

# CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



## JORNADA SOBRE HDL

# Lipoproteínas de alta densidad y regresión de la arteriosclerosis: desde la teoría hasta la imagen

B. Ibáñez

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

### PALABRAS CLAVE

Aterotrombosis;  
Regresión de placa;  
HDL;  
Apo A-I;  
Resonancia magnética

### Resumen

La aterotrombosis (aterosclerosis y sus complicaciones trombóticas) se caracteriza por el acúmulo de lípidos y células inflamatorias en la pared de vasos de mediano y gran calibre. Las lipoproteínas asociadas al colesterol juegan un papel central en la homeostasis de la placa de ateroma, siendo la lipoproteína de alta densidad (HDL) la responsable de la salida del colesterol y de su transporte al hígado para su ulterior excreción. El desarrollo de nuevas técnicas de imagen ha permitido documentar de forma longitudinal los cambios en el volumen de placa. Si bien no hay evidencia directa, datos indirectos confirman que la regresión del volumen de la placa puede asociarse a una disminución de episodios cardiovasculares. Por este motivo, la regresión de la placa/ ausencia de progresión se utiliza como un objetivo subrogado con frecuencia creciente. De todas las terapias antiateroscleróticas testadas, el incremento de la HDL por diferentes abordajes es el que ha resultado más eficaz en regresar el volumen de placas de ateroma.

© 2010 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Atherothrombosis;  
Plaque regression;  
HDL;  
ApoA-1;  
Magnetic resonance

### High-density lipoprotein and arteriosclerosis regression: from theory to imaging studies

### Abstract

Atherothrombosis (atherosclerosis and its thrombotic complications) is characterized by the accumulation of lipids and inflammatory cells in the walls of intermediate- and large-caliber vessels. The lipoproteins associated with cholesterol play a central role in homeostasis of the atheroma plaque while high-density lipoproteins (HDL) play a critical role in cholesterol efflux and cholesterol transport to the liver for subsequent excretion.

Correo electrónico: ibanez.borja@gmail.com

The development of new imaging techniques has allowed changes in plaque volume to be documented longitudinally. Although there is no direct evidence, indirect data confirm that regression of plaque volume can be associated with a reduction in cardiovascular events. For this reason, plaque regression/ absence of progression is increasingly used as a surrogate objective. Of all the antiatherosclerotic therapies tested, the increase in HDL by distinct approaches is the most effective in reducing atheroma plaque volume.

© 2010 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.  
All rights reserved.

## Introducción

La aterosclerosis es un proceso que se caracteriza por el desequilibrio entre la entrada y la salida de colesterol en la pared arterial, con predominio de la primera. El principal implicado en la entrada de colesterol en la pared arterial es la lipoproteína de baja densidad (LDL), mientras que el principal responsable de la salida del colesterol del vaso arterial es la lipoproteína de alta densidad (HDL). Valores sistémicos elevados de colesterol unido a LDL (cLDL), así como valores bajos de colesterol unido a HDL (cHDL), se han asociado consistentemente con el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Diferentes terapias que intentan prevenir el desarrollo de la enfermedad mediante una reducción de la LDL o un incremento de la HDL han sido testadas consecuentemente. La reducción de la LDL con estatinas se ha establecido como terapia estándar para la prevención primaria y secundaria de episodios aterotrombóticos. Sin embargo, el intervencionismo enfocado al incremento de HDL por diferentes mecanismos aún no se ha establecido como terapia estándar en esta patología.

## Fisiopatología de la aterosclerosis. Importancia de la lipoproteína de alta densidad

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica con manifestaciones clínicas locales que se caracteriza principalmente por un depósito de lípidos en la pared de las arterias de mediano y gran calibre. El acúmulo de lípidos en la pared arterial es un proceso dinámico y bidireccional en el que hay mecanismos naturales de extracción del colesterol acumulado en la pared del vaso. El transporte reverso de colesterol (TRC) se define como "la extracción de colesterol de tejidos extrahepáticos" y su movilización hacia el hígado para su metabolización y eventual excreción intestinal con los ácidos biliares. La HDL juega un papel central en la extracción de colesterol de las lesiones ateroscleróticas y en su transporte hasta el hígado para su ulterior metabolismo y eventual excreción intestinal para su eliminación junto con las heces. La principal proteína de la HDL es la apolipoproteína (apo) A-I, que es responsable del destino de la HDL.

Es importante reseñar que no todos los efectos beneficiosos de la HDL son secundarios a la extracción de lípidos de la pared del vaso. Hoy en día, se sabe que hay mecanismos no relacionados con el TRC que contribuyen al efecto vasculoprotector de la HDL. La HDL, y más concretamente su principal proteína (apo A-I), tienen efectos antioxidantes directos.

En consecuencia, la HDL/ apo A-I tiene la capacidad de inhibir la oxidación del LDL (mecanismo capital en la aterogénesis).

## Técnicas de imagen para visualizar las placas de ateroma

A lo largo de los últimos años se ha producido un gran avance de las técnicas de imagen que permiten la visualización y caracterización de las placas de ateroma, así como su progresión o regresión. Pese a que no hay una evidencia directa de que la regresión de las placas de ateroma se asocie a una reducción de los episodios cardiovasculares, hay fuertes evidencias indirectas que sugieren esta asociación. Por ello, la gran mayoría de ensayos clínicos que testan la eficacia de terapias antiaterogénicas utilizan objetivos primarios subrogados basados en técnicas de imagen. Las técnicas de imagen utilizadas para monitorizar los cambios en el volumen de las placas de ateroma incluyen la ecografía intravascular intracoronaria (IVUS)<sup>1,2</sup>, la determinación del grosor íntimo-medial mediante ecografía de superficie<sup>3</sup> y la resonancia magnética (RM)<sup>4</sup>. De entre éstas, la RM ha sido ampliamente validada para evaluar los cambios del volumen de placa, tanto en ensayos clínicos<sup>4</sup> como en estudios preclínicos<sup>5</sup>. La RM tiene la gran ventaja de ser no invasiva y de no suministrar radiación a los pacientes. Además, ha demostrado tener una alta reproducibilidad interestudio para la cuantificación del volumen de placa.

Hay un reciente interés en el uso de la tomografía computarizada multicorte (TCmc) para la visualización de la aterosclerosis. La alta resolución, el corto período de escaneo y su capacidad de visualizar no sólo la calcificación arterial y la estenosis luminal, sino también la presencia y morfología de placas no estenóticas, no calcificadas (blandas), de todos los territorios vasculares (incluido el coronario) hacen de esta técnica un paso adelante muy importante en la imagen cardiovascular. La TCmc representa, por lo tanto, una técnica muy atractiva para monitorizar de forma no invasiva los cambios en el volumen de placa (coronario). Recientemente, se ha demostrado que la TCmc es una técnica capaz no sólo de cuantificar la carga aterosclerótica global, sino de valorar eficazmente los cambios inducidos por terapias antiaterogénicas en ésta<sup>6</sup>.

## Regresión de la aterosclerosis con lipoproteínas de alta densidad

Como ya se ha visto, el acúmulo de lípidos en la pared arterial no es necesariamente un fenómeno continuamente pro-

gresivo. Se ha demostrado que diferentes terapias son capaces no sólo de reducir el contenido lipídico, sino de disminuir el volumen de placa evaluado con técnicas de imagen. La primera evidencia en la bibliografía de que una intervención es capaz de inducir una regresión de placa vino a finales de los años ochenta del siglo pasado. Nuestro grupo demostró por primera vez que la administración exógena de HDL era capaz de regresar las lesiones ateromatosas generadas en un modelo animal<sup>7</sup>. Desde esta primera demostración experimental del efecto beneficioso anatómico de HDL en la aterosclerosis, esta intervención se convirtió en materia de alto interés científico y clínico.

Las estatinas han demostrado de forma consistente que una reducción significativa de las concentraciones de LDL es capaz de reducir la progresión del volumen de placa de ateroma en diferentes territorios vasculares<sup>1,4</sup>. La única estatina que ha demostrado inducir una regresión significativa del volumen de placa coronaria en un estudio multicéntrico ha sido la rosuvastatina<sup>2</sup>. La administración de rosuvastatina resultó en una disminución significativa del cLDL, asociado a un incremento muy importante (15%) del cHDL<sup>2</sup>.

Desde hace varias décadas se ha buscado el incremento de los valores de HDL para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Desde el punto de vista de la regresión de la placa, diferentes intervenciones han demostrado aumentar la HDL asociándose a una regresión del volumen de placa evaluado por diferentes técnicas en distintos territorios cardiovasculares.

Hay diferentes abordajes intervencionistas para el aumento del HDL que son ampliamente expuestos en otros capítulos de este monográfico. Además de una modificación de los hábitos de vida (realización de ejercicio, consumo moderado de alcohol, etc.), el aumento de HDL circulante puede conseguirse principalmente mediante diferentes dianas terapéuticas: aumento de síntesis de apo A-I y/o disminución de su catabolismo, inhibición de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y perfusión de HDL/apo A-I exógeno, como las más representativas. Uno de los abordajes más testados es el incremento de HDL con la administración de ácido nicotínico. La niacina y derivados aumentan de forma muy importante los valores de HDL y disminuyen el catabolismo de la apo A-I. El grupo del Dr. Taylor ha llevado a cabo diferentes ensayos clínicos dentro de la iniciativa ARBITER. En un primer estudio piloto se documentó que la administración de niacina era capaz de reducir el grosor íntimo-medial de las lesiones carotídeas<sup>8</sup>. Recientemente, este efecto se ha corroborado en un nuevo estudio del mismo grupo<sup>3</sup>. A pacientes con antecedentes cardiovasculares y con valores de cLDL muy bajos en tratamiento con estatinas, se les aleatorizó a recibir niacina (para incrementar la HDL) o ezetimiba (para bajar aún más los valores de cLDL). El grupo que recibió niacina mostró un incremento significativo de HDL y esto se asoció a una regresión significativa del grosor íntimo-medial. Aunque el seguimiento es aún corto, es importante reseñar que los episodios cardiovasculares también se redujeron de manera significativa en el brazo que recibió niacina. Otro estudio independiente, por parte del grupo del Dr. Choudhury en Oxford, ha reportado unos resultados similares en cuanto a regresión de placa carotídea, esta vez evaluada con RM, en una población similar<sup>9</sup>. Estos 2 estudios independientes sugieren

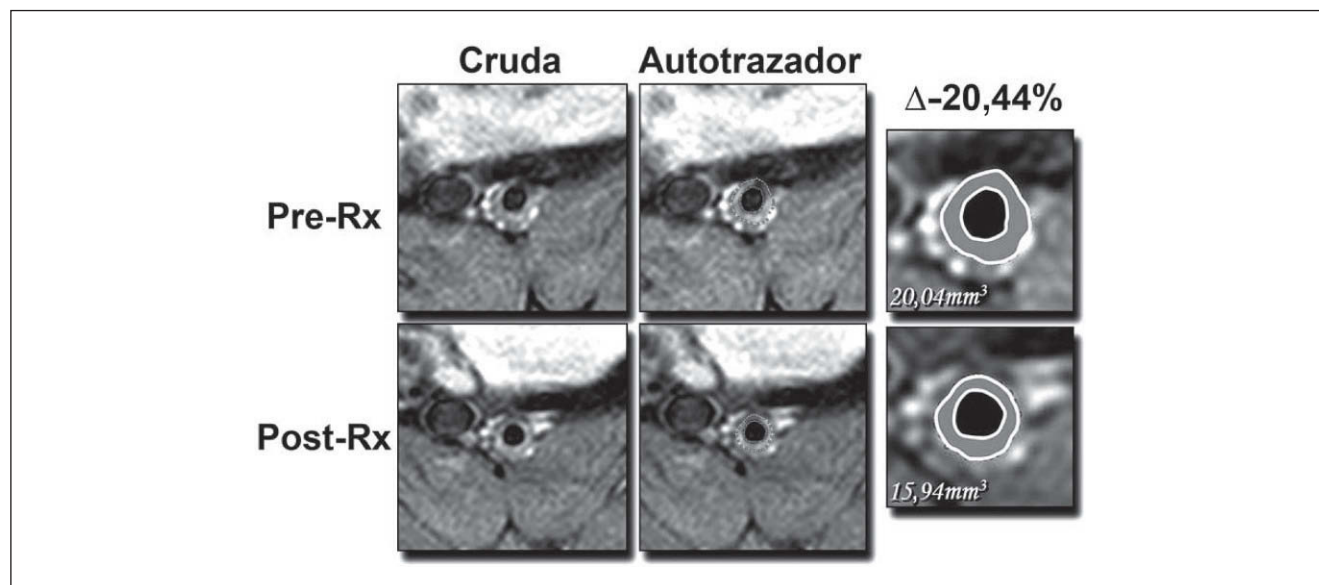
que en pacientes en tratamiento con estatinas y con valores acorde con las guías de tratamiento, el incremento de HDL se asocia a un beneficio incremental en términos de regresión de volumen de placa.

Otro grupo de fármacos que aumenta de forma significativa la HDL son los inhibidores del CETP. Hay diferentes estudios que se comentan en distintos capítulos de esta serie. Únicamente hay que reseñar que el fracaso clínico de torcetrapib se vio asociado a un efecto neutral sobre el volumen de placa coronaria<sup>10</sup>. Este resultado apunta a que los estudios de imagen que evalúan los efectos sobre el volumen de placa siguen siendo objetivos subrogados útiles. La realización de estudios iniciales con técnicas de imagen sigue teniendo su importancia, ya que con un tamaño muestral reducido se puede hacer una evaluación inicial del efecto de una terapia novedosa.

La perfusión exógena de HDL y derivados ha sido testada por diferentes grupos tras nuestra primera evidencia en un modelo de conejo hace ya 20 años<sup>7</sup>. El tipo de HDL con mayor experiencia preclínica es la perfusión del HDL recombinante formado por apo A-I Milano y fosfolípidos (HDL Milano). La perfusión de HDL Milano ha sido testada en un estudio piloto en humanos con resultados prometedores (v. más adelante)<sup>11</sup>. Otra forma de HDL testado en humanos con resultados iniciales prometedores es el HDL reconstituido que contiene apo A-I nativo humano y fosfolípidos<sup>12</sup>. Ambas formas sintéticas de HDL se han testado en perfusiones intravenosas de corta duración (una perfusión semanal durante aproximadamente 1 mes), obteniendo resultados significativos en cuanto a regresión de placa coronaria en pacientes con aterotrombosis clínica. La principal ventaja potencial de estas formas de HDL es la rapidez de su efecto regresor de placa.

El HDL Milano es el resultado de una mutación espontánea de apo A-I (conocida como apo A-I Milano) identificada a finales de los años setenta del siglo pasado en un pequeño pueblo del norte de Italia. Los sujetos con esta mutación de HDL tienen una tasa muy baja de aterosclerosis, tanto clínica como subclínica (evaluada con ecografía carotídea)<sup>13</sup>. Este tipo de HDL sintético ha sido testado por distintos grupos en diferentes modelos experimentales, con unos resultados muy homogéneos en cuanto a regresión de la placa de ateroma<sup>14</sup>. Además de múltiples estudios preclínicos, se ha realizado un estudio piloto en pacientes con síndrome coronario agudo que corrobora la regresión aguda de ateroma coronario evaluado con IVUS<sup>1</sup>.

Por tanto, hay una evidencia indiscutible de que la perfusión exógena de HDL Milano es capaz de disminuir el volumen de placa, tanto en modelos animales como humanos. Sin embargo, es importante reseñar que las manifestaciones clínicas de la aterotrombosis están dictadas en gran parte por la composición de la placa (vulnerabilidad) y no por la presencia de ateroma más o menos estenótico. Recientemente, hemos reportado un estudio en animales de experimentación en el que se evalúa el efecto de la perfusión aguda de HDL Milano en el volumen y la composición de las placas de ateroma con RM<sup>5</sup>. Confirmando resultados contemporáneos de otros grupos independientes<sup>14</sup>, la administración aguda de HDL Milano indujo una regresión muy significativa del volumen de la placa de ateroma (fig. 1). Este efecto fue evaluado tanto con RM seriadas como con estu-



**Figura 1** Regresión de placa de ateroma tras tratamiento agudo con lipoproteínas de alta densidad (HDL) Milano. Imágenes de resonancia magnética (RM) de cortes transversales de aorta abdominal de conejos ateroscleróticos antes y después del tratamiento con HDL Milano o placebo (pre-Rx y post-Rx, respectivamente). HDL Milano resultó en una regresión muy significativa del volumen de placa, mientras que placebo no tuvo efecto. Es importante enfatizar que esta regresión de placa se vio únicamente tras 2 perfusiones de HDL Milano (75 mg de apo A-I Milano/ kg). Además de una regresión brusca del volumen de placa, estudios de expresión génica y proteica mostraron signos importantes de estabilización de placa (v. texto). Figura obtenida de la referencia 5 con permiso del dueño del *copyright*.

dios de TCmc, probando que esta técnica de imagen es también capaz de cuantificar los cambios evolutivos de la carga aterosclerótica<sup>6</sup>, representando una herramienta muy prometedora para la evaluación no invasiva de terapias antiaterogénicas<sup>15</sup>. La regresión significativa de la placa de ateroma se documentó sin observarse cambios en el tamaño de la luz del vaso. Este resultado confirma estudios previos en los que el incremento de HDL se asoció a un remodelado positivo inverso (disminución del área total de la arteria sin afectarse el área luminal)<sup>16</sup>.

En nuestro estudio, de forma interesante, esta regresión de la placa se vio acompañada de un cambio cualitativo de ésta, sugiriendo una estabilización aguda de la placa de ateroma<sup>5</sup>. El mecanismo de acción asociado con estos efectos beneficiosos tan agudos parece que se debe tanto a un incremento muy importante del TRC como a un efecto antiinflamatorio generalizado, promoviendo un “rescate” del estado inflamatorio global asociado con la enfermedad aterotrombótica<sup>17</sup>.

## Conclusiones

Las altas concentraciones séricas de HDL se han correlacionado con una disminución de la incidencia de eventos aterotrombóticos; por lo tanto, la posibilidad de incrementar la HDL de forma farmacológica es un abordaje perseguido para luchar contra esta enfermedad epidémica. Diferentes estudios de imagen han mostrado que el incremento de HDL por diferentes métodos es capaz de regresar el volumen de placa en distintos territorios vasculares. La regresión de la placa parece asociarse a una reducción de

episodios clínicos, aunque esta asociación aún está por demostrarse de forma consistente.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
2. Nissen SE, Nicholls SJ, Spahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *Jama*. 2006;295:1556-65.
3. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller MA, et al. Extended-Release Niacin or Ezetimibe and Carotid Intima-Media Thickness. *N Engl J Med*. 2009;361:2113-22.
4. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, non-invasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001;104:249-52.
5. Ibáñez B, Vilahur G, Gimino G, Speidl WS, Ffnero A, Choi BG, et al. Rapid change in plaque size, composition, and molecular footprint after recombinant apolipoprotein A-I Milano (ETC-216) administration: magnetic resonance imaging study in an experimental model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1104-9.

6. Ibáñez B, Cimmino G, Benezet-Mazuecos J, Santos-Gallego CG, Pinero A, Prat-González S, et al. Quantification of serial changes in plaque burden using multi-detector computed tomography in experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;202:185-91.
7. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest*. 1990;85:1234-41.
8. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation*. 2004;110:3512-7.
9. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria OC, Cunningham C, Kyliantiras I, et al. Effects of highdose modified-release nicotinic Acid on atherosclerosis and vascular function a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1787-94.
10. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1304-16.
11. 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.
12. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, Lesperance J, Heinnonen TM, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1675-82.
13. 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.
14. Parolini C, Marchesi M, Lorenzon P, Castano M, Balconi E, Miragoli L, et al. Dose-related effects of repeated ETC-216 (recombinant apolipoprotein A-I Milano/ 1-palmitoyl-2-oleoyl phosphatidylcholine complexes) administrations on rabbit lipid-rich soft plaques in vivo assessment by intravascular ultrasound and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2008;11:1098-103.
15. Ibáñez B, Pinero A, Orejas M, Badimon J. Novel imaging techniques for quantifying overall atherosclerotic burden. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:299-309.
16. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Spahi I, Schoenhagen P, Crowe T, Kapadia S, et al. Relationship between atheroma regression and change in lumen size after infusion of apolipoprotein A-I Milano. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:992-7.
17. Cimmino G, Ibáñez B, Vilahur G, Speidl WS, Fuster V, Badimon L, et al. Up-regulation of reverse cholesterol transport key players and rescue from global inflammation by apo A-I. *J Cell Mol Med*. 2008;13:3226-35.