

Lipoproteínas clásicas, terapéuticas modernas. Farmacología de las lipoproteínas de alta densidad

F. Civeira, E. Bustamante, E. Jarauta y E. Meriño-Ibarra

Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. España.

A pesar de que en varios ensayos clínicos con dosis altas de estatinas se alcanzan concentraciones óptimas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), la incidencia de episodios cardiovasculares en éstos sigue siendo alta. La intervención sobre otros factores de riesgo, como el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), puede lograr minimizar los episodios en sujetos con cLDL normal. Los estudios con fármacos que incrementan el cHDL son escasos y con resultados menos consistentes que los que logran una reducción de cLDL, expresión del complejo metabolismo de las HDL, y nos indica que la modificación de la concentración de cHDL no es el objetivo, sino mejorar sus funciones antiaterogénicas que incluyen el transporte reverso de colesterol y su capacidad antioxidante y antiinflamatoria. Los nuevos fármacos con actividad PPAR alfa y/o gamma, inhibidores de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (PTEC), inhibidores de los receptores cannabinoides, apolipoproteína A-I recombinante, agonistas LXR (*liver X receptor*) y FXR (*farnesoid X receptor*) son fármacos con alto potencial clínico al mejorar no sólo la concentración, sino las funciones deterioradas asociadas a un cHDL bajo.

Palabras clave:

HDL. Transporte reverso de colesterol. Tratamiento farmacológico. Apolipoproteína A

CLASSIC LIPOPROTEINS, MODERN THERAPIES. THE PHARMACOLOGY OF HIGH-DENSITY LIPOPROTEINS

Several clinical trials with high-dose statins have reported optimal low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentrations. However the incidence of cardiovascular episodes in these clinical trials continues to be high. Interventions designed to act on other risk factors such as high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) can minimize these episodes in subjects with normal LDL-C levels. Few studies have been performed with drugs that increase HDL-C and their results are less consistent than those that achieve a reduction of LDL-C, indicating the complex metabolism of HDL and that modification of HDL-C concentrations is not objective but rather improves its antiatherogenic functions, which include reverse cholesterol transport and its antioxidant and antiinflammatory capacity. New drugs with peroxisome proliferator activated receptors (PPAR) alpha and/or gamma activity, cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors, cannabinoid receptor inhibitors, recombinant apolipoprotein A-I, LXR and FXR agonists have strong clinical potential to improve not only the concentration but also the impaired functions associated with low HDL-C.

Key words:

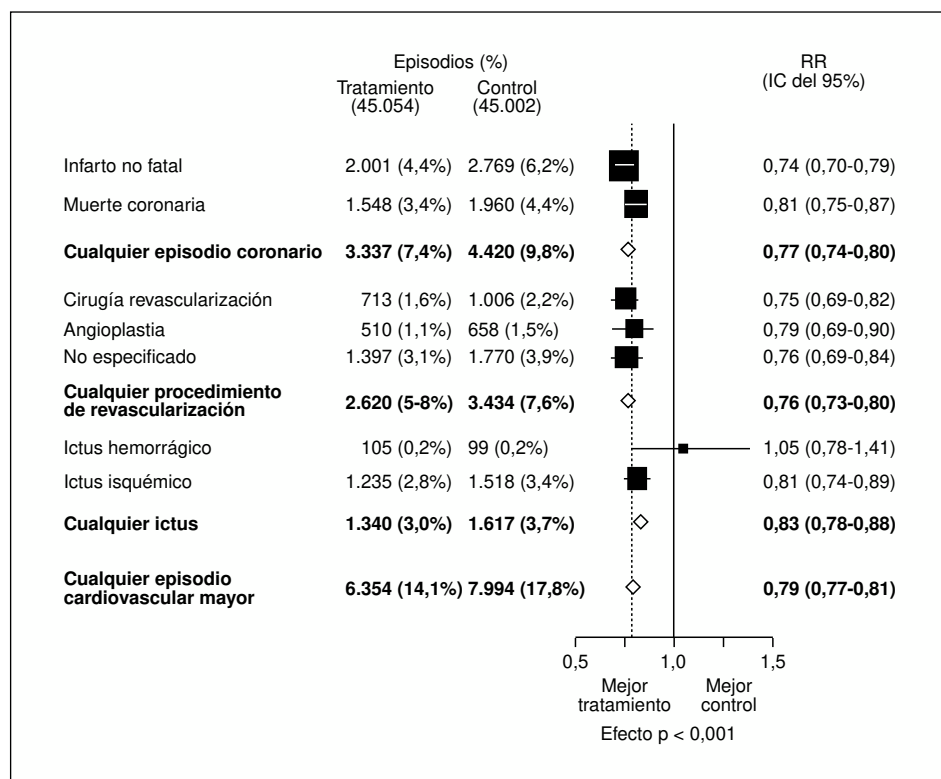
HDL. Reverse cholesterol transport. Drug therapy. Apolipoprotein A.

Correspondencia: Dr. F. Civeira
Laboratorio de Investigación Molecular.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Avda. Isabel La Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: civeira@unizar.es

Introducción

Durante los últimos años, el tratamiento de la hipercolesterolemia se ha convertido en un pilar fun-

Figura 1. Efecto de la reducción del cLDL durante 5 años. Por cada mmol/l de reducción en el cLDL, se reducen un 21% los episodios vasculares importantes. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. (Tomada de Baigent et al².)



damental, posiblemente el más importante, para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cuya base patogénica es la arteriosclerosis. Los estudios de intervención hipolipemiente, de forma muy especial con las diferentes estatinas, han puesto de manifiesto que la intervención sobre las concentraciones elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) reduce de forma espectacular el número de episodios cardiovasculares en sujetos con alto riesgo vascular¹. En un reciente metaanálisis de 14 estudios prospectivos con estatinas, que incluyeron un total de 90.056 pacientes, el grupo de colaboración científica denominado Cholesterol Treatment Trialists (CTT) demuestra que por cada mmol/l (38,7 mg/dl) de reducción en la concentración de cLDL se reduce un 21% los episodios vasculares mayores (fig. 1)².

Sin embargo, también es cierto que a pesar de conseguir descensos importantes en las concentraciones de cLDL hasta cifras consideradas actualmente como "óptimas", el número de sujetos que continúan teniendo episodios sigue siendo excesivamente elevado. En el estudio TNT (Treating to New Targets), 10.001 pacientes con cardiopatía isquémica y cifras de cLDL < 130 mg/dl fueron aleatorizados para recibir 10 u 80 mg de atorvastatina

al día, los sujetos en tratamiento con 80 mg de atorvastatina lograron mantener unas cifras medias de cLDL de 77 mg/dl durante el estudio. A pesar de ello, al final del seguimiento de 4,9 años, ocurrió un episodio cardiovascular importante en el 8,7% de los sujetos³.

Resultados similares se desprenden del estudio PROVE-IT (fig. 2), en el que 4.162 pacientes hospitalizados por un síndrome coronario agudo fueron aleatorizados a 40 mg de pravastatina u 80 mg de atorvastatina diariamente. Los pacientes con atorvastatina 80 mg, que tuvieron una media de cLDL de 62 mg/dl durante el estudio obtuvieron beneficio con respecto al grupo con pravastatina; pero, a pesar de ello, un 22,4% de ellos tuvo un episodio cardiovascular a lo largo de 2 años, incluyendo hospitalización por angina⁴.

Resulta evidente, según los datos anteriores, que todavía se está lejos de conseguir un buen control de la enfermedad arteriosclerótica, a pesar de las buenas expectativas apuntadas a finales del siglo xx⁵, y que el tratamiento únicamente de los factores de riesgo clásico como el tabaquismo, la hipertensión arterial y el aumento del cLDL pueda no ser suficiente, al menos, en algunos sujetos. Con esta idea, una opción muy atractiva es la posibili-

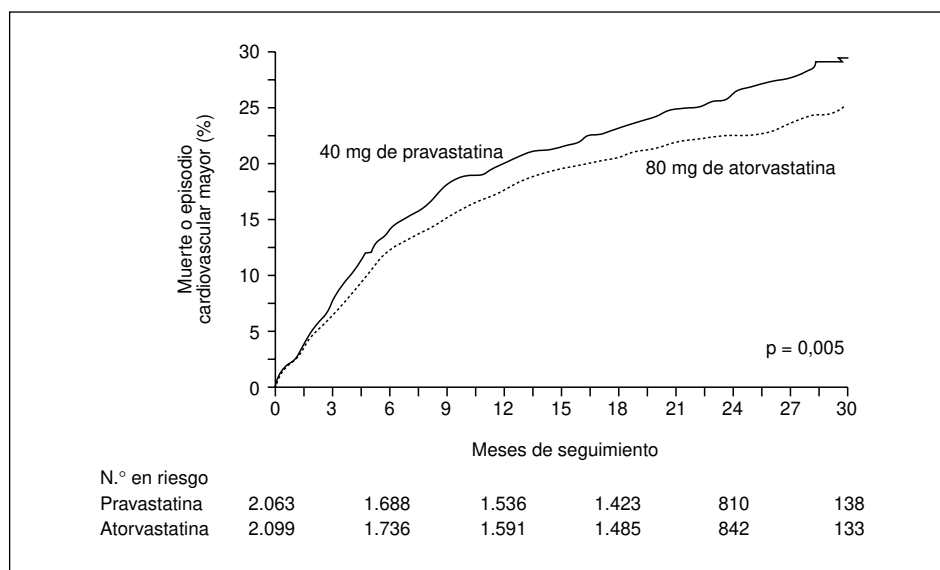


Figura 2. Incidencia de muerte o episodio cardiovascular en el seguimiento del estudio PROVE-IT. (Tomada de Cannon et al⁴.)

dad de aumentar farmacológicamente la concentración plasmática de cHDL.

Múltiples estudios epidemiológicos observacionales y prospectivos han demostrado que la concentración de cHDL se relaciona de forma inversa, intensa e independiente con la enfermedad cardiovascular, especialmente con la enfermedad coronaria, y en muchos estudios es el factor de riesgo con mayor poder predictivo^{6,7}. Incluso la diferencia en la frecuencia de la enfermedad cardiovascular prematura entre sexos se ha querido explicar por la diferente concentración de cHDL entre varones y mujeres⁷. Sin embargo, a pesar de la estrecha rela-

ción entre enfermedad cardiovascular y cHDL, que se conoce desde hace varias décadas, el tratamiento para modificar su concentración ha estado muy en segundo plano en la prevención cardiovascular. Este "abandono" terapéutico de la partícula HDL ha estado motivado por varias razones muy importantes. En primer lugar, el mecanismo o mecanismos por los que la partícula HDL se comporta como antiaterogénica siguen sin estar totalmente dilucidados; en segundo lugar, no se disponía de fármacos que de forma potente y selectiva modificaran la concentración del cHDL, y, además, en los estudios de intervención con los diferentes fármacos disponibles en el tratamiento de las dislipemias, el beneficio clínico no se había relacionado de forma clara con las modificaciones en la concentración del cHDL observada en dichos estudios.

Sin embargo, en los últimos años se ha avanzado de forma notable en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en la partícula HDL, algunas de ellas con resultados muy prometedores, por lo que la partícula HDL parece que pudiera estar viviendo una "segunda juventud" durante la cual tomaría un papel no sólo la predicción cardiovascular como en la actualidad, sino que se convertiría en un objetivo terapéutico como lo ha sido la concentración de cLDL.

En la tabla 1 se enumeran las principales herramientas farmacológicas, algunas de ellas disponibles y otras todavía en fase de investigación, para elevar la concentración plasmática de cHDL, y que se describen a continuación de forma más pormenorizada.

Tabla 1. Fármacos en el tratamiento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Hipolipemiantes	
	Estatinas
	Ezetimiba
	Fibratos
	Niacina
Otros fármacos	
	Agonistas PPAR-gamma: tiazolidindionas
	Inhibidores receptores cannabinoides: rimonabant
	Inhibidores PTEC: torcetrapib
Fármacos en desarrollo clínico	
	Perfusión de apo A-I: apo A-I Milano
	Agonistas PPAR-alfa y PPAR-gamma: ragaglitazar
	Agonistas PPAR-delta
	Péptidos recombinantes de apo A-I: D-4F
Moléculas en desarrollo preclínico	
	Activadores LXR: GW3965
	Inhibidores lipasa hepática

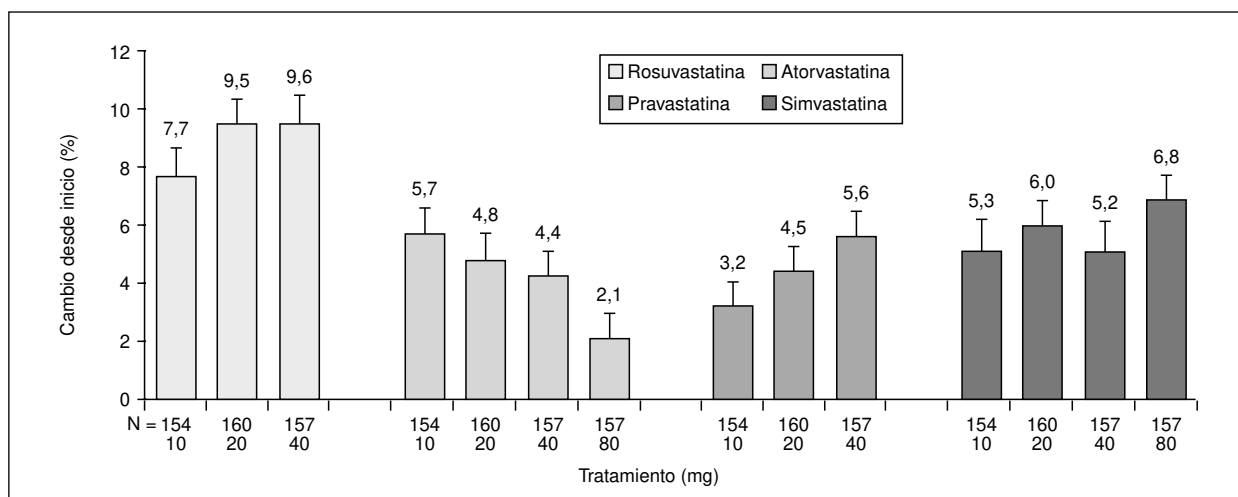


Figura 3. Cambios en el cHDL (%) con respecto a la concentración basal, tras 6 semanas de tratamiento con las diferentes dosis de estatinas. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. (Tomada de Jones et al¹².)

Inhibidores de la HMG CoA reductasa o estatinas

Las estatinas son los fármacos de elección en la mayor parte de los casos cuando el objetivo del tratamiento es la reducción del cLDL. Además, las estatinas tienen un efecto nada despreciable en la reducción de los triglicéridos, al disminuir la síntesis de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) hepáticas que está relacionada con la inhibición en la producción de colesterol⁸. Por este motivo, la reducción en los triglicéridos suele relacionarse con la intensidad en la reducción en la concentración de cLDL. Aproximadamente por cada 2 mg/dl de reducción en cLDL, las estatinas reducen 1 mg/dl la concentración de triglicéridos⁹. Las estatinas también modifican la partícula de HDL, y aumentan entre un 3 y un 12% la concentración de cHDL. Sin embargo, los incrementos en cHDL no se relacionan bien con los descensos en cLDL y triglicéridos, lo que indica un mecanismo de acción diferente. Por ejemplo, fluvastatina reduce menos la concentración de cLDL que la atorvastatina, pero tuvo un efecto más potente en el aumento del cHDL (+12%) en sujetos diabéticos con hiperlipemia mixta^{10,11}. La rosuvastatina, la más potente de las estatinas hasta la actualidad en la reducción de cLDL, parece tener también el perfil más potente en los ascensos del cHDL¹². Todo ello indica diferencias metabólicas entre estatinas. El mecanismo causante del incremento en la concentración de cHDL por las estatinas no es conocido, y pudiera relacionarse con el aumento en la expresión de apolipoproteína (apo) A-I vía PPAR-alfa al inhibir a una proteína de la familia Rho (Rho A)¹³. En las figuras 3 y 4 se reflejan las modificacio-

nes en la concentración de cHDL de las diferentes estatinas. A pesar de ello, no existen datos que indiquen que las diferencias en el metabolismo de las HDL entre estatinas tengan repercusión en los episodios clínicos, ya que los efectos clínicos de las estatinas guardan relación con la reducción del cLDL¹⁴.

Por último, el efecto beneficioso en la reducción de episodios cardiovasculares con las estatinas se ha estudiado en relación con la concentración basal de cHDL, y se ha podido comprobar que las estatinas son eficaces en cualquier concentración de cHDL, sin diferencias entre los que tienen el cHDL bajo con respecto al resto. Sin embargo, debido al mayor riesgo de los sujetos con cHDL bajo, el beneficio absoluto es mayor y el número de sujetos a

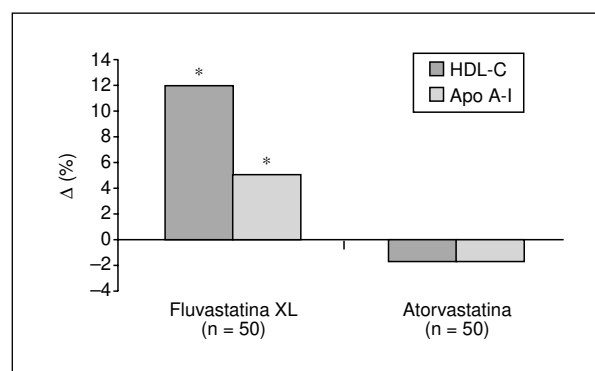


Figura 4. Cambios del porcentaje medio en las concentraciones séricas de las HDL y de la apo A-I después de 3 meses de tratamiento con fluvastatina de liberación amplia, 80 mg, y atorvastatina, 20 mg; $p < 0,01$ frente atorvastatina. (Modificada de Bevilacqua et al¹¹).

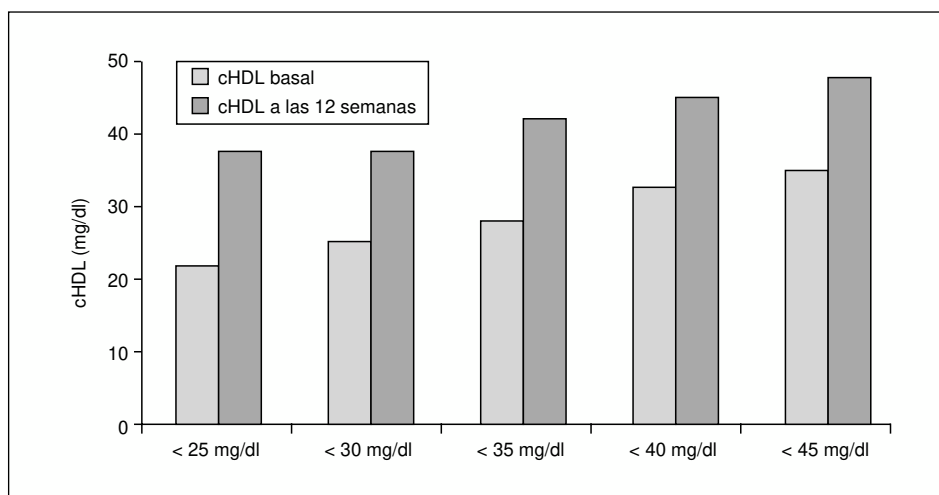


Figura 5. Cambios en la concentración de cHDL tras la administración de fenofibrato durante 12 semanas en función de la concentración basal de cHDL. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. (Tomada de Davidson et al²¹.)

tratar para evitar un episodio es menor en el subgrupo de sujetos con hipoalfalipoproteinemia^{15,16}.

Ezetimiba

La ezetimiba es el primer fármaco disponible del nuevo tipo de fármacos denominado inhibidores selectivos de la absorción intestinal de colesterol. En monoterapia reduce de forma consistente la concentración de cLDL en torno al 17-20%, con descensos menores en la concentración de triglicéridos y ascensos pequeños, aunque significativos, de la concentración de cHDL¹⁷ (1-4%). Debido a que su principal indicación es en combinación con estatinas, es destacable que en coadministración mantiene el ascenso del cHDL¹⁸. Recientemente, se ha publicado un estudio acerca de la asociación ezetimiba y fenofibrato en sujetos con dislipemia mixta, muchos de los cuales tienen entre sus manifestaciones una concentración baja de cHDL. En combinación con fenofibrato, la ezetimiba se toleró bien, potenció el efecto en el cLDL del fenofibrato, pero no modificó de forma significativa la concentración de cHDL obtenida por el fibrato exclusivamente¹⁹.

Fibratos

Los fibratos son un grupo heterogéneo de fármacos cuyo efecto clínico principal es la reducción de triglicéridos. Su mecanismo de acción es complejo y no está totalmente aclarado, pero entre sus acciones muestra actividad agonista PPAR-alfa, factor de transcripción que modifica la expresión de genes importantes en el metabolismo lipídico, como apo A-I, apo C-III y lipoproteinlipasa. Así, aumentan el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y disminuyen su síntesis hepática²⁰. Aunque con diferencias entre los diferentes fibratos, ascienden la concentración de

cHDL entre un 10 y un 35%, muy especialmente en dependencia de la cifra basal de triglicéridos y de cHDL. Su efecto en el cHDL es mayor en sujetos con hipertrigliceridemia y con cHDL bajo, y el incremento de este último puede ser > 50%²¹ (fig. 5).

En los 4 grandes estudios prospectivos con fibratos que tenían como objetivo principal la prevención cardiovascular, los incrementos de cHDL fueron: 6% con gemfibrozilo en el estudio VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial)²²; 11% con gemfibrozilo en el Helsinki Heart Study²³; 18% con bezafibrato en el estudio BIP (Bezafibrate Infarction Prevention Study)²⁴, y 5% con fenofibrato en el reciente estudio FIELD (Fenofibrate therapy on cardiovascular events in people with type 2 diabetes mellitus)²⁵.

Niacina

La niacina o ácido nicotínico o vitamina B3 es un importante precursor de un grupo de coenzimas que participan en la glucólisis, el metabolismo mitocondrial y en otras vías metabólicas importantes relacionadas con el metabolismo lipídico²¹. La niacina mejora de forma global el perfil lipoproteico, ya que desciende las VLDL y las LDL, e incrementa el cHDL.

Existen 3 presentaciones de la niacina: niacina de liberación inmediata (IR), prolongada (*extended* en inglés, ER) y de larga duración o sostenida (LA). Se diferencian en la velocidad de su absorción intestinal, lo que modifica principalmente los efectos secundarios. La niacina IR se absorbe rápidamente y, con frecuencia, se asocia a rubicundez facial tras su administración; la formulación LA pocas veces produce rubicundez, pero se acompaña con frecuencia de hepatotoxicidad; la presentación ER se absorbe entre 8 y 12 h tras su administración, lo

que permite su administración en una sola dosis diaria y minimiza sus efectos secundarios. La niacina ER actualmente se comercializa en muchos países con el nombre de Niaspan.

La niacina es el fármaco más potente de los comercializados hasta la actualidad para incrementar la concentración de cHDL, y logra de forma dependiente de la dosis incrementos entre el 15 y el 35%²⁶. El mecanismo de acción de la niacina sobre la partícula de HDL no está totalmente aclarado, pero parece que disminuye su catabolismo hepático durante el proceso de captación de colesterol desde la partícula de HDL por el hígado. Esto permite mayor cantidad de partículas con apo A-I pobres en colesterol que son buenas aceptoras de colesterol periférico²⁷.

Diferentes estudios clínicos, con episodios clínicos como objetivo principal, avalan el uso de la niacina en el tratamiento de las dislipemias muy especialmente en la dislipemias mixtas. Se usó en monoterapia en el Coronary Drug Project, el objetivo combinado de muerte coronaria e infarto de miocardio no mortal se redujo un 11% en 5 años²⁸. En combinación con clofibrato, en el estudio de prevención secundaria de Estocolmo (Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention), la mortalidad coronaria se redujo un 36%, y un 26% la mortalidad total en los 5 años de seguimiento²⁹. Al menos 3 estudios angiográficos que han utilizado: niacina y colestipol en el estudio CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis)³⁰; niacina, lovastatina y colestipol en el estudio FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study)³¹, y niacina y simvastatina en el estudio HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study)³², han demostrado el beneficio de la coadministración de la niacina con otros hipolipemiantes, muy especialmente en el estudio HATS donde la combinación redujo los episodios clínicos un 90%³².

Agonistas PPAR-gamma: tiazolidindionas

Las tiazolidindionas o glitazonas son agonistas de los receptores nucleares PPAR-gamma, factores de transcripción que se expresan fundamentalmente en el tejido adiposo, y que son imprescindibles en la diferenciación y proliferación del adipocito. Además de intervenir en la captación y almacenaje de los ácidos grasos por parte del tejido adiposo, las 2 glitazonas disponibles, rosiglitazona y pioglitazona, son fármacos que se utilizan en la diabetes mellitus tipo 2, ya que la activación PPAR-gamma mejora la captación de glucosa dependiente de insulina por parte de los tejidos periféricos al optimizar su sensibilidad a la insulina³³. Al mejorar la lipogénesis en el tejido adiposo, mejoran la producción de adiponectina, disminuyen los ácidos grasos libres en plasma, el

contenido graso hepático, la sensibilidad hepática a la insulina e inhiben la producción de glucosa³³.

Los efectos de las glitazonas en el metabolismo lipídico consisten en una reducción de la concentración de triglicéridos, más marcada con la pioglitazona, y un aumento entre un 5 y un 13% en la concentración de cHDL. Los cambios en el cLDL parecen ser diferentes entre las glitazonas ya que no se modifica con la pioglitazona y tiende a subir en torno al 5-16% con la rosiglitazona (fig. 6). Estas diferencias posiblemente radican en que la rosiglitazona es una agonista PPAR-gamma puro, y la pioglitazona es un agonista PPAR-gamma con actividad parcial alfa³⁴. El mecanismo por el que las glitazonas ejercen su acción sobre las lipoproteínas plasmáticas no está establecido.

Muy recientemente se han publicado los resultados del estudio PROACTIVE, ensayo con una glitazona, la pioglitazona, en prevención secundaria cardiovascular en sujetos con diabetes tipo 2³⁵. Se aleatorizaron a pioglitazona 15-45 mg/día o placebo y seguidos durante casi 3 años, 5.238 pacientes diabéticos con antecedente de enfermedad macrovascular. El grupo en tratamiento con pioglitazona aumentó la concentración de cHDL un 19% con respecto al cHDL y un 10% con respecto al grupo placebo al final del estudio, por lo que confirmó que es un buen agente para lograr elevar la concentración de cHDL en población diabética. Más importante, hubo una reducción significativa del 16% en el objetivo combinado de muertes totales, infarto de miocardio no mortal e ictus, y una reducción del 53% en la necesidad de uso permanente de insulina; aunque aumentaron los episodios de insuficiencia cardíaca no mortales³⁵. Si el beneficio observado en el estudio PROACTIVE en el perfil lipídico se relaciona con la mejor evolución clínica con la pioglitazona no se ha publicado todavía³⁶.

Inhibidores de los receptores cannabinoides: rimonabant

El sistema endocannabinóide consiste en un grupo de productos endógenos derivados de fosfolípidos (endocannabinoides) y su receptor denominado CB1. Este sistema juega un papel muy importante en la regulación de la ingesta, al modificar el apetito por vía central y en la lipogénesis periférica³⁷. El rimonabant es el primer antagonista de los receptores CB1 de uso clínico que ha demostrado, en diferentes estudios, inducir la pérdida de peso en obesos³⁸, a la vez que mejora su perfil metabólico de riesgo cardiovascular³⁹. En el estudio de rimonabant en sujetos con obesidad y dislipemia se aleatorizó a 1.036 sujetos con obesidad o sobrepeso

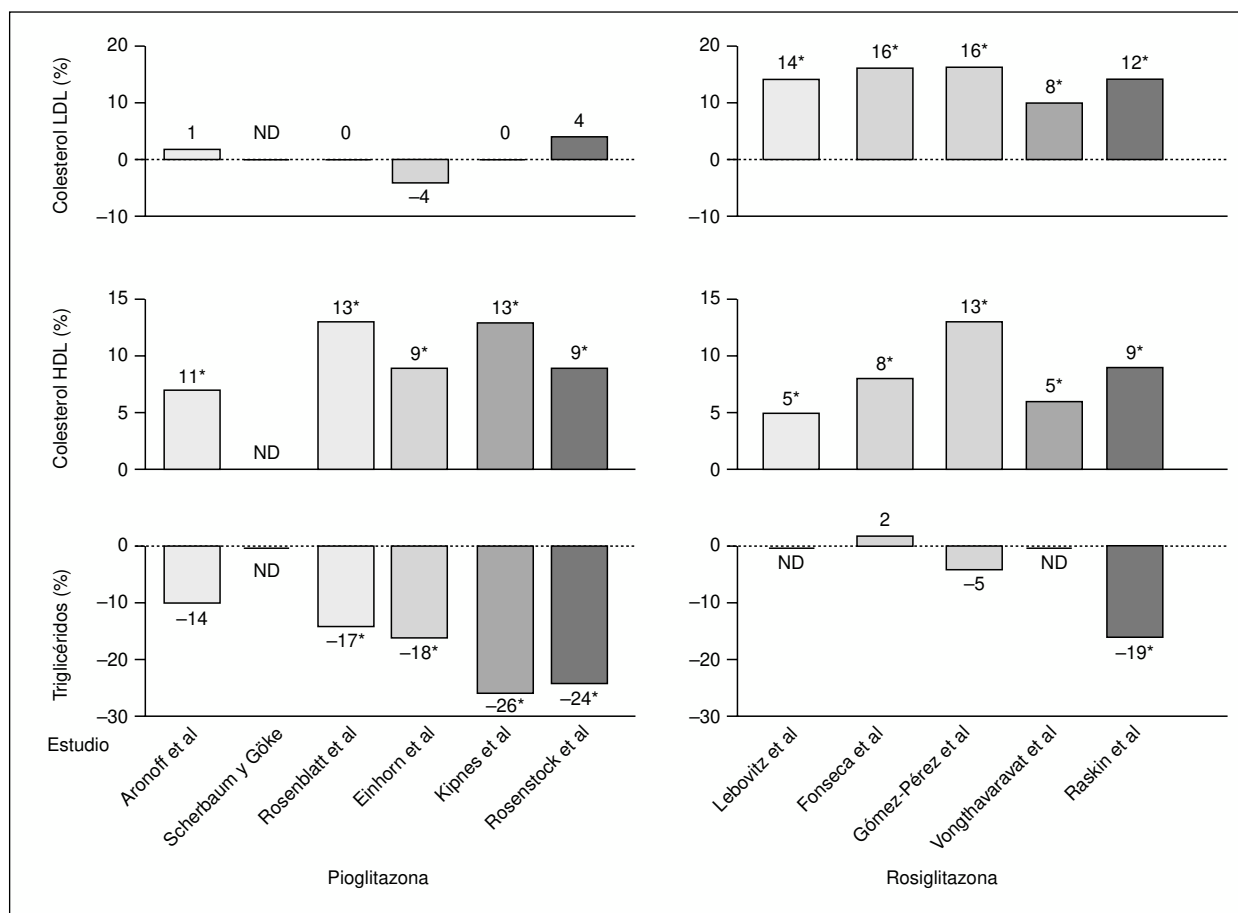


Figura 6. Efecto de la rosiglitazona (8 mg) y la pioglitazona (30-45 mg) en diferentes estudios sobre las concentraciones plasmáticas de lípidos. (Tomada de Yki-Jarvinen³³.)

(índice de masa corporal > 27) para tomar rimona-bant 5 o 20 mg/día, o placebo durante 1 año. Los principales resultados del estudio se recogen en la figura 7, donde puede comprobarse que el rimona-bant ejerció un potente efecto dependiente de la dosis en la concentración de cHDL con incrementos desde la cifra basal del 23,4% (11,2% sobre el placebo) y sin efectos en el cLDL³⁹. Las modificaciones sobre el cHDL fueron superiores a las esperadas por la pérdida de peso, lo que indica que el rimona-bant puede mejorar el metabolismo periférico del tejido adiposo⁴⁰, como parece indicar la elevación encontrada en la adiponectina periférica y el descenso en la proteína C reactiva³⁹.

Inhibidores de la PTEC: torcetrapib

La PTEC modula las concentraciones de las lipoproteínas plasmáticas con la transferencia de lípidos no polares entre las diferentes lipoproteínas. Esta proteína transporta ésteres de colesterol desde la partícula de HDL a las lipoproteínas ricas en tri-

glicéridos y a las LDL, y triglicéridos desde las lipoproteínas ricas en triglicéridos a las HDL⁴¹. Los defectos genéticos de la PTEC se acompañan de un gran aumento en la concentración de cHDL, consecuencia de la acumulación en sangre de las partículas de HDL grandes tipo HDL1 y posiblemente un menor riesgo cardiovascular⁴². Desde el punto de vista teórico, la inhibición de la PTEC puede evitar la transferencia de colesterol a las LDL y facilitar su eliminación hepática⁴³. Éste parece ser el caso en algunos modelos animales como el conejo⁴⁴.

El torcetrapib es un inhibidor parcial de la actividad de la PTEC que ha demostrado ser un fármaco muy potente para elevar la concentración de cHDL. En el estudio de Brousseau et al 19 sujetos con cHDL bajo recibieron 120-240 mg/día solo o en combinación con atorvastatina durante 4-8 semanas. El cHDL aumentó un 46% con 120 mg/dl, y un 106% con la dosis de torcetrapib de 240 mg/día en monoterapia⁴⁵. Además, las partículas de HDL y LDL aumentaron de tamaño, lo que se cree les confiere mayor protección

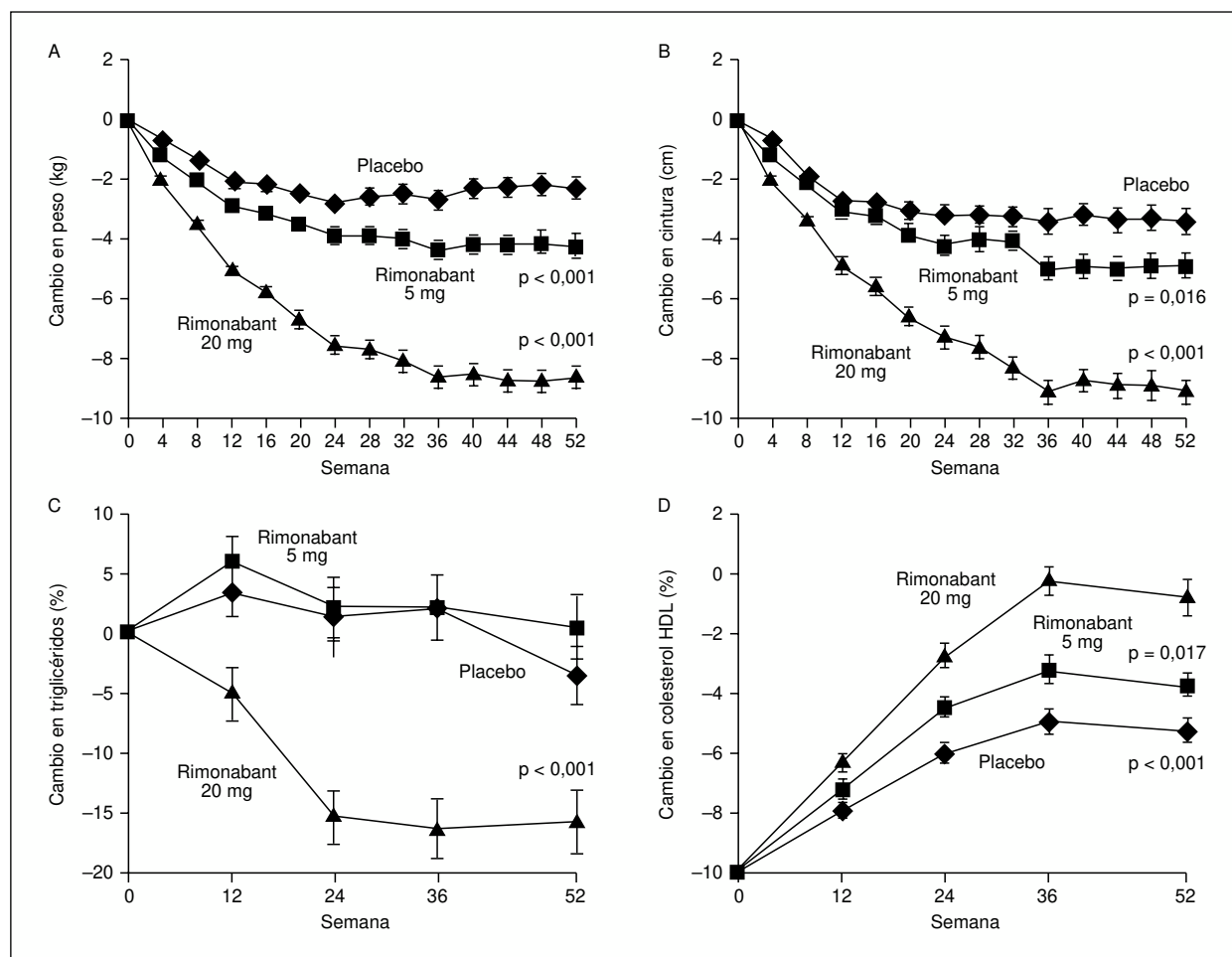


Figura 7. Cambios en peso (panel A), perímetro de cintura abdominal (B), triglicéridos (C) y cHDL (D) tras 52 semanas de rimonabant (5 o 20 mg/día) o placebo en sujetos con sobrepeso y obesidad. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. (Tomada de Despres et al³⁹.)

cardiovascular⁴⁵. No se dispone de resultados de ningún estudio clínico con el torcetrapib en humanos con episodios clínicos como objetivo principal, por lo que la repercusión sobre la enfermedad cardiovascular que la inhibición de la PTEC y los ascensos espectaculares en la concentración de cHDL que logran son desconocidos en el momento actual.

Apolipoproteína A-I Milano

La apo A-I Milano es una variante rara de la apo A-I que se caracteriza por una cisteína en posición 173 en lugar de arginina. Este cambio de aminoácido permite la formación de puentes disulfuro entre 2 moléculas de apo A-I que forman dímeros. Los sujetos con esta variante de apo A-I se caracterizan por concentraciones bajas de cHDL a pesar de lo cual parecen estar protegidos frente a la arteriosclerosis⁴⁶. El mecanismo ateroprotector de la apo A-I Milano radica en que los dímeros de apo A-I Milano

movilizan eficazmente colesterol de la periferia y, por tanto, los sujetos tienen un transporte reverso de colesterol más activo. Esto hace que la administración de apo A-I recombinante se plantee como medida terapéutica para mejorar la concentración de cHDL, el transporte reverso de colesterol y la arteriosclerosis. Diferentes estudios en modelos animales de arteriosclerosis avalan el papel ateroprotector de la apo A-I Milano^{47,48}. Con esta hipótesis, Nissen et al estudiaron el efecto de la perfusión de un complejo de apo A-I recombinante y fosfolípidos en las lesiones coronarias de 57 pacientes con síndrome coronario agudo que recibieron semanalmente durante 5 semanas la perfusión intravenosa del complejo. La arteriosclerosis coronaria se estudió por ecografía, que se realizó antes y después de las 5 semanas de tratamiento⁴⁹. A pesar del escaso tiempo entre los estudios, la perfusión de la apo A-I produjo una reducción significativa del 4,2% en el

volumen de las placas coronarias frente a una progresión del 0,14% en el grupo placebo⁴⁹.

Otras moléculas en desarrollo

Péptidos semejantes a apo A-I

Además de la apo A-I humana y la apo A-I Milano, varios péptidos recombinantes con estructuras semejantes a apo A-I se han estudiado en modelos animales con buenos resultados clínicos. Los más prometedores son los resultados obtenidos con el péptido D-4F, que es activo por vía oral y que ha demostrado reducir la arteriosclerosis sin modificar las concentraciones de cHDL, con la mejora de la actividad antioxidante y antiinflamatoria del plasma⁵⁰.

Activadores LXR

Los LXR son receptores nucleares activados por oxisteroles que controlan la expresión de diferentes genes celulares importantes en el transporte reverso de colesterol, muy especialmente los genes *ABCA1*, *ABCG1* y *ABCG4*⁵¹. Se han estudiado varios ligandos con actividad activadora de LXR como el compuesto GW3965 (GlaxoSmithKline), que ha demostrado inhibir la arteriosclerosis pero que, al mismo tiempo, también favorece el desarrollo de hígado graso por la inducción, vía LXR, de la síntesis de ácidos grasos hepática⁵². El potencial desarrollo de agonistas más específicos de la isoforma de LXR β que aumenta el transporte reverso de colesterol sin modificar la lipogénesis pueden tener un muy importante papel clínico en el futuro.

Activadores FXR

El FXR es otro factor nuclear activado por ácidos biliares que modifica la expresión de genes relacionados con la eliminación de colesterol por la bilis. El ratón manipulado genéticamente sin el gen *FXR* desarrolla precozmente arteriosclerosis con disminución de la actividad hepática de SR-B1⁵³. Se están desarrollando activadores de esta vía metabólica aunque todavía no se dispone de resultados sobre su efecto vascular.

Comentarios finales

La partícula de HDL ha demostrado ser el mejor predictor lipídico de nuevos episodios cardiovasculares en la mayor parte de los estudios prospectivos, tanto en varones como en mujeres⁵¹. Sin embargo, el beneficio de la intervención sobre las concentraciones de cHDL no ha sido tan claro como el obtenido con los descensos de cLDL. Ello, muy posiblemente, se debe al complejo metabolismo de las HDL, cuya manipulación puede tener muy diferente significado que dependerá del tipo de partícula

de HDL que se modifique en plasma. El transporte reverso de colesterol parece ser uno de los mecanismos más importantes del papel antiaterogénico de las HDL. Sin embargo, del total del cHDL plasmático, la cantidad de colesterol que procede de los tejidos periféricos es muy pequeña, lo que probablemente indica que en el futuro se deberá medir el transporte reverso más que la cantidad de cHDL para poder comprobar qué fármacos modifican sustancialmente el transporte reverso de colesterol.

La arteriosclerosis es un proceso multifactorial en su origen, por lo que, probablemente, el tratamiento que logre hacerla desaparecer en el futuro será la intervención multifactorial. La manipulación farmacológica de las HDL parece una herramienta de enorme potencial en este propósito. Se empieza a disponer de fármacos muy atractivos que actúan a este nivel, pero serán los estudios clínicos de morbilidad cardiovascular, que no se disponen todavía, los que tengan que poner en su sitio a este grupo de fármacos.

Bibliografía

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunnigake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
5. Brown MS, Goldstein JL. Heart attacks: gone with the century? *Science*. 1996;272:629.
6. Toth PP. High-density lipoprotein as a therapeutic target: clinical evidence and treatment strategies. *Am J Cardiol*. 2005;96 Suppl:50K-8K.
7. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation*. 2004;110:2824-30.
8. Aguilar-Salinas CA, Barrett H, Schonfeld G. Metabolic modes of action of the statins in the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis*. 1998;141:203-7.
9. Crouse JR 3rd, Frohlich J, Ose L, Mercuri M, Tobert JA. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *Am J Cardiol*. 1999;83:1476-7.
10. Ashen MD, Blumenthal RS. Low HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 2005;353:1252-60.
11. Bevilacqua M, Guazzini B, Righini V, Barrella M, Toscano R, Chebat E. Metabolic Effects of Fluvastatin Extended Release 80 mg and Atorvastatin 20 mg in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Low FERUM High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: A 4-Month, Prospective, Open-Label, Randomized, Blinded-End Point (Probe) Trial. *Current Therapeutic Research*. 2004;65:330-44.

12. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*. 2003;15: 92:152-60.
13. 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 apo A-I. *J Clin Invest*. 2001;107:1423-32.
14. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855-62.
15. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
16. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
17. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2003;8:729-41.
18. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeau AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2125-34.
19. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies MJ, Mitchel YB, et al; the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J*. 2005;26:897-905.
20. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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;106:3143-421.
21. Davidson MH, Toth PP. Comparative effects of lipid-lowering therapies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;47:73-104.
22. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:410-8.
23. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-45.
24. BIP Study group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*. 2000;102:21-7.
25. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
26. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med*. 2004;164:697-705.
27. Sakai T, Kamanna VS, Kashyap. Niacin, but not gemfibrozil, selectively increases LP-AI, a cardioprotective subfraction of HDL, in patients with low HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1783-9.
28. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 1975;231:360-81.
29. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand*. 1988;223:405-18.
30. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogada JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis: A 4-year follow-up. *JAMA*. 1990;264:3013-37.
31. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990;323:1289-98.
32. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583-92.
33. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351:1106-18.
34. Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, Odaka H, Momose Y, Sugiyama Y, et al. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;278:704-11.
35. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
36. Yki-Jarvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet*. 2005;366:1241-2.
37. Cota D, Marsicano G, Tschop M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest*. 2003;112:423-31.
38. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005;365:1389-97.
39. Despres JP, Golay A, Sjostrom L; Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005;353:2121-34.
40. Carai MA, Colombo G, Gessa GL. Rimonabant: the first therapeutically relevant cannabinoid antagonist. *Life Sci*. 2005;77:2339-50.
41. Stein O, Stein Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2005;178:217-30.
42. Curb JD, Abbott RD, Rodríguez BL, Masaki K, Chen R, Sharp DS, et al. A prospective study of HDL-C and cholesteryl ester transfer protein gene mutations and the risk of coronary heart disease in the elderly. *J Lipid Res*. 2004;45:948-53.
43. Brewer HB Jr. Increasing HDL cholesterol levels. *N Engl J Med*. 2004;350:1491-4.
44. Barter PJ, Brewer HB Jr, 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;23:160-7.
45. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2004;350:1505-15.
46. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, Baldassarre D, Amato M, Johansson J, et al. Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-I(Milano) mutant: the Limone sul Garda study. *Circulation*. 2001;103:1949-54.
47. 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;103:3047-50.
48. Chiesa G, Monteggia E, Marchesi M, Lorenzon P, Laucello M, Lorusso V, et al. Recombinant apolipoprotein A-I (Milano) infusion into rabbit carotid artery rapidly removes lipid from fatty streaks. *Circ Res*. 2002;90:974-80.
49. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2292-300.
50. Navab M, Anantharamaiah GM, Hama S, Garber DW, Chaddha M, Hough G, et al. Oral administration of an Apo A-I mimetic peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol. *Circulation*. 2002;105:290-2.
51. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:193-205.
52. Joseph SB, McKilligin E, Pei L, Watson MA, Collins AR, Laffitte BA, et al. Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:7604-9.
53. Sinal CJ, Tohkin M, Miyata M, Ward JM, Lambert G, González FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell*. 2000;102:731-44.