

Ruta del transporte reverso

Route of reverse transport

Díaz Díaz JL¹, Argüeso Armesto R², Vega Riveiro P¹, Garrido Sanjuán JA³, Gordo Fraile E³, Fernández Alvarez O⁵

¹Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). SERGAS. A Coruña. ²Sección de Endocrinología. Hospital Lucus Augusti. SERGAS. Lugo. ³Servicio de Medicina Interna. Hospital Arquitecto Marcide. SERGAS. Ferrol. ⁴Servicio de Medicina Interna. Hospital da Costa. Burela. SERGAS. Lugo. ⁵Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Ourense (CHOU). SERGAS. Ourense

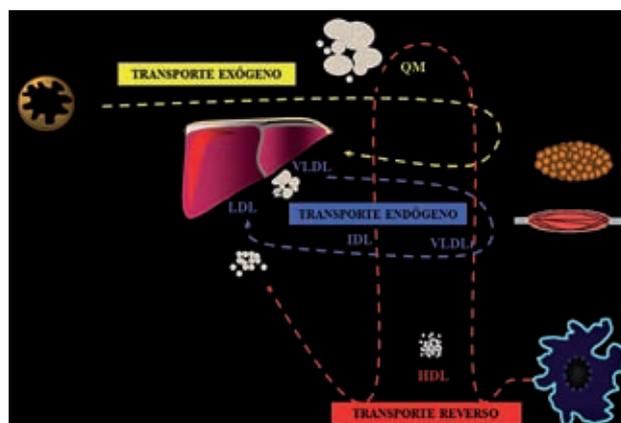
Los seres humanos no somos capaces de degradar por completo el colesterol y convertirlo en energía, dióxido de carbono y agua, pues carecemos de los sistemas enzimáticos necesarios para catabolizar anillos esteroideos. A lo sumo, en situaciones de exceso de colesterol intracelular, se produce su oxidación parcial con formación de oxisteroles que sabemos resultan dañinos para las células y que, por tanto, obligan a su salida celular. Este eflujo de colesterol celular se dirige desde los tejidos periféricos hacia la sangre y desde el hígado al sistema biliar pues los oxisteroles promueven aquí la formación y secreción de sales biliares, en quienes se convierten. Hay por tanto una oportunidad para la eliminación del excedente de colesterol en el organismo, la bilis.

Evolutivamente hemos desarrollado para tal fin un sistema de transporte centrípeto, de tejidos periféricos a hígado, denominado “transporte reverso” y que tiene como vehículos protagonistas a las HDL (del inglés High Density Lipoproteins; lipoproteínas de alta densidad) aunque están implicadas en mayor o menor medida otras partículas lipoprotéicas como los quilomicrones, VLDL (del inglés Very Low Density Lipoprotein; lipoproteínas de muy baja densidad) y/o LDL (del inglés Low Density Lipoproteins; lipoproteínas de baja densidad). El nivel de colesterol plasmático ligado a HDL (cHDL), inversamente relacionado con la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, se ha considerado como una medida –imprecisa– de la eficacia del transporte reverso. A pesar de que a este nivel los errores innatos del metabolismo (enfermedad de Tangier, deficiencia de LCAT,...) son infrecuentes, en regiones industrializadas la prevalencia de cHDL bajo (menor de 40mg/dL en varones y menor de 50mg/dL en mujeres) y por tanto de disfunción del sistema, es elevada, especialmente entre quienes han sufrido eventos cardiovasculares, y parece estrechamente relacionada con la eclosión epidemiológica de la diabetes, obesidad y síndrome metabólico. Todo ello ha renovado el interés de investigadores e industria farmacéutica por la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas (CETP, LXR...) y el desarrollo de fármacos que pudieran disminuir la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, con algún sonoro e inquietante fracaso (Torcetrapib).

1. Fisiología

Esta ruta se encuentra íntimamente ligada al transporte exógeno y el endógeno de lípidos, con quienes comparte apolipoproteínas, colesterol y triglicéridos en un escenario tremendamente dinámico (figura 1). Se inicia con la síntesis de partículas HDL nativas que a su paso por los tejidos irán aceptando colesterol especialmente de macrófagos subendoteliales. Una vez maduras, el transporte reverso se completará con la cesión de colesterol al hígado bien directamente o indirectamente a través de lipoproteínas Apo B.

Figura 1. Transporte reverso y otras rutas metabólicas



1.1 Precursores de lipoproteínas de alta densidad (figura 2): los elementos precursores de las partículas HDL proceden del hígado, intestino y del metabolismo de los quilomicrones o VLDL lipoproteínas ricas en TGL (Qm y VLDL) o de la propias HDL.

- El hígado aporta partículas de HDL naciente pobremente lipidadas compuestas por fosfolípidos y apolipoproteína A (figura 2, paso ①)
- La mucosa intestinal produce Apo AI (figura 2, paso ②)
- Las lipoproteínas ceden apolipoproteínas y fosfolípidos (figura 2, paso ③) gracias a la acción de la PTPL (del inglés Phospholipid Transfer Protein; proteína de transferencia de fosfolípidos)

El resultado es un estructura básica de Apo A pobremente lipidada pero habilitada para protagonizar el transporte reverso de colesterol.

Figura 2. Precursores de la síntesis de HDL

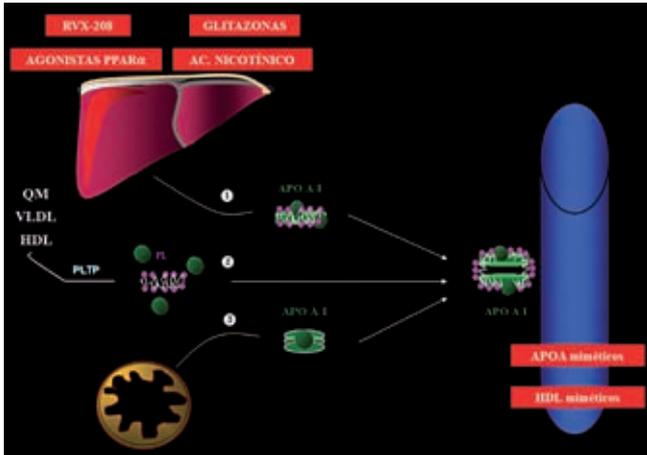


Figura 3. Maduración de las HDL



1.2 Maduración de las HDL: estos precursores adquieren fosfolípidos y colesterol no esterificado desde el espacio extra e intracelular a partir de hepatocitos y macrófagos.

La extracción del colesterol celular se realiza a través de distintas vías: una primera no bien conocida que es la retroendocitosis (figura 3, paso ①), una segunda por transporte pasivo poco eficiente e inespecífico a través de los SR-BI (del inglés scavenger receptor class B type I; receptores basureros de clase B tipo I) ubicados en las caveolas (figura 3, paso ②) y una tercera vía de transporte activo (figura 3, paso ③) a través de la ABCA1 (del inglés Adenosin Triphosphate Protein Binding Cassete A1; proteína cassette de unión a ATP tipo A1). Este último es el proceso limitante para el transporte reverso cuya síntesis está controlada por reguladores de la transcripción génica como el heterodímero LXR/RXR (del inglés Liver X Receptor/Retinoid X Receptor; receptor hepático X/receptor retinoide X) o PPARγ que responden al aumento intracelular de oxisteroles.

Para la incorporación de ese colesterol a las partículas inmaduras de preB-HDL es necesaria la intervención del enzima LCAT (del inglés Lecitin-cholesterol aciltransferasa), activado por la apolipoproteína AI. Progresivamente se genera una partícula ya esférica y de mayor tamaño, la HDL3 (migración electroforética alfa) que contiene además de Apo AI, Apo AII y Apo C (figura 3, paso ④).

Estas partículas siguen recibiendo colesterol y fosfolípidos desde las células, a través de un nuevo canal perteneciente a las familia de las proteínas cassette, el ABCG1 pero también desde lipoproteínas que contienen ApoB gracias a la acción de la PTPL, transformándose en partículas de mayor tamaño, las HDL2 (figura 3, paso ⑤).

De forma poco importante en humanos, las HDL2 siguen aceptando colesterol y adquieren finalmente apolipoproteína E para transformarse en HDL1 (figura 3, paso ⑥).

1.3 Transporte reverso de colesterol: se completa a través de 3 posibles mecanismos:

- Primero, por captación directa hepática de partículas HDL1 mediada por Apo E, de forma semejante a la captación de lipoproteínas ricas en triglicéridos (figura 4, paso ①).
- Una segunda vía que parece mayoritaria en la especie humana y permite al intercambio de colesterol de las HDL2 por triglicéridos de quilomicrones, VLDL y LDL (figura 4, paso ②), gracias a la acción de la CETP (del inglés Cholesteryl Ester Transfer Protein; proteína de transferencia de ésteres de colesterol).
- Por último, el colesterol de las HDL puede ser captado por los receptores SR-BI hepáticos gracias a la interacción con la lipasa hepática (figura 4, paso ③).

1.4 Metabolismo de las HDL: finalmente, esa misma lipasa hepática es la responsable de la deslipidización y remodelado finales de las HDL en el que pierden los triglicéridos recientemente adquiridos y fosfolípidos, disociándose de Apo AI y generando nuevamente partículas de menor tamaño, las HDL3, dispuestas a iniciar un nuevo ciclo de transporte reverso (figura 5).

2. Errores metabólicos

A pesar de la relación inversa entre niveles de cHDL y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, esa relación no siempre se mantiene en los errores del metabolismo de las HDL (innatos o adquiridos) que cursan con aumentos o disminuciones de cHDL (figura 6). El nuevo paradigma respecto al valor antiaterogénico de las HDL contempla no sólo los niveles de cHDL sino el funcionalismo de dichas partículas con demostradas propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, vasodilatadoras y/o antitrombóticas, además de un transporte reverso eficaz.

2.1 Primarios

Trastornos que cursan con descenso del colesterol HDL

- Deficiencia Familiar de LCAT (figura 3): debida a mutaciones en el gen de LCAT, situado en el brazo corto del cromosoma 16. El trastorno provoca disminución de la ac-

Figura 4. Captación hepática de colesterol HDL

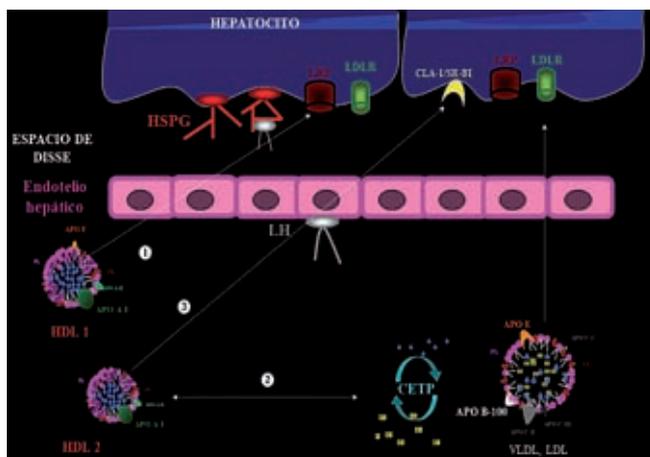
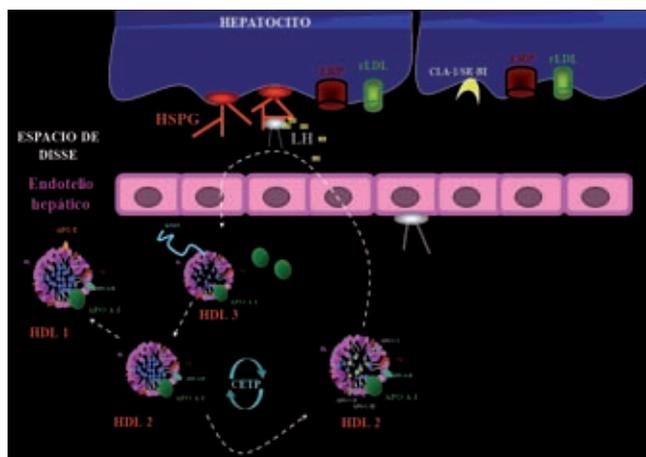


Figura 5. Ciclo metabólico de las HDL



tividad LCAT plasmática aunque en la enfermedad del “ojo de pez” la actividad LCAT plasmática es normal pero la enzima no es capaz de esterificar el colesterol de las partículas HDL. En general los niveles plasmáticos de cHDL son muy bajos (0-10 mg/dL), el cLDL también está bajo, el colesterol total normal o bajo (puede estar ligeramente elevado en el “ojo de pez”) y los triglicéridos elevados de forma moderada (hasta 700 mg/dL). Hay lipoproteína X y descenso de apolipoproteínas AI y AII. Desde un punto de vista clínico es característica la presencia de opacidades corneales (más acusada en el “ojo de pez”), anemia normocítica-normocrómica por insuficiencia medular (células espumosas e histiocitos azul marino) y hemólisis (membranas defectuosas), hepatoesplenomegalia por depósito de colesterol no esterificado y nefropatía con proteinuria e hipertensión arterial (no en el “ojo de pez”) que evoluciona a síndrome nefrótico e insuficiencia renal terminal (causa más frecuente de muerte). A pesar de todo, el riesgo cardiovascular de estos pacientes no parece especialmente elevado, al menos de forma prematura, aunque este aspecto es difícil de dilucidar dada la excepcionalidad del trastorno.

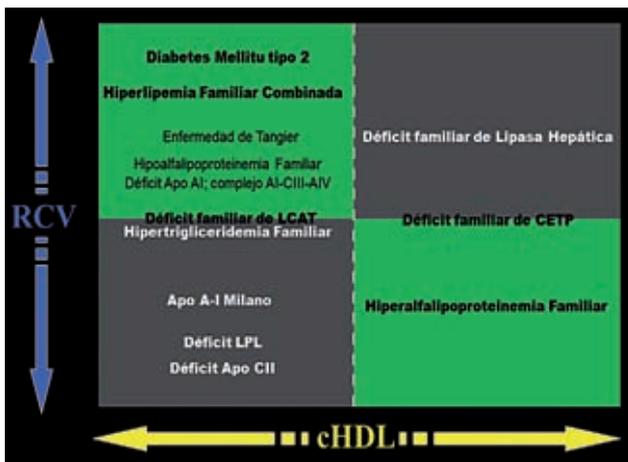
- Enfermedad de Tangier (figura 3): nombre derivado de la isla donde habitaban los primeros casos descritos. Trastorno debido a mutaciones en el gen de la proteína ABCA1 (brazo largo del cromosoma 9) de herencia autosómica recesiva. El eflujo celular de colesterol y su incorporación a las HDL se ve dificultado. Como consecuencia éstas se encuentran pobremente lipidadas y son rápidamente catabolizadas. Los niveles de colesterol total y cLDL-colesterol; chDL suele ser inferior a 10 mg/dL. Así mismo la Apo AI es muy baja. Los afectados presentan amígdalas anaranjadas (depósito de ésteres de colesterol ricos en carotenos), hepatoesplenomegalia, adenopatías, neuropatía periférica e infiltrado corneal difuso. Es frecuente la enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura.
- Portadores sanos de Gaucher: hoy día sabemos que el

locus del gen de la b-glucocerebrosidasa es responsable del 20% de la variación genética de la concentración de cHDL. Los portadores de un alelo mutado (2% de la población) no padecen Gaucher pero sí bajo cHDL pudiendo ser causa frecuente de bajo cHDL familiar.

Trastornos que cursan con aumento del colesterol HDL: considerados como tales cifras superiores al percentil 90 de la población de referencia, eso es cHDL mayor de 60 mg/dL en varones y mayor de 70 mg/dL en mujeres adultas.

- Hiperalfalipoproteinemia Familiar: no causa enfermedad, el riesgo cardiovascular es menor y la longevidad mayor. Alteración de herencia autosómica dominante para la que se han identificados varios loci en los cromosomas 6p, 12q24.31 (mutación en gen que codifica SR-B1) y en el gen de la Apo CIII (mutación Lys58à Glu con menor actividad). Lo más frecuente es una sobreproducción de Apo AI que provoca aumento del cHDL.
- Alteraciones funcionales de la CETP (figuras 4 y 5): causa más frecuente de elevación de CHDL en asiáticos. Suelen deberse a deficiencia familiar de CETP, por mutaciones en gen de la CETP (cromosoma 16q21), muy frecuente en Japón (5-7% de población general) aunque excepcional en Europa. Provoca elevación de cHDL (hasta 6 veces en homocigotos) que son de mayor tamaño, sobre todo HDL1 y HDL2 con mucha Apo AI, IV, C y E. Hay también un ligero aumento de triglicéridos plasmáticos (mayor contenido de triglicéridos y menor colesterol esterificado en VLDL, IDL y LDL), LDL grandes y boyantes con menor cantidad de ApoB. La relación con la enfermedad cardiovascular es controvertida y eso tiene que ver con la interacción gen-gen y gen-ambiente. Aunque en general se considera que ofrece protección a este nivel, en pacientes con hipertrigliceridemia el riesgo cardiovascular podría estar aumentado.
- Deficiencia Familiar de Lipasa Hepática (figura 5): trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones en el cromosoma

Figura 6. Relación entre los niveles de cHDL y el riesgo cardiovascular (RCV) en los trastornos congénitos y adquiridos del metabolismo de las HDL. Nótese que no siempre se mantiene una relación inversa entre ambos.



soma 15q21. La mutación provoca un déficit lipolítico de las partículas VLDL y dificultad para el reconocimiento y aclaramiento plasmático de remanentes de quilomicrones y VLDL (migración de las VLDL). El espectro lipoprotéico puede confundirse con el de una disbetalipoproteinemia apareciendo hipercolesterolemia, aumento de cLDL, de los niveles de ApoB e hipertrigliceridemia si bien a diferencia de ésta, en la deficiencia de lipasa hepática hay además un aumento del cHDL (60-100 mg/dL) a expensas de HDL2. Se considera que el riesgo cardiovascular de quienes lo padecen se encuentra elevado. Pueden aparecer xantomas eruptivos y hay también riesgo de pancreatitis si la hipertrigliceridemia es importante.

2.2 SECUNDARIOS: pueden aparecer de forma aislada o asociados a una dislipemia primaria

- **Diabetes Mellitus tipo 2:** hay descenso de cHDL sobre todo a expensas de partículas HDL2. El exceso de partículas ricas en triglicéridos (VLDL, IDL), característico de la insulinorresistencia y la diabetes, facilita el intercambio de triglicéridos por colesterol entre éstas y las partículas HDL que aumentan de tamaño y contenido en triglicéridos, siendo entonces sustrato fácil de la lipasa hepática que las deslipida dando lugar a HDL de pequeño tamaño y bajo contenido en colesterol.
- **Obesidad:** disminuye el cHDL frecuentemente y de forma independiente a la elevación de los triglicéridos. Puede ser consecuencia tanto a una mayor actividad de lipasa hepática (acelera el metabolismo de las HDL) como a menor actividad LPL (síntesis de HDL menor).
- **Síndrome nefrótico:** aunque el cHDL es normal o sólo ligeramente disminuido hay un desequilibrio entre HDL3 (aumenta) y HDL2 (disminuye).
- **Insuficiencia renal crónica:** suele cursar con bajo cHDL por disminución de la síntesis de apo A1

- **Alcohol:** el consumo moderado aumenta la fracción de HDL3 sin modificar la proporción de HDL2 (antiaterogénica) que sí aumenta en el etilismo crónico. En general, el consumo de alcohol disminuye la transferencia de colesterol de partículas HDL a las VLDL y LDL.

- **Fármacos:**

- Aumentan cHDL: corticoides, estrógenos e inductores de sistemas microsomales (fenitoína, rifampicina, etc)
- Disminuyen cHDL: betabloqueantes, gestágenos y andrógenos

3. Fármacos que actúan sobre el transporte reverso

Dado el valor antiaterogénico de esta ruta, su complejidad y la existencia de posibles dianas terapéuticas, este es un área de la lipidología y la medicina cardiovascular preventiva en constante evolución. Amén del contrastado efecto de nicotínico y fibratos en la promoción de esta ruta y consiguiente elevación de cHDL, son numerosos los fármacos en desarrollo, algunos de ellos en fases avanzadas como los inhibidores de la CETP (dalcetrapib y torcetrapib), por lo que hay esperanzas depositadas en que desde esta perspectiva se puede controlar en mejor medida la morbimortalidad cardiovascular.

Ácido nicotínico: ejerce un efecto sobre esta ruta a distintos niveles (figuras 2 y 3). Así, sabemos que aumenta la producción de Apo A1, actúa sobre receptores nucleares PPAR γ estimulando la expresión de ABC-1 (aumenta el eflujo de colesterol celular) y SR-BI (aumenta el eflujo celular de colesterol y su captación hepática) y que limita el catabolismo precoz de partículas HDL3 inmaduras favoreciendo su transformación en HDL2, reflejo todo ello de un transporte reverso eficaz. El resultado es una elevación importante del cHDL (20-30%). Al actuar también sobre el transporte endógeno de lípidos disminuye la trigliceridemia (20-30%) y el cLDL (15%). Además, es el único hipolipemiente comercializado que disminuye la lipoproteína (a). Administrado como monoterapia a pacientes en prevención secundaria (ensayo Coronary Drug Project) redujo el infarto agudo de miocardio no fatal y, en el estudio de extensión a 15 años, la mortalidad global. Asociado a otros hipolipemiantes (estatinas, resinas y/o fibratos) ha demostrado beneficios en todo el "continuum vascular": efecto aditivo en el control lipídico, estabilización y/o regresión de lesiones ateroscleróticas (carotídeas y coronarias) y disminución de morbimortalidad cardiovascular. A pesar de tales beneficios, su uso ha quedado limitado por la frecuencia de las reacciones adversas de escasa gravedad pero que han limitado el cumplimiento terapéutico. En este sentido son frecuentes la vasodilatación cutánea con rubefacción facial (efecto más frecuente y característico), prurito, náuseas, dolor abdominal (contraindicado en úlcera péptica) y/o dia-

rea. El ácido nicotínico puede además elevar ligeramente las transaminasas, el ácido úrico y la glucemia aunque la trascendencia clínica de este último efecto es limitada. Durante décadas, la búsqueda de formulaciones mejor toleradas ha sido una constante. Así, desde la originaria presentación cristalina (50-90% de rubefacción cutánea), pasamos por el nicotínico de liberación sostenida (mejor tolerada pero hepatotóxica a dosis mayores de 1 gramo/día) hasta llegar a nicotínico de liberación extendida (comercializado en USA) y la formulación más reciente y mejor tolerada, nicotínico de liberación extendida-laropiprant (comercializado en Europa) con un descenso del 75% en los episodios de rubor facial respecto a la forma cristalina. Y es que el mismo receptor que media el efecto terapéutico de nicotínico está implicado en la activación de macrófagos dérmicos con liberación de prostaglandinas, sobre todo prostaglandina D2, que a través de los receptores DP1 provoca la vasodilatación cutánea. Laropiprant bloquea selectivamente los receptores DP1 a nivel cutáneo y reduce este efecto secundario sin modificar el efecto terapéutico de nicotínico.

Fibratos: gemfibrozilo, fenofibrato y bezafibrato. Actúan sobre el transporte reverso actuando como agonistas de los receptores PPAR α (figura 2). Así, estimulan la síntesis de Apo AI y AII, inducen la expresión de los SR-BI y ABC-1 y reducen la actividad de la CETP. Todo ello facilita el eflujo de colesterol celular y el transporte reverso de colesterol, aumentando ligeramente el cHDL (5-15%). Actuando a otro nivel reducen la trigliceridemia entre un 20-50% (efecto principal), pero apenas bajan el cLDL (5-10%) o incluso lo pueden aumentar.

Glitazonas: sólo disponemos de pioglitazona, tras la suspensión de la comercialización de rosiglitazona en Europa (2010) por incrementar el riesgo cardiovascular. A través de su activación de los PPAR γ (figura 2), modulan la expresión de genes sensibles a insulina implicados en el control de la glucemia y el metabolismo lipídico en tejidos muscular, adiposo y hepático. La pioglitazona (antidiabético) no se utiliza como fármaco para el control lipídico pero ha demostrado beneficios en ese sentido. En el ensayo PERISCOPE sobre diabéticos con coronariopatía, la administración de pioglitazona (15-45 mg/día) durante 18 meses, comparado con glimepirida (1-4 mg/día), se acompañó de una elevación del cHDL de un 6,6%, un descenso de triglicéridos de un 20% -no modificó cLDL- y una regresión del volumen de ateroma coronario medido por ecografía intravascular; el exceso de fracturas (3%) en este grupo de pacientes fue el problema de seguridad más relevante. Un análisis post-hoc de este estudio ha relacionado el beneficio antiaterosclerótico de pioglitazona con el cambio en el perfil lipídico. Con anterioridad, en el ensayo PROACTIVE, pioglitazona había reducido un 10% la incidencia de episodios cardiovasculares, aunque de forma no estadísticamente significativa.

Estrógenos: estimulan la síntesis de Apo AI e inhiben la lipasa hepática por lo que elevan el cHDL hasta un 5-15% aunque no tienen indicación en este sentido. Pueden aumentar además el riesgo cardiovascular en la mujer postmenopáusicas.

Fármacos en desarrollo.

- Inhibidores de la CETP: Torcetrapib, Dalcetrapib y Anacetrapib. La inhibición de la CETP es una diana terapéutica de entrada muy atractiva (figuras 4 y 5) pues al impedir la transferencia de ésteres de colesterol desde partículas HDL a otras ricas en triglicéridos o LDL, el cHDL debería aumentar. Se espera con esta estrategia que la morbimortalidad cardiovascular de origen aterosclerótico disminuya, aunque desconocemos si el transporte reverso y/o las propiedades antiateroscleróticas de las HDL mejoran con esta estrategia hay que demostrarlo
- Torcetrapib: en estudios en fase II demostró no sólo aumentar el cHDL (70-90%) sino también reducir el cLDL (20-40%). A pesar de ello, en estudios más avanzados no fue capaz de demostrar un beneficio respecto a placebo en términos de ralentizar la progresión y/o favorecer la regresión de la aterosclerosis coronaria (ILLUSTRATE) ni carotídea (RADIANCE). Por último, su desarrollo fue parado en 2006 tras la finalización precoz del ensayo ILLUMINATE al detectarse un inesperado exceso de episodios cardiovasculares y mortalidad (60%) en el grupo de pacientes tratados con torcetrapib, problema que se relacionó con producción de hipercortisolismo, activación del sistema renina-angiotensiva-aldosterona y efecto hipertensivo con aumento de la presión arterial sistólica en unos 5 mmHg.
- Dalcetrapib: desarrollado por Roche, ha demostrado propiedades antiateroscleróticas en experimentación animal. En humanos (ensayos en fase II) a dosis de 600 a 900 mg/día y respecto a placebo, aumentó el cHDL en torno a un 30% y los niveles de APO AI sobre un 15%, con descensos de la trigliceridemia de otro 15%, mostrando un buen perfil de tolerancia y sin problemas de seguridad pues no activó la expresión de genes del sistema renina-angiotensina-aldosterona ni elevó la presión arterial respecto. Todo ello ha propiciado el desarrollo de ensayos clínicos en fase III, actualmente en marcha, que evaluarán el beneficio de la administración de 600mg diarios sobre la función endotelial (dal-VESSEL), control de la aterosclerosis coronaria (dal-PLAQUE) y reducción de la morbimortalidad cardiovascular (dal-OUTCOMES).
- Anacetrapib: el último en desarrollarse, ha demostrado en estudios fase I aumento del cHDL mayor del 120% y descensos de cLDL superiores al 30%. Recientemente se han publicado los datos del estudio fase III DEFINE sobre 1623 pacientes con enfermedad cardiovascular o equivalentes que estaban tratados con estatinas y tenían cLDL en objetivo (< 100 mg/dL) pero cHDL inferior a 60 mg/dL. Tras 24 semanas de tratamiento con 100 mg diarios de

- anacetrapib hubo un cambio importante en el perfil lipídico respecto a placebo: aumentos de un 138% de cHDL y un 45% de apo A-I, con descensos de un 40% de cLDL, un 21% de Apo B, un 32% de colesterol no HDL y un 36% de lipoproteína (a). El análisis de seguridad tras 76 semanas de tratamiento mostró una tasa de reacciones adversas similar a placebo, sin cambios en la presión arterial ni exceso de episodios cardiovasculares, por lo que Merck ha anunciado la puesta en marcha de ensayos a gran escala para evaluación de beneficios en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.
- Nuevos agonistas PPAR: agonistas PPAR α (fibratos) y PPAR γ (pioglitazona) modifican de forma favorable y en mayor o menor intensidad el perfil lipídico. No extraña, por tanto, que estos receptores nucleares sean objeto de continua investigación como dianas terapéuticas, habiéndose desarrollado fármacos que comparten agonismo por varios de sus subtipos (α , δ , γ)
 - LY518674: agonista PPAR α 300 veces más selectivo (respecto a activación PPAR γ) y 3.000 veces más potente que fenofibrato, desarrollado por Lilly hasta 2 estudios en fase II. En el primero de ellos, realizado en pacientes con dislipemia aterogénica, el fármaco mostró reducción de trigliceridemia (30%) y ascenso de cHDL (15%) similar a fenofibrato pero, con un mayor aumento de cLDL (15% frente a 2%). En el segundo estudio, realizado en pacientes con hipercolesterolemia a tratamiento con atorvastatina (10 o 40 mg/), el fármaco redujo la trigliceridemia (20-40%) y aumentó el cHDL (10%) pero no modificó el nivel de cLDL respecto a placebo. Además de fracaso en cuanto a eficacia, hubo un indeseable aumento de creatinina plasmática de un 20%. Por todo ello, su desarrollo fue parado en 2007.
 - GFT 505: agonista dual PPAR α/δ investigado por GENFIT, 100 veces más potente como agonista PPAR α que fenofibrato. En el momento actual ha completado la fase IIa con dos estudios, uno en pacientes con dislipemia aterogénica y otro en sujetos con prediabetes. En ambos ensayos, a la dosis de 80 mg diarios tras 28 días de tratamiento, demostró respecto a placebo y de forma significativa descensos en la trigliceridemia (25%) y cLDL (11%) y, aumentos de cHDL (9%) con disminución de marcadores de inflamación. En el último de los estudios, además, hubo una reducción significativa respecto a placebo de la glucemia plasmática en ayunas (5%), insulinemia basal (25%) y HOMA insulinoresistencia (31%). Todo ello se ha alcanzado con un perfil de tolerancia y reacciones adversas similar a placebo por lo que la compañía ha decidido continuar su desarrollo con estudios en fase III.
 - Agonistas PPAR α/γ : dirigidos específicamente a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Muraglitazar, Tesaglitazar y Aleglitazar.
 - Muraglitazar: investigado por Bristol-Myers Squibb fue abandonado en 2006 tras comprobarse que aunque mejoraba el perfil lipídico respecto a placebo o pioglitazona, aumentaba la morbimortalidad cardiovascular.
 - Tesaglitazar: también abandonado en 2006, en este caso por entender la compañía que lo desarrollaba (Astra Zeneca), que no aportaba beneficios adicionales sobre terapias existentes.
 - Aleglitazar: desarrollado por Hoffmann-La Roche. En un ensayo en fase 2 (SYNCHRONY) sobre diabéticos tipo 2 redujo respecto a placebo y de forma dosis dependiente (50, 150, 300, 600 mcg/día) la hemoglobina A1C de un 0,36 a un 1,35%, aunque el máximo cambio sobre el perfil lipídico - descenso de trigliceridemia un 43% y aumento de cHDL un 20% - se produjo a la dosis de 150 mcg. Esa dosis ha sido la elegida para un ensayo en fase III que pretende testar si esos beneficios se traducen en una reducción de la morbimortalidad cardiovascular de diabéticos tipo 2 que ya han sufrido un accidente cardiovascular. Hasta la fecha, la aparición de edemas ha sido el efecto secundario más relevante, sin aumento significativo de insuficiencia cardíaca.
 - Inhibidores de SR-BI: KC706, un inhibidor oral de la proteína cinasa p38 activada por mitógeno, a las dosis de 150 o 300 mg/día aumenta el cHDL un 50-60% y la Apo A-I y el tamaño de las HDL, en pacientes con dislipemia
 - Agonistas LXR (figura 3): aumentan el transporte reverso desde macrófagos estimulando la síntesis de ABCA1 y, favorecen su excreción biliar al aumentar la expresión de los transportadores ABCG5 y G8 a nivel hepático. Algunos agonistas sintéticos no esteroideos (T0901317 y GW3965) han sido estudiados en modelos animales experimentales demostrando aumentos de cHDL y propiedades antiateroscleróticas pero con dos efectos secundarios inquietantes, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática, por lo que la investigación no se ha extendido a humanos. Un nuevo y prometedor agonista esteroideo, el DMHCA (N,N-dimethyl-3 β -hydroxycholeamide), ha exhibido propiedades antiaterogénicas en ratones transgénicos Apo E deficientes, sin causar los efectos secundarios anteriormente mencionados.
 - Apo AI miméticos (APP018 o D-4F): investigado inicialmente por Bruin Pharma (Los Angeles) en la actualidad está siendo desarrollado por Novartis. Se trata de una estructura peptídica dextrógira de 18 aminoácidos y 4 residuos de fenilalanina, similar a la Apo AI pero resistente a enzimas digestivos por lo que puede administrarse por vía oral. Su efecto antiaterogénico, demostrado en modelos animales y en experimentación in vitro, parece residir en su capacidad para secuestrar lípidos oxidados y favorecer el transporte reverso a través de ABCA1, pues no modifica

el perfil lipídico. En estudios en humanos (fase II) su administración mejoró las propiedades antioxidantes de las HDL.

- HDL miméticos: estructuras similares a las partículas HDL "naturales" pero con propiedades funcionales mejoradas a priori. Se obtienen por medio de tecnología avanzada, deben administrarse por vía endovenosa y su coste es muy elevado.
- Apolipoproteína AI Milano recombinante (ETC-216, ahora MDCO-216): basándose en la evidencia de que sujetos mutados naturalmente tienen una baja incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, se ha obtenido por ingeniería genética Apo AI Milano que, combinada con fosfolípidos, puede ser administrada por vía endovenosa. En modelos animales ha mejorado el eflujo celular de colesterol y ha reducido la expresión de marcadores de vulnerabilidad de la placa además de reducir su tamaño. En un pequeño ensayo en 57 pacientes que habían sufrido un evento coronario agudo su administración en 5 dosis (1 semanal) se acompañó de una reducción del volumen de ateroma coronario evaluado por ecografía intravascular.
- HDL reconstituida (CSL 111): está compuesta por apolipoproteína AI de plasma humano combinada con fosfatidilcolina de soja. En el estudio ERASE su administración semanal en 4 dosis de 40 mg/Kg de peso (la dosis de 80 mg/Kg de peso se suspendió por hepatotoxicidad) se acompañó de reducciones no significativas en el cambio porcentual del volumen de la placa de ateroma y en el cambio del valor absoluto del volumen de placa medida por IVUS en comparación con el placebo (mejoró significativamente el índice de placa y la puntuación del baremo de angiografía coronaria cuantitativa). La hipertransaminasemia ligera fue el efecto adverso más relevante.
- Estimulantes de la síntesis de Apo AI: RVX-208 es el primer estimulante de la síntesis de Apo AI de administración oral, desarrollado por Resverlogix. En ratones ApoE deficientes redujo el tamaño de la placa aterosclerótica aór-

tica. En el estudio ASSERT, su administración durante 12 semanas en pacientes con enfermedad coronaria estable ya tratados con estatinas aumentó de forma dosis dependiente el cHDL (3-8%), el tamaño de las partículas HDL y los niveles de Apo AI, aunque éstos últimos de manera no estadísticamente significativa. Nuevamente, la hipertransaminasemia fue el efecto adverso más frecuente (10%).

Bibliografía recomendada

1. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. ILLUMINATE investigators. Effects of Torcetrapib in Patients at high risk for Coronary Events. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2109-2122.
2. Brunzell JD, Deeb SS (2001) Familial lipoprotein lipase deficiency, apo CII deficiency and hepatic lipase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8 ed. McGraw-Hill, NY, pp 2789-816.
3. Charbonnel B. PPAR-alpha and PPAR-gamma agonists for type 2 diabetes. *Lancet*. 2009;374:96-98.
4. Cho KH. Biomedical implications of high-density lipoprotein: its composition, structure, functions and clinical implications. *BMB reports*. 2009; 42: 393-400
5. Davignon J, Dufour R. Atlas de investigación y diagnóstico. Hiperlipidemias primarias, Clinical Publishing, Oxford, Ed. española 2009.
6. Civeira F, Mateo-Gallego R, Burillo E, Cenarro A. Jornada sobre HDL. La elevación del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad: perspectiva futura. La CETP como diana terapéutica. *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22 (supl 1): 44-48
7. Getz GS, Wool GD, Reardon CA. Apoprotein A-I mimetic peptides and their potential antiatherogenic mechanisms of action. *Curr Opin Lipidol*. 2009; 20: 171-5.
8. Guyton JR. Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy, and safety. *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18: 415-420.
9. Kratzer A, Buchebner M, Pfeifer T, Becker TM, Uray G, Miyazaki SM, et al. Synthetic LXR agonist attenuates plaque formation in apoE-/- mice without inducing liver steatosis and hypertriglyceridemia. *J Lipid Res*. 2009; 50: 312-326.
10. Marcel YL, Ouimet M, Wang MD. Regulation of cholesterol efflux from macrophages. *Curr Opin Lipidol*. 2008; 19: 455-461.
11. Masson D, Koseki M, Ishibashi M, Larson CJ, Miller SG, King BD, et al. Increased HDL cholesterol and apoA-I in humans and mice treated with a novel SR-BI inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 2054-2060.
12. Nissen S, Tsunoda T, Tuzcu E, Schoenhagen P, Cooper C, Yasin M, et al. Effect of recombinant Apo A-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 2292-2300.
13. Rader DJ, Alexander ET, Weibel GL, Billheimer J, Rothblat GH. The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2009; 50: S189-194.
14. Sing JM, Shishehborg MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target. A systematic review. *JAMA*. 2007; 298: 786-798.
15. X. Pintó. Jornada sobre HDL. Fármacos establecidos para elevar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad: ¿puede haber diferencias en los mecanismos y en los beneficios? *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22 (supl 1): 35-39
16. Zannis VI, Chroni A, Krieger M. Role of apo A-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *J Mol Med*. 2006; 84: 276-94.