

Oscar Pérez-Méndez,* Gérald Luc,** Carlos Posadas-Romero***

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que la concentración plasmática de colesterol-HDL (C-HDL) presenta una correlación negativa con el riesgo de aterosclerosis.¹⁻⁴ De esta manera, es muy probable que la mayor parte de los sujetos con niveles bajos de C-HDL en plasma (hipoalfalipoproteinemia) tengan mayor riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC). Sin embargo, existen algunas hipoalfalipoproteinemias que no están asociadas al desarrollo de aterosclerosis. En vista de estas evidencias y dado que no ha sido bien demostrada la relación causal entre hipoalfalipoproteinemia y EAC, se abre la posibilidad de que, en ciertos pacientes, las causas primarias de la enfermedad promuevan adicionalmente niveles bajos de C-HDL en plasma como un epifenómeno. En esos casos, la hipoalfalipoproteinemia no sería factor de riesgo de aterosclerosis, no obstante la presencia simultánea de ambas anomalías. Ésta podría ser una explicación adicional de las observaciones epidemiológicas referentes a la correlación negativa entre C-HDL plasmático e incidencia de EAC.

En esta revisión presentamos algunos aspectos estructurales de las HDL. A continuación abordamos los argumentos que apoyan la relación causal entre bajos niveles de C-HDL y EAC, y los confrontamos con ciertos casos en los que la hipoalfalipoproteinemia no es en sí misma aterogénica. Presentamos enseguida los avances en la comprensión de las hipoalfalipoproteinemias derivados de los estudios cinético metabólicos de las HDL. Terminamos con algunas perspectivas relacionadas con el estudio de las hipoalfalipoproteinemias para el escrutinio de sujetos a riesgo de desarrollar EAC.

Estructura de las HDL

Las HDL, como el resto de las lipoproteínas, son complejos macromoleculares, pseudomicelares, constituidos principalmente por lípidos anfipáticos (fosfolípidos y colesterol libre), lípidos no polares (triglicéridos y ésteres de colesterol) y por proteínas llamadas apolipoproteínas (apo) (*Figura 1*). Los lípidos anfipáticos se organizan en una monocapa en la superficie del complejo, presentando sus grupos polares hacia el medio acuoso. La estabilidad de esta monocapa está garantizada, en términos fisicoquímicos, por las apolipoproteínas. Los lípidos no polares son insolubles en un medio acuoso como el plasma y en consecuencia se sitúan en el interior de las lipoproteínas, evitando así las interacciones con grupos polares que serían fisicoquímicamente desfavorables. De esta manera el transporte de los lípidos en plasma está garantizado.

Las HDL son las lipoproteínas con mayor proporción proteica (55-60% de su masa seca), siendo la apo A-I su apolipoproteína más abundante. La apo A-I, aparte de su función estructural, es indispensable para el eflujo de colesterol de las células periféricas,⁵ la primera etapa del transporte reverso de colesterol (TRC) que detallamos adelante. La apo A-I desempeña también la función de coenzima de la lecitina: colesterol acil transferasa (LCAT), enzima clave en el TRC.

Se han descrito varias subclases de HDL basándose en ciertas características fisicoquímicas y funcionales. Una clasificación con base en la densidad de flotación (ρ), las distingue en HDL₂ ($1.063 < \rho < 1.12$ g/mL) y las HDL₃ ($1.12 < \rho < 1.21$ g/mL). Las HDL₂ son ricas en lípidos hidrofóbicos mientras que las HDL₃ están formadas por fosfolípidos y proteínas principalmente. Otros métodos de separación como la electroforesis en gradiente de poliacrilami-

Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH) Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, C.P. 14080 México, D.F.

* Departamento de Fisiología. (INCICH).

** Departamento de lipoproteínas y aterosclerosis. Instituto Pasteur de Lille. 1, rue du Prof. Calmette, 59019 Lille, Francia.

*** Departamento de Endocrinología. (INCICH).

Aceptado: 18 de febrero del 2000

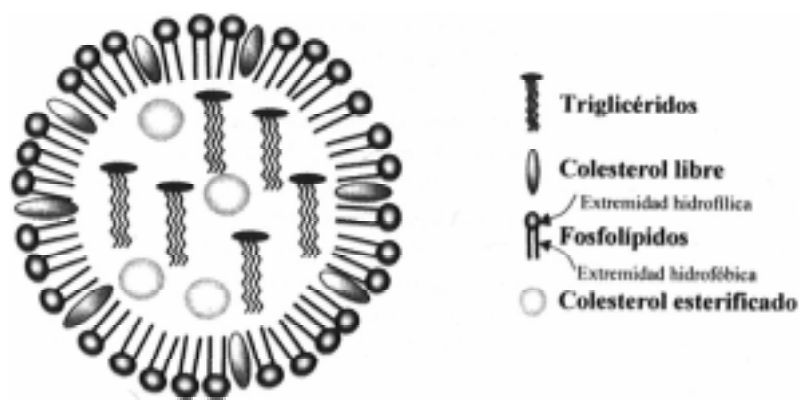


FIG. 1: Representación esquemática de la organización de los lípidos en una lipoproteína. Las apolipoproteínas (no ilustradas) se unen por interacciones hidrofóbicas a los lípidos más externos y por atracciones electrostáticas a los fosfolípidos para estabilizar a la pseudo-micela lipídica.

da o filtración en gel, se han utilizado para afinar la clasificación de las HDL. Sin embargo, estos métodos de análisis de subclases de HDL no resultan útiles en la práctica clínica por sus amplios coeficientes de variabilidad.⁶

Por su movilidad electroforética y tamaño, se han descrito otras subfracciones de HDL entre las que destacan las partículas pre-b1.⁷ Estas partículas están compuestas esencialmente de fosfolípidos y apo A-I, tienen una masa molecular aparente alrededor de 60 kD y flotan a la densidad de las HDL₃, entre 1.12 y 1.21 g/mL. Desempeñan un papel muy importante en la captación de colesterol de las células periféricas como se menciona más adelante.

En la práctica, la concentración plasmática de las partículas HDL se estima generalmente por la medición de uno de sus componentes, el C-HDL. Por este método se puede sobrestimar la cantidad de partículas HDL circulantes en algunas situaciones metabólicas que provocan acumulación de ésteres de colesterol en las HDL, como en la deficiencia de CETP⁸⁻⁹ o el hipotiroidismo.^{10,11}

Hipoalfalipoproteinemia y aterosclerosis

La hipoalfalipoproteinemia se define como concentraciones plasmáticas de C-HDL por debajo de la décima percentila ajustada por la edad y sexo del sujeto. La fuerte correlación negativa entre concentración C-HDL en plasma y riesgo de aterosclerosis observada en los estudios epidemiológicos, afirma la asociación entre estos dos parámetros. Sin embargo, este tipo de estudios no permite establecer una relación causa efecto. Por esto, las investigaciones se han dirigido a es-

tablecer las bases de dicha asociación que a continuación describimos.

Metabolismo de las HDL y el transporte reverso de colesterol

Uno de los mecanismos por medio del cual las HDL evitarían la formación de la placa ateromatosa, es el TRC que se define como el regreso de colesterol proveniente de las células periféricas hacia el hígado para su excreción o reciclaje (*Figura 2*).

La primera etapa del TRC es el eflujo de colesterol de las células. Estudios *in vitro* que utilizan líneas celulares de hepatoma de rata o fibroblastos han puesto de manifiesto que las HDL, particularmente la subfracción pre-b1⁷ captan el colesterol de la membrana celular. Los mecanismos postulados de eflujo de colesterol celular son varios pero cualesquiera que éstos sean, la evidencia es que *in vitro* las HDL captan el colesterol celular.

El colesterol captado por las partículas pre-b1, es enseguida esterificado por la LCAT. Esta esterificación provoca que el colesterol pierda su carácter anfipático transformándose en una molécula hidrofóbica. En consecuencia, los ésteres de colesterol abandonan la superficie de la lipoproteína que lo transporta para situarse en el interior de la partícula, aumentando el tamaño de la misma. El colesterol esterificado puede ser intercambiado por triglicéridos provenientes de lipoproteínas que contienen la apo B, principalmente VLDL e IDL. El intercambio de lípidos hidrofóbicos está facilitado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Además de los

lípidos hidrofóbicos, los fosfolípidos de las HDL son transferidos hacia las VLDL por la proteína de transporte de fosfolípidos (PLTP).

Los triglicéridos de las HDL₂ provenientes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos son entonces hidrolizados por la lipasa hepática. Esta hidrólisis, en asociación con la actividad PLTP, disminuye el tamaño de las HDL₂ transformándolas en HDL₃ y en partículas pre-b1 que pueden reiniciar el ciclo de captación de colesterol.

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

Actividad antioxidante de las HDL

Las LDL oxidadas en el espacio subendotelial intervienen en la formación de la placa ateromatosa por sus actividades quimiotáctica,¹² quimioestática para macrófagos, por favorecer la formación de células espumosas, y por inducir anticuerpos anti-LDL oxidadas que favorecen una respuesta inflamatoria,^{13,14} además de ser directamente tóxicas para las células.

En este contexto, el papel antiaterogénico de las HDL se debe a la capacidad antioxidante que poseen. Varios de sus elementos participan en esta propiedad, entre ellos sus apolipoproteínas y particularmente la paraoxonasa, enzima asociada físicamente a las HDL plasmáticas.¹⁵⁻¹⁷ Esta enzima fue descrita inicialmente como una enzima de desintoxicación que hidroliza el paraoxón, un potente inhibidor de las colinesterasas y de donde deriva su nombre. Así, la cascada oxidativa de los lípidos de las LDL puede ser interrumpida por la acción de la paraoxonasa.⁸ La actividad paraoxonasa varía entre los individuos por factores genéticos de polimorfismo¹⁶ y se ha encontrado disminuida en sujetos hiperlipidémicos y sujetos diabéticos insulino-dependientes.¹⁹ Además existe una correlación positiva entre la concentración de apo A-I y la actividad paraoxonasa.²⁰ Tal correlación tiene su origen en que la cantidad de partículas HDL determina el número de moléculas de la enzima presente en plasma. Siendo la apo A-I un marcador excelente de la cantidad de partículas HDL, la correlación entre apo A-I plasmática y actividad paraoxonasa es de esperarse. Sin embargo, la actividad de la pa-

raoxonasa no está sujeta únicamente al nivel de HDL plasmáticas, sino que su expresión, y por lo tanto su actividad, están reguladas preferentemente por factores genéticos y ambientales. Así, la dieta alta en colesterol induce una disminución en la expresión y la actividad de la enzima²¹ independientemente del nivel C-HDL. Indudablemente la paraoxonasa tiene una participación importante en la prevención de la aterosclerosis, pero debido a los factores genéticos y ambientales que la regulan, no se puede concluir que sea el único elemento que confiera la actividad protectora a las HDL.

El papel antiaterogénico de la apo A-I

La determinación de los niveles plasmáticos del colesterol de LDL y de HDL ha mejorado la discriminación entre sujetos en alto riesgo y sujetos con menor riesgo de aterosclerosis. Sin embargo, tal discriminación sigue siendo poco satisfactoria. Para mejorarla, las apolipoproteínas, A-I y B han sido medidas en diversos estudios clínicos. La apo A-I se ha encontrado en niveles significativamente más bajos en los sujetos con infarto de miocardio que en los sujetos testigo.^{22,23} Por otra parte, los animales transgénicos que sobreexpresan la apo A-I humana se ven protegidos contra la aterosclerosis.²⁴ Estos resultados se pueden explicar por un incremento del número de partículas HDL plasmáticas que favorecen la eliminación de una cantidad mayor de colesterol de los tejidos periféricos. El incremento en el número de partículas HDL aumenta también la cantidad de paraoxonasa circulante como se mencionó previamente. Además, ha sido demostrado que la apo A-I posee un poder antioxidante intrínseco, aumentando la resistencia de las LDL a la oxidación *in vitro*.²⁵

En vista del papel protector de la apo A-I, se podría inferir la formación prematura de ateromas en ausencia total de esta proteína. No obstante, Li y colaboradores²⁶ demostraron lo contrario: un grupo de ratones a los cuales se les eliminó el gen *APO A-I*, no desarrolló lesiones ateroscleróticas mayores, ni más tempranas que el grupo de ratones control. Estos hallazgos iniciaron la controversia acerca del papel antiaterogénico de las HDL. Para reconciliar las observaciones hechas en los ratones que no expresan la apo A-I, algunos investigadores han argumentado que otras apolipoproteínas, particularmente la apo E, po-

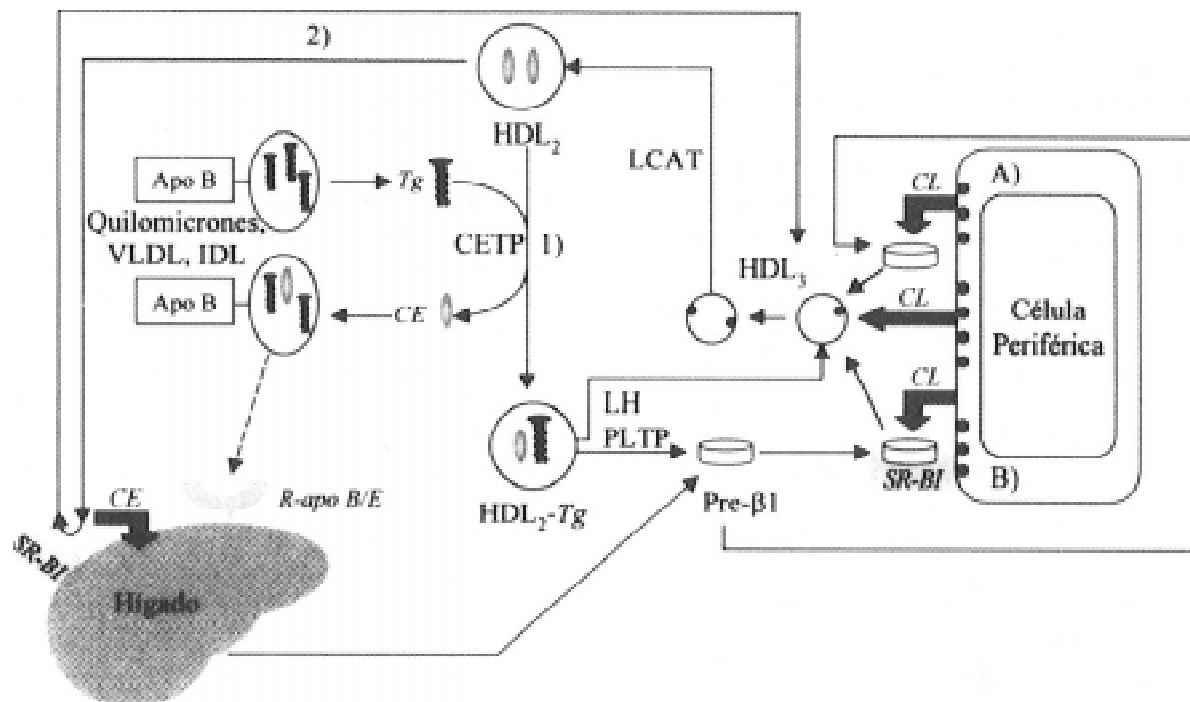


FIG. 2: Esquema del mecanismo de transporte reverso de colesterol. Los aceptores primarios (partículas pre-β1 o HDL₃ en menor proporción) captan el colesterol libre (CL) excedente de las células periféricas por A) contacto simple con la membrana celular, o B) por medio del receptor SR-BI. La incorporación de colesterol en los aceptores primarios de colesterol y la esterificación del mismo por la LCAT, dan origen a aumentos progresivos del tamaño de la lipoproteína, generando sucesivamente HDL₃ y HDL₂. El colesterol esterificado (CE) puede seguir dos rutas: 1) por acción de la CETP es intercambiado por triglicéridos (Tg) provenientes de las lipoproteínas que contienen apo B, principalmente VLDL e IDL llegando así al hígado para su reciclamiento o excreción, gracias al receptor hepático B/E o, 2) es eliminado directamente de la lipoproteína por un mecanismo en el que interviene el receptor hepático SR-BI, generando así HDL de menor tamaño capaces de reiniciar el ciclo. La LH hidroliza los triglicéridos de las HDL captadas por la ruta 1). Esta hidrólisis en asociación con la actividad PLTP, regenera los aceptores primarios de colesterol.

drían desempeñar la función de captar el colesterol de los tejidos periféricos para su eliminación.²⁷ En efecto, en ausencia de apo A-I, una vía alternativa de eliminación del colesterol celular excedente está dada por las HDL enriquecidas con apo E. Estas lipoproteínas son captadas por el hepatocito gracias al receptor apo B/E de las LDL. Esta alternativa es muy probable que se presente en algunos sujetos con hipoalfalipoproteinemia grave que se describen en la sección siguiente.

El receptor de colesterol SR-BI

Otra vía de eliminación de colesterol plasmático es el receptor SR-BI (por sus siglas en inglés Scavenger Receptor, class B, type I). Se trata de una glicoproteína palmitilada de superficie que fija lipoproteínas HDL, LDL y colesterol libre a altas concentraciones, no asociado a lipoproteínas.²⁸

Este receptor se expresa ampliamente en hepatocitos, en las regiones de mayor producción de esteroides de la glándula adrenal, el ovario y los testículos de roedor.²⁸⁻³¹ Se une con gran afinidad las lipoproteínas y, por un mecanismo mal conocido, internaliza únicamente el colesterol dejando el resto de la lipoproteína intacta. De esta manera se regeneran las partículasceptoras de colesterol que pueden comenzar nuevamente el ciclo del TRC (Figura 2). Por este mecanismo se elimina una buena proporción del colesterol libre circulante.

Causas de valores bajos de C-HDL

Los defectos fundamentales que afectan a la mayoría de los pacientes con niveles bajos de C-HDL aún no se conocen con certeza.³² Los factores hereditarios desempeñan un papel importante en el desarrollo de la hipoalfalipoproteinemia.

Varios estudios han demostrado la transmisión genética de la hipoalfalipoproteinemia³³⁻³⁷ pero no han determinado la o las proteínas directamente involucradas en la dislipidemia. En este sentido, las deficiencias de factores plasmáticos que intervienen en la remodelación de las HDL son el origen más probable de las hipoalfalipoproteinemias. Los desequilibrios entre la síntesis y catabolismo de las apolipoproteínas de las HDL son otra posible causa de bajos niveles de estas lipoproteínas.

Dentro de los factores plasmáticos de remodelación de las HDL, destacan las proteínas y enzimas de transporte que intervienen en el transporte reverso de colesterol. En primer lugar, los niveles plasmáticos de C-HDL están regulados por la CETP en el humano.³⁷ La disminución en la actividad de la CETP provoca acumulación de ésteres de colesterol en las HDL debido a que no pueden ser intercambiados por triglicéridos. Este incremento en la concentración de C-HDL no es sinónimo de un aumento de partículas HDL. En consecuencia, no se incrementa la eficiencia del transporte reverso de colesterol en los casos con actividades abatidas de CETP. Por lo tanto, inhibir la CETP no es un objetivo terapéutico en la prevención de la aterosclerosis.

Por otra parte, los niveles plasmáticos de C-HDL también son regulados por la PLTP. Estudios en ratones transformados por mutagénesis dirigida en el gen de la PLTP, han demostrado que la ausencia de actividad de esta proteína resulta en reducciones aproximadas del 65% y 85% en el C-HDL y en la apo A-I, respectivamente.³⁹ Asimismo, la deficiencia de lipasa lipoproteica (LPL), enzima que hidroliza principalmente los triglicéridos de los quilomicrones y de las VLDL, puede afectar de manera indirecta los niveles plasmáticos de las HDL. En efecto, actividades bajas de LPL se asocian con incrementos de los triglicéridos plasmáticos y descensos en la concentración del C-HDL.⁴⁰

El tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, los andrógenos y hormonas relacionadas, así como el uso de bloqueadores β -adrenérgicos, son factores que pueden también generar niveles bajos de C-HDL.

Por último, mutaciones en el gen *APO A-I* y las deficiencias de actividad LCAT tienen un impacto muy importante en la concentración plasmática de C-HDL y las describimos a continuación.

Hipoalfalipoproteinemias graves

Los animales que no expresan la apo A-I han sido uno de los primeros argumentos en contra de que exista una relación directa entre bajos niveles de C-HDL y el riesgo de aterosclerosis.

Sin embargo, los modelos de ratones modificados genéticamente se han criticado fuertemente por el hecho de que los animales presentan perfiles lipídicos muy alterados, con concentraciones de lípidos hasta diez veces más altas que las de un ratón normal. Además, esta especie tiene un metabolismo diferente al humano; carece de CETP y su apo A-II no forma dímeros. De esta manera, extrapolar los resultados obtenidos en animales hacia el humano resulta muy aventurado.

Los pacientes que presentan hipoalfalipoproteinemias graves son modelos más apropiados para investigar el posible papel que tienen las HDL en la prevención de la aterosclerosis. Dado que el metabolismo de las HDL depende del producto de diferentes genes, las anomalías genéticas responsables de una hipoalfalipoproteinemia son de orígenes diversos. Describimos a continuación algunas deficiencias genéticas y metabólicas de las HDL y su relación con la incidencia de aterosclerosis.

La enfermedad de Tángier. Esta enfermedad es una afección rara que en el estado homocigótico se manifiesta por una concentración muy baja -a veces indetectable- de C-HDL, hipertrigliceridemia moderada y concentración plasmática de C-LDL también baja. Estas anomalías se acompañan de hipertrofia de las amígdalas y hepatoesplenomegalia. Además, frecuentemente se observan alteraciones neurológicas debido al depósito de ésteres de colesterol en las células de Swann. En una revisión de 54 homocigotos,⁴¹ se puso de manifiesto que 44% de los sujetos presentan una afección arterial (isquemia coronaria o accidente vascular cerebral) contra 9.7% en los sujetos testigo. En términos del TRC, la aterosclerosis aparece relativamente tarde en estos pacientes. Es probable que la baja concentración de C-LDL sea el factor determinante en la no-aparición o aparición tardía de una afección arterial en los sujetos afectados.

Algunas anomalías del gen APO A-I. La reorganización o delección total del complejo génico A-I/C-III/A-IV resulta en la ausencia casi total de apo A-I -y, por consecuencia, de HDL-, de apo C-III y en ocasiones de apo A-IV.^{42,43} Los sujetos que pa-

decen esta afección, presentan una isquemia coronaria precoz. Este tipo de situación metabólica es un argumento a favor de que las HDL son los aceptores primarios del colesterol celular y que son indispensables en la prevención de la EAC. Sin embargo, la baja concentración de apo C-III en estos pacientes no permite determinar si la ausencia de apo A-I es la única responsable de la aparición temprana de la aterosclerosis coronaria.

Algunas anomalías de la apo A-I son responsables de una deficiencia plasmática aislada, parcial o total, de apo A-I. Se trata de mutaciones puntuales o duplicación parcial del gen de la apo A-I que puede resultar en proteínas con una secuencia de aminoácido modificada o incompleta. La tabla I resume algunas de las mutaciones del gen *APO A-I* que dan origen a una deficiencia aislada de la proteína. Indica, además, la presencia o no de isquemia coronaria en cada caso. Los sujetos que tienen estas anomalías pueden ser homocigotos o heterocigotos. Pese a la hipoalfalipoproteinemia grave, y contra lo que podría esperarse, no todos estos sujetos presentan una incidencia elevada de aterosclerosis.

El caso de apo A-I_{Milano} es particularmente interesante. La apo A-I_{Milano} se caracteriza por la sustitución Arg¹⁷³ → Cys y se acompaña generalmente de hipertrigliceridemia. Los niveles plasmáticos de C-HDL y apo A-I están disminuidos aproximadamente a 20% de los valores de referencia.⁴⁴ Sin embargo, estos sujetos tienen un riesgo menor de aterosclerosis con respecto al resto de la población, pues hasta ahora no se ha detectado ningún sujeto portador de la mutación que haya sufrido de EAC. La incongruencia de este estado metabólico con la función de las HDL de captar de colesterol celular excedente, se trató de explicar argumentando que la mutación da origen a una proteína más eficaz en cuanto al eflujo de colesterol. Nuestra experiencia es contraria a esta explicación. En efecto, hemos constatado que *in vitro*, utilizando células Fu5AH de hepatoma de rata, el plasma total e incluso las HDL reconstituidas con apo A-I_{Milano} favorecen menos eflujo de colesterol que los plasmas control y las HDL reconstituidas con apo A-I normal (Pérez-Méndez O y Luc G, datos no publicados). Por tanto, la mutación apo A-I_{Milano} no da origen a una proteína más activa.

Otro tipo de mutación muy similar a la apo A-I_{Milano} es la apo A-I_{Paris} (Arg¹⁵¹ Cys). El perfil

lipídico de los pacientes y el bajo riesgo de aterosclerosis es similar a la mutación apo A-I_{Milano}.⁴⁵ Además, las HDL tanto en estos pacientes, como de sujetos con hipoalfalipoproteinemia grave de etiología desconocida o por deficiencia de actividad α -LCAT (ver más adelante), no son más eficientes en favorecer el eflujo de colesterol *in vitro* comparadas con HDL aisladas de sujetos normales.^{46,47}

Deficiencia de LCAT. ¿En qué medida contribuyen entonces realmente las HDL a transportar el colesterol hacia el hígado para su reciclamiento o excreción?, ¿El transporte reverso de colesterol depende de otros factores y no son las HDL el factor limitante? Una respuesta parcial a estas preguntas la han dado los hallazgos en pacientes que sufren de deficiencia en actividad LCAT.

Una vez captado por las HDL, el colesterol es esterificado en las mismas partículas por la enzima LCAT, que cataliza la reacción de transferencia de un grupo acilo de la posición sn2 de una fosfatidilcolina hacia el grupo hidroxilo del colesterol. La esterificación favorece el intercambio de colesterol por triglicéridos entre las HDL y las lipoproteínas que contienen la apo B, facilitando su captura en el hígado mediado por el receptor B/E del hepatocito. Por lo tanto, un déficit en LCAT debería resultar en la acumulación de colesterol en las HDL y como consecuencia una aterosclerosis precoz. En efecto, los pacientes homocigotos con déficit familiar en LCAT presentan un alto riesgo de isquemia coronaria. Sin embargo, la enfermedad del ojo de pescado (fish eye disease, FED) es una excepción. Ésta es una enfermedad rara, genética, recesiva, caracterizada clínicamente por el depósito progresivo de colesterol alrededor de la cornea dándole un aspecto singular del que se deriva el nombre de la enfermedad. Este padecimiento es la consecuencia de un déficit selectivo de la actividad α -LCAT, lo que no permite un metabolismo normal de las HDL. Los sujetos que padecen de FED presentan hipoalfalipoproteinemia grave asociada a hipertrigliceridemia moderada, pero no tienen un riesgo elevado de aterosclerosis, particularmente las mujeres.⁴⁷

Las HDL de estos pacientes son pequeñas (entre 8 y 10 nm), frecuentemente en forma de monedas apiladas -HDL inmaduras-, con una proporción elevada de colesterol libre, de fosfolípidos y de apo E. La fracción de HDL que se ve más afectada es la formada por las partículas que contienen tanto apo A-I como apo A-II (Lp A-I: A-II), mientras que las Lp A-

I, a las que pertenecen las partículas pre-b1, están ligeramente disminuidas. Esto implica que las HDL de pacientes FED contienen una proporción más elevada de partículas pre-b1 que las HDL de sujetos normales. Además, las HDL en estos pacientes están enriquecidas con apo E, facilitando su remoción por medio del receptor hepático B/E. Así se ha explicado la baja incidencia de aterosclerosis observada en los portadores de esta mutación. Paradójicamente, las HDL de pacientes FED no son más eficientes en promover el eflujo de colesterol de células en cultivo que las HDL de sujetos normales.⁴⁷

Los estudios cinéticos del metabolismo de apolipoproteínas *in vivo*.

Los hallazgos anteriormente descritos no nos permiten concluir sobre el verdadero papel de las HDL en el desarrollo de la aterosclerosis. Para tal efecto, los estudios cinéticos metabólicos pueden ser una herramienta suplementaria para avanzar en la comprensión de por qué algunas hipoalfalipoproteinemias no se asocian a un riesgo elevado de aterosclerosis.

Los estudios cinéticos consisten en marcar de manera endógena a las apolipoproteínas con un aminoácido que contiene un isótopo estable -frecuentemente deuterio- y seguir su incorporación por unidad de tiempo en las apolipoproteínas de interés. Los resultados se ajustan a un modelo matemático para calcular la tasa de catabolismo y la síntesis absoluta de la proteína. La apo A-I, proteína

principal de las HDL, refleja muy bien el metabolismo de estas últimas *in vivo*. La sola determinación del C-HDL es equivalente a “fotografiar” las lipoproteínas en un punto del tiempo, mientras que los estudios cinéticos metabólicos corresponden a “filmear” su metabolismo, proporcionando así una mejor idea del estado metabólico de las HDL.

Con base en nuestros resultados y los de otros investigadores, los sujetos con hipoalfalipoproteinemia grave sin riesgo de aterosclerosis sintetizan normalmente la apo A-I y la catabolizan muy rápido.⁴⁶⁻⁵¹ Dado que la concentración plasmática de una proteína es el resultado del equilibrio que existe entre su síntesis y degradación, la consecuencia en estos pacientes es una baja concentración plasmática de apo A-I. Estos resultados implican que las HDL captan el colesterol de los tejidos periféricos y lo transfieren para su eliminación o reciclaje en el hígado a una velocidad mayor que en los sujetos sanos. El resultado es la misma cantidad de colesterol eliminado con una menor cantidad aparente de partículas HDL.

Por otra parte, la combinación de síntesis disminuida con catabolismo acelerado de apo A-I, se asocia con un riesgo elevado de aterosclerosis, como es el caso de la enfermedad de Tángier.⁵² En efecto, reducciones en la producción de HDL implica que menos colesterol es removido de los tejidos periféricos. Una excepción a esta hipótesis son los sujetos afectados por la mutación apo A-I_{Paris}, quienes presentan una síntesis baja asociada a un hipercatabolismo de la proteína.⁵¹ Se debe

Tabla I. Algunas mutaciones descritas en el gen de la apo A-I y sus repercusiones sobre la incidencia de EAC.

Mutación	Número de sujetos Descritos	EAC*	Nombre de la mutación	Referencias
Cys173 Arg	33	-	Apo A-I Milano	44
Cys151 Arg	2	-	Apo A-I Paris	45,52
Gly26 Arg	3	-	Apo A-I Iowa	53, 54
Pro165 Arg	17	-		55
Gln84 stop	1	+	Apo A-I Tsukuba	56
Delección de Guanina, Codón 202	5	-		57
Lys107 O	10	+	Apo A-I Helsinki	58
Leu159 Pro	19	+	Apo A-I Zavalla	59
Leu159 Arg	7	-	Apo A-I Fin	60
Glu198 Lys	8	-		61
Gln-2 stop	9	+	Q[-2]X	62

+: EAC en uno o varios de los sujetos estudiados; -: ningún caso descrito de EAC hasta el momento.

Abreviaturas: HDL, lipoproteínas de alta densidad. EAC, enfermedad arterial coronaria. Apo, apolipoproteína. TRC, transporte reverso de colesterol. VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad. IDL, lipoproteínas de densidad intermedia. LDL, lipoproteínas de baja densidad.

LCAT, lecitina: colesterol acilo transferasa. PLTP, proteína transportadora de fosfolípidos. CETP, proteína transportadora de ésteres de colesterol. LH, lipasa hepática.

tener en consideración que las HDL son una mezcla heterogénea de partículas, entre ellas las Lp A-I y las Lp A-I: A-II. Si el metabolismo de las Lp A-I no está afectado por la mutación, eso podría explicar la ausencia de aterosclerosis en los sujetos apo A-I^{Paris}. Estudios futuros en esta área permitirán determinar la validez de esta hipótesis.

Perspectivas para el estudio de las hipoalfalipoproteinemias

Con base en el estado actual del conocimiento, en la clínica se debe seguir considerando la hipoalfalipoproteinemias como un factor de riesgo de aterosclerosis. No obstante, hay evidencias para postular tanto la existencia de diferentes tipos de hipoalfalipoproteinemias como la probabilidad de que algunas de ellas no constituyan riesgo de aterosclerosis. Incluso se puede postular que, en algunos pacientes, las alteraciones metabólicas que dan origen a la EAC, generen al mismo tiempo hipoalfalipoproteinemias como un epifenómeno. En esos casos, hipoalfalipoproteinemias y EAC se presentarían simultáneamente pero sin que existiera una relación causal entre ellas. Por lo anterior, las investigaciones en el futuro deberán dirigirse a la identificación de las diferentes etiologías de esta dislipoproteinemias, con el objetivo de discriminar mejor a los sujetos susceptibles de desarrollar EAC.

Los métodos de laboratorio existentes para la medición de las actividades CETP, PLTP, LCAT, LPL y LH son costosos, complejos y difíciles de estandarizar, limitando la inclusión de estas determinaciones en la de los estudios epidemiológicos. Por esta razón, la mayoría de los estudios diseñados hasta ahora para explicar la etiología de las hi-

poalfalipoproteinemias, han diseccionado el metabolismo de las HDL y lo han analizado por partes en un número restringido de sujetos. Este tipo de diseño experimental ha aportado elementos sobre las causas que pueden originar niveles plasmáticos bajos de C-HDL. En el futuro, abordar el metabolismo de las HDL como un conjunto indisoluble constituido por el frágil equilibrio de una serie de proteínas de transporte y enzimas, es una opción para consolidar todos los indicios existentes acerca del origen metabólico de las hipoalfalipoproteinemias.

Los desequilibrios entre las actividades de las proteínas y enzimas que intervienen en el transporte reverso de colesterol pueden ser una de las causas de hipoalfalipoproteinemias. Establecer la veracidad de esta hipótesis y, en su caso, identificar esos desequilibrios, es una meta fundamental en el campo de las hipoalfalipoproteinemias. A este respecto, desarrollar métodos de laboratorio reproducibles y confiables para la determinación de las actividades LCAT, CETP, PLTP, LPL, LH y CETP, es imperativo para avanzar en la comprensión de las hipoalfalipoproteinemias y mejorar el escrutinio de pacientes en riesgo.

Los estudios cinético metabólicos de las HDL, pueden proporcionar nuevos elementos para elucidar las alteraciones de los mecanismos fisiológicos que originan niveles plasmáticos bajos de C-HDL. Sin embargo, es evidente que estos estudios no permiten cuantificar la eliminación de ésteres de colesterol por la vía del receptor SR-BI. En consecuencia, para comprender mejor el metabolismo de los diferentes componentes de las HDL, también se deberán diseñar estrategias de estudio para evaluar la eliminación de colesterol por medio de ese receptor.

REFERENCIAS

1. GORDON T, CASTELLI WP, HJORTLAND MC, DAWBER TR: *High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study.* Am J Med 1977; 62: 707-714.
2. MILLER GJ, MILLER NE: *Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease.* Lancet 1975; 1: 16-19.
3. MILLER NE: *Associations of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischaemic heart disease and coronary atherosclerosis.* Am Heart J 1987; 113: 589-597.
4. PARRA HJ, ARVELIER D, EVANS AE, CAMBOU JP, AMOUEYEL P, BINGHAM A, ET AL: *A case-control study of lipoprotein particles in two populations at constraining risk for coronary heart disease.* Arterioscler Thromb 1992; 12: 701-707.
5. PHILLIPS MC, ROTHBLAT GH: *HDL and cholesterol efflux.* Atherosclerosis 1997; 134: 114.
6. WILLIAMS PT, VRANIZAN KM, AUSTIN MA, KRAUSS RM: *Association of age, adiposity, alcohol intake, menstrual status and estrogen therapy with high density lipoprotein subclasses.* Arterioscler Thromb 1993; 13: 1654-1661.

7. CASTRO GR, FIELDING CJ: *Early incorporation of cell-derived cholesterol into pre-b-migrating high density lipoprotein pathway*. Biochemistry 1988; 27: 25-29.
8. KOIZUMI J, MABUSHI H, TAKEDA R: *Deficiency of serum cholesterol ester transfer activity in patients with familial hyperalphalipoproteinemia*. Arteriosclerosis 1985; 58: 175-186.
9. ABBEY M, CALVERT GD: *Effects of blocking plasma transfer protein activity in the rabbit*. Biochim Biophys Acta 1989; 1003: 20-29.
10. TAN KC, SHIU SW, KUNG AW: *Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: roles of hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein*. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2921-2924.
11. TAN KC, SHIU SW, KUNG AW: *Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper and hypothyroidism*. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 140-143.
12. CUSHING SD, BERLINER JA, VALENTE AJ, TERRITO MC, NAVAB M, PARHAMI F, ET AL: *Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein (MCP-1) in human endothelial and smooth muscle cells*. Proc Natl Acad Sci 1990; 87: 5134-5138.
13. SEIFERT PS, KAZATCHINE MD: *Generation of complement anaphylatoxins and C5b-9 by crystalline cholesterol oxidation derivatives depends on hydroxyl group number and position*. Mol Immunol 1987; 24: 1303-1308.
14. TORZEWSKI J, OLDROYD R, LACHMAN P, FITZIMMONS C, PROUDFOOT D, BOWYER D: *Complement-induced release of lesion formation*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 673-677.
15. WATSON AD, BERLINER JA, HAMA SY, LA DU BN, FAULL KF, FOGELMAN AM, ET AL: *Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase*. J Clin Invest 1995; 96: 2882-2891.
16. SANGHERA DK, SAHA N, ASTON CE, KAMBOH Y: *Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1067-1073.
17. AVIRAM M, ROSENBLAT M, BISGAIER CL, NEWTON RS, PRIMO-PARMO SL, LA DU B: *Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions*. J Clin Invest 1998; 101: 1581-1590.
18. PARTHASARATHY S, BARNETT J, FONG LG: *High density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein*. Biochim Biophys Acta 1990; 1044: 275-283.
19. ABBOT NA, MACKNESS MI, KUMAR S, BOULTON AJM, DURINGTON PN: *Serum paraoxonase activity, concentration and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 812-818.
20. NEVIN DN, ZAMBON A, FURLONG CE, RICHTER RJ, HUMBERT R, HOKANSON JE, ET AL: *Paraoxonase genotypes, lipoprotein lipase activity, and HDL*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 1243-1249.
21. SHIH DM, GU L, HAMA S, XIA YR, NAVAB M, FOGELMAN AM, LUSIS AJ: *Genetic-dietary regulation of serum paraoxonase expression and its role in atherogenesis in a mouse model*. J Clin Invest 1996; 97: 1630-1639.
22. DE BACKER G, ROSSENEU M, DESLYPERE TP: *Discriminative value of lipids and apolipoproteins in coronary disease*. Atherosclerosis 1982; 42: 197-203.
23. FRANZEN J, FEX G: *Low serum lipoprotein A-I in acute myocardial infarction survivors with normal HDL cholesterol*. Atherosclerosis 1986; 59: 37-42.
24. RUBIN EM, KRAUSS R, SPANGLER E, VERSTUYFT S, CLIFT S: *Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein A-I*. Nature 1991; 353: 265-267.
25. HAYEC T, OIKNINE J, DANKER G, BROOK JG, AVIRAM M: *HDL apolipoprotein A-I attenuates oxidative modification of low-density lipoprotein: studies in transgenic mice*. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995; 33: 721-725.
26. LI H, REDDICK RL, MAEDA N: *Lack of apo A-I is not associated with increased susceptibility to atherosclerosis in mice*. Arterioscler Thromb 1993; 13: 1814-1821.
27. HUANG Y, ECKARDSTEIN A, WU S, MAEDA N, ASSMANN G: *A plasma lipoprotein containing only apolipoprotein E and with mobility on electrophoresis releases cholesterol from cells*. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 1834-1838.
28. STANGL H, CAO G, WYNE KL, HOBBS HH: *Scavenger receptor, class B, type I-dependent stimulation of cholesterol esterification by high density lipoprotein, low density lipoproteins, and nonlipoprotein cholesterol*. J Biol Chem 1998; 273: 31002-31008.
29. LANDSCHULZ KT, PATHAK RK, RIGOTTI A, KRIEGER M, HOBBS HH: *Regulation of scavenger receptor, class B, type I, a high density lipoprotein receptor, in liver and steroidogenic tissues of the rat*. J Clin Invest 1996; 98: 984-995.
30. RIGOTTI A, EDELMAN ER, SEIFERT P, IQBAL SN, DEMATTOS RB, TEMEL RE, ET AL: *Regulation by adrenocorticotrophic hormone of the in vivo expression of scavenger receptor class B type I (SR-BI), a high density lipoprotein receptor, in steroidogenic cells of the murine adrenal gland*. J Biol Chem 1996; 271: 33545-33549.
31. WANG N, WENG W, BRESLOW JL, TALL AR: *Scavenger receptor BI (SR-BI) is up-regulate in adrenal gland in apolipoprotein A-I and hepatic lipase knock-out mice as a response to depletion of cholesterol stores. In vivo evidence that SR-BI is a functional high density lipoprotein receptor under feedback control*. J Biol Chem 1996; 271: 21001-21004.
32. KWITEROVICH PO: *The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol*. Am J Cardiol 1998; 82: 13Q-21Q.
33. AHUMADA AM, JIMENEZ VC, CARDOSO SG, SIENRA PJ, ZAMORA GJ, POSADAS RC: *Hypoalphalipoproteinemia and atherosclerosis. Genetic and biochemical profile of 10 families*. Arch Inst Cardiol Méx 1989; 59: 9-18.
34. BORECKI IB, LASKARZEWSKI P, RAO DC: *Genetic factors influencing apolipoprotein AI and AII levels in a kindred with premature coronary heart disease*. Genet Epidemiol 1988; 5: 393-406.
35. BORECKI IB, RAO DC, THIRD JL, LASKARZEWSKI PM, GLUECK CJ: *A major gene for primary hypoalphalipoproteinemia*. Am J Hum Genet 1986; 38: 373-381.
36. BYARD PJ, BORECKI IB, GLUECK CJ, LASKARZEWSKI PM, THIRD JL, RAO DC: *A genetic study of hypoalphalipoproteinemia*. Genet Epidemiol 1984; 1: 43-51.

37. GLUECK CJ, MELSER MA, BORECKI IB, THIRD JL, RAO DC, LASKARZEWSKI PM: *Familial hypoalphalipoproteinemia*. Adv Exp Med Biol 1986; 201: 83-92.
38. TALL A: *Plasma lipid transfer proteins*. Annu Rev Biochem 1995; 64: 235-257.
39. JIANG X-C, BRUCE C, MAR J, LIN M, JI Y, FRANCONI OL, ET AL: *Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels*. J Clin Invest 1999; 103: 907-914.
40. JOHANSSON J, NILSSON-EHLE P, CARLSON LA, HAMSTEN A: *The association of lipoprotein and hepatic lipase activities with high density lipoprotein subclass levels in men with myocardial infarction at young age*. Atherosclerosis 1991; 86: 111-122.
41. SERFATY-LACROIX C, CIVEIRA F, LANZBERG A, ISAIA P, BERG J, JANUS ED, ET AL: *Homozygous Tangier disease and cardiovascular disease*. Atherosclerosis 1994; 107: 85-98.
42. NORUM RA, LAKIER JB, GOLDSTEIN S, ANGEL A, GOLDBERG RB, BLOCK WD, ET AL: *Familial deficiency of apolipoproteins AI and CIII and precocious coronary-artery disease*. N Engl J Med 1982; 306: 1513-1519.
43. SCHAEFER EJ, ORDOVAS JM, LAW SW, GHISELLI G, KASHYAP ML, SRIVASTAVA LS, ET AL: *Familial apolipoprotein AI and CIII deficiency, variant II*. J Lipid Res 1985; 26: 1089-1101.
44. FRANCESCHINI G, SIRTORI CR, CAPURSO A, WEISGRABER KH, MAHLEY RW: *A-I Milano Apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an Italian family*. J Clin Invest 1980; 66: 892-900.
45. BRUCKERT E, VON ECKARDSTEIN A, FUNKE H, BEUCLER I, WIEBUSCH H, TURPIN G, ET AL: *The replacement of arginine by cysteine at residue 151 in apo A-I produces a phenotype similar to that of apolipoprotein A-I Milano*. Atherosclerosis 1997; 128: 121-128.
46. PÉREZ-MÉNDEZ O, CASTRO G, FRUCHART JC, LUC G: *Kinetic and metabolic studies of apo A-I and apo A-II in an hypoalphalipoproteinemic patient*. Eur J Neurology 1995; 2 (Suppl 1): 77.
47. ELHALIL L, MAJD Z, BAKIR R, PÉREZ-MÉNDEZ O, CASTRO G, POULAIN P, ET AL: *Fish eye disease: Structural and in vivo metabolic abnormalities of high density lipoproteins*. Metabolism 1997; 46: 474-483.
48. RADER DJ, GREGG RE, MENG MS, SCHAEFER JR, ZECH LA, BENSON NM, ET AL: *In vivo metabolism of a mutant apolipoprotein, apo A-I Iowa, associated with hypoalphalipoproteinemia and hereditary systemic amyloidosis*. J Lipid Res 1992; 33: 755-763.
49. RADER DJ, IKAWAKI K, DUVERGER N, FEUERSTEIN I, ZECH L, CONNOR W, ET AL: *Very low high-density lipoproteins without coronary atherosclerosis*. Lancet 1993; 342: 1455-1458.
50. ROMA P, GREGG RE, MENG MS, RONAN R, ZECH LA, FRANCESCHINI G, ET AL: *In vivo metabolism of a mutant form of apolipoprotein A-I Milano, associated with familial hypoalphalipoproteinemia*. J Clin Invest 1993; 91: 1445-1452.
51. PÉREZ-MÉNDEZ O, BRUCKERT E, FRANCESCHINI G, DUHAL N, LACROIX B, BONTE JP, ET AL: *Metabolism of apolipoproteins A-I and A-II in subjects carrying similar apo A-I mutations, apo A-I Milano and apo A-I Paris*. Atherosclerosis 2000; 148: 317-325.
52. SCHAEFER EJ, BLUM CB, LEVY RI, JENKINS LL, ALAUPOVIC P, FOSTER DM, ET AL: *Metabolism of high density apolipoproteins in Tangier disease*. N Engl J Med 1978; 299: 905-910.
53. NICHOLS WC, GREGG RE, BREWER HB, BENSON MD: *Characterization of the gene for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP III/Iowa) and genotyping by allele-specific PCR*. Am J Hum Genet 1989; 45 (suppl): A210.
54. NICHOLS WC, GREGG RE, BREWER HB JR, BENSON MD: *A mutation in apolipoprotein A-I in the Iowa type of familial amyloidotic polyneuropathy*. Genomics 1990; 8: 318-323.
55. VON ECKARDSTEIN A, FUNKE H, HENKE A, ALTLAND K, BENNINGHOVEN A, ASSMANN G, ET AL: *Apolipoprotein A-I variants: naturally occurring substitutions of proline residues affect plasma concentration of apolipoprotein A-I*. J Clin Invest 1989; 84: 1722-1730.
56. MATSUNAGA T, HIASA Y, YANAGI H, MAEDA T, HATTORI N, YAMAKAWA K, ET AL: *Apolipoprotein A-I deficiency due to a codon 84 nonsense mutation of the apolipoprotein A-I gene*. Proc Natl Acad Sci 1991; 88: 2793-2797.
57. FUNKE H, VON ECKARDSTEIN A, PRITCHARD PH, KARAS M, ALBERS JJ, ASSMANN G: *A frameshift mutation in the human apolipoprotein A-I gene causes high density lipoprotein deficiency, partial lecithin: cholesterol-acyltransferase deficiency, and corneal opacities*. J Clin Invest 1991; 87: 371-376.
58. RALL SC JR, WEISGRABER KH, MAHLEY RW, OGAWA Y, FIELDING CJ, UTERMANN G, ET AL: *Abnormal lecithin: cholesterol acyltransferase activation by a human apolipoprotein A-I variant in which a single lysine residue is deleted*. J Biol Chem 1984; 259: 10063-10070.
59. MILLER M, AIELLO D, PRITCHARD H, FRIEL G, ZELLER K: *Apolipoprotein A-I (Zavalla) (Leu159→Pro): HDL cholesterol deficiency in a kindred associated with premature coronary artery disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1242-1247.
60. MIETTINEN HE, JAUHIAINEN M, GYLLING H, EHNHOLM S, PALOMAKI A, MIETTINEN TA, ET AL: *Apolipoprotein A-I (Leu159→Arg) mutation affects lecithin cholesterol acyltransferase activation and subclass distribution of HDL but not cholesterol efflux from fibroblasts*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3021-32.
61. STROBL W, JABS H-U, HAYDE M, HOLZINGER T, ASSMANN G, WIDHALLM K: *Apolipoprotein A-I (glu198-to-lys): a mutant of the major apolipoprotein of high-density lipoproteins occurring in a family with dyslipoproteinemia*. Pediatr Res 1988; 24: 222-228.
62. NG DS, LEITER LA, VEZINA C, CONNELLY PW, HEGELE RA: *Apolipoprotein A-I Q[2]X causing isolated apolipoprotein A-I deficiency in a family with analphalipoproteinemia*. J Clin Invest 1994; 93: 223-229.