

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Departamento de Postgrado

**“RESPUESTA DEL COLESTEROL HDL  
ANTE EL EJERCICIO FISICO AEROBICO Y  
ANAEROBICO”**

Carrera de Especialista Universitaria en :MEDICINA INTERNA

Directores: Prof. Dr. Eduardo RODRÍGUEZ

Prof. Dr. Jorge MARTINEZ

Prof. Dra. María RODRIGUEZ

**Autor:** CAROL JOHANNA ROJAS PICO

**Tutor del trabajo:** Dr. Jorge MARTINEZ

**Lugar de realización:** LA PLATA

## OBJETIVO PRINCIPAL

*Comparar la respuesta del COLESTEROL HDL al ejercicio aeróbico y anaeróbico.*

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. **Aportar** a la comunidad datos claros acerca de la superioridad del ejercicio aeróbico en disminuir el riesgo cardiovascular.
2. **Analizar** los niveles de HDL antes y después de iniciar ejercicio aeróbico y anaeróbico.
3. **Enseñar** a los pacientes del estudio la importancia de realizar ejercicio en forma regular.
4. **Estimar** la mejor frecuencia de actividad física para ambos tipos de ejercicio
5. **Enseñar** los beneficios de lograr niveles de HDL altos en sangre.
6. **Explicar** al paciente del estudio la importancia de la lipoproteína HDL y las diferentes formas de aumentarlo, además del ejercicio aeróbico, buscando otras alternativas si los valores de dichos pacientes no son los adecuados después del haber realizado la rutina de ejercicios.

## MISION

Con el siguiente estudio se darán parámetros claros a la sociedad para que en forma voluntaria y libre escojan entre realizar ejercicio aeróbico o anaeróbico o pueda combinar ambos para buscar el mayor beneficio posible, generando cambios externos y endogenos entre los cuales será el aumento del nivele de hdl y así conseguir segura cardio-protección.

## INTRODUCCION

Las **Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL)** son un tipo de lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo al hígado.

Debido a que las HDL pueden retirar el colesterol de las arterias, y transportarlo de vuelta al hígado para su excreción, se le conoce como el colesterol o lipoproteína **buena**. Cuando se miden los niveles de colesterol, el contenido en las partículas, no es una amenaza para la salud cardiovascular del cuerpo (en contraposición con el LDL o colesterol malo).

HDL son las lipoproteínas más pequeñas y más densas y están compuestas de una alta proporción de proteínas. El hígado sintetiza estas lipoproteínas como proteínas vacías y tras recoger el colesterol incrementan su tamaño al circular a través del torrente sanguíneo.

Los hombres suelen tener un nivel notablemente inferior de HDL que las mujeres (por lo que tienen un riesgo superior de enfermedades del corazón).

Estudios epidemiológicos muestran que altas concentraciones de HDL (superiores a 60 mg/Dl.) tienen un carácter protector contra las enfermedades cardiovasculares (como la cardiopatía isquémica e infarto de miocardio). Bajas concentraciones de HDL (por debajo de 35mg/Dl.) suponen un aumento del riesgo de estas enfermedades, especialmente para las mujeres.

## METODOLOGIA

### Criterios de inclusión

1. Pacientes con edades comprendidas entre los 19 a 80 años
2. Pacientes sin distinción de sexo(genero)
3. Pacientes sin distinción de origen ( nacionalidad)
4. Pacientes sin distinción de etnia( blanca-negra-india-mestiza -etc.)
5. Pacientes con vida sedentaria
6. Pacientes con IMC entre 19 a 30
7. Pacientes dispuestos a entrar al estudio
8. Pacientes hipertensos bien controlados clínicamente

### Criterios de exclusión

1. Los pacientes que estén tomando estatinas, fibratos, y / o consumo de licor de mas de 30 CC diarios.
2. Pacientes Diabéticos ( ningún tipo)
3. Pacientes con alguna complicación o secuelas de enfermedades cardiovasculares
4. Pacientes con un IMC de mas 30.

### Como se realizara el estudio

- Se tomaran 4 pacientes por mes, de los cuales 2 pacientes realizaran ejercicio aeróbico y 2 harán ejercicio anaeróbico.
- Se tomaran muestras de sangre para medir los niveles de HDL previo inicio del entrenamiento y al finalizar el entrenamiento se volverá a realizar control.
- Para la toma del HDL los pacientes deberán realizar un ayuno previo de 8 horas y no haber realizado ningún tipo de ejercicio ni anaeróbico ni aeróbico por lo menos 72 horas antes de la toma.
  
- Se colocaran a los pacientes a realizar ejercicio aeróbico durante 30 minutos 3 veces en la semana, y 15 minutos de ejercicio anaeróbico 3 veces a la semana, esta rutina será supervisada por el medico residente.
- La población será tomada de los pacientes de consulta externa de medicina interna del instituto medico de plata, hospital Rossi, Hospital San Juan de Dios, y Hospital San Martín

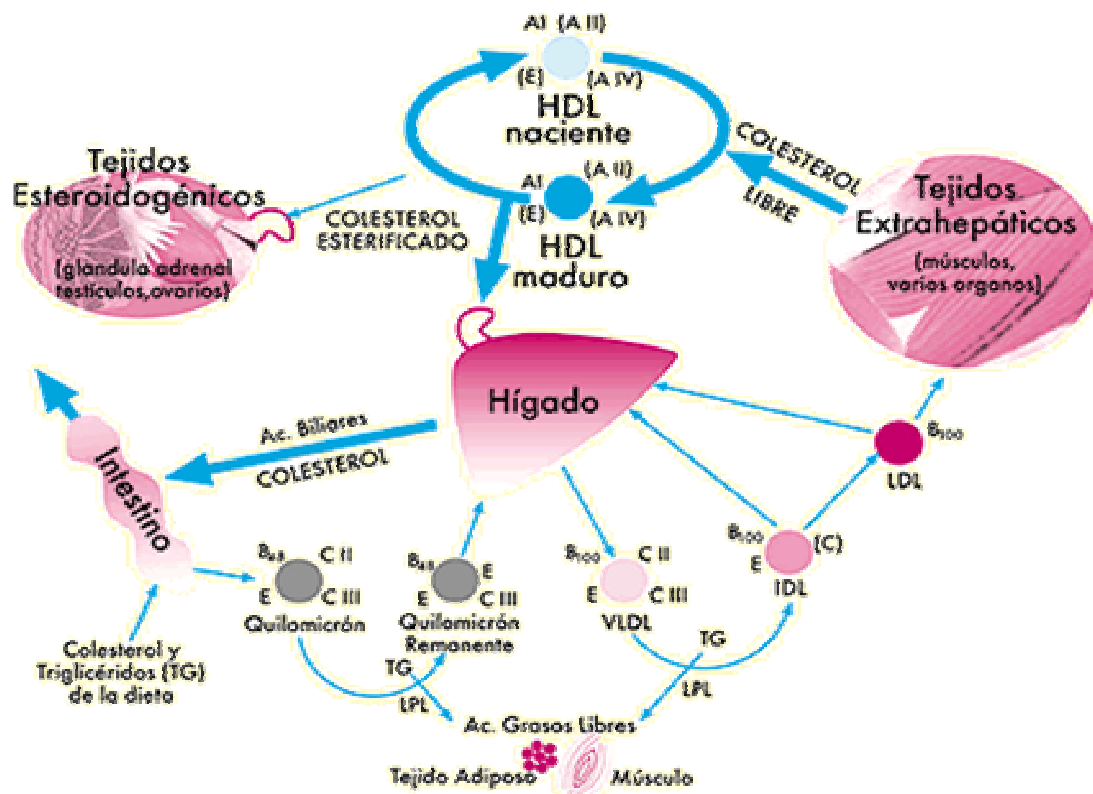
- El ejercicio anaeróbico consistirá en ejercicio intenso de muy corta duración como subir las escalas en pocos minutos varias veces en los 15 minutos o movimiento en bicicleta estática o levantamiento de pesas que incluya un solo grupo muscular, este será supervisado por medico residente.

## **MARCO INVESTIGATIVO**

### **LAS LIPOPROTEINAS**

Las lipoproteínas son partículas esféricas formadas por proteína y lípidos: colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos, cuya función es transportar colesterol y triglicérido en la sangre.

Se distinguen unas de otras de acuerdo a su densidad, la cual varía según la proporción de sus componentes. Y no son estáticas, sino que van transformándose unas en otras según si van perdiendo o adquiriendo alguno de estos componentes.



**Transporte reverso de colesterol:** las HDL van y vienen removiendo el colesterol "libre" de los tejidos periféricos, devolviéndolo al hígado para su eliminación. AI; A II; A IV; C II; C III; B48; B100; E: Apo lipoproteínas o Apo proteínas.

“La lipoproteína de menor densidad es llamada quilo micrón. Contiene un 80% de triglicéridos. Se forma en el intestino, a partir de los triglicéridos y colesterol de la dieta. En la pared de los vasos sanguíneos de los tejidos, principalmente adiposo y muscular, los triglicéridos por acción de una enzima, la lipasa lipoproteína (LPL), son disgregados en sus componentes ácidos grasos y glicerol, los que penetran a las células”<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Diet, Obesity and cardiovascular risk; Bonow.MD.NEJM 348:2057, may 22, 2003. Perspective.

Los remanentes de quilo micrones, son proporcionalmente menos triglicéridos, son captados por el hígado y metabolizados allí.

Las VLDL o lipoproteínas de muy baja densidad, que se forman en el hígado, contienen un 52% de triglicérido y un 22% de colesterol libre y esterificado.

Al igual que los quilo micrones, en la pared de los vasos sanguíneos de los tejidos adiposo y muscular, liberan triglicéridos. Una porción de los remanentes de VLDL (IDL) son captados por el hígado. La otra parte sigue descomponiendo sus triglicéridos, transformándose en LDL.

Las lipoproteínas de baja densidad o LDL contienen un 47% de colesterol. Se forman de las VLDL que liberan triglicéridos y pierden proteína. Son el principal transportador de colesterol hacia los tejidos.

Las LDL se pueden oxidar transformándose en agentes dañinos capaces de iniciar la lesión aterosclerótica. Por esto, niveles elevados de LDL son inconvenientes en cuanto representan una mayor probabilidad de generar partículas LDL oxidadas potencialmente dañinas.

Las lipoproteínas de alta densidad HDL, contienen proporcionalmente más proteína, un 50%, y un 19% de colesterol mayoritariamente esterificado. Son heterogéneas, se han descrito varias subclases, según su densidad y composición proteica. Se forman en el hígado y en el intestino como partículas pequeñas, ricas en proteínas, que contienen relativamente poco colesterol.

Luego de liberarse al torrente sanguíneo, las HDL nacientes recolectan colesterol libre, fosfolípidos y Apo proteínas de otras lipoproteínas como quilo micrones y VLDL.

Se unen a la superficie de las células de tejidos periféricos e inducen el traspaso de colesterol libre desde la célula hacia la partícula.

Así, las HDL nacientes se convierten en HDL maduras, ricas en colesterol, las que entregan el colesterol al hígado, y a los tejidos esteroideogénicos (glándula suprarrenal, ovarios y testículos). En el hígado el colesterol se utiliza principalmente para la secreción biliar, tanto como colesterol libre o como sales biliares.

El colesterol movilizado por las HDL desde los tejidos periféricos hacia el hígado constituye el fenómeno denominado **transporte reverso de colesterol**. El efecto

benéfico de niveles elevados de colesterol-HDL deriva de la capacidad de las HDL de remover el exceso de colesterol de los tejidos periféricos y devolverlo al hígado para su eliminación.

## **ESTRUCTURA – METABOLISMO Y PROPIEDADES DE LAS HDL**

El impacto de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es especialmente relevante en todo Latinoamérica. Dentro de los factores de riesgo asociados, las dislipidemias constituyen uno de los elementos etiopatogénicos más significativos. Uno de estos nuevos blancos terapéuticos son los niveles plasmáticos del colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad HDL (cHDL).

Tantos estudios experimentales, epidemiológicos, genéticos y clínicos, indican que los niveles de cHDL se correlacionan en forma independiente e inversa con la presencia de enfermedad cardiovascular, indicando que las HDL constituyen un factor protector antiaterogénico.

Por otro lado, niveles reducidos de cHDL constituyen la anormalidad lipídica más prevalente en sujetos con enfermedad coronaria precoz. Además, estudios en modelos animales han demostrado la acción protectora vascular de las HDL. Este efecto antiaterogénico de las HDL involucraría múltiples mecanismos, incluyendo el transporte reverso del colesterol.

“Recientemente, el campo de estudio del cHDL se ha revitalizado con el descubrimiento de nuevos genes y vías que participan en el metabolismo de las HDL. Además, el análisis retrospectivo de estudios clínicos previos y protocolos recientes enfocados hacia el manejo de los niveles de cHDL como objetivo terapéutico primario, han arrojado resultados promisorios. Esto ha llevado a considerar activamente el papel de los niveles de cHDL en las estrategias de manejo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica”<sup>2</sup>.

## **ESTRUCTURA Y METABOLISMO**

---

<sup>2</sup> Effects of an Inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol; NEJM 350:1505, april 8,2004.



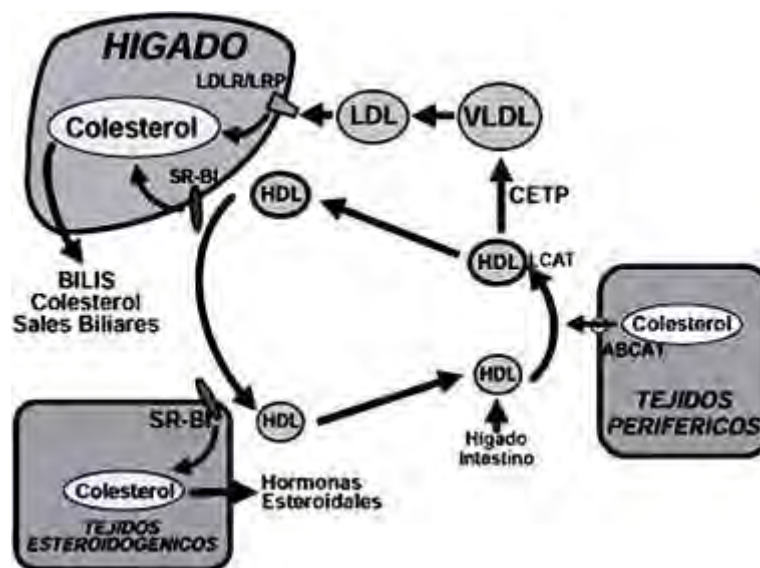
Las HDL se sintetizan y secretan desde el hígado y el intestino como partículas nacientes de PRE- $\beta$  HDL o HDL discoidales, formadas predominantemente por **apolipoproteína (Apo) A-I** y **fosfolípidos**.

Estas partículas nacientes atraviesan el endotelio vascular de los tejidos periféricos, desde los cuales remueven el exceso de colesterol libre celular por acción del transportador de membrana **ABCA1**.

“**ABCA1** se descubrió estudiando la enfermedad de **Tánger**, una condición patológica caracterizada por niveles muy reducidos de cHDL y causada por mutaciones en el gen que codifica este transportador.

La deficiencia de **ABCA1** en los pacientes con enfermedad de **Tánger** origina un defecto en el flujo celular de colesterol y fosfolípidos, lo que impide la maduración de las HDL nacientes, las cuales sufren un catabolismo acelerado.

La ausencia de expresión de **ABCA1** en los macrófagos causa acumulación intracelular de colesterol y facilita la progresión de la aterosclerosis, lo que explicaría el riesgo cardiovascular elevado que se ha descrito en algunos pacientes con enfermedad de **Tánger**”<sup>3</sup>.



<sup>3</sup> Increasing HDL Cholesterol levels; Brewer MD; NEJM 350...1491.april 18,2004,perpective.

**Metabolismo de HDL.** Las HDL nacientes sintetizadas en el hígado y en el intestino remueven eficientemente colesterol libre desde las células de los tejidos periféricos por mecanismos dependientes de la actividad del transportador ABCA1.

Enseguida, las partículas de HDL son procesadas por la enzima LCAT para generar la formación de HDL enriquecidas en ésteres de colesterol.

Estas partículas de HDL maduras tienen al menos tres destinos metabólicos: 1) **la enzima CETP** estimula la transferencia de ésteres de colesterol desde HDL a VLDL, las cuales se transforman en LDL y son catabolizadas por vía del receptor de LDL o el receptor LRP; 2) las partículas de HDL son fuente directa de ésteres de colesterol para la célula por medio de **receptores endocíticos** de la familia del receptor de LDL o receptores específicos de HDL todavía desconocidos; y 3) las HDL entregan colesterol directamente al hígado y los tejidos esteroideogénicos a través del proceso de captación selectiva de colesterol HDL mediado por el **receptor SR-BI**.

“ El flujo del colesterol desde los tejidos periféricos por medio de las HDL plasmáticas hacia el hígado se conoce como transporte reverso de colesterol. Mientras el colesterol HDL removido por el hígado puede ser destinado para secreción biliar, el colesterol captado desde las HDL en los tejidos esteroideogénicos se utiliza para la síntesis de hormonas esteroidales ABCA1, *ATP-binding cassette transporter class A type 1*; CETP, *cholesteryl ester transfer protein*; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LCAT, *lecithin: cholesterol acyltransferase*; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LDLR, receptor de LDL; LRP, proteína relacionada al receptor LDL; SR-BI, *scavenger receptor class B type I*; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad”<sup>4</sup>.

“El colesterol libre captado por las HDL es esterificado con ácidos grasos por la enzima plasmática LCAT (*lecithin cholesterol acyltransferase*) formando ésteres de colesterol, que son movilizados hacia el interior de la partícula, determinando la formación de HDL esféricas maduras”<sup>5</sup>.

El cHDL puede ser removido de la circulación a través de diferentes procesos metabólicos.

En mamíferos superiores, un primer mecanismo involucra la transferencia de los ésteres de colesterol desde las HDL hacia las lipoproteínas no HDL (VLDL y LDL) por acción de la enzima de transferencia de ésteres de colesterol (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP). Este proceso

<sup>4</sup> Effects of an Inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol; NEJM 350:1505, april 8, 2004

<sup>5</sup> Low HDL cholesterol level; Ashen MD; NEJM 353:1252, sep 22, 2005, clinical practice

determina que una fracción importante del colesterol transportado en las HDL sea metabolizado por medio de los receptores de la familia del receptor de LDL. Por esta función, la CETP es un determinante clave de los niveles de cHDL.

Como segundo mecanismo catabólico, las HDL son fuente directa de colesterol para las células del organismo a través de la endocitosis y la degradación intracelular mediada por receptores de la superficie celular.

Las partículas de HDL de mayor tamaño y enriquecido en colesterol adquieren Apo E y serían endocitadas por los receptores de la familia del receptor de LDL. Se postula que existe también un mecanismo endocítico degradativo de HDL, independiente de la Apo E y del receptor de LDL.

El tercer mecanismo de catabolismo de las HDL es la captación celular selectiva del colesterol HDL, sin internalización ni degradación de la partícula lipoproteína.

“Este proceso metabólico explica el 20-30% del *clearance* plasmático total del cHDL en animales que expresan CETP, sugiriendo que esta vía jugaría un importante papel en el metabolismo de HDL en humanos. Este proceso ocurre predominantemente en el hígado y es mediado por el receptor SR-BI (*scavenger receptor class B type I*).

Varios estudios *in Vitro* y en modelos animales han demostrado la importancia de SR-BI en el metabolismo de HDL y que la expresión de este receptor en el hígado controla los niveles plasmáticos del cHDL y su secreción hacia la vía biliar.

De hecho, la deficiencia simultánea de SR-BI y Apo E podría constituir la aterosclerosis que desarrolla cardiopatía isquémica con trombosis coronaria, infartos miocárdicos múltiples, disfunción ventricular izquierda y muerte prematura.

El colesterol movilizado por las HDL desde los tejidos periféricos hacia el hígado por las vías metabólicas descritas, constituye el fenómeno denominado "transporte reverso de colesterol.

El cHDL captado en el hígado puede ser utilizado para secreción biliar, tanto como colesterol libre o transformado en sales biliares. Este flujo de cHDL desde el plasma hacia la bilis constituye el principal mecanismo de remoción de colesterol del organismo y explicaría el papel clave que juegan las HDL en la regulación de la homeostasis del colesterol corporal”<sup>6</sup>.

---

<sup>6</sup> Effects of an Inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol; NEJM 350:1505, april 8,2004

## PROPIEDADES<sup>7</sup>

**Tabla 1. Propiedades antiaterogénicas de las HDL**

<p>Mecanismos relacionados con el metabolismo lipídico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transporte reverso de colesterol y ésteres de colesterol oxidados</li> <li>• Inhibición de la oxidación y la agregación de las LDL</li> <li>• Prevención del daño vascular causado por las LDL oxidadas</li> </ul> <p>Mecanismos no relacionados con el metabolismo lipídico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibición de la adherencia de los monocitos al endotelio y su migración a la Intima arterial</li> <li>• Estimulación de la reparación endotelial</li> <li>• Preservación de la reactividad vascular dependiente del endotelio</li> <li>• Disminución del crecimiento y la proliferación de las células musculares lisas</li> <li>• Prevención de la trombosis vascular</li> </ul>
--

### Actividad antioxidante de las HDL

Las LDL oxidadas en el espacio subendotelial intervienen en la formación de la placa ateromatosa por sus cualidades proinflamatorias. 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 (PON1), enzima asociada físicamente a las HDL plasmáticas.

<sup>7</sup> Effects of an Inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol; NEJM 350:1505, april 8, 2004

Esta enzima fue descrita inicialmente como una enzima de desintoxicación que hidroliza el paraoxón, un potente inhibidor de las colinesterasa y de donde deriva su nombre. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la paraoxonasa y la incidencia de enfermedad aterosclerosa coronaria.

La actividad paraoxonasa varía entre individuos por factores genéticos o fisiopatológicos. En efecto, el gen humano de la paraoxonasa presenta dos polimorfismos (M55L y Q192R) que influyen la actividad de la enzima. Por otra parte, la actividad paraoxonasa se ha encontrado disminuida en sujetos hiperlipidémicos y sujetos diabéticos insulino-dependientes. Además, existe una correlación positiva entre la concentración de Apo A-I y la actividad paraoxonasa. 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 cantidad de paraoxonasa presente en las HDL depende inversamente de la Apo AII, segunda proteína en abundancia de las HDL.

La capacidad de las HDL para resorber la paraoxonasa de la membrana del hepatocito depende también del contenido de colesterol libre presente en la lipoproteína, indicando que la tensión de superficie y la fluidez de la capa de fosfolípidos de las HDL son fundamentales para su asociación con la enzima. Estos resultados sugieren que no cualquier tipo de partícula HDL es capaz de transportar paraoxonasa en plasma y sectorizarla al espacio subendotelial en donde desempeña su papel antiateroscleroso.

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.

### **Protección de la función endotelial por las HDL**

Estudio *in Vitro* e *in vivo* han puesto de manifiesto un efecto de conservación de la función endotelial por parte de las HDL. En este sentido, se ha observado que sujetos con concentraciones substancialmente abatidas de C-HDL, entre otras anormalidades lipídicas, presentan disfunción endotelial. Recientemente se ha reportado que el C-HDL es un factor independiente de predicción de la vasodilatación inducida por flujo, en pacientes con

enfermedad arterial coronaria. Existe además una correlación positiva entre las del nivel plasmático de C-HDL y el tamaño de la reserva de flujo coronario en sujetos asintomáticos.

Uno de los productos más importantes de las células endoteliales es el óxido nítrico (NO), sintetizado en respuesta a una multitud de estímulos fisiológicos. A través de la acción del óxido nítrico, el endotelio induce relajación de los vasos sanguíneos, atenúa la adhesión de plaquetas y su agregación inhibe la progresión de las células de músculo liso y disminuye la adhesión y migración de leucocitos a la pared vascular. Se ha postulado que los mecanismos responsables de la preservación de la función endotelial mediada por las HDL, están relacionados con la capacidad de estas últimas de inactivar los efectos nocivos de las LDL oxidadas (LDL-ox) a nivel de producción de NO.

En efecto, las LDL-ox inducen el desplazamiento de la enzima óxido nítrico sintasa, que se ubica normalmente en las caveolas de las células endoteliales, con la consecuente interrupción en la producción de NO y la disfunción endotelial. Las HDL inactivan a las LDL-ox, no sólo a través de la paraoxonasa como se ha discutido previamente, sino también por medio de la Apo AI, de sus fosfolípidos, y de la captación de lisofosfatidilcolina, uno de los productos derivados del proceso oxidativo de las LDL.

Las HDL previenen la muerte programada de las células endoteliales por medio de mecanismos aún desconocidos. Otro efecto de las HDL que participa en la protección del endotelio vascular, es la inactivación del sistema del complemento. Cuando el proceso inflamatorio inicial se instala en las primeras etapas de la formación del ateroma, el complemento produce daño en las células endoteliales que culmina con la necrosis del tejido. Las HDL, a través de su Apo AI, se une al factor C9 del complemento, inhibiendo así la formación del complejo C5a-C9, y en consecuencia, anulando los efectos nocivos del complemento sobre el endotelio vascular en el proceso ateroscleroso.

### **Regulación de la actividad secretoria del endotelio por las HDL**

La prostaciclina PGI<sub>2</sub> producida por la acción de la ciclooxigenasa de las células endoteliales, tienen un potente efecto vasorrelajante y disminuyen la liberación de factores de crecimiento que estimulan la proliferación local de células de músculo liso involucradas en el desarrollo del ateroma.

En este contexto, las HDL estimulan la producción de PGI<sub>2</sub> a través de dos mecanismos: 1) Las HDL aprovisionan a la célula endotelial de ácido araquidónico, principal sustrato para la síntesis de PGI<sub>2</sub>, y 2) las HDL estimulan la síntesis de la ciclooxigenasa en las células endoteliales y de músculo liso vascular. La endotelina-1 es otro compuesto cuya síntesis se ve afectada por las HDL. La incubación de células endoteliales en presencia de concentraciones subfisiológicas de HDL nativas, duplica la producción de endotelina-1. Ese efecto tiene muy probablemente su origen a nivel de la regulación postranscripcional de la síntesis de endotelina-1.

### **Regulación de respuesta inflamatoria por las HDL**

La adhesión de leucocitos a las células endoteliales y su interacción con las células del músculo liso juega un papel central en el desarrollo de la placa aterosclerosa. La interacción de los leucocitos con las células endoteliales está mediada por moléculas de adhesión localizadas en la superficie luminal del endotelio. Tales moléculas incluyen a la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la E-selectina.

Las VCAM-1 e ICAM-1 son mediadoras de la adhesión de linfocitos y monocitos circulantes, mientras que la E-selectina permite su anclado y rodamiento en la superficie de las células endoteliales.

Además, estas tres moléculas se expresan abundantemente en las placas ateromatosas, muy probablemente para reclutar las células específicas al espacio subendotelial por el proceso inflamatorio desencadenado por las LDL-ox. Estudios *in Vitro* utilizando células endoteliales humanas, han puesto en evidencia que las concentraciones fisiológicas de HDL inhiben la expresión de la VCAM-1, ICAM-1 y de la E-selectina.

Este efecto parece estar relacionado con la inhibición del TNF $\alpha$  y sus repercusiones en los segundos mensajeros intracelulares que resultan en la síntesis de moléculas de adhesión, y es independiente a la eliminación mediada por las HDL de los radicales libres que se generan en la lesión aterosclerosa.

### **Regulación de la coagulación y la fibrinólisis por las HDL**

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre coagulación y fibrinólisis y la incidencia de enfermedad arterial coronaria.

“Por ejemplo, el estudio Northwick Park Heart Study mostró que la actividad procoagulativa del factor VII es un potente predictor de muerte por enfermedad aterosclerosa, mientras que altos niveles de inhibidor de activador del plasminógeno tipo I (PAI-I), que refleja una reducida actividad fibrinolítica, está asociado con riesgos cardiovasculares elevados. En este sentido, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia están asociadas a incrementos en la secreción de PAI-I, mientras que el C-HDL se asocia de manera negativa con los niveles plasmáticos de PAI-I. Por otra parte, las lipoproteínas aterogénicas como las LDL y las VLDL, estimulan la liberación del factor tisular (FT) pro coagulante, mientras que las HDL no promueven la secreción de FT a partir de células endoteliales o monocitos, y además inhiben su síntesis inducida por las VLDL”<sup>8</sup>.

## CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Aunque la evidencia epidemiológica sugería la importancia de las HDL en la patogenia de la aterosclerosis, las primeras recomendaciones del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel I* (NCEP-ATPI) (1988), de Estados Unidos no consideró la medición rutinaria de los niveles de cHDL, su importancia como factor de riesgo de enfermedad coronaria, ni su utilización en las decisiones de manejo de los pacientes dislipidémicos.

“El informe NCEP-ATPI fue criticado por esta omisión, lo que fue reconocido por el panel de expertos y llevó a que las nuevas recomendaciones de los NCEP-ATPII (1993) y NCEP-ATPIII (2001) incluyeran explícitamente medidas relacionadas con el cHDL.

De hecho, varias publicaciones adicionales han enfatizado la importancia de la pesquisa, los criterios de diagnóstico y el manejo de los pacientes con niveles bajos de cHDL.

Actualmente, se recomienda la medición rutinaria de los niveles plasmáticos de cHDL en la evaluación del riesgo cardiovascular y se considera como nivel aceptable un colesterol-HDL >40 mg/dL.

El nivel de cHDL <40 mg/Dl. es un factor de riesgo mayor para enfermedad coronaria.

---

<sup>8</sup> Diet, Obesity and cardiovascular risk; Bonow.MD.NEJM 348:2057, may 22,2003.Perspective



Por otro lado, los niveles de cHDL también forman parte de los criterios introducidos por el NCEP-ATPIII para calcular el riesgo cardiovascular de cada paciente. Dado que un nivel de cHDL elevado generalmente protege contra la aterosclerosis, un cHDL >60 mg/Dl. es considerado como un factor protector que permite contrarrestar la presencia de otro factor de riesgo.

Las recomendaciones del NCEP-ATPIII no proponen ningún objetivo terapéutico específico para el cHDL y, aun en presencia de cHDL bajo, el tratamiento del cLDL constituye el objetivo terapéutico primario<sup>9</sup>.

Si se tratan farmacológicamente pacientes dislipidémicos con cHDL <40 mg/Dl., el NCEP-ATPIII recomienda el uso de medicamentos que eleven los niveles de HDL, tales como los fibratos y el ácido nicotínico. Todavía no se ha establecido el beneficio del tratamiento farmacológico del cHDL bajo aislado, en pacientes que no tienen otros trastornos lipídicos ni otros factores de riesgo aterosclerótico.

Sin embargo, siempre se deben recomendar en estos pacientes medidas generales (reducción de peso, suspensión del tabaquismo y ejercicio aeróbico) para cambiar el estilo de vida, ya que elevan los niveles de cHDL. Por otro lado, se deben evitar medicamentos que reducen el cHDL como beta bloqueadores, progestágenos, corticoides y anabólicos.

El NCEP-ATPIII recomienda el tratamiento farmacológico del cHDL bajo aislado en casos de cardiopatía coronaria conocida o en pacientes con equivalentes de riesgo coronario. Esta recomendación ha sido apoyada por el estudio VA-HIT donde se demostró que pacientes coronarios con cHDL bajo y niveles de cLDL aceptables asociados a diabetes o en el contexto de un síndrome metabólico se beneficiaron con el uso de gemfibrozilo.

Este estudio constituye la primera evidencia protocolizada prospectiva que apoya el tratamiento farmacológico de este grupo de pacientes que constituyen un porcentaje significativo de la población coronaria. Esta recomendación también se apoya en los análisis *post-hoc* del *Helsinki Heart Study* y del estudio BIP.

Estas pautas generales han sido recientemente reforzadas por las recomendaciones de un grupo de expertos internacionales sobre la importancia del cHDL en la prevención y el tratamiento de la enfermedad coronaria isquémica.

Este grupo ha propuesto: 1) obtener niveles de cHDL >40 mg/Dl. en los pacientes con enfermedad cardiovascular isquémica establecida o en aquéllos sin enfermedad, pero con alto

---

<sup>9</sup> Emergencias y Urgencias en Medicina Interna, 3 edición.

riesgo cardiovascular determinado por la presencia de diabetes mellitus o síndrome metabólico, 2) aplicar las medidas generales ya mencionadas más una dieta con aporte moderado de grasa insaturada

3) considerar el uso de fibratos o niacina en pacientes coronarios con cHDL bajo aislado que no requieren estatinas o que ya están siendo tratados con ellas de acuerdo a las recomendaciones establecidas para el manejo del cLDL.

Por lo tanto, actualmente se dispone de evidencia que apoya el beneficio del tratamiento farmacológico de ciertos subgrupos de pacientes con cHDL bajo.

Los factores ambientales como la dieta, la obesidad y los ejercicios, y los factores genéticos y ligados al sexo también ejercen influencia sobre los niveles séricos de HDLc. Los trastornos en el

metabolismo que ocasionan la reducción de los niveles de las HDL pueden producirse en cualquier etapa (alteración en los receptores, en las enzimas y los transportadores).

Actualmente existe la posibilidad de que nuevos fármacos que puedan regular estos trastornos, a través del incremento del transporte reverso del colesterol y la estimulación de los posibles efectos pleiotrópicos obtenidos con el aumento de los niveles de HDLc.

Respecto de su papel en la enfermedad cardíaca isquémica, hay información que muestra una relación inversa entre los niveles de HDLc y el riesgo de esta enfermedad.

En el estudio Framingham, para cada descenso de 4 mg/Dl. en el HDLc se verificó un incremento del 10% en la incidencia de enfermedad cardíaca isquémica. Recientemente, los resultados del estudio *Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering* sugirieron que los niveles de HDLc (en los pacientes con síndrome coronario agudo) tienen mayor influencia en el pronóstico a corto plazo que los niveles de LDLc. Por su parte, el estudio Helsinki demostró que cada 1% de incremento en los niveles del HDLc se produjo reducción del 2% a 3% en la incidencia de eventos coronarios.

## **TRATAMIENTO PARA AUMENTAR EL NIVEL DEL COLESTEROL HDL**

## **CAMBIOS HIGIENICOS-DIETETICOS**

La modificación del estilo de vida cumple un papel fundamental en la prevención primaria y secundaria de los eventos cardiovasculares mayores [¿graves?].

La reducción del peso incrementa el HDLc en 5-20%, el abandono del tabaquismo aproximadamente 5% y la actividad física regular puede producir un aumento de hasta 30%.

## **EL EJERCICIO AEROBICO VS ANAEROBICO**

La actividad física interviene en la reducción de la morbi mortalidad por enfermedades cardiovasculares debido a sus efectos sobre los factores de riesgo aterogénicos, las funciones endotelial, plaquetaria y fibrinolítica y los mecanismos involucrados en las modificaciones del sistema nervioso autónomo. Los cambios generados en los perfiles hormonales y en los parámetros inflamatorios e inmunitarios, así como las modificaciones intrínsecas de los músculos esquelético y cardiaco, contribuyen a potenciar los efectos del ejercicio en la prevención de estas enfermedades.

El ejercicio incrementa la producción de citoquinas ateroprotectoras como la interleuquina 4 y 10 y el factor transformador de crecimiento y reduce significativamente la proteína c reactiva.

Se han realizado varios estudios en donde se comparan los días de entrenamiento entre 28 días a 12 semanas en donde demuestran mejoría en la función endotelial, aumenta los niveles de óxido nítrico, disminuye el estrés oxidativo e incrementa la superóxido dismutasa plasmática.

También hay estudios que han demostrado el incremento de células madre endotelial circulantes 10 a 30 minutos después de ejercicios de alta y moderada intensidad realizados por 30 minutos.

Las personas entrenadas tienen mayor actividad fibrinolítica en reposo que los sedentarios y esta característica se atribuye a elevados niveles de activador tisular de plasminógeno que aparece por encima del umbral anaeróbico.

El ejercicio aeróbico aumenta la sensibilidad de las plaquetas a la prostaglandina I<sub>2</sub>, inhibidor de la actividad plaquetaria. Sin embargo los ejercicios intensos que se realizan por encima del umbral anaeróbico podrían disminuir la sensibilidad de las plaquetas a la prostaglandina I<sub>2</sub> en el post esfuerzo inmediato.

En otras palabras el ejercicio intenso anaeróbico podría generar aumentos momentáneos de la activación plaquetaria.

Algunos estudios demostraron un incremento del HDL cuando se superaron distancias de 12.5 Km. semanales. Se sabe que el beneficio se encuentra en un gasto semanal entre 1200 a 2200 Kcal. Este nivel corresponde a caminatas rápidas o de trote de 24 a 32 Km. semanales.

Se ha estudiado durante varios años las medidas que pueden aumentar el valor del hdl por ejemplo distintos componentes de la dieta modifican las concentraciones de colesterol HDL: la grasa total, la grasa saturada, la monoinsaturada, el colesterol y el alcohol elevan las concentraciones de la lipoproteína de alta densidad, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados, los carbohidratos y el exceso de calorías la disminuyen.

Antes se le sugería a las personas que abandonaran el tabaquismo e iniciar una dieta adecuada pero a medida que los años avanzan nos hemos dado cuenta que el ejercicio es parte fundamental para mejorar varios aspectos en la vida del ser humano que van desde cambiar el estado de ánimo hasta disminuir el riesgo cardiovascular pero aun no es muy claro si es el ejercicio aeróbico o anaeróbico es la mejor escogencia.

Los objetivos del ejercicio son mejorar el consumo de oxígeno y los procesos metabólicos, conseguir fuerza y entrenamiento, disminuir la grasa corporal, y mejorar el movimiento de las articulaciones y los músculos. Todos estos beneficios son esenciales para la buena salud. Lo ideal es que las personas hagan ejercicio al menos 30 minutos tres o cuatro veces por semana, y 10-24 minutos más de 5 veces por semana, y se consigue estar más cerca del nivel óptimo con cada sesión.

Los ejercicios aeróbicos crean resistencia y mantienen el bombeo cardiaco a un ritmo constante pero elevado durante un periodo prolongado. Practicarlos regularmente puede potenciar la función cardiaca, aumentar las HDL, fortalecer los huesos de la columna vertebral, y disminuir el riesgo de infarto, hipertensión arterial, accidente vascular cerebral, diabetes, e incluso algunas formas de cáncer.

El ejercicio aeróbico también reduce la grasa corporal, y puede mejorar el bienestar de la persona. Correr, nadar, montar en bicicleta, subir escaleras, caminata y el aeróbic son todos ellos ejemplos de ejercicio aeróbico

Como es tan natural y conveniente, el caminar rápido es una forma excelente y sencilla de conseguir practicar ejercicio aeróbico. Algunas investigaciones indican que caminar a un ritmo rápido quema tantas calorías como correr o hacer "jogging" la misma distancia, y supone un riesgo menor de lesión muscular u ósea.

La natación es el ejercicio ideal para muchas personas con ciertas limitaciones físicas, como las mujeres embarazadas, los individuos con problemas músculo esqueléticos, y los afectados por asma desencadenada por el ejercicio.

Mientras que el ejercicio aeróbico se centra en la resistencia, el ejercicio isométrico o anaeróbico se basa en la fuerza. La adición de 10-20 minutos de un ligero entrenamiento de fuerza dos o tres veces por semana es importante para un programa de ejercicio equilibrado. El ejercicio isométrico aumenta la fuerza muscular y quema la grasa, ayuda a mantener la densidad ósea. Parece disminuir las LDL.

**Pero aun no es claro si el ejercicio anaerobio aumente el HDL más que el ejercicio aeróbico.**

Las personas que mantienen un estilo de vida activa tienen el 45% menos de riesgo de desarrollar enfermedad coronaria que las personas sedentarias.

Los ejercicios aeróbicos regulares - caminar rápido, jogging, natación, bicicleta, aeróbic, y deportes de raqueta - son la mejor forma de realizar ejercicio y disminuir las LDL, aumentando las HDL.

Quemar al menos 250 calorías al día (el equivalente a 45 minutos de marcha a paso ligero o 25 minutos de trote) parece conferir la mejor protección contra la cardiopatía isquémica.

Para ser mas claro el ejercicio aerobio consume oxigeno y el anaerobio no lo hace. Miremos entonces la siguiente descripción:

**AEROBICO:** ejercicio en los que el oxígeno participa para la formación de energía; se caracterizan por ser ejercicios de larga duración y baja intensidad. El combustible de éste metabolismo puede ser la glucosa o los ácidos grasos, por eso que cuando una persona quiere perder un porcentaje de grasa realiza ejercicios aeróbicos en el gimnasio, como correr, pedalear.

Ejemplo: caminar, correr, nadar, en forma continua y de manera no muy exigida.

La intensidad del ejercicio aeróbico es hasta 75-80% de la frecuencia cardiaca máxima

**ANAEROBICO:** ejercicios en los que el oxígeno no participa en la formación de energía, lo hace o a partir del ATP-PQ o a partir de la glucosa con la consiguiente formación de ácido láctico.

A la primer la primer forma se lo llama Aláctico y al segundo Láctico. Se caracterizan por ser esfuerzos de corta duración y alta intensidad.

Ejemplo: carrera de 100 metros.

Si hablamos de consumo de ATP que es la partícula que nos da energía, las reserva de ATP son escasas en el organismo y solo se utilizan en ejercicios intensos y de poca duración.

Por cada kilogramo de músculo hay almacenados aproximadamente 5 mmol de ATP. El ejercicio anaeróbico libera 3 moléculas de ATP en cambio el ejercicio aeróbico genera 32 moléculas de ATP por ende sería lógico que produzca mas HDL el ejercicio aeróbico que el anaeróbico.

El ejercicio aeróbico nos exige mayor requerimiento de O<sub>2</sub> para los músculos, aumento del flujo sanguíneo, del metabolismo celular y del gasto cardiaco.

### **Consumo de alcohol**

El consumo moderado (30-60 g/día) produce un aumento de 5% a 10% en los niveles de HDLc y Apo AI.

## **ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS PARA EL MANEJO DEL METABOLISMO DE HDL Y DEL RIESGO CARDIOVASCULAR ATEROESCLERÓTICO**

### *Ácidos grasos omega-3*

Estos ácidos son grasas poliinsaturadas derivadas principalmente del aceite de pescado, tienen propiedades antitrombóticas y de mejoría en el perfil lipídico y pueden reducir el nivel de TG hasta un 30%.

### *Niacina (ácido nicotínico)*

Es el agente de uso clínico con mayor capacidad de incrementar el HDLc (15-40%); además, reduce el LDLc (5-25%) y el nivel de TG (20-50%). La niacina puede disminuir el tamaño de las placas ateroscleróticas y los eventos cardiovasculares

mayores. Es una buena opción para los pacientes con síndrome metabólico, diabetes y obesidad que, en general, poseen una triada lipídica aterogénica. En la mayoría de los casos no se debe utilizar sola, pero en combinación con estatinas o fibratos ha demostrado la mejoría global del perfil lipídico con incremento del HDLc, disminución del LDLc y los TG y el cambio para un perfil menos aterogénica de las partículas de LDLc.

La combinación con estática es bien tolerada: las dosis (formulación de liberación prolongada) varían de 1-2 g/día, se comienza con 250 mg a 500 mg de ácido nicotínico por día luego de la cena; y luego, se aumenta la dosis en 250 mg a 500 mg más cada 2 semanas.

La limitación reside en los efectos colaterales frecuentes, que se intensifican con el aumento de la dosis.

Los efectos adversos más habituales incluyen las reacciones cutáneas, la irritación de las mucosas y los trastornos gastrointestinales. Los más graves abarcan hepatotoxicidad e hiperglucemia. Para reducirlos puede utilizarse una formulación de liberación prolongada en dosis diaria única antes de dormir. La glucemia se altera con dosis más altas (> 3 g) y estudios recientes realizados en pacientes diabéticos señalaron la ausencia de cambios significativos con el empleo de dosis menores.

### *Estatinas*

Actúan por la inhibición de la enzima principal involucrada en la síntesis del colesterol, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, que reduce en 18-60% los niveles séricos de LDLc y 7-30% los de TG. El mecanismo aún no se conoce por completo pero se sabe que incrementa los niveles de HDLc entre 5-15%. Las estatinas tienen un beneficio definido en la reducción de los eventos cardiovasculares mayores, principalmente por la acción en el metabolismo de las LDL. La asociación de estatinas con niacina de liberación programada mejora sustancialmente el perfil lipídico de los pacientes, con seguridad y eficacia.

### *Fibratos*

Son fármacos derivados del ácido fíbrico, utilizados especialmente en el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Pueden provocar una reducción de hasta 60% en el nivel de TG, de 5% a 20% en el LDLc y un incremento de 10-35% en el HDLc.

### *Resinas*

El colestipol y la colestiramina son ejemplos de resinas de cambio que disminuyen la absorción intestinal de las sales biliares y del colesterol. Su acción principal consiste en reducir el LDLc, principalmente cuando se utilizan con estatinas. Además, promueven el aumento de la Apo A1 con incrementos modestos de 3-5% del HDLc. Tienen escasa toxicidad sistémica pero causan muchos efectos colaterales en el tracto gastrointestinal. Tienden a aumentar los niveles de TG, por lo que están contraindicadas en pacientes con dislipidemias e hipertrigliceridemia de más de 400 mg/Dl.

### *Ezetimibe*

Es un inhibidor intestinal de la absorción del colesterol con efecto leve sobre el HDLc. Se utiliza principalmente asociado con estatinas, dado que potencia el efecto de estos agentes.

## **Avances y perspectivas**

### *Péptidos sintéticos. Miméticos de las HDL*

Más recientemente, la infusión endovenosa semanal de la variante Milano de la Apo A-I en pacientes con enfermedades coronarias establecidas y evaluadas con ultrasonografía intravascular a las 5 semanas, demostró una regresión significativa de la ateromatosis coronaria. Este estudio constituye la primera prueba directa y específica del efecto protector cardiovascular de las HDL en humanos, atribuible probablemente a un aumento transitorio en los niveles de cHDL y en el transporte reverso de colesterol.

Actualmente, existen estudios que están evaluando la infusión de péptidos sintéticos de la Apo A-I y la reinyección de HDL autóloga post-delipidación *ex vivo*.

Otra aproximación usada para inducir un aumento significativo y más sostenido de los niveles plasmáticos de cHDL, es la inhibición de la actividad de la enzima CETP. La inhibición farmacológica de CETP no sólo ha demostrado un aumento en el cHDL, sino que, además, una



disminución de la ateromatosis en animales. Un estudio inicial en humanos, usando 900 mg/día de JTT-705, un inhibidor farmacológico de la CETP, por 4 semanas en sujetos sanos levemente hipercolesterolémicos demostró un aumento de 34% en el cHDL con una disminución de 7% en el cLDL.

En estudios más recientes, se ha evaluado el efecto de torcetrapib, otro inhibidor de la CETP, en sujetos con cHDL normal o bajo. El uso de torcetrapib (10-240 mg/día) disminuyó progresivamente la actividad de la CETP sin modificar los niveles de colesterol plasmático total, pero causando un aumento en los niveles de cHDL de 16 a 91% en sujetos con cHDL normal y de 46 a 106% en pacientes con cHDL bajo, reduciendo el cLDL en 8 a 42%.

Nuevos estudios deberán confirmar el efecto de JTT-705 y torcetrapib sobre el fenotipo lipoproteico, optimizar las dosis para uso clínico sin producir efectos colaterales y establecer el beneficio clínico en prevención cardiovascular primaria o secundaria. Además, el uso combinado de JTT-705 o torcetrapib con estatinas, podría constituir una nueva alternativa para mejorar la efectividad ya demostrada, aunque parcial, de estos últimos fármacos en el manejo del riesgo cardiovascular aterosclerótico.

#### *Agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas*

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR [*peroxisome proliferator-activated receptors*]) desempeñan un papel importante en la función celular, que incluye el metabolismo lipídico, la proliferación celular, la diferenciación, adipogénesis y señalización inflamatoria, además de la interacción con algunos fármacos utilizados para el tratamiento de enfermedades metabólicas.

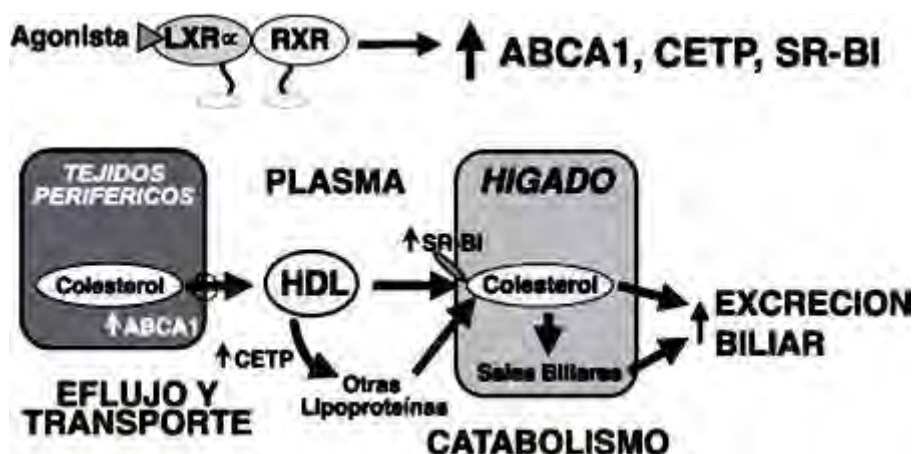
Existen 3 subtipos distintos de PPAR, definidos como alfa, gamma y delta. La activación de los receptores alfa aumenta los niveles de LDLc y disminuye los de TC, la activación de los receptores gamma disminuye la resistencia periférica a la insulina y causa una elevación modesta de las HDL, mientras que la activación de los receptores delta produce los 3 efectos.

Además se ha esclarecido que la ABCA1, CETP y SR-BI son proteínas que están bajo el control de estos receptores nucleares, destacando los PPAR (*peroxisome proliferator activated receptors*) y LXRA (*liver X receptor alpha*).

Así, los fibratos y las glitazonas son capaces de estimular la expresión de ABCA1 y el flujo de colesterol desde los macrófagos hacia las HDL. Más recientemente, nuevos fármacos que activan los factores de transcripción PPAR $\beta$ /d y LXRA también aumentan los niveles de ABCA1 en los macrófagos y los niveles plasmáticos de cHDL.

Por otro lado, los agonistas de LXRA además estimulan la expresión de CETP y SR-BI, lo cual facilitaría el transporte reverso de colesterol tanto indirecto como directo y su excreción biliar en roedores. Varios de estos nuevos fármacos que facilitan el transporte de colesterol mediado por la HDL han demostrado también actividad anti-aterogénica en modelos animales.

Se espera en un futuro no muy lejano que estas novedosas alternativas farmacológicas que permiten un manejo integral del metabolismo de HDL se puedan aplicar y demostrar su beneficio clínico en humanos.



Efecto de la activación del receptor nuclear LXRA sobre el transporte reverso de colesterol. LXRA es un receptor nuclear heterodimérico que se activa por la unión de agonistas farmacológicos y determina un aumento en la expresión de varios genes en diferentes tejidos. La activación de LXRA aumentan los niveles de ABCA1 en los macrófagos y el flujo de colesterol celular hacia las HDL. Los agonistas de LXRA también estimulan la expresión de CETP en el plasma y SR-BI en el hígado, todo lo cual facilitaría el transporte reverso tanto indirecto como directo de colesterol desde la periferia hacia el hígado. La estimulación de LXRA finalmente incrementa la síntesis de sales biliares y la excreción biliar de colesterol, lo cual lleva a una mayor eliminación de colesterol a través de la vía biliar. Por lo tanto, LXRA permite regular integralmente el metabolismo del colesterol HDL.

#### *Inhibidores de la CETP*

La CETP es una glicoproteína plasmática que desempeña un papel fundamental en el cambio de ésteres de colesterol de las HDL por TG de las lipoproteínas ricas en estas moléculas. Los pacientes con déficit en el gen modulador de la CETP y, en consecuencia, con deficiencia en su acción, poseen niveles elevados de HDLc y Apo A1 y reducidos de LDLc.

Los estudios de fase II y III que evalúan agentes que inhiben la CETP han demostrado gran aumento en la concentración de las HDL. El torcetrapib inhibe la acción de la CETP sobre las HDL, disminuye su degradación y causa un aumento de hasta 100% en los niveles de HDLc.

Actualmente se evalúa el efecto clínico de su acción y los resultados serán publicados en los próximos años. También se ha estudiado una vacuna contra CETP que promueve la inhibición de su actividad, pero los resultados son discutibles y la experiencia, limitada. La duda respecto de estos agentes reside en si las HDL formadas por inhibición de la CETP tienen los mismos efectos que los naturales [¿?].

#### *Receptor hepático SR-BI*

El SR-BI es un receptor hepático de HDL, cuya estimulación promueve la reducción del HDLc del plasma y media el tránsito de colesterol de la sangre para la bilis.

### **Consideraciones para intervenir sobre los niveles de C-HDL.**

El Panel de Expertos ATPIII del NCEP de los Estados Unidos de América, considera que en la actualidad se carece de evidencias suficientes para enfocar al C-HDL como blanco terapéutico primario en la prevención de la EAC. El ATPIII ha propuesto un valor menor de 40 mg/dl. para definir "bajos niveles de C-HDL", pero lo delega a un segundo plano, detrás de la disminución de C-LDL. En una posición más agresiva, para el Comité de Expertos en HDL, las evidencias experimentales son suficientes para recomendar la intervención higiénica y/o farmacológica para elevar el C-HDL por arriba de los 40 mg/dL.

La población susceptible de ser tratada, son pacientes cuyos niveles C-LDL estén dentro de las recomendaciones del ATPIII, y que padecen enfermedad cardiovascular o que no presentan

sintomatología, pero que tienen otros factores de alto riesgo. Este último grupo incluye particularmente a los sujetos con diabetes tipo 2 o con síndrome metabólico que presentan obesidad abdominal y valores altos de insulina de ayuno. Un aspecto importante que enfatiza el grupo de expertos en HDL, es que el beneficio mayor lo van a recibir los individuos cuyos niveles basales de C-HDL están por debajo de 40 mg/dL.

Esto significa que, a elevaciones iguales de C-HDL e independientemente de los niveles plasmáticos que alcance, un individuo con niveles cercanos 40 mg/Dl., obtendrá un menor beneficio a nivel de protección cardiovascular en comparación con otro individuo con una hipoalfalipoproteinemia muy importante.

Estas observaciones implican que hay un límite fisiológico para elevar el C-HDL, después del cual es inútil seguir insistiendo en su elevación puesto que ya no resultará en una disminución importante en su riesgo cardiovascular.

**Las medidas higiénicas no son nocivas, no tienen efectos adversos y al contrario, serán siempre útiles**

**En prevención primaria, la recomendación se limita a medidas higiénicas**, mientras que en prevención secundaria, las medidas higiénicas y el tratamiento farmacológico se pueden, y se deben, aplicar para mejorar los niveles de C-HDL.

Por último, las diferentes subclases de HDL no poseen las mismas propiedades antiaterogénicas, lo que sugiere que las intervenciones tanto higiénicas como farmacológicas se deberán enfocar en el futuro hacia incrementos de la funcionalidad de las HDL más que a incremento en la concentración del colesterol HDL.

## Conclusiones del marco teórico

Las HDL son partículas muy heterogéneas, resultado de un continuo proceso de remodelación plasmática que permite llevar el colesterol excedente de las células periféricas hacia el hígado para su excreción

Las actividades antiaterogénicas que poseen las HDL incluyen el transporte reverso de colesterol, protección a las LDL contra la oxidación, preservación de la función del endotelio vascular, regulación de la expresión de moléculas de adhesión y de los procesos de coagulación y fibrinolíticos que participan en el proceso ateroscleroso.

Se recomiendan las medidas higiénicas, como el ejercicio sistemático ya sea aeróbico o anaeróbico que es principal objetivo para discernir en este trabajo de investigación, evitar el tabaquismo y tener una pérdida de peso, para intervenir a nivel del C-HDL.

En prevención secundaria, si las medidas higiénicas no fueren suficientes, la intervención farmacológica es recomendada, sobre todo si existen dislipidemias mixtas en el paciente. En esos casos, los fibratos y la niacina resultan más eficaces que las estatinas, debido a sus diferentes mecanismos de acción.

Las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de mortalidad en la actualidad. Aunque muchos avances terapéuticos y preventivos han contribuido a reducir estos índices, aún se requieren mayores conquistas en el control de los factores de riesgo (obesidad, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial).

La esperanza de reducir la morbilidad por las enfermedades cardiovasculares recae sobre la acción en el metabolismo lipídico con intervenciones en el LDLc (reducción) y el HDLc (aumento en el transporte reverso del colesterol). La terapia actual, dirigida a tratar los niveles reducidos de HDLc, aún ofrece escasos beneficios con fármacos bien tolerados, en tanto que los agentes más potentes provocan más efectos adversos, que limitan su uso en hasta 30% de los pacientes.

Además como realmente no hay fármacos aun autorizados únicamente en humanos para aumentar las HDL, debemos de recurrir a lo mas básico, la realización de un programa sistemático de ejercicios ya sea aeróbico, en donde la mayoría de la literatura

considera que este es el que tiene una mayor trascendencia sobre las HDL o la realización de ejercicios anaeróbicos.

Así pues me dedicare en este trabajo investigativo a esclarecer si realmente el ejercicio aeróbico supera al anaeróbico como la mejor medida higiénica en aumentar las HDL y así disminuir el riesgo cardiovascular.

## **NIVEL SANGUÍNEO DE HDL EN PACIENTES EXPUESTOS A EJERCICIO AERÓBICO VS. ANAERÓBICO**

### **IDENTIFICACION**

NOMBRE Y APELLIDOS: \_\_\_\_\_

NACIONALIDAD: \_\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_

CIUDAD DONDE VIVE: \_\_\_\_\_

### **ANTECEDENTES**

PERSONALES:

HTA [ ]

DM [ ]

ACV [ ]

IRC [ ]

CARDIOPATIA ISQUEMICA [ ]

OTROS [ ]

SANO [ ]

FAMILIARES: \_\_\_\_\_

GINECOLOGICOS: \_\_\_\_\_

MEDICAMENTOSOS: \_\_\_\_\_

HABITOS TOXICOS: \_\_\_\_\_

FUMADOR SI \_\_\_ NO \_\_\_ OCACIONAL \_\_\_

ALCOHOL SI \_\_\_ NO \_\_\_ OCACIONAL \_\_\_

### **Hace ejercicio**

SI \_\_\_

NO \_\_\_

Si la respuesta es **SI** conteste:

1. ¿Cuántos minutos al día? \_\_\_\_\_

2. ¿Cuántas veces a la semana? \_\_\_\_\_

3. ¿Desde hace cuánto tiempo? \_\_\_\_\_

Si la respuesta es **NO** conteste:

1. ¿Esta dispuesto a iniciar una rutina de ejercicio? \_\_\_\_\_

2. ¿Que tipo de ejercicio le gustaría hacer? \_\_\_\_\_

a. AEROBICO \_\_\_

b. ANAEROBICO \_\_\_

c. AMBOS \_\_\_

**DATOS FISICOS**

Peso: \_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_

TA: \_\_\_\_

FC: \_\_\_\_

FR: \_\_\_\_

**DATOS DE LABORATORIOS**

Antes de hacer Ejercicios

Fecha de toma de la muestra: \_\_\_\_\_

CT: \_\_\_\_\_

TG: \_\_\_\_\_

HDL: \_\_\_\_\_

Cuatro semanas después con ejercicio realizado:

Fecha de toma de la muestra: \_\_\_\_\_

CT: \_\_\_\_

TG: \_\_\_\_

HDL: \_\_\_\_



## **ANALISIS Y ELABORACION ESTADISTICA DE LOS DATOS DEL ESTUDIO**

El estudio se realizo por medio de muestreo estratificado y muestreo por conglomerados, se estudiaron principalmente las variables cuantitativas de niveles de colesterol total, triglicéridos y hdl, antes y después de realizar ejercicio aeróbico, anaeróbico o ambos.

Se determinaron 3 grupos de estudio:

G1: PACIENTES QUE PARCTICARON EJERCICIO AEROBICO

G2: PACIENTES QUE PRACTICARON EJERCICIO ANAEROBICO

G3: PACIENTES QUE REALIZARON AMBOS TIPOS DE EJERCICIOS

Los resultados del estudio fueron analizados por medio del TEST DE STUDENT, se expresaron los datos por medio de diagramas de barras compuestas, diagramas de círculos o sectores, arrojando las siguientes conclusiones:

### **1. Ejercicio Aeróbico ( GRUPO G1)**

Considerando la muestra tomada de manera aleatoria para los ejercicios Aeróbico se evidenciaron un total de 25 casos, lo cuales arrojaron la siguiente información:

Aeróbico	Antes			Después		
	Nivel de Colesterol	Triglicéridos	Nivel HDL	Nivel de Colesterol	Triglicéridos	Nivel HDL
Media	190,08	150,28	45,72	175,40	130,56	54,72
Mediana	185,00	162,00	45,00	178,00	141,00	54,00
Moda	180,00	180,00	40,00	180,00	150,00	48,00
Desviación Estándar	28,22	47,50	9,03	19,78	39,76	5,76
Varianza	796,33	2.255,96	81,46	391,25	1.580,59	33,13

Como se puede observar en los pacientes que escogieron el ejercicio aeróbico (después), el nivel de colesterol presentó una disminución del 8% ; el nivel de triglicéridos después de haber escogido el ejercicio aeróbico presentó una disminución del 13%; el nivel de HDL en la muestra recogida después de haber seleccionado el ejercicio aeróbico presenta un aumento del 20%.

Se realizó una comparación más analítica sobre los valores de los niveles del colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL, antes y después de realizar ejercicio aeróbico arrojando los siguientes resultados:

COLESTEROL TOTAL: **P:0.038**

TRIGLICERIDOS: **P: 0.108**

COLESTEROL HDL: **P:0.000**

**Esto representa que realizar ejercicio aeróbico disminuye el colesterol total estadísticamente significativo mostrando un valor de p inferior a 0.05, así también ocurrió con el nivel del colesterol hdl el cual aumento mostrando una p inferior a 0.05.**

A continuación anexaré un cuadro con datos informativos sobre el máx. y el mínimo que se presentó en la muestra tomada (antes y después del ejercicio aeróbico).

Aeróbico	Antes			Después		
	Nivel de Colesterol	Triglicéridos	Nivel HDL	Nivel de Colesterol	Triglicéridos	Nivel HDL
Máximo	240	230	65	220	193	68
Mínimo	138	50	32	135	50	48

Anexo: Gráficas sobre el Colesterol, triglicéridos y nivel de HDL en los estados antes de hacer ejercicio y después de hacer ejercicio aeróbico

Gráfico 1

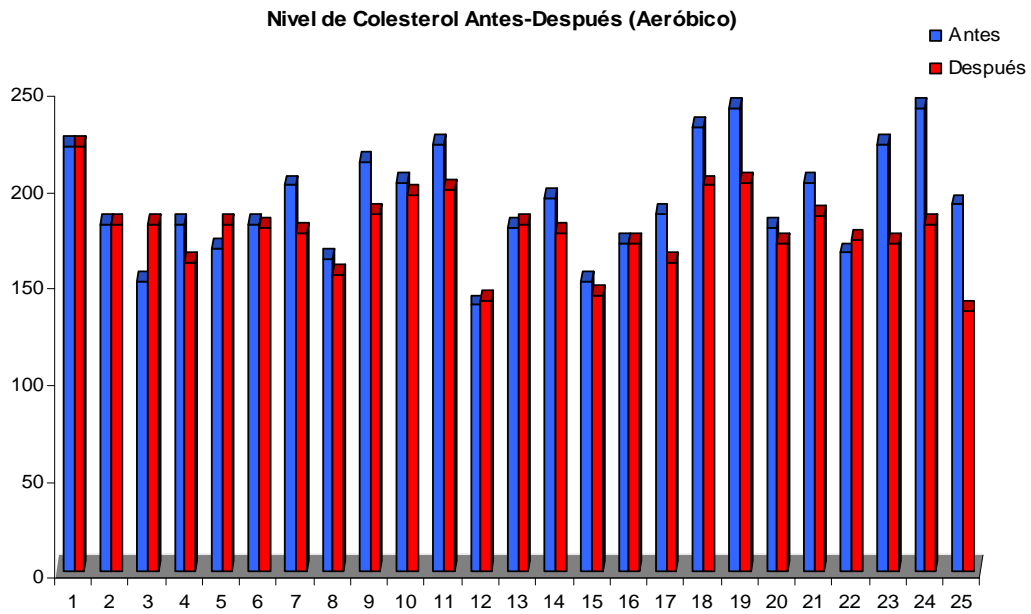


Gráfico 2

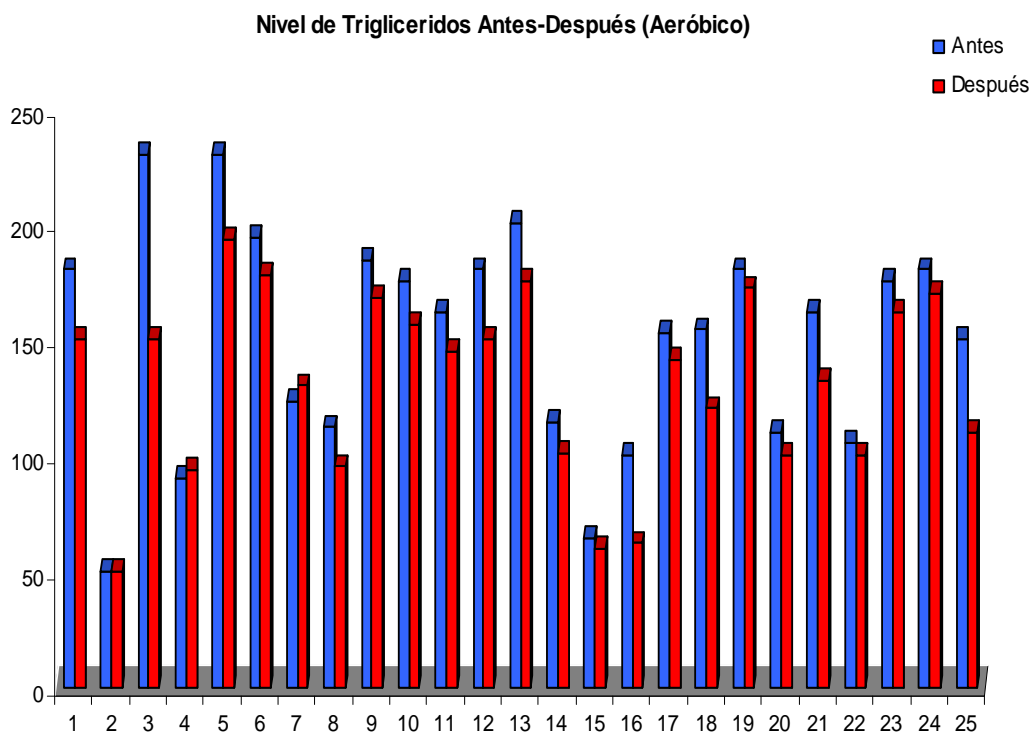
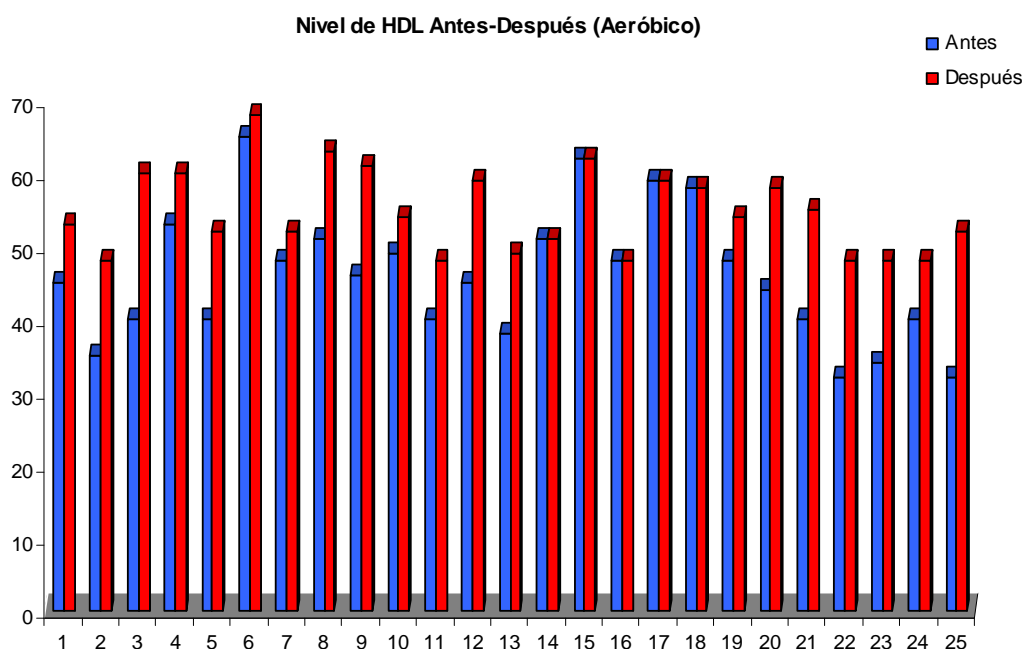


Gráfico 3



## 2 Ejercicio Anaeróbico (GRUPO G2)

Considerando la muestra tomada de manera aleatoria para los ejercicios anaeróbico se evidenciaron un total de 26 casos, lo cuales arrojaron la siguiente información:

Anaeróbico	Antes			Después		
	Nivel de Colesterol	Triglicéridos	Nivel HDL	Nivel de Colesterol	Triglicéridos	Nivel HDL
<b>Media</b>	172,19	103,35	57,15	174,73	101,31	48,81
<b>Mediana</b>	171,00	107,50	58,00	166,50	100,00	51,00
<b>Moda</b>	180,00	110,00	52,00	150,00	100,00	51,00
<b>Desviación Estándar</b>	33,56	37,14	9,55	33,90	31,34	12,12
<b>Varianza</b>	1.126,16	1.379,68	91,18	1.149,32	981,98	146,80

Como se puede observar en los pacientes que escogieron el ejercicio anaeróbico (después), el nivel de colesterol presentó un aumento del 1.4%; el nivel de triglicéridos después de haber escogido el ejercicio anaeróbico presentó una disminución del 2%; el nivel de HDL en la muestra recogida después de haber seleccionado el ejercicio anaeróbico presenta una disminución del 15%.

En este grupo también se comparo los tres valores de los niveles de lípidos antes y después de realizar ejercicio anaeróbico.

COLESTEROL TOTAL: **P: 0.787**

TRIGLICERIDOS: **P: 0.831**

COLESTEROL HDL: **P:0.008**

**Este resultado implica que realizar ejercicio anaeróbico produce una disminución estadísticamente significativa del colesterol hdl por mostrar un valor de p inferior a 0.05.**

A continuación anexaré un cuadro con datos informativos sobre el máx. y el mínimo que se presentó en la muestra tomada (antes y después del ejercicio anaeróbico).

Aeróbico	Antes			Después		
	Nivel de Colesterol	Triglicéridos	Nivel HDL	Nivel de Colesterol	Triglicéridos	Nivel HDL
<b>Máximo</b>	245	180	72	260	160	68
<b>Mínimo</b>	105	45	35	110	49	30

**Gráfico 1**

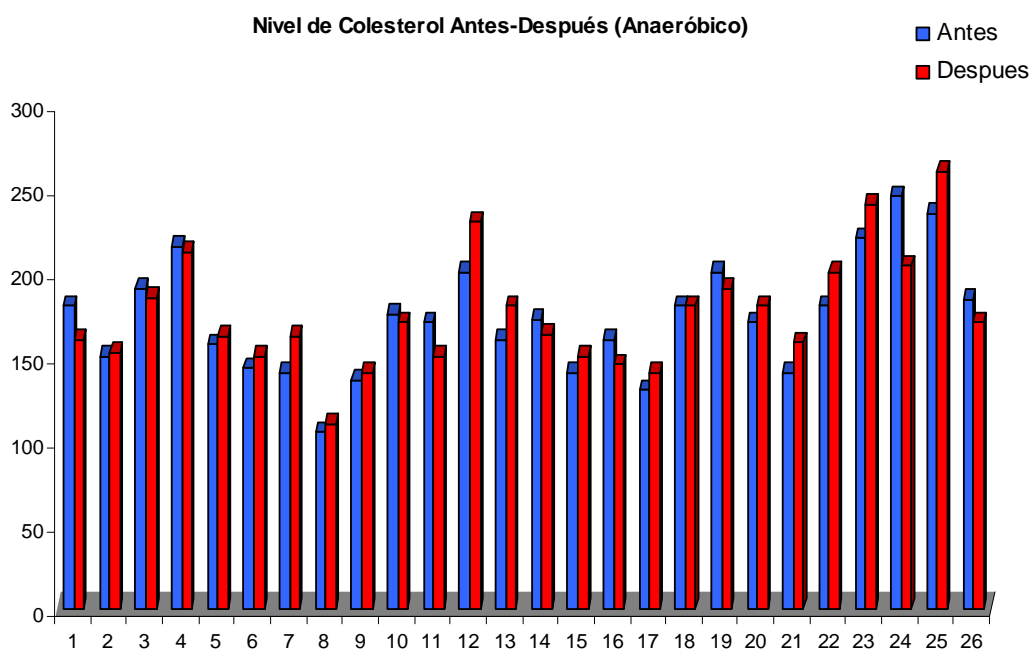


Gráfico 2

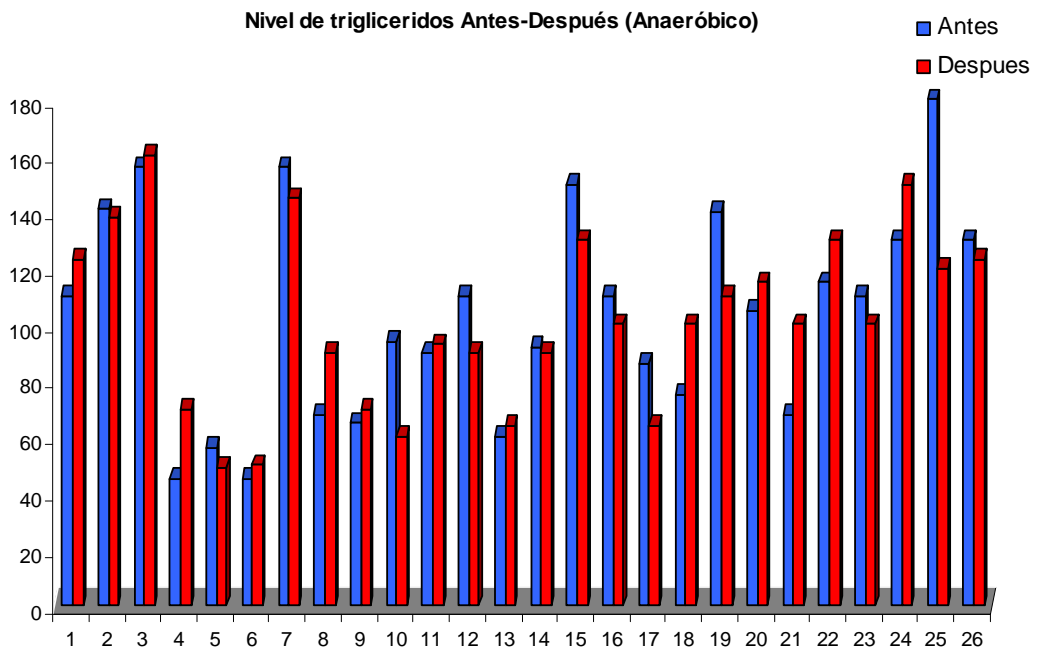
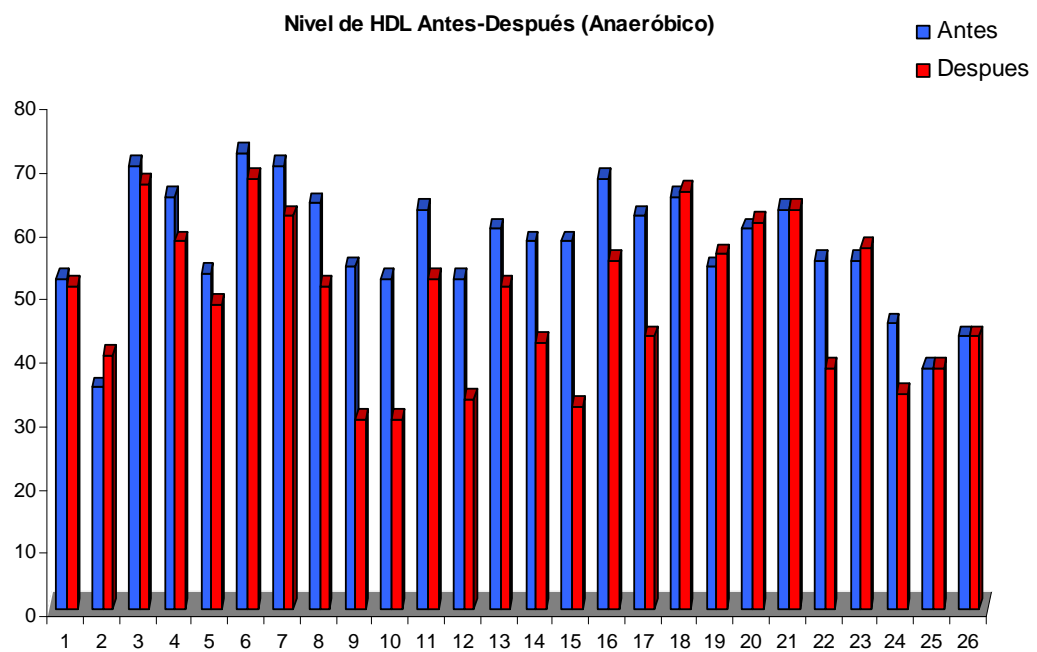


Gráfico 3



**3. Ejercicio Mixto ( GRUPO G3)**

Considerando la muestra tomada de manera aleatoria para los ejercicios mixtos se evidenciaron un total de 7 casos, lo cuales arrojaron la siguiente información:

Mixto	Antes			Después		
	Nivel de Colesterol	Triglicéridos	Nivel HDL	Nivel de Colesterol	Triglicéridos	Nivel HDL
Media	182,57	133,14	54,00	178,00	125,00	53,57
Mediana	196,00	145,00	56,00	180,00	134,00	51,00
Moda	200,00	45,00	70,00	200,00	-----	62,00
Desviación Estándar	26,25	68,75	14,71	20,24	51,16	9,25
Varianza	688,95	4.727,14	216,33	409,67	2.617,33	85,62

Como se puede observar en los pacientes que escogieron el ejercicio mixto (después), el nivel de colesterol presentó una disminución del 2.5%; el nivel de triglicéridos después de haber escogido el ejercicio mixto presentó una disminución del 6%; el nivel de HDL en la muestra recogida después de haber seleccionado el ejercicio mixto presenta una disminución del 1%.

Se comparan los valores de los lípidos antes y después de realizar ejercicio mixto dando los siguientes resultados:

COLESTEROL TOTAL: P: 0.722

TRIGLICERIDOS: P: 0.806

COLESTEROL HDL: P: 0.949

Los datos anteriores demuestran que realizar ejercicio en forma mixta (anaeróbico-aeróbico) no dan resultados estadísticamente significativos, pero también es importante observar que aunque no se produzca lo anteriormente nombrado, si se lee los porcentajes después de realizar ejercicio mixto hay una ligera disminución del valor del colesterol total de 2,5%, valor de triglicéridos del 6%, y solo una pequeña disminución del valor del hdl del 1%, esto se pudo dar por el tamaño pequeño de la muestra de los pacientes que eligieron ejercicio mixto, queda sembrada la pregunta; si al realizar ejercicio mixto tomando una muestra mas grande se lograría demostrar que es mas completo que solo el ejercicio aeróbico para disminuir riesgo cardiovascular.

A continuación anexaré un cuadro con datos informativos sobre el máx. y el mínimo que se presentó en la muestra tomada (antes y después del ejercicio mixto).

Mixto	Antes			Después		
	Nivel de Colesterol	Triglicéridos	Nivel HDL	Nivel de Colesterol	Triglicéridos	Nivel HDL

<b>Máximo</b>	212	220	70	200	183	63
<b>Mínimo</b>	140	45	30	145	45	38

Gráfico 1

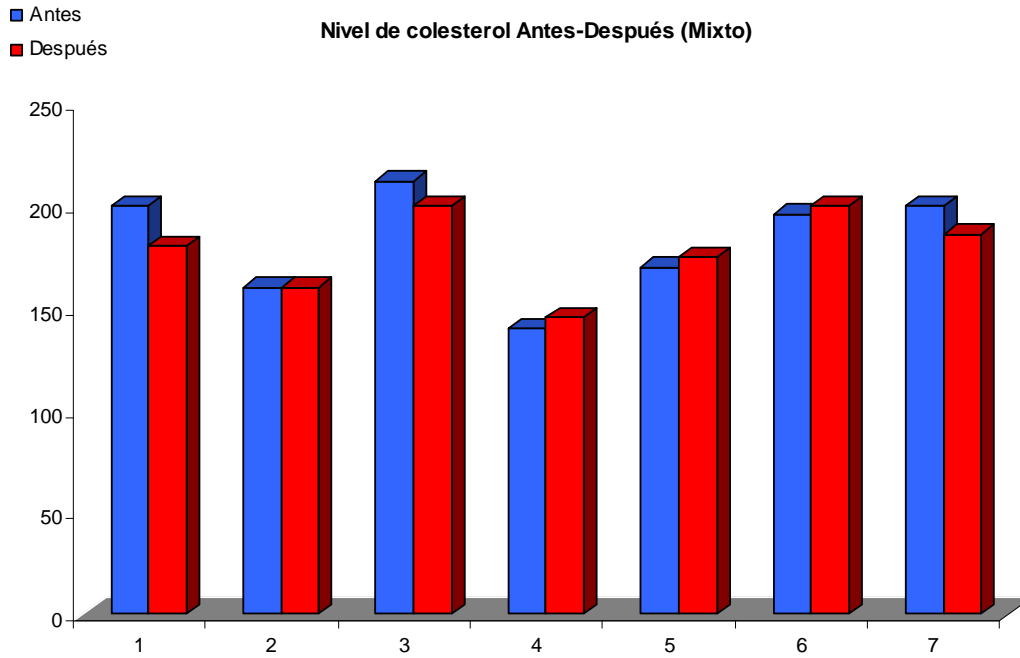


Gráfico 2

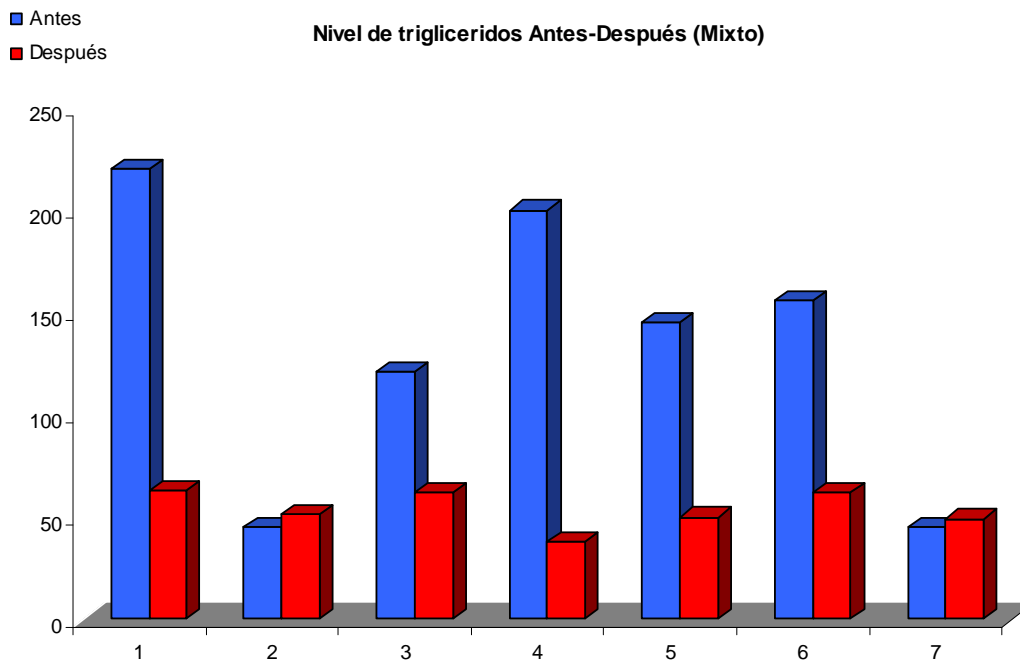
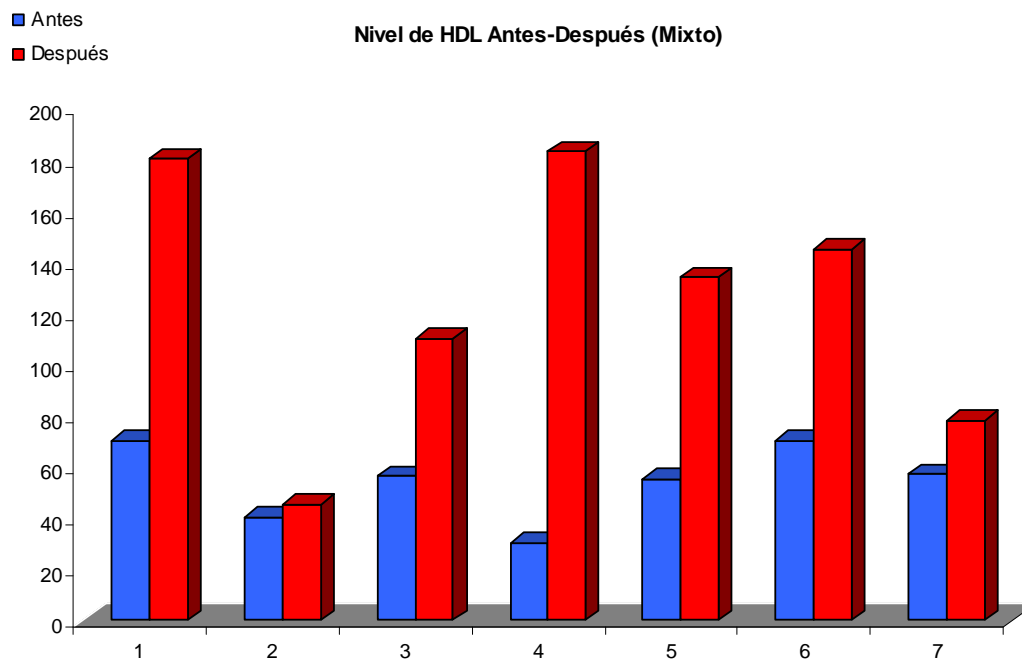




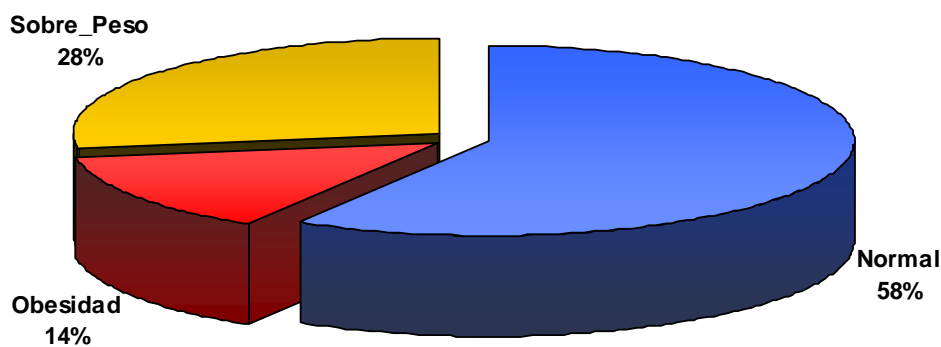
Grafico 3



Se realiza una comparación del nivel del colesterol hdl posterior al ejercicio entre el grupo g1 (aeróbico) y g2 (anaeróbico) dando como resultado una p: 0.032 (estadísticamente significativo).

El siguiente diagrama de sectores nos muestra el índice de masa corporal que manejaron la población del estudio:

### Comportamiento del Peso en la Muestra



### CONCLUSIONES CLINICAS

Se confirmaron las siguientes hipótesis planteadas al comenzar el trabajo científico:

1. Practicar una rutina de ejercicio aeróbico, aproximadamente de cuatro semanas en un promedio de 3 veces a la semana entre treinta y cuarenta y cinco minutos aumenta el nivel del colesterol hdl, produciendo todos los efectos benéficos del aumento de este.( en la población estudiada).
2. Practicar una rutina de ejercicio anaeróbico aproximadamente de cuatro semanas en un promedio de 3 veces a la semana entre diez a quince minutos disminuye el nivel del colesterol hdl, en la población estudiada.

A pesar que algunos pacientes escogieron realizar ejercicio mixto (aeróbico mas anaeróbico) se demostró por medio de porcentaje que disminuye el nivel del colesterol hdl, aunque

estadísticamente no sea significativo, probablemente el número pequeño de pacientes que escogieron dicho ejercicio.

### **“NO ES MEJOR HACER EJERCICIO ANAEROBICO”**

## **BIBLIOGRAFIA**

- Diet, Obesity and cardiovascular risk; Bonow.MD.NEJM 348:2057,may 22,2003.Perspective.
- Effects of an Inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol; NEJM 350:1505,april 8,2004.
- Increasing HDL Cholesterol levels; Brewer MD; NEJM 350...1491.april 18,2004,perspective.
- Low HDL cholesterol level; Ashen MD; NEJM 353:1252, sep 22, 2005, clinical practice.
- CEPT inhibitor to increase HDL cholesterol levels,NEJM 356...1364, march 29,2007,editorial.
- Effects of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis, NEJM 356:1304, march 29, 2007.
- Genomewide Association studies and human disease, hardy MD, NEJM 360:1759,april 23, 2009.

- Redefining quality-Implication of recent clinical trial, NEJM 358:2537,june12,2008, perspective.
- Principios de Medicina Interna, Harrison, 17 edición, volumen 1 y 2.
- Diagnostico Clínico y tratamiento Lange 2007, 46 edición.
- Emergencias y Urgencias en Medicina Interna, 3 edición.
- Inmunológica Clínica de Brostoff; Scadding;Male;Roitt.
- Prevención y rehabilitación cardiovascular de; Dr. Peidro,dr Angelino,dr Saglieti.
- Consenso de Cradiologia del Geronte.Sociedad Argentina de Cardiologia, 2003
- American College of Sports Medicine:Guidelines for exercise testing and prescripcion.Philadelphia, 4 edicion,1991.
- Manual de medicina deportiva ACSM, de W ben Kibler, 1992
- Plyometric exercise NSCA Journal 1994