

JORNADA SOBRE HDL

Fármacos establecidos para elevar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad: ¿puede haber diferencias en los mecanismos y en los beneficios?

X. Pintó

Unidad Funcional de Riesgo Vascular, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Estatinas;
Fibratos;
Dislipemia;
Hipertrigliceridemia;
HDL;
Efectos secundarios

Resumen

En los pacientes de alto riesgo cardiovascular, en los que, después de alcanzar los objetivos terapéuticos del cLDL y del c-no HDL con estatinas, persiste una alteración del cHDL y/o de los triglicéridos, la asociación con un fárbato o niacina es una alternativa eficaz para alcanzar un control global de la dislipemia. El riesgo de miopatía es muy bajo si se evitan los fibratos en la insuficiencia renal, se utilizan dosis bajas o medias de estatinas y se atiende a las posibles interacciones con otros fármacos.

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

KEYWORDS

Statins;
Fibrates;
Dyslipidemia;
Hypertriglyceridemia;
HDL;
Side effects

Established drugs to elevate high-density lipoprotein cholesterol: are there differences in mechanisms and benefits?

Abstract

In high cardiovascular risk patients who achieve the therapeutic targets for LDL-c and non HDL-c with statins, but low HDL-c or high triglycerides still remains, the association of a fárbato or niacin is an effective alternative to achieve an overall control of dyslipidemia. The risk of myopathy is very low if fibrates are avoided in renal insufficiency, if low or intermediate statin doses are used, and if the possible interactions with other drugs are taken into account.

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

Introducción

El déficit de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) predispone, de forma independiente a otros factores aterogénicos, a las enfermedades cardiovasculares. En los pacientes que se encuentran en situación de alto riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular, el déficit de cHDL requiere ser corregido mediante las medidas de hábitos de vida y los fármacos adecuados para superar la concentración de 40 mg/dl en los varones y 50 mg/dl en las mujeres. Los fármacos que en la actualidad están disponibles en nuestro país para lograr dicho objetivo son los fibratos, el ácido nicotínico (AN) y las estatinas. Las glitazonas, los ácidos grasos omega-3 y los estrógenos también influyen sobre el cHDL, aunque de forma menos pronunciada. Estos fármacos actúan en el metabolismo de las HDL a través de distintos mecanismos (fig. 1) y difieren también en su perfil de tolerancia y efectos secundarios, aspectos que se revisan a continuación.

Ácido nicotínico

El AN es el fármaco más eficaz para aumentar el cHDL entre los actualmente disponibles en nuestro país. Se trata de un agente hipolipemiante de amplio espectro que disminuye el colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y los triglicéridos, y aumenta el cHDL. El AN actúa inhibiendo la adenil ciclasa en los adipocitos y, con ello, la lipólisis y la movilización de los ácidos grasos (AG) de los tejidos periféricos. Esto conduce a una menor oferta de AG al hígado y a una disminución de la síntesis hepática de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y, en consecuencia, de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. La inhibición de la lipólisis periférica se ejerce a través de un receptor acoplado a la proteína G de la superficie celular (GPR109A/HM74A), el receptor del AN. El ligando endógeno de este receptor parece ser el betahidroxibutirato, un cuerpo cetónico que se libera en si-

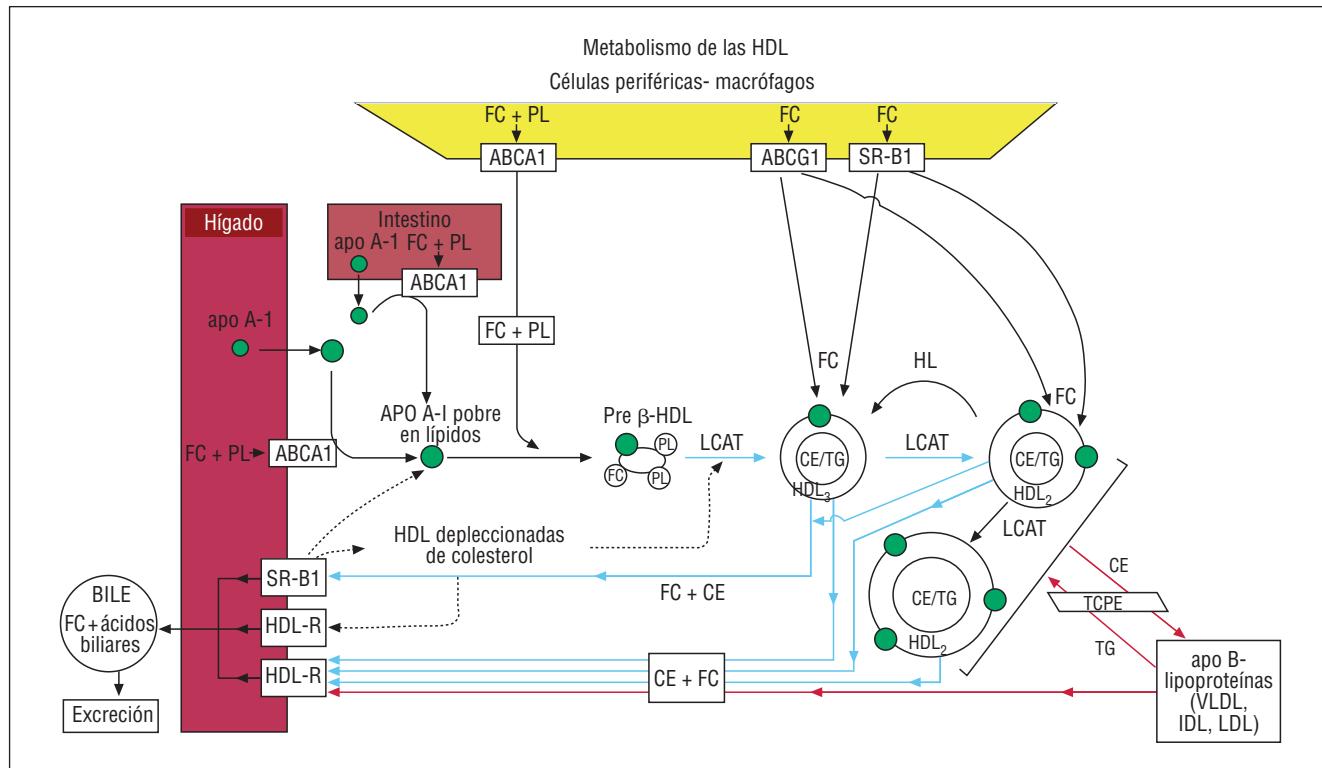


Figura 1 Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se originan en el hígado y el intestino delgado en forma de partículas ricas en apolipoproteína (apo) A-1 y pobres en lípidos con gran capacidad aceptora de colesterol. Una vez circulan en el plasma captan fosfolípidos y colesterol de los tejidos periféricos a través del sistema de expulsión de colesterol ABC-1 y aumentan progresivamente de tamaño y contenido lipídico, pasando de pre- β -HDL a HDL₃ y, finalmente, HDL₂, unas partículas esféricas y de mayor tamaño. Las HDL₂ entregan el colesterol que contienen al hígado a través de los receptores de las HDL y de los receptores SR-BI o bien lo ceden a las lipoproteínas con apo B mediante la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), las cuales a su vez lo entregarán en su mayor parte al hígado. Los fármacos que aumentan la concentración plasmática de colesterol unido a HDL (cHDL) pueden actuar aumentando las síntesis de su principal componente, la apo A-1, acelerando su maduración a través del incremento de la actividad del sistema ABC-1, o disminuyendo la cesión de colesterol desde las HDL a las lipoproteínas que contienen apo B, bien a través del descenso de la concentración de estas partículas, bien a través de la disminución de la actividad de la CETP. La modulación de la actividad de los receptores SR-BI también condiciona el ritmo de entrega de colesterol desde las HDL al hígado y del catabolismo de estas partículas.

tución de ayuno. Además, el AN inhibe la formación de triglicéridos en los hepatocitos mediante la inhibición de la diacilglicerol aciltransferasa 2 y aumenta la degradación de la apolipoproteína (apo) B. Por otra parte, ya que las LDL se originan a partir de la conversión de las VLDL en LDL, el AN disminuye las concentraciones de cLDL y colesterol total. El AN tiene un efecto muy acusado sobre el metabolismo de las HDL, ya que disminuye el catabolismo de estas lipoproteínas y de la apo A-1, su principal componente proteico, pero sin reducir la captación de los ésteres de cHDL. Esto condiciona que aumente el número de moléculas aceptoras de colesterol y la entrega de colesterol al hígado, y que aumente la excreción fecal de colesterol, un índice de la eficacia del transporte inverso del colesterol. En la mejoría del transporte inverso del colesterol se ha implicado una mayor eficiencia de la captación del cHDL por los receptores SR-B1 (receptores basurero tipo B1) y también un aumento de la actividad de los sistemas de expulsión del colesterol, la proteína 1 del ATP-binding cassette (ABCA1). Un alto porcentaje del efecto del AN sobre el cHDL y también sobre los triglicéridos se obtiene con dosis de 1,5 a 2 g al día, el aumento de las dosis por encima de esta cifra logra un escaso aumento del efecto. El AN a dosis plenas aumenta el cHDL entre un 15-35% y con dosis menores de 2 g/día, alrededor de un 20%. Como ocurre con otros fármacos, el efecto es más acusado en los pacientes con valores de cHDL disminuidos. La combinación de estatinas y ácido nicotínico asociados es una combinación muy eficaz por su mayor efecto sobre el cLDL, el cHDL y los triglicéridos que con ambos fármacos en monoterapia, y lo mismo puede afirmarse con relación a la asociación de AN con fibratos, según se describe más adelante, aunque en este caso el descenso del cLDL se incrementa en menor medida que al asociar una estatina al AN.

El principal efecto secundario del AN es la aparición de sofocos o *flushing*, que están mediados por la prostaglandina D2 (PGD2) y son una causa frecuente de interrupción del tratamiento. Los sofocos pueden evitarse o paliarse con la administración simultánea de laropiprant, un antagonista del subtipo 1 del receptor D2 de las prostaglandinas que interviene en este efecto secundario. Se ha descrito una disminución de la tolerancia a la glucosa con AN e incrementos de la glucosa en ayunas de un 4-5%. Sin embargo, en el principal estudio de prevención cardiovascular con AN, el Coronary Drug Project, no ocurrió una mayor prescripción de antidiabéticos en los pacientes tratados con AN que con placebo, y el efecto preventivo del AN se observó por igual en los pacientes diabéticos y en los que no lo eran. Los datos de los ensayos clínicos con más de 6.000 pacientes tratados con distintas combinaciones de AN y estatinas no sugieren que haya un mayor riesgo de miopatía que con la monoterapia.

Fibratos

Los fibratos actúan sobre el metabolismo lipídico a través de la activación de los receptores PPAR- α , los cuales se expresan en los tejidos hepático, renal, cardíaco y muscular. Existen 5 genes que codifican para proteínas implicadas

en el metabolismo de las HDL que están influenciados por los factores PPAR (del inglés, *proliferative perisomal activated receptors*)- α , son los genes de la apo A-I, apo A-II, lipoproteinlipasa, ABC-1 y SR-BI. Los fibratos inducen la expresión de los genes que codifican para la apo A-I y la apo A-II y aumentan la concentración de apo A-I entre un 13 y un 20% y la apo A-II alrededor de un 30%. La activación de los receptores PPAR- α por los fibratos induce la expresión de la lipoproteinlipasa en el hígado y con ello aumenta la lipólisis y las pre- β -HDL, que son partículas discoidales con una gran capacidad de captar colesterol de las células periféricas. La activación de los receptores PPAR- α también induce la expresión de los receptores SR-BI (*scavenger receptor class B type I*) y de su homólogo humano el CLA-1. Los receptores SR-BI se unen con alta afinidad a la apo A-I e intervienen en la entrega de colesterol desde las HDL a las células del hígado y de los tejidos esteroidogénicos y, a su vez, promueven la salida de colesterol desde las células periféricas hacia las HDL. Los fibratos, al activar los receptores PPAR- α inducen la expresión del gen del ABC-1 (*adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1*) y, en consecuencia, un aumento de la producción de este transportador de colesterol libre y fosfolípidos desde el interior al exterior de las células, entre ellas los macrófagos. Por tanto, los fibratos aumentan la síntesis de partículas HDL al inducir una mayor síntesis de apo A-I y apo A-II e incrementar la lipólisis, y aceleran el transporte inverso del colesterol al promover su eflujo de las células periféricas y su captación por las células hepáticas. Los fibratos también disminuyen la actividad y la concentración de proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), en parte a través de su influencia sobre la expresión génica, lo cual sugiere un efecto mediado por la acción de los fibratos sobre los factores PPAR- α .

El efecto principal de los fibratos es la disminución de la concentración de triglicéridos, que puede ser superior al 50% y está en relación directa con la magnitud de la hipertrigliceridemia. Los fibratos pueden aumentar el cHDL hasta valores algo superiores al 20% en los pacientes con hipoalipoproteinemia, un aumento que es inferior cuando las concentraciones basales de cHDL se encuentran dentro de la normalidad. La asociación de AN y fibratos es más eficaz para aumentar el cHDL que la monoterapia con ambos fármacos, con incrementos que pueden ser superiores al 30% y lo mismo ocurre, aunque en menor medida, con la combinación de estatinas y fibratos, con incrementos que con frecuencia superan el 20%. El descenso del colesterol total y el cLDL con estos fármacos es también variable y depende del fenotipo de la dislipemia. En las hipercolesterolemias aisladas puede llegar hasta un 20% mientras que en la dislipemia mixta puede ser muy escaso.

Los fibratos pueden provocar aumentos leves y transitorios de las transaminasas y, raramente, una miopatía con aumento de la creatinofosfocinasa, en particular en los pacientes con insuficiencia renal o en asociación con fármacos que interactúen con los fibratos, situaciones ambas que pueden comportar incrementos muy acusados de la concentración de fibratos y, por ello, un mayor riesgo de toxicidad muscular. El genfibrozilo presenta un mayor riesgo de interacciones con las estatinas que el fenofibrato y

el bezafibrato, debido a que se metaboliza, entre otras, a través de las isoenzimas 1A1, 1A3, de la enzima uridin-difosfato glucuroniltransferasa que también interviene en la metabolización de las estatinas, por lo que entre ambos hay una interacción farmacocinética. Por ello, si se asocian el riesgo de toxicidad es mayor.

Estatinas

Las estatinas son los fármacos hipolipemiantes más eficaces para disminuir el cLDL y el c-no HDL. Inhiben la enzima HMG-CoA reductasa y la síntesis intracelular de colesterol provocando una depleción del depósito intracelular de colesterol, un aumento de la expresión de receptores de las LDL y del aclaramiento plasmático de las LDL y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). A dosis máximas disminuyen el cLDL alrededor de un 50%. El cHDL aumenta, en general, entre un 5 y un 15% y los triglicéridos disminuyen de forma muy variable, en general entre un 10 y un 40% dependiendo del fenotipo de la dislipemia y de su severidad. La rosuvastatina es la estatina más potente para disminuir el cLDL y parece ser la estatina que induce un mayor aumento del cHDL. La magnitud de este aumento depende del valor basal de cHDL, aunque la relación parece ser más débil que la que se observa con los fibratos. El mecanismo a través del cual las estatinas aumentan el cHDL no ha sido tan bien dilucidado como en el caso de los fibratos. Se ha observado que incrementan la producción de apo A-I de forma moderada, y al disminuir las lipoproteínas con apo B pueden provocar una menor transferencia de colesterol desde las HDL a estas lipoproteínas, mediada por la CETP. De hecho, las estatinas disminuyen la concentración y la actividad de la CETP en el plasma. Se ha observado que la atorvastatina a dosis altas incrementa el cHDL en menor medida que a dosis medias o bajas, y ello se ha atribuido a un mayor catabolismo de las HDL cuando se emplean las dosis altas de atorvastatina. Sin embargo, este fenómeno no se ha observado con otras estatinas potentes, como la rosuvastatina. La concentración basal de triglicéridos también determina la respuesta del cHDL a las estatinas, siendo mayor en los pacientes con hipertrigliceridemia. Las estatinas son fármacos, en general, bien tolerados y los efectos adversos que obligan a interrumpir el tratamiento son raros. Entre un 1 y un 2% de los pacientes tratados con dosis altas o máximas presenta un aumento moderado de las transaminasas. La miopatía es su efecto secundario más grave y se manifiesta con mialgias o debilidad muscular, acompañadas o no de un aumento de las enzimas musculares. La debilidad se localiza de forma predominante en las cinturas pélvica y escapular, y puede pasar desapercibida, sobre todo en los ancianos. En los pacientes con síntomas musculares y un aumento de las enzimas de más de 10 veces el valor máximo de referencia, hay que interrumpir el tratamiento por el riesgo de rabdomiolisis con insuficiencia renal. La rabdomiolisis es muy rara y suele ocurrir, igual que ocurre con los fibratos, en pacientes con factores predisponentes, como la insuficiencia hepática o renal, o en los que se asocian fármacos con marcadas interacciones medicamentosas.

Otros fármacos

Las tiazolidinedonas o glitazonas aumentan la sensibilidad de las células a la insulina y mejoran el control de la glucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 y aumentan el cHDL entre un 7 y un 13%, probablemente a través de múltiples mecanismos y quizás debido a la mejora de la resistencia a la insulina, situación que se asocia a un catabolismo acelerado de la apo A-I.

Los ácidos grasos omega-3 son eficaces para disminuir los triglicéridos plasmáticos; sin embargo, y a pesar de ello, inducen un variable y escaso incremento del cHDL, que ha sido del 5% en algunos ensayos clínicos.

Los estrógenos aumentan el cHDL entre un 5 y un 15% a través de un aumento de la producción de apo A-I y de una inhibición de la lipasa hepática; sin embargo, los estrógenos pueden aumentar el riesgo cardiovascular en la mujer menopáusica.

Conclusiones

Los fármacos disponibles para aumentar el cHDL actúan a través de distintos mecanismos. El AN es el que tiene mayor eficacia, y ejerce su efecto disminuyendo el catabolismo de las partículas HDL y de la apo A-I, sin reducir la captación de los ésteres de colesterol que contienen. Además, disminuye la lipólisis periférica y la síntesis hepática de lipoproteínas ricas en triglicéridos, con la consiguiente disminución de la cesión de colesterol desde las HDL a estas lipoproteínas. Los fibratos activan los receptores PPAR- α y a través de ello aumentan la síntesis de apo A-I, apo A-II y lipoproteinlipasa, y en consecuencia de la síntesis de partículas HDL. Además, aceleran el transporte inverso del colesterol al aumentar la expulsión de colesterol desde las células de los tejidos periféricos a las HDL mediante la activación del sistema ABC-1, e incrementan la captación del cHDL por las células del hígado y de los tejidos esteroidogénicos mediante la activación de los receptores SR-BI. Las estatinas aumentan la síntesis de apo A-I y disminuyen la concentración de lipoproteínas ricas en triglicéridos, con lo que disminuyen la cesión de colesterol mediante la CETP desde las HDL a estas lipoproteínas. El AN es el fármaco que presenta una mayor incidencia de efectos secundarios, en particular de sofocaciones que pueden paliarse en gran medida al asociar laropiprant, un inhibidor de la prostaglandina D2. Debido a que estos fármacos aumentan el cHDL a través de mecanismos distintos, podría esperarse que sus efectos sobre la aterogénesis y la aparición de complicaciones isquémicas también fueran distintos, más allá del efecto sobre las concentraciones de cHDL. Sin embargo, las evidencias actuales no permiten concluir que los mecanismos implicados en los efectos de estos fármacos sobre el metabolismo de las lipoproteínas, en general, y de las HDL, en particular, condicioneen la magnitud de su efecto preventivo, más allá del resultado sobre las concentraciones de lípidos plasmáticos.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido honorarios como ponente y redactor de artículos científicos de Solvay, MSD, Astra y Menarini.

Bibliografía recomendada

- Abourbih A, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrate on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med.* 2009;122:962.e1-2.e8.
- Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pintó X, Reckless JP, Stein E, McKenney J, et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther.* 2001;23: 177-92.
- Guyton JR. Niacin in cardiovascular prevention: mechanisms, efficacy, and safety. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18:415-20.
- Hauserloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Heart.* 2008; 94:706-14.
- Hersberger M, Von Eckardstein A. Low high-density lipoprotein cholesterol: physiological background, clinical importance and drug treatment. *Drugs.* 2003;63:1907-45.
- Pader DJ. Effects of nonstatin lipid drug therapy on high-density lipoprotein metabolism. *Am J Cardiol.* 2003;91 Suppl:18E-23E.