveles de C-HDL, cuando éste se determina por los métodos comunes de precipitación o por métodos homogéneos de tercera generación (Roche Diagnostics, Boehringer Mannheim Corporation).⁴⁰ Estas observaciones apoyan el hecho de que las funciones antiaterosclerosas de las HDL no dependen de la cantidad de C-HDL, sino del tipo de partículas circulantes.

Los liposomas compuestos de una sola bicapa de fosfolípidos (simulando una membrana celular), utilizados como aceptores de colesterol en la terapia con HDL, han sido de dos tipos; de tamaño pequeño, denominados SUV (small unilamellar vesicles) preparados por sonicación, y de gran tamaño, LUV (large unilamellar vesicles) preparados por extrusión a alta presión. Los SUV favorecen el eflujo de colesterol y comenzaron a utilizarse para el tratamiento agudo de los eventos coronarios aterosclerosos (Lipostabil, Rhone-Poulenc Rorer). Si bien los SUV favorecen de manera importante el eflujo de colesterol, se ha demostrado que este tipo de liposomas afectan la homeostasia de colesterol en conejos, favoreciendo un aumento del colesterol LDL.⁴¹ Por su parte, los LUV no afectan la homeostasia del colesterol en el mismo modelo animal, y en ratones que no expresan la apo E, aceleran el transporte reverso de colesterol *in vivo*, restauran la relajación dependiente de endotelio, disminuyen la adherencia de leucocitos y regresan a niveles normales la expresión endotelial de VCAM-1.⁴² La aplicación potencial de los LUV como partículas antiaterosclerosas está siendo evaluada en estudios clínicos que se basan en la existencia de cambios en el área y composición de las lesiones utilizando imagenología por resonancia magnética nuclear.⁴³

En cuanto a la actividad antioxidante, resultados no publicados de nuestro laboratorio, demuestran que la infusión de HDL humanas en diferentes modelos animales produce un aumento significativo y transitorio en los niveles de actividad de la enzima en suero. De esta manera se pone de manifiesto la capacidad *in vivo* de estas lipoproteínas de reclutar la reserva de paraoxonasa a partir de sus sitios de síntesis.

En resumen, la terapia con HDL demuestra *in vivo* algunas de las propiedades antiaterosclerosas de

estas lipoproteínas, particularmente en lo que concierne a la protección de la función endotelial, a sus propiedades antiinflamatorias, a la captación de colesterol de los tejidos periféricos y al reclutamiento y transporte de paraoxonasa. Sin embargo, la cantidad de HDL infundidas, particularmente en el caso de las HDL reconstituidas, es equivalente a aproximadamente la mitad del total de partículas HDL circulantes en el paciente. Se trata además de HDL de tipo pre- β 1 que son naturalmente escasas en plasma, y rebasan ampliamente en funcionalidad a cualquier otro tipo de HDL. Además, los efectos son de tipo agudo en todos los casos antes descritos. En consecuencia, la terapia con HDL tiene efectos muy diferentes a los que pudiere tener una elevación fisiológica del C-HDL por una intervención con medidas higiénicas o farmacológicas. Las aplicaciones de la terapia con HDL son prometedoras en el campo del tratamiento de aterosclerosis, pero carece de expectativas en la profilaxis de la enfermedad. En este campo, las elevaciones fisiológicas de las HDL son una mejor opción y es aceptable pensar en su aplicación a todo sujeto a riesgo de desarrollar aterosclerosis.

Inhibidores de la CETP. Como se describió previamente en el apartado de metabolismo de las HDL, la CETP transfiere ésteres de colesterol desde las HDL hacia las lipoproteínas que contienen apo B y su actividad plasmática correlaciona inversamente con los niveles de C-HDL. De esta manera, sujetos que presentan una deficiencia heterocigota de CETP, o que presentan ciertos polimorfismos asociados con una expresión disminuida de la proteína, se caracterizan por niveles de C-HDL elevados.¹ Además, el riesgo de aterosclerosis es bajo en los sujetos con deficiencia heterocigota de CETP. A partir de tales evidencias y de ciertas observaciones en animales experimentales, se ha planteado la posibilidad de inhibir farmacológicamente a la CETP para elevar los niveles de C-HDL y con ello disminuir el riesgo cardiovascular.² Los inhibidores de la CETP han demostrado consistentemente que contribuyen a elevar el C-HDL en modelos animales, y recientemente el compuesto denominado JT-705 (S-[2-([1-(2-ethylbutil)cyclohexil]carbonil)amino]fenil]-2-metilpropionato) se ha utilizado en estudios clínicos de fase II.⁴⁴ El JT-705 produce un incremento del 34% del C-HDL y además induce un descenso del 7% en el C-LDL en sujetos sanos y en consecuencia un descenso significativo del índice atero-

rogénico medido como el cociente C-LDL/C-HDL. A partir de estas evidencias, surge la hipótesis de que los inhibidores de la CETP pueden retardar el desarrollo de la aterosclerosis² y que es momento de comenzar los estudios clínicos al respecto.

Los investigadores que apoyan la idea de que la CETP es proaterogénica y, por lo tanto, su inhibición para elevar los niveles de C-HDL puede ser una estrategia contra el desarrollo de la enfermedad, dan poca importancia a ciertos argumentos que se oponen a su propuesta. En primer lugar, destaca el hecho de que los individuos con mutaciones en ambos alelos del gen CETP, y que presentan en consecuencia actividad CETP nula en plasma, desarrollan aterosclerosis precoz.¹ En segundo lugar, el poder antiaterogénico de las HDL radica en el número y en el tipo de partículas circulantes. La inhibición de la CETP provoca una eliminación ineficiente del colesterol contenido en las HDL, dando lugar a la acumulación de ésteres de colesterol en estas lipoproteínas, que se manifiesta por la elevación plasmática del C-HDL. Así, la inhibición de la CETP no contribuye a elevar el número de partículas HDL y además altera su estructura, generando partículas de gran tamaño y poco funcionales. En tercer lugar, algunos modelos de ratones transgénicos para CETP son menos susceptibles a la aterosclerosis.⁴⁵

En mi opinión, inhibir la CETP tiene muchas implicaciones metabólicas y los resultados de esta intervención deben tomarse con las reservas pertinentes. No se puede afirmar que la elevación del C-HDL por esta intervención confiere protección contra la aterosclerosis, porque no es a expensas del aumento del número de partículas HDL, sino se debe al acúmulo de colesterol en las mismas. De esta manera, las HDL se saturan en colesterol, modifican su estructura y muy probablemente su funcionalidad. Sólo los estudios clínicos podrán demostrar la eficacia o fracaso de esta maniobra metabólica.

Evidencias epidemiológicas: el estudio VA-HIT. En vista de todos los efectos benéficos que tienen las HDL en la prevención del desarrollo del ateroma, la elevación terapéutica de las HDL se ha vuelto considerablemente atractiva. Pero, ¿reporta algún beneficio real en cuanto a la disminución de su riesgo cardiovascular al paciente, elevar sus niveles de HDL en plasma? Una respuesta parcial a esta interrogante la ha dado el estudio VA-HIT (Veterans Affairs HDL Interven-

tion Trial) de prevención secundaria.⁴⁶ En este estudio, el objetivo principal fue determinar si el tratamiento dirigido a elevar el C-HDL por medio de un fibrato (gemfibrozil), reduce la incidencia de nuevos infartos en sujetos con enfermedad aterosclerosa coronaria. La característica más remarcable del diseño del estudio, fue la inclusión de sujetos hipoalfalipoproteinémicos (31.3 ± 5.3 mg/dL de C-HDL) con niveles también bajos de C-LDL (111.2 ± 23.5 mg/dL). En un seguimiento de 5 años, con un total de 2,531 sujetos, ocurrieron 134 infartos, de los cuales, 76 (9 fatales) se registraron en el grupo que recibió placebo, mientras que 58 (3 fatales) ocurrieron en el grupo que recibió el fibrato. Estos resultados se traducen en una reducción del 31% en el riesgo relativo de presentar un evento coronario en los pacientes que recibieron el fármaco. La disminución en el riesgo relativo se manifestó después de 6 a 12 meses de iniciado el tratamiento y se explica en gran parte por el incremento en el C-HDL. Además, se deduce que por cada 5 mg/dL aumenta el C-HDL, el riesgo relativo de eventos coronarios en prevención secundaria se reduce en 11% y que los beneficios más importantes en la reducción del riesgo fueron para aquellos sujetos con C-HDL por debajo de la mediana del grupo (31.5 mg/dL).

En resumen, el estudio VA-HIT demostró que elevar el C-HDL a través del uso de un fibrato, reduce la incidencia de infarto en hombres con EAC que tienen bajos niveles de C-HDL como principal anomalía lipídica. Todos los subgrupos se ven beneficiados por esta elevación del C-HDL, incluyendo a los diabéticos, a las personas de edad avanzada y pacientes bajo tratamiento con aspirina. Aunque el estudio VA-HIT no permite saber si la elevación del C-HDL por medio de fibratos es útil en la prevención primaria del infarto, queda claro que sí aporta un beneficio en los pacientes cardiopatas para prevención secundaria.

Intervención farmacológica para elevar las HDL.

En prevención primaria, sabemos que la elevación de un 11% de las HDL con gemfibrozil contribuye a reducir el riesgo relativo de infarto en sujetos con dislipidemia mixta (triglicéridos y colesterol elevados y C-HDL bajo), de acuerdo a los resultados del estudio HHS (Helsinki Heart Study). Otros dos estudios, el AFCAPS/TexCAPS y el WOSCOPS, ambos de prevención primaria pero con estatinas (lovastatina y pravastatina respectivamente), reportan incremen-

tos de entre 5 y 6% en el C-HDL, pero poco beneficio en la reducción del riesgo cardiovascular asociada a tal elevación.

Cabe destacar que las estatinas han demostrado su eficacia en la prevención primaria, pero fundamentalmente a través de la disminución en el C-LDL. Las estatinas no son los fármacos de elección cuando se desea intervenir sobre el nivel plasmático de triglicéridos o de C-HDL⁴⁷ y se tienen que combinar con niacina o fibratos para lograrlo.

Es importante remarcar aquí que los mecanismos de acción de los fibratos y de las estatinas son muy diferentes y probablemente esa sea la razón de la ausencia en la reducción del riesgo asociada a la elevación del C-HDL con las estatinas. En efecto, mientras que las estatinas inhiben la acción de la S-3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A (HMGCoA) reductasa, enzima clave en la biosíntesis de colesterol, los fibratos actúan como hormonas nucleares, activando los receptores alfa de proliferación de peroxisomas (PPAR- α) que se ligan a sitios de regulación de los genes involucrados en el metabolismo de las HDL (Fig. 3).

En el caso de las estatinas, las evidencias experimentales actuales indican que la elevación discreta de las HDL tiene lugar a través de un mecanismo cruzado que implica la activación de los PPAR- α .⁴⁸ Las estatinas al inhibir la HMGCoA reductasa, evitan la formación de mevalonato, intermediario metabólico para la formación de esteroides y de otras moléculas isoprenoides no esteroides, como el farnesil difosfato y el geranilgeranil difosfato, necesarios para la modificación postraduccional de ciertas proteínas, como la proteína de unión a GTP Rho A. Cuando Rho A es geranilgeranilizada se activa, y desencadena a su vez una cascada de activación de cinasas que terminan fosforilar, entre otras proteínas, a los PPAR- α regulando así la función de estos últimos.⁴⁹ Por lo tanto, las estatinas evitan la activación de la proteína Rho A por disminución en la concentración intracelular de geranilgeranil difosfato y por esta vía se atenúa la actividad de las cinasas que probablemente están involucradas en la inactivación por fosforilación de los PPAR- α . El resultado es un incremento discreto de los niveles de C-HDL por efecto indirecto de las estatinas sobre los PPAR α .

Para los fibratos, tal elevación es un efecto primario, más acentuado, e involucra un incremento en la biosíntesis y catabolismo de la apo AI y

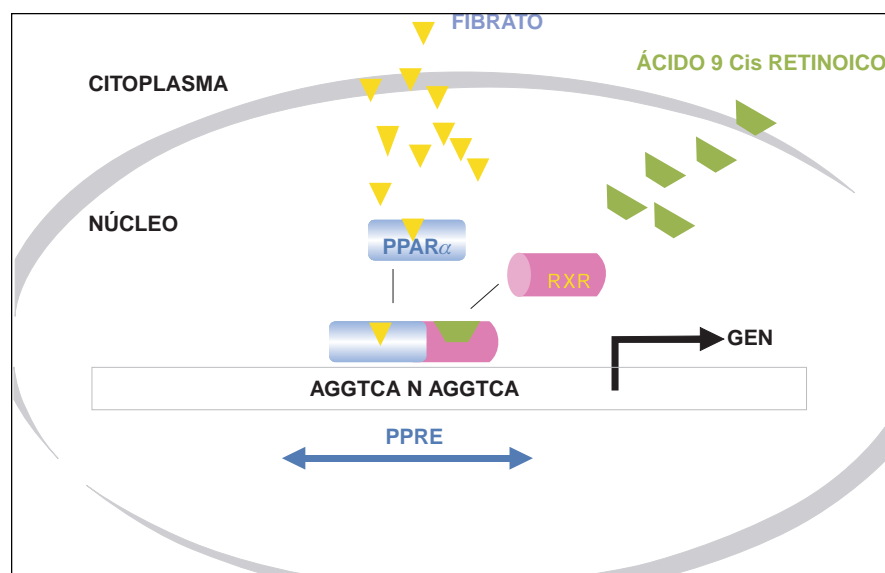


Fig. 3. Mecanismo de acción de los fibratos. El fibrato se une a su receptor nuclear $PPAR\alpha$, induciendo la heterodimerización con el receptor nuclear de ácido retinoico activado por su ligando. El heterodímero es un factor de transcripción que reconoce una secuencia consenso del DNA indicada en la figura, denominada elemento de respuesta para PPARs (PPRE). La interacción factor de transcripción-DNA se manifiesta por la expresión de los genes que contienen PPRE en sus secuencias reguladoras, entre ellos el gen de la apo AI y de la apo AII de las HDL.

AII, situación que parece tener un gran efecto antiaterogénico.^{11,50}

La niacina se ha utilizado por más de medio siglo como un agente antidislipidémico en que disminuye de manera efectiva el colesterol total, triglicéridos y en algunas ocasiones el C-LDL. Además, es el fármaco que tiene el mayor impacto sobre las concentraciones plasmáticas de C-HDL, favoreciendo incrementos de alrededor del 30%. El tratamiento con niacina es eficaz en la reducción de los infartos, y contribuye a evitar la progresión de la aterosclerosis coronaria cuando se asocia con secuestradores de ácidos biliares (colestipol).^{51,52}

Los incrementos en los niveles de HDL inducidos por la niacina son el resultado de un decremento en la tasa fraccional de catabolismo, esto es, las HDL permanecen más tiempo en plasma, sin que la tasa de síntesis se vea modificada.⁵³ Un comportamiento cinético de este tipo lo observamos en las HDL de un modelo animal de hipotiroidismo, en donde las HDL se mantienen más tiempo en plasma, alterando su estructura y contribuyendo probablemente al desarrollo de aterosclerosis.² Además, las tasas elevadas de catabolismo se asocian a situaciones de bajo riesgo de aterosclerosis,^{11,12,50} lo que permite suponer que el aumento de C-HDL por acción de la niacina no representa un verdadero efecto antiateroscleroso. Sin embargo, la niacina

incrementa los niveles de HDL que sólo contienen apo AI sin apo AII (LpAI),⁵⁴ que es una fracción de las HDL con un alto nivel cardioprotector. De alguna manera, el aumento del tiempo de residencia en plasma de las HDL inducido por la niacina, se contrarresta con el incremento de las LpAI y el balance final es un efecto antiateroscleroso.

A pesar de sus demostrados efectos antidislipidémicos y antiaterosclerosos, particularmente en prevención secundaria, la niacina perdió auge a favor de los fibratos y estatinas debido a los acentuados efectos secundarios que produce, dentro de los que destacan, intensos rubor y calor cutáneos (flushing) y perturbaciones gastrointestinales. Estos efectos secundarios son la causa de la baja tolerancia y abandono del tratamiento. La nueva formulación de niacina de liberación prolongada, atenúa de manera importante los efectos secundarios indeseables, en particular el flushing. La asociación de estatinas con niacina de liberación prolongada es una combinación terapéutica prometedora, cuando es tolerada, porque incide sobre triglicéridos, C-LDL y C-HDL de manera muy importante.⁵⁵ Los estudios epidemiológicos prospectivos con la terapia combinada permitirán confirmar su predecible efecto cardioprotector en prevención primaria.

Es importante tomar en cuenta que antes de cualquier intento farmacológico para elevar el C-HDL,

se deben corregir, las patologías y/o los aspectos ambientales que están originando la hipoalfalipoproteinemia. En este sentido, se sabe que: por cada 3 kg de reducción en el peso corporal, el C-HDL puede aumentar hasta 1 mg/dL⁵⁶; los fumadores pueden tener niveles entre 15 y 20% menos de C-HDL que los sujetos no fumadores y que tardan hasta 60 días después de dejar el hábito del cigarrillo para recuperar sus niveles plasmáticos originales;⁵⁷ existe un efecto dosis-respuesta entre el C-HDL y la cantidad de ejercicio aeróbico realizado. El efecto agudo o crónico del ejercicio aeróbico, tanto de baja como de alta intensidad y duración, puede mejorar los perfiles lipoprotéicos en general.⁵⁸ El ejercicio aeróbico mejora además los procesos enzimáticos involucrados en el metabolismo de lipoproteínas (aumento de la actividad LPL y de LCAT y reducción de la actividad LH), favoreciendo principalmente aumentos de los niveles de la subfracción HDL₂. Las modificaciones mencionadas se han descrito tanto en individuos normolipémicos como en dislipidémicos. Por otra parte, el ejercicio anaerobio tiene poco, o ningún efecto sobre el perfil de lípidos, por lo que no es recomendable cuando se desea intervenir sobre las HDL (para una revisión consultar la cita 58).

Consideraciones para intervenir sobre los niveles de C-HDL. El Panel de Expertos ATPIII del NCEP de los Estados Unidos de América, considera que en la actualidad se carece de evidencias suficientes para enfocar al C-HDL como blanco terapéutico primario en la prevención de la EAC. El ATPIII ha propuesto un valor menor de 40 mg/dL para definir “bajos niveles de C-HDL”,^{4,5} pero lo delega a un segundo plano, detrás de la disminución de C-LDL.

En una posición más agresiva, para el Comité de Expertos en HDL,⁵⁹ las evidencias experimentales son suficientes para recomendar la intervención higiénica y/o farmacológica para elevar el C-HDL por arriba de los 40 mg/dL. La población susceptible de ser tratada, son pacientes cuyos niveles C-LDL estén dentro de las recomendaciones del ATPIII, y que padecen enfermedad cardiovascular o que no presentan sintomatología, pero que tienen otros factores de alto riesgo. Este último grupo incluye particularmente a los sujetos con diabetes tipo 2 o con síndrome metabólico que presentan obesidad abdominal y valores altos de insulina de ayuno. Un aspecto importante que enfatiza el grupo de expertos en HDL, es que el beneficio mayor lo van a recibir los individuos

cuyos niveles basales de C-HDL están por debajo de 40 mg/dL. Esto significa que, a elevaciones iguales de C-HDL e independientemente de los niveles plasmáticos que alcance, un individuo con niveles cercanos 40 mg/dL, obtendrá un menor beneficio a nivel de protección cardiovascular en comparación con otro individuo con una hipoalfalipoproteinemia muy importante. Estas observaciones implican que hay un límite fisiológico para elevar el C-HDL, después del cual es inútil seguir insistiendo en su elevación puesto que ya no resultará en una disminución importante en su riesgo cardiovascular.

La población mexicana tiene niveles muy bajos de C-HDL (media de 35.9 y de 40.4 mg/dL para hombres y mujeres adultos, respectivamente), seguramente por factores genéticos y ambientales.⁶⁰ Como consecuencia, se vuelve muy complicado alcanzar más de 40 mg/dL para el C-HDL –determinado para población sajona– en la mayoría de los sujetos mexicanos. Sin embargo, a pesar de no alcanzar el “objetivo”, cualquier elevación de las HDL puede aportar un beneficio. Las medidas higiénicas no son nocivas, no tienen efectos adversos y al contrario, serán siempre útiles. En mi opinión, mientras no se sepa discernir entre una hipoalfalipoproteinemia proaterogénica de una inocua, todo individuo con C-HDL < 40mg/dL deben ser intervenido con medidas higiénicas y darle un seguimiento adecuado para verificar la eficacia de la intervención. En los años a venir se acumulará, sin duda, suficiente información que justifique el tratamiento farmacológico de la hipoalfalipoproteinemia en prevención primaria. Sin embargo, el uso de fibratos o niacina para elevar específicamente los niveles plasmáticos de HDL, en prevención primaria, no se justifica en el estado del conocimiento actual, y por lo tanto, no es recomendable por el momento. En la prevención secundaria, sí existe el sustento epidemiológico necesario para recomendar el tratamiento farmacológico de las hipoalfalipoproteinemias cuando las medidas higiénicas no surten el efecto deseado.

En resumen, los niveles plasmáticos de C-HDL son, en mi opinión, un objetivo terapéutico en la prevención primaria y secundaria de eventos coronarios. En prevención primaria, la recomendación se limita a medidas higiénicas, mientras que en prevención secundaria, las medidas higiénicas y el tratamiento farmacológico se pueden, y se deben, aplicar para mejorar los niveles de C-HDL.

Por último, las diferentes subclases de HDL no poseen las mismas propiedades antiaterogénicas, lo que sugiere que las intervenciones tanto higiénicas como farmacológicas se deberán enfocar en el futuro hacia incrementos de la funcionalidad de las HDL más que a incremento en la concentración del colesterol HDL.

Conclusiones

Las HDL son partículas muy heterogéneas, resultado de un continuo proceso de remodelación plasmática que permite llevar el colesterol excedente de las células periféricas hacia el hígado para su excreción. El C-HDL no es un parámetro suficiente para establecer la funcionalidad de lipoproteínas de alta densidad, porque las funciones que desempeñan dependen de la estructura de las mismas. Las actividades antiaterogénicas que poseen las HDL incluyen el transporte reverso de colesterol, protección a las LDL con-

tra la oxidación, preservación de la función del endotelio vascular, regulación de la expresión de moléculas de adhesión y de los procesos de coagulación y fibrinolíticos que participan en el proceso ateroscleroso.

A pesar de tantas evidencias experimentales que apoyan las diferentes funciones antiaterogénicas de las HDL, no existe aún suficiente información epidemiológica para tratar farmacológicamente a la hipoalfalipoproteinemia como un objetivo terapéutico en prevención primaria. En este caso, se recomiendan las medidas higiénicas, como el ejercicio sistemático, evitar el tabaquismo y la pérdida de peso, para intervenir a nivel del C-HDL. En prevención secundaria, si las medidas higiénicas no fueren suficientes, la intervención farmacológica es recomendada, sobre todo si existen dislipidemias mixtas en el paciente. En esos casos, los fibratos y la niacina resultan más eficaces que las estatinas, debido a sus diferentes mecanismos de acción.

Referencias

1. YAMASHITA S, MARUYAMA T, HIRANO KI, SAKAI N, NAKAJIMA N, MATSUZAWA Y: *Molecular mechanisms, lipoprotein abnormalities and atherogenesis of hyperalphalipoproteinemia*. *Atherosclerosis* 2000; 152: 271-285.
2. BARTER PJ, BREWER HB, CHAPMAN MJ, HENNEKENS CH, RADER DJ, TALL AR: *Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 160-167.
3. HUESCA-GÓMEZ C, FRANCO M, LUC G, MONTAÑO LF, MASSO F, POSADAS-ROMERO C, PÉREZ-MÉNDEZ O: *Chronic hypothyroidism induces abnormal structure of high-density lipoproteins and impaired kinetics of apolipoprotein A-I in the rat*. *Metabolism* 2002; 51: 443-450.
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
5. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
6. MOSS AJ, GOLDSTEIN RE, MARDER VJ, SPARKS CE, OAKES D, GREENBERG H, ET AL: *Thrombogenic factors and recurrent coronary events*. *Circulation* 1999; 99: 2517-2522.
7. WILSON PW, GARRISON RJ, CASTELLI WP, FEINLEIB M, McNAMARA PM, KANNEL WB: *Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols*. *Am J Cardiol* 1980; 46: 649-654.
8. ASSMANN G, SCHULTE H, VON ECKARDSTEIN A, HUANG Y: *High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport*. *Atherosclerosis* 1996; 124: S11-S20.
9. SCHAEFER EJ, LAMON-FAVA S, ORDOVAS JM, COHN SD, SCHAEFER MM, CASTELLI WP, WILSON PWF: *Factors associated with low and elevated plasma high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study*. *J Lipid Res* 1994; 35: 871-882.
10. WILSON PWF, D'AGOSTINO RB, LEVY D, BELANGER AM, SILBERSHATZ H, KANNEL WB: *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
11. ELKHALIL L, MAJD Z, BAKIR R, PÉREZ-MÉNDEZ O, CASTRO G, POULAIN P, ET AL: *Fish-eye disease: structural and in vivo metabolic abnormalities of high-density lipoproteins*. *Metabolism* 1997; 46: 474-483.
12. PÉREZ-MÉNDEZ O, BRUCKERT E, FRANCESCHINI G, DUHAL N, LACROIX B, BONTE JP, ET AL: *Metabolism of apolipoproteins AI and AII in subjects carrying similar apoAI mutations, apoAI Milano and apoAI Paris*. *Atherosclerosis* 1999; 148: 317-325.
13. PÉREZ-MÉNDEZ O, LUC G, POSADAS-ROMERO C: *Concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma y enfermedad arterio-*

- al coronaria*. Arch Inst Cardiol Méx 2000; 70: 312-321.
14. BROOKS-WILSON A, MARCIL M, CLEE SM, ZHANG LH, ROOMP K, VAN DAM M, ET AL: *Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency*. Nat Genet 1999; 22: 336-345.
 15. CLEE SM, KASTELEIN JJ, VAN DAM M, MARCIL M, ROOMP K, ZWARTS KY, ET AL: *Age and residual cholesterol efflux affect HDL cholesterol levels and coronary artery disease in ABCA1 heterozygotes*. J Clin Invest 2000; 106: 1263-1270.
 16. SINGARAJA RR, BOCHER V, JAMES ER, CLEE SM, ZHANG LH, LEAVITT BR, ET AL: *Human ABCA1 BAC transgenic mice show increased HDL-C and ApoA1 dependent efflux stimulated by an internal promoter containing LXREs in intron 1*. J Biol Chem 2001; 276: 33969-33979.
 17. AVIRAM M, ROSENBLAT M, BISGAIER CL, NEWTON RS, PRIMO-PARMO SL, LADU B: *Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase*. J Clin Invest 1998; 101: 1581-1590.
 18. RUIZ J, BLANCHE H, JAMES RW, GARIN MC, VAISSE C, CHARPENTIER G, ET AL: *Gln-Arg192 polymorphism of paraoxonase and coronary heart disease in type 2 diabetes*. Lancet 1995; 346: 869-872.
 19. SERRATO M, MARIAN AJ: *A variant of human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease*. J Clin Invest 1995; 96: 3005-3008.
 20. ODAWARA M, TACHI Y, YAMASHITA K: *Paraoxonase polymorphism (Gln192-Arg) is associated with coronary heart disease in Japanese noninsulin-dependent diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2257-2260.
 21. Anurag P, Anuradha CV: *Metformin improves lipid metabolism and attenuates lipid peroxidation in high fructose-fed rats*. Diabetes Obes Metab 2002; 4: 36-42.
 22. JAMES RW, BLATTER GM, CALABRESI L, MICCOLI R, VON EKARDSTEIN A, TILLY-KIESI M, ET AL: *Modulated serum activities and concentrations of paraoxonase in high-density lipoprotein deficiency states*. Atherosclerosis 1998; 139: 77-82.
 23. HEDRICK CC, THORPE SR, FU MX, HARPER CM, YOO J, KIM SM, ET AL: *Glycation impairs high-density lipoprotein function*. Diabetologia 2000; 43: 312-320.
 24. Cascorbi I, Laule M, Mrozikiewicz PM, Mrozikiewicz A, Andel C, Baumann G, et al: *Mutations in the human paraoxonase I gene: frequencies, allelic linkages, and association with coronary artery disease*. Pharmacogenetics 1999; 9: 755-761.
 25. CASTELLANI LW, NAVAB M, LENTEN BJV, HEDRICK CC, HAMA SY, GOTO AM, ET AL: *Overexpression of apolipoprotein AII in transgenic mice converts high density lipoproteins to proinflammatory particles*. J Clin Invest 1997; 100: 464-474.
 26. DEAKIN S, LEVIEV I, GOMARASCHI M, CALABRESI L, FRANCESCHINI G, JAMES RW: *Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism*. J Biol Chem 2002; 277: 4301-4308.
 27. ZHANG X, ZHAO SP, LI XP, GAO M, ZHOU QC: *Endothelium-dependent and -independent functions are impaired in patients with coronary heart disease*. Atherosclerosis 2000; 149: 19-24.
 28. LI XP, ZHAO SP, ZHANG XY, LIU L, GAO M, ZHOU QC: *Protective effect of high-density lipoprotein on endothelium-dependent vasodilatation*. Int J Cardiol 2000; 73: 231-236.
 29. KAUFMANN PA, GNECCHI-RUSCONE T, SCHAFERS KP, LUSCHER TF, CAMICI PG: *Low-density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia*. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 103-109.
 30. COCKERILL GW, RYE KA, GAMBLE JR, VADAS MA, BARTER PJ: *High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1987-1994.
 31. CALABRESI L, FRANCESCHINI G, SIRTORI CR, DE PA, SARESELLA M, FERRANTE P, TARAMELLI D: *Inhibition of VCAM-1 expression in endothelial cells by reconstituted high-density lipoproteins*. Biochem Biophys Res Commun 1997; 238: 61-65.
 32. KANEKO T, WADA H, WAKITA Y, MINAMIKAWA K, NAKASE T, MORI Y, ET AL: *Enhanced tissue factor activity and plasminogen activator inhibitor-1 antigen in human umbilical vein endothelial cells incubated with lipoproteins*. Blood Coagul Fibrinolysis 1994; 5: 385-392.
 33. RUBIN EM, KRAUSS R, SPANGLER E, VERSTUYFT S, CLIFT S: *Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein A-I*. Nature 1991; 353: 265-267.
 34. NANJEE MN, DORA JE, LERCH PG, MILLER NE: *1999: Acute effects of intravenous infusion of apo A-I/phosphatidylcholine discs on plasma lipoproteins in humans*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 979-989.
 35. ERIKSSON M, CARLSON LA, MIETTINEN TA, ANGE-LIN B: *Stimulation of fecal steroid excretion after infusion of recombinant proapolipoprotein A-I. Potential reverse cholesterol transport in humans*. Circulation 1999; 100: 594-598.
 36. SPIEKER LE, SUDANO I, HURLIMANN D, LERCH PG, LANG MG, BINGGELI C, ET AL: *High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men*. Circulation 2002; 105: 1399-1402.
 37. BISOENDIAL RJ, HOVINGH GK, LEVELS JH, LERCH PG, ANDRESEN I, HAYDEN MR, ET AL: *Restoration of endothelial function by increasing high-density lipoprotein in subjects with isolated low high-density lipoprotein*. Circulation 2003; 107: 2944-2948.

38. SHAH PK, YANO J, REYES O, CHYU KY, KAUL S, BISGAIER CL, ET AL: *High-dose recombinant apolipoprotein A-I(milano) mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein e-deficient mice. Potential implications for acute plaque stabilization.* Circulation 2001; 103: 3047-3050.
39. KAUL S, RUKSHIN V, SANTOS R, AZARBAL B, BISGAIER CL, JOHANSSON J, ET AL: *Intramural delivery of recombinant apolipoprotein A-I_{Milano}/phospholipid complex (ETC-216) inhibits in-stent stenosis in porcine coronary arteries.* Circulation 2003; 107: 2551-2554
40. COLE TG, NOWATZKE WL, BISGAIER CL, KRAUSE BR: *Method-dependent changes in 'HDL-Cholesterol' with recombinant apolipoprotein A-I Milano infusion in healthy volunteers.* Clin Chem 2002; 48: 680-681.
41. RODRIGUEZA WV, MAZANY KD, ESSENBURG AD, PAPE ME, REA TJ, BISGAIER CL, WILLIAMS KJ: *Large versus small unilamellar vesicles mediate reverse cholesterol transport in vivo into two distinct hepatic metabolic pools. Implications for the treatment of atherosclerosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 2132-2139.
42. WILLIAMS KJ, SCALIA R, MAZANY KD, RODRIGUEZA WV, LEFER AM: *Rapid restoration of normal endothelial functions in genetically hyperlipidemic mice by a synthetic mediator of reverse lipid transport.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 1033-1039.
43. Esperion Therapeutics, Inc. News Release. <http://www.esperion.com>, Julio 15, 2002.
44. DE GROOTH GJ, KUIVENHOVEN JA, STALENHOEF AF, DE GRAAF J, ZWINDERMAN AH, POSMA JL, ET AL: *Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study.* Circulation 2002; 105: 2159-2165.
45. FOGER B, CHASE M, AMAR MJ, VAISMAN BL, SHAMBUREK RD, PAIGEN B, ET AL: *Cholesteryl ester transfer protein corrects dysfunctional high-density lipoproteins and reduces aortic atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase transgenic mice.* J Biol Chem 1999; 274: 36912-36920.
46. BLOOMFIELD RH, DAVENPORT J, BABIKIAN V, BRASS LM, COLLINS D, WEXLER L, ET AL: *Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT).* Circulation 2001; 103: 2828-2833.
47. DEVROEY D, VELKENIERS B, DUQUET W, BETZ W: *Serum lipid comparison in patients treated by statins or fibrates: existence of bad HDL-C responders to statins.* Acta Cardiol 2003; 58: 179-184.
48. MARTIN G, DUEZ H, BLANQUART C, BEREZOWSKI V, POULAIN P, FRUCHART JC, ET AL: *Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPARalpha and induces HDL apoA-I.* J Clin Invest 2001; 107: 1423-1432
49. SHALEV A, MEIER CA: *The peroxisome proliferator-activated receptor alpha is a phosphoprotein: regulation by insulin.* Endocrinology 1996; 137: 4499-4502.
50. PÉREZ-MÉNDEZ O, CASTRO G, FRUCHART J-C, LUC G: *Kinetic and metabolic studies of apo A-I and apo A-II in an hypoalphalipoproteinemic patient.* Eur J Neurology 1995, (Suppl 2): 77.
51. CANNER PL, BERGE KG, WENGER NK, STAMLER J, FRIEDMAN L, PRINEAS RJ, FRIEDWALD W: *Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin.* J Am Coll Cardiol 1986; 8: 1245-1255.
52. BLANKENHORN DH, NESSIM SA, JOHNSON RL, SANMARCO ME, AZEN SP, CASHIN-HEMPHILL L: *Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts.* JAMA 1987; 257: 3233-3240.
53. BLUM CB, LEVY RL, EISENBERG S, HALL MIII, GOEBEL RH, BERMAN M: *High-density lipoprotein metabolism in man.* J Clin Invest. 1977; 60: 795-807.
54. SAKAI T, KAMANNA S, KASHYAP ML: *Niacin, but not gemfibrozil, selectively increases LP-AI, a cardioprotective subfraction of HDL, in patients with low HDL-cholesterol.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 1783-1789.
55. CAPUZZI DM, MORGAN JM, WEISS RJ, CHITRA RR, HUTCHINSON HG, CRESSMAN MD: *Beneficial effects of rosuvastatin alone and in combination with extended-release niacin in patients with a combined hyperlipidemia and low high-density lipoprotein cholesterol levels.* Am J Cardiol 2003; 91: 1304-1310.
56. DATTILO AM, KRIS-ETHERTON PM: *Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis.* Am J Clin Nutr 1992; 56: 320-328.
57. MOFFATT RJ, BIGGERSTAFF KD, STAMFORD BA: *Effects of the transdermal nicotine patch on normalization of HDL-C and its subfractions.* Prev Med 2000; 31: 148-152.
58. PRADO ES, DANTAS EH: *Effects of aerobic and of strength physical exercises on HDL and LDL lipoproteins and lipoprotein(a).* Arq Bras Cardiol 2002; 79: 429-433.
59. SAKS FM: *The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations.* Am J Cardiol 2002; 90: 139-142.
60. AGUILAR-SALINAS CA, OLAIZ G, VALLES V, TORRES JM, GOMEZ PF, RULL JA, ET AL: *High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey.* J Lipid Res 2001; 42: 1298-1307.