



## Dianas terapéuticas en el tratamiento de las dislipemias: colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

Ángel Julián Brea Hernando

Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro de Logroño, La Rioja, España

### PALABRAS CLAVE

Colesterol-no HDL;  
Dislipemia aterogénica;  
Fibratos;  
Riesgo residual

### Resumen

La dislipemia aterogénica consiste en la asociación de un aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad —que se traduce en una elevación de los triglicéridos plasmáticos— con la reducción de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), que además se acompaña de una alta proporción de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas. La dislipemia aterogénica se considera la causa principal del riesgo remanente o residual de padecer una enfermedad cardiovascular, que aún presenta cualquier paciente bajo tratamiento con estatinas pese a mantener una concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por debajo del valor considerado como objetivo. El colesterol-no HDL (cNoHDL) refleja el número de partículas aterogénicas presentes en el plasma. Incluye las lipoproteínas de muy baja densidad, las partículas de densidad intermedia y las LDL. El cNoHDL proporciona una mejor estimación del riesgo cardiovascular que el cLDL, sobre todo en presencia de hipertrigliceridemia o de dislipemia aterogénica. La guía europea para el manejo de las dislipemias recomienda que los valores del cNoHDL sean menores de 100 y 130 mg/dl para aquellas personas con muy alto y alto riesgo cardiovascular, respectivamente. Sin embargo, esta guía considera que no hay pruebas suficientes de que elevar el cHDL redunde de forma incontrovertible sobre la disminución de las enfermedades cardiovasculares. Por ello, no fija unos niveles deseables de cHDL como objetivo terapéutico. No obstante, estima que los individuos con dislipemia aterogénica bajo tratamiento con estatinas podrían beneficiarse de una reducción adicional de su riesgo empleando fibratos.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.  
Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**

Non-HDL cholesterol;  
Atherogenic  
dyslipidemia;  
Residual risk;  
Fibrates

**Therapeutic targets in the treatment of dyslipidemia: HDL and non-HDL cholesterol****Abstract**

Atherogenic dyslipidemia (AD) consists of the combination of an increase in very low density lipoproteins (VLDL), which results in increased plasma triglyceride (TG) levels, with a reduction of levels of high-density lipoprotein bound cholesterol (HDL-C), also accompanied by a high proportion of small and dense LDL particles. AD is considered the main cause of the residual risk of experiencing cardiovascular disease (CVD), which is still presented by any patient on treatment with statins despite maintaining low-density lipoprotein bound cholesterol (LDL-C) levels below the values considered to be the objective. Non-HDL cholesterol (non-HDL-c) reflects the number of atherogenic particles present in the plasma. This includes VLDL, intermediate density lipoproteins (IDL) and LDL. Non-HDL-c provides a better estimate of cardiovascular risk than LDL-c, especially in the presence of hypertriglyceridemia or AD. The European guidelines for managing dyslipidemia recommend that non-HDL-c values be less than 100 and 130 mg/dL for individuals with very high and high cardiovascular risk, respectively. However, these guidelines state that there is insufficient evidence to suggest that raising HDL-c levels incontrovertibly results in a reduction in CVD. Therefore, the guidelines do not set recommended HDL-c levels as a therapeutic objective. The guidelines, however, state that individuals with AD on treatment with statins could benefit from an additional reduction in their risk by using fibrates.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.  
All rights reserved.

## Introducción

El término dislipemias incluye un amplio grupo de alteraciones lipídicas, ocasionadas habitualmente por la interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales. Su adecuado control es una parte esencial de la prevención de las enfermedades cardiovasculares, dentro del amplio marco de intervención de los principales factores de riesgo tratables que participan en la génesis de estas patologías. Las elevaciones del colesterol total y, especialmente, del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) acaparan el objetivo primordial de la prevención cardiovascular debido a la amplia evidencia disponible sobre su efecto perjudicial. Son muchos los estudios epidemiológicos y experimentales que han observado cómo el incremento de su concentración plasmática promueve la arteriosclerosis<sup>1,2</sup>. Pero son las innumerables pruebas aportadas en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados<sup>3,4</sup> las que ponen de manifiesto cómo su reducción —por medio de la modificación del estilo de vida o mediante tratamiento farmacológico— cierra permanentemente el postulado de Koch necesario para considerar a este lípido como un agente etiológico de la enfermedad arteriosclerótica.

Más allá de la elevación de los niveles de colesterol total y cLDL, otros tipos de dislipemias parecen predisponer a las enfermedades cardiovasculares prematuras. La más frecuente es la denominada dislipemia aterogénica. Consiste en la asociación de un aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad —que se traduce en una elevación moderada de los triglicéridos plasmáticos— con la reducción de los niveles de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), que además se acompaña de una alta proporción de partículas LDL pequeñas y densas. La dislipemia aterogénica se considera la causa principal del riesgo rema-

nente (también conocido como riesgo residual) que aún presenta cualquier paciente bajo tratamiento con estatinas y que mantiene una concentración de cLDL por debajo del valor considerado como objetivo que se debe conseguir<sup>5</sup>. Sin embargo, la guía de la *European Atherosclerosis Society* sobre el manejo de las dislipemias<sup>6</sup> considera que la evidencia aportada por los ensayos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de la intervención sobre la dislipemia aterogénica para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular es limitada, por lo que sugiere que este patrón, o sus componentes, deben considerarse objetivos opcionales de la prevención de las enfermedades cardiovasculares [clase de recomendación IIa, nivel de evidencia C]. No obstante lo anterior, proponen que para evaluar correctamente el riesgo cardiovascular se debe obtener un perfil lipídico basal, compuesto por colesterol total, triglicéridos, cHDL y cLDL. Este último puede calcularse con la fórmula de Friedewald (en mg/dL: cLDL = Colesterol total – [cHDL + Triglicéridos / 5]), siempre que la concentración de triglicéridos sea inferior a 400 mg/dL, o bien determinarse mediante un método directo. Esta guía aconseja, además, identificar la magnitud del colesterol-no HDL (cNoHDL), entendiendo como tal la sustracción de la porción vehiculizada por las HDL de la cifra de colesterol total (cNoHDL = Colesterol total – cHDL) [clase de recomendación IIa, nivel de evidencia C]. El cNoHDL refleja el número de partículas aterogénicas presentes en el plasma, que incluye las lipoproteínas de muy baja densidad, las partículas de densidad intermedia y las LDL, correlacionándose bien con los niveles de apolipoproteína B. El cNoHDL tiene la ventaja adicional de proporcionar una mejor estimación del riesgo cardiovascular que el cLDL, en particular en presencia de hipertrigliceridemia, dislipemia mixta, diabetes, síndrome metabólico o insuficiencia renal crónica, como se puso de manifiesto en un metanálisis que

incluyó 14 ensayos con estatinas, 7 con fibratos y 6 estudios con ácido nicotínico<sup>7</sup>.

## Niveles objetivo de cNoHDL y cHDL

### Niveles de cNoHDL

Partiendo de la base de que el cLDL es la principal diana terapéutica de cualquier estrategia para el control de las dislipemias, la guía europea<sup>6</sup> sugiere que el nivel de cNoHDL que se ha de considerar como objetivo debería ser 30 mg/dl superior a los marcados para el cLDL según la magnitud del riesgo cardiovascular. Justifica esta cifra como la correspondiente a la cantidad de colesterol contenido en las partículas que vehiculizan una concentración de triglicéridos de 150 mg/dl, que es el límite superior de lo que se considera como aceptable. Por tanto, se recomienda que los valores del cNoHDL sean menores de 100 y 130 mg/dl para aquellas personas con muy alto y alto riesgo cardiovascular, respectivamente (tabla 1).

**Tabla 1** Nivel objetivo de colesterol-no HDL (cNoHDL). Guía de la European Atherosclerosis Society sobre el manejo de las dislipemias<sup>6</sup>

Nivel de riesgo	Objetivos de cNoHDL	Nivel de evidencia
Muy alto	< 100 mg/dl	IIa B
Alto	< 130 mg/dl	IIa B

### Niveles de cHDL

Los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que las concentraciones plasmáticas de cHDL constituyen un predictor potente, independiente e inverso del riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Es decir, que cuanto menor es su nivel, más probabilidades existen de desarrollar una enfermedad cardiovascular prematura<sup>8</sup>. Las cifras séricas bajas de cHDL son frecuentes en entidades como la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la dislipemia combinada, la insuficiencia renal crónica y enfermedades autoinmunes, donde, como se comentó con anterioridad, suelen ir acompañadas de hipertrigliceridemia, debido parcialmente a su influencia en el metabolismo de las partículas ricas en triglicéridos. Aunque se sabe que una variación conjunta de los niveles de cLDL por debajo de 80 mg/dl y un aumento de la concentración de cHDL superior al 7,5% son un requisito indispensable para la regresión de la placa de ateroma<sup>9</sup>, la guía europea no considera que haya pruebas suficientes de que elevar el cHDL redunde de forma directa e incontrovertible sobre la disminución de las enfermedades cardiovasculares. Por ello, no fija unos niveles deseables de cHDL como objetivo terapéutico, aunque sugiere que se considere el empleo de fármacos como las estatinas, los fibratos y el ácido nicotínico, si se juzga deseable su incremento<sup>6</sup>. No obstante lo anterior, el Panel de Consenso de la European Atherosclerosis Society<sup>10</sup>,

tras una revisión de las pruebas disponibles, y en consonancia con la guía europea, contempla que la presencia de triglicéridos altos junto a cHDL bajo —es decir, la manifestación de una dislipemia aterogénica— constituye un exceso de riesgo cardiovascular. Constanan que en los ensayos clínicos aleatorizados en los que se han empleado estatinas existe un subgrupo de individuos con dislipemia aterogénica que podrían beneficiarse de una reducción adicional de su riesgo empleando fibratos, y establecen como deseables unos niveles de cHDL superiores a 40 mg/dl para los varones y a 45 mg/dl para las mujeres (tabla 2).

**Tabla 2** Niveles deseables de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Panel de Consenso de la European Atherosclerosis Society<sup>10</sup>

Nivel deseable de cHDL
Varones > 40 mg/dl
Mujeres > 45 mg/dl

### Conflictos de intereses

El autor ha recibido honorarios como ponente en actividades de formación de Abbott, AstraZeneca y MSD.

### Bibliografía

1. Kannel WB, Dawber TR, Friedman GD, Glennon WE, McNamara PM. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham Study. Ann Intern Med. 1964;61:888-99.
2. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet. 2007;370:1829-39.
3. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1769-81.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-81.
5. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. Am J Cardiol. 2008;102 Suppl 10:1K-34K.
6. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32:1769-818.
7. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol. 2009;53:316-22.
8. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular

- disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*. 2009;206:611-6.
9. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;297:499-508.
10. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-61.