

Archivos de Cardiología de México

Volumen **74**
Volume

Suplemento **2**
Supplement

Abril-Junio **2004**
April-June

Artículo:

Cambios en la funcionalidad de las lipoproteínas de alta densidad en respuesta a la intervención farmacológica ¿cuáles son? ¿Tienen implicaciones clínicas?

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

Cambios en la funcionalidad de las lipoproteínas de alta densidad en respuesta a la intervención farmacológica ¿cuáles son? ¿Tienen implicaciones clínicas?

Enrique Mendoza Pérez*

Resumen

El colesterol contenido en las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) es un predictor importante del riesgo de eventos coronarios agudos, basado en resultados de estudios epidemiológicos y de intervención. Los sujetos con concentraciones más bajas de C-HDL (< 40 mg/dL), tienen una tasa de eventos coronarios agudos significativamente mayor a la obtenida en sujetos con concentraciones más altas (> 40 mg/dL). No obstante, cerca del 40% de los eventos coronarios agudos ocurre en sujetos con C-HDL > 40 mg/dL y con valores normales de colesterol contenido en las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). Por otro lado, algunos estudios de intervención han mostrado que elevaciones discretas en las concentraciones de C-HDL resultan en disminución significativa del riesgo de eventos coronarios agudos difícil de explicar por los cambios cuantitativos en C-HDL. Es por esto, que en años recientes, se ha fijado la atención en los aspectos cualitativos de las HDL y ahora sabemos que éstas son heterogéneas en tamaño, composición y propiedades antiaterogénicas. El motivo de la presente revisión es mostrar evidencia de los cambios en la funcionalidad de las partículas de HDL en respuesta a la terapia farmacológica moduladora de lípidos.

Palabras clave: Colesterol-HDL. Subclases de HDL. Transporte reverso del colesterol.

Key words: HDL-cholesterol. HDL subclasses. Reverse cholesterol transport.

La enfermedad arterial coronaria (EAC) ocupa el segundo lugar de mortalidad en nuestro país. El proceso patogénico responsable es la aterotrombosis de arterias coronarias, en el que confluyen factores genéticos y

Summary

CHANGES IN HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS IN RESPONSE TO PHARMACOTHERAPY

High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) is an important predictor of risk for acute coronary events, under epidemiologic and intervention evidence. Subjects with low levels of HDL-C (< 40 mg/dL) have a significantly increased rate for acute coronary events than subjects with higher levels of HDL-C (> 40 mg/dL). Nevertheless, 40% of acute coronary events occur in subjects with HDL-C > 40 mg/dL with normal Low-Density Lipoprotein Cholesterol levels (LDL-C). Therefore, several intervention studies have shown that modest increases in HDL-C concentrations result in a significant risk reduction for acute coronary events. For this reason, in recent years, more attention has been focused on qualitative aspects of HDL particles, and now we know that these particles have various size, composition, and anti-atherogenic properties. The purpose of this review is to show changes on HDL functionality in response to lipid modifying therapy.

ambientales. Diversos estudios epidemiológicos prospectivos han mostrado una asociación inversa entre niveles circulantes de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y el riesgo de EAC, independientemente de los niveles de co-

* Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México, D.F.

Correspondencia: Dr. Enrique Mendoza Pérez. Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.). Teléfono: (01) 5573-2911 ext. 1272 Fax: (01) 5573-4687 E-mail: emendezap@yahoo.com.mx

lesterol total (CT) y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). De la misma manera ha sido posible calcular, que por cada incremento de 1 mg/dL en el C-HDL el riesgo de EAC disminuye 3-4 %.¹ Sin embargo, cabe mencionar, que existen excepciones a esta regla;² así, algunos estados de hipoalfalipoproteinemia genéticamente determinada como las mutaciones en apolipoproteína A-I (Apo A-I), la apolipoproteína principal de las HDL, no se asocian a un incremento en el riesgo de aterosclerosis; de manera similar, niveles elevados de C-HDL que resultan de una deficiencia de proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), por una mutación en el gen de CETP, no confieren protección en contra de aterosclerosis de manera homogénea; otros ejemplos serían, la sobreexpresión de Lecitin:Coolestrol Acil-Transferasa (LCAT) muestra mayor aterosclerosis, en animales experimentales transgénicos, a pesar de cursar con un incremento en las concentraciones de C-HDL; por otro lado, la sobreexpresión del receptor "Scavenger" o Basurero, Clase B, tipo 1 (SR-B1) en la superficie de los hepatocitos, mediante la transferencia del gen de dicho receptor, reduce la aterosclerosis a pesar de un descenso importante en los niveles de C-HDL; finalmente, la deficiencia de Apo A-I no promueve aterosclerosis en ratas en ausencia de elevación de C-LDL o de sobreexpresión de Apo-B.² Estas condiciones resaltan la complejidad de la relación entre niveles de C-HDL y aterosclerosis, al mismo tiempo se destaca, cada vez con bases más sólidas, que la funcionalidad de las partículas de HDL es un aspecto sumamente importante.

Sabemos que las concentraciones bajas de C-HDL se asocian a anomalías metabólicas diversas, destacando concentraciones elevadas de triglicéridos (TG), resistencia a la insulina, y LDL pequeñas y densas. Por esta razón, se ha argumentado que la relación inversa entre C-HDL y EAC puede no reflejar una relación causal.³ Sin embargo, estudios preclínicos y clínicos han mostrado que las HDL y la Apo A-I tienen efectos antiaterogénicos y protectores vasculares directos al ser infundidos por vía intravenosa. En un estudio reciente,⁴ se evaluó el efecto de la administración intravenosa de Apo A-I Milano/Complejo de Fosfolípidos recombinante sobre el volumen de ateroma coronario en pacientes con síndrome coronario agudo, lográndose demostrar una regresión significativa de la ateros-

clerosis evaluada mediante ultrasonido intravascular, posterior a la administración de 5 dosis de Apo A-I Milano a intervalos de una semana.⁴

Mecanismos ateroprotectores de las HDL y Apo A-I

Aún no se conoce con claridad el mecanismo verdadero por el cual las HDL y la Apo A-I protegen contra la aterosclerosis. Sin embargo, los efectos benéficos han sido atribuidos a su participación en el proceso llamado transporte reverso del colesterol (TRC),⁵ en el cual el colesterol que ha sido sintetizado o depositado en tejidos periféricos es regresado hacia el hígado y otros tejidos esteroideogénicos. La apo A-I es fundamental para estimular la transferencia de colesterol desde los tejidos periféricos, a la vez que, los fosfolípidos asociados a la Apo A-I actúan como depósito para recibir el colesterol transferido. Una vez transferido el colesterol libre a las HDL, éste es esterificado por la CLAT para ser transportado en la circulación sanguínea. Después, el colesterol esterificado es eliminado por el hígado y otros tejidos esteroideogénicos a través de captación selectiva por el SR-B1; por vía indirecta, a través de la acción de la CETP, por la vía clásica del receptor de LDL; y por vía del receptor de Cubilina localizado sobre la superficie de las células tubulares renales. Otro efecto benéfico de las HDL y Apo A-I es el antioxidante.⁵ Sabemos que las LDL oxidadas participan en el inicio y progresión de la aterosclerosis. Varios estudios experimentales sugieren que las HDL y la Apo A-I tienen efecto quelante de metales de transición, además, la paraoxonasa, una enzima ligada a partículas de HDL que contienen Apo A-I, tiene efecto antioxidante poderoso. Por otro lado, las HDL y La Apo A-I tienen efectos antiinflamatorios.⁵ Ambas han mostrado capacidad para ligar y neutralizar lipopolisacáridos y endotoxinas, previniendo la liberación de factor de necrosis tumoral, inhibiendo la expresión de moléculas de adhesión de células vasculares, y reduciendo la infiltración de macrófagos en el espacio subendotelial en modelos animales. Algunos de estos efectos pueden resultar de la inhibición de la oxidación de LDL. Existen otras funciones de las HDL que han sido menos estudiadas, la recolección de fosfolípidos tóxicos, la disminución de la disfunción endotelial, y efectos antitrombótico y profibrinolítico.⁵ Trabajos recientes sugieren que las propiedades cardioprotectoras de las partículas de C-HDL pueden ser

alteradas por su tamaño y composición de apolipoproteínas, así como por la terapia moduladora de lípidos.

Efecto de terapia moduladora de lípidos sobre funcionalidad de HDL

En la actualidad, no queda duda del beneficio que se obtiene al lograr reducir el C-LDL. Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima-A reductasa (estatinas) reducen eficazmente el C-LDL y el riesgo de eventos coronarios en múltiples escenarios clínicos. Estos fármacos tienen un efecto modesto sobre las concentraciones de C-HDL reportándose incrementos entre 5-10 %. El efecto sobre la distribución de las diferentes subclases de HDL ha sido analizado recientemente.⁶ Este estudio demostró que algunas estatinas, más notablemente la atorvastatina, producen un cambio significativo en la distribución de las subclases de HDL en pacientes con EAC, incrementando las concentraciones de las subclases grandes, como la LpA-I α -1 y pre α -1, semejando un patrón parecido a los sujetos sanos. Este efecto en los pacientes que recibieron atorvastatina puede estar en relación a la capacidad de este fármaco de inhibir la actividad de la CETP. Estos resultados podrían apoyar el hecho de que las estatinas influyen en la remodelación de las HDL y posiblemente mejoren el TRC.⁶

El efecto de la terapia combinada de niacina más simvastatina sobre la distribución de subclases de HDL en pacientes con EAC también ha sido reportado.⁷ Este estudio mostró un incremento de 20% en las concentraciones de C-HDL en los pacientes que recibieron la asociación de fármacos, restaurando por completo un perfil de subclases característico de los sujetos normales; además, se encontró una correlación significativa entre los cambios en la estenosis coronaria y cambios en la concentración de la subclase HDL α -1.⁷

El efecto de ciprofibrado sobre las subclases de lipoproteínas que contienen apo A-I y apo-B se analizó en 10 pacientes con hiperlipoproteíemia tipo IIB.⁸ El estudio mostró una reducción de las subclases aterogénicas de las lipoproteínas que contienen apo-B, y un incremento del 13% en las concentraciones de C-HDL, con una elevación predominantemente de HDL-3 de 22%, una reducción de la actividad de CETP, y un incremento del 13% en la capacidad del plasma de los pacientes para el eflujo de colesterol libre mediado por SR-B1.⁸

Otras dos investigaciones^{9,10} seleccionaron mujeres postmenopáusicas sanas para analizar el efecto de la terapia de remplazo hormonal (TRH),⁹ en uno de ellos, y el efecto de tibolona,¹⁰ en el otro. El primer estudio mostró que la TRH incrementó la concentración de LpA-I un 27%, modificó la composición lipídica de las HDL, mejoró la capacidad del plasma para el eflujo de colesterol y disminuyó la actividad de la proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP), una enzima clave en la regulación de los niveles de C-HDL.⁹ El Segundo estudio mostró una reducción de C-HDL, pre β -LpA-I, y α -LpA-I del 14, 10 y 12% respectivamente; al mismo tiempo que un incremento en la actividad de lipasa hepática (LH) de 25%, manteniendo sin modificaciones significativas la capacidad del plasma para el eflujo de colesterol.¹⁰ En conjunto, estos resultados muestran la importancia de estudiar, junto con los aspectos cuantitativos, los aspectos cualitativos de las HDL. Además, nos permiten conocer con mayor detalle, los mecanismos mediante los cuales los diferentes fármacos, modifican el metabolismo de las HDL. Finalmente, el estudio detallado de las diferentes subclases de HDL nos podrá permitir en un futuro, aclarar que subclase de HDL es más protectora y cuál más nociva. Faltan estudios diseñados para evaluar el impacto de estas modificaciones cualitativas sobre el riesgo de EAC a largo plazo.

Referencias

1. GORDON D, RIFKIND BM: *Current concepts: high density lipoproteins- the clinical implications of recent studies*. N Engl J Med 1989; 321: 1311-1315.
2. GOTTO AM JR: *Low high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease. A working group report*. Circulation 2001; 103: 2213-2218.
3. ASZTALOS BF, SCHEAFER EJ: *High-density lipoprotein subpopulations in pathologic conditions*. Am J Cardiol 2003; 91(Suppl.): 12E-17E.
4. NISSEN SE, TSUNODA T, TUZCU EM, SCHOENHAGEN P, COOPER CHJ, YASIN M: *Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. A randomized controlled trial*. JAMA 2003; 290: 2292-2300.

5. SHAH PK, KAUL S, NILSSON J, CERCEK B: *Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins. An idea whose time for testing is coming, Part I.* Circulation 2001; 104: 2376-2383.
6. ASZTALOS BF, HORVATH KV, MCNAMARA JR, ROHEIM PS, RUBINSTEIN JJ, SCHEAFER EJ: *Comparing the effects of five different statins on the HDL subpopulation profiles of coronary heart disease patients.* Atherosclerosis 2002; 164: 361-369.
7. ASZTALOS BF, BATISTA M, HORVATH KV, COX CE, DALLAL GE, MORSE JS: *Change in a1 HDL concentration predicts progression in coronary artery stenosis.* Atheroscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 847-852.
8. GUERIN M, LE GOFF W, FRISDAL E, SCHNEIDER S, MILOSAVLJEVIC D, BRUCKERT E: *Action of ciprofibrate in type IIB hyperlipoproteinemia: modulation of the atherogenic lipoprotein phenotype and stimulation of high-density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux.* J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3738-3746.
9. ULLOA N, ARTEAGA E, BUSTOS P, DURÁN-SANDOVAL D, SCHULZE K, CASTRO G: *Sequential estrogen-progestin replacement therapy in healthy postmenopausal women: effects on cholesterol efflux capacity and key proteins regulating high-density lipoprotein levels.* Metabolism 2002; 51: 1410-1417.
10. VON ECKARDSTEIN A, CROOK D, ELBERS J, RAGOOBIR J, EZEH B, HELMOND F: *Tibulone lowers high density lipoprotein cholesterol by increasing hepatic lipase activity but does not impair cholesterol efflux.* Clin Endocrinol 2003; 58: 49-58.

