

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DEL COLESTEROL HDL BAJO

UPDATE IN LOW PLASMA LEVEL OF HIGH DENSITY LIPOPROTEINS MANAGEMENT

DR. ATTILIO RIGOTTI R. (1) (2)

1. DEPARTAMENTO DE DIABETES, NUTRICIÓN Y METABOLISMO. ESCUELA DE MEDICINA, FACULTAD DE MEDICINA, PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA.
2. DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA. ESCUELA DE MEDICINA, FACULTAD DE MEDICINA, PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA.

Email: arigotti@med.puc.cl

RESUMEN

Los niveles plasmáticos bajos de colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) constituyen un elemento independiente de riesgo cardiovascular aterosclerótico. Algunos protocolos clínicos enfocados en el manejo farmacológico de los niveles bajos de colesterol HDL en pacientes de alto riesgo cardiovascular han mostrado resultados favorables. Por otro lado, existen nuevas formulaciones de la niacina, el agente farmacológico disponible más efectivo para el manejo del colesterol HDL bajo, y se están desarrollando nuevos fármacos más potentes para aumentar los niveles plasmáticos de colesterol HDL. En el futuro, nuevos medicamentos que modulen el metabolismo de HDL y demuestren beneficio sobre el control del riesgo cardiovascular aterosclerótico, podrían mejorar aún más el manejo actual de esta condición patológica que se basa esencialmente en el uso de estatinas.

Palabras clave: Colesterol HDL, aterosclerosis, riesgo cardiovascular, terapia.

SUMMARY

Low plasma levels of cholesterol carried in high density lipoproteins (HDL) are an independent atherosclerotic cardiovascular risk factor. Some clinical protocols focused on the pharmacological management of low levels of HDL cholesterol in patients at high cardiovascular risk have shown favorable results. On the other hand, there are new formulations of niacin, the most effective pharmacological agent available for treatment of low HDL cholesterol, and new drugs with more

potente effect to increase plasma levels of HDL cholesterol. In the future, new drugs that modulate HDL metabolism and demonstrate therapeutic benefit on atherosclerosis could further improve the current management of this pathological condition that is essentially based on the use of statins.

Key words: HDL cholesterol, atherosclerosis, cardiovascular risk, therapy.

INTRODUCCIÓN

A pesar del beneficio demostrado por las estatinas en la disminución de los niveles de colesterol LDL y del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, todavía no se logra prevenir ≈60-70% de los eventos cardiovasculares isquémicos, lo que indica la necesidad permanente del estudio de nuevos blancos terapéuticos para el manejo de la aterosclerosis (1).

Tanto estudios experimentales, epidemiológicos, genéticos y clínicos indican que los niveles de colesterol HDL se correlacionan en forma independiente e inversa con la presencia de enfermedad cardiovascular (2). Adicionalmente, la presencia de niveles reducidos de colesterol HDL es la anormalidad lipídica más prevalente en sujetos con enfermedad coronaria precoz (3). Por otro lado, estudios con células en cultivo y en modelos animales han demostrado que las partículas de HDL ejercen una acción protectora vascular. De hecho, el efecto antiaterogénico de las HDL involucraría múltiples mecanismos, incluyendo el transporte reverso del colesterol y acción protectora cardiovascular antioxidante, antiagregante plaquetaria, antiapoptótica y antiinflamatoria, no relacionadas necesariamente con la homeostasis del colesterol corporal (4).

Finalmente, el campo de estudio centrado en esta clase de lipoproteínas se ha revitalizado con el descubrimiento de nuevos genes y vías que participan en el metabolismo de las HDL (5).

Todo esto ha llevado a considerar con mayor énfasis el diagnóstico y el manejo de los niveles bajos de colesterol HDL dentro de las estrategias preventivas y terapéuticas de la enfermedad cardiovascular secundaria a aterosclerosis.

DIAGNÓSTICO DE COLESTEROL HDL BAJO

Las guías clínicas más recientes del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* (6, 7) y *European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) (8) han incluido explícitamente recomendaciones relacionadas con el colesterol HDL. Actualmente, se recomienda la medición rutinaria de los niveles plasmáticos de colesterol HDL para la evaluación del riesgo cardiovascular individual (6-8) y se considera como nivel aceptable un colesterol HDL > 40 mg/dl (6,7). La presencia de colesterol HDL < 40 mg/dl es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad coronaria (6,7). Por otro lado, los niveles de colesterol HDL también forman parte de los criterios considerados por el NCEP-ATPIII y las guías de ESC/EAS para calcular el riesgo cardiovascular de cada paciente individual (6-8).

Desde un punto de vista epidemiológico nacional, la presencia de niveles bajos de colesterol HDL constituye la dislipidemia más frecuente en nuestra población. De hecho su prevalencia global ha aumentado en la última década como lo indica la comparación de los datos de las Encuestas Nacionales de Salud 2003 y 2009-2010 (10, 11).

Las recomendaciones de NCEP-ATPIII y ESC/EAS no proponen ningún objetivo terapéutico específico para el colesterol HDL y, aún en presencia de colesterol HDL bajo, el tratamiento de la hipercolesterolemia LDL sigue siendo el objetivo terapéutico prioritario (6-8). Frente a pacientes con niveles bajos de colesterol HDL, siempre se debe recomendar la instauración de medidas generales de cambio del estilo de vida como ingesta de una dieta saludable, reducción del peso corporal, suspensión del hábito tabáquico y realización de ejercicio aeróbico ya que pueden elevar, aunque en forma muy discreta, los niveles de colesterol HDL (8). Por otro lado, se deben evitar medicamentos que reducen el colesterol HDL como los bloqueadores β -adrenérgicos, progestágenos, corticoides y anabólicos.

ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS PARA EL MANEJO DEL COLESTEROL HDL BAJO Y EL RIESGO ATEROESCLERÓTICO

Como ya se ha mencionado, el tratamiento de los niveles elevados de colesterol LDL y no HDL siguen siendo los objetivos terapéuticos prioritarios en el manejo de las dislipidemias como factor de riesgo cardiovascular. El tratamiento del colesterol HDL bajo es un objetivo terciario después de la terapia de la hipercolesterolemia LDL y del colesterol no HDL alto (6-8).

Si se decide tratar farmacológicamente a pacientes dislipidémicos con

colesterol HDL <40 mg/dl, se recomienda el uso de medicamentos que eleven los niveles de colesterol HDL, tales como los fibratos y el ácido nicotínico (6-8). Dentro de las alternativas farmacológicas disponibles, los fibratos y la niacina son las clases de medicamentos con un efecto más importante sobre el metabolismo de HDL, pudiendo aumentar los niveles de colesterol HDL hasta en un 30% con un efecto más potente de la niacina que los fibratos. Sin embargo, el uso de la niacina se asocia frecuentemente con la aparición de *flushing* como importante efecto adverso que limita la adherencia a su uso a largo plazo. El desarrollo de nuevas formulaciones de la niacina en forma de liberación extendida o asociada esta última a laropirant, un inhibidor del mecanismo de *flushing*, han permitido un uso más amplio de este fármaco (12). Sin embargo, el estudio AIM-HIGH no demostró un beneficio adicional del uso de niacina de liberación extendida en pacientes coronarios con colesterol LDL bajo después del uso de estatinas sin o con ezetimiba (13). Actualmente, está en curso el estudio HPS2-THRIVE que pretende demostrar el potencial beneficio de la niacina de liberación extendida/ laropirant combinada con terapia hipolipemiente para el colesterol LDL en pacientes con alto riesgo cardiovascular (14).

El análisis post-hoc de estudios clínicos que usaron fibratos o niacina como hipolipemiantes ha sugerido que parte del efecto beneficioso de estos fármacos sobre la enfermedad coronaria se podría explicar por el aumento observado en los niveles de colesterol HDL, independiente de cambios adicionales en el colesterol LDL y los triglicéridos (9, 15). Sin embargo, todavía no se ha establecido categóricamente el beneficio del tratamiento farmacológico del colesterol HDL bajo aislado en pacientes sin otros trastornos lipídicos ni otros factores de riesgo aterosclerótico.

El NCEP-ATPIII recomienda el tratamiento farmacológico del colesterol HDL bajo aislado en casos de cardiopatía coronaria conocida o pacientes con condiciones equivalentes de riesgo coronario (7). Esta recomendación se sustenta en los resultados del estudio VA-HIT que demostró que pacientes coronarios con colesterol HDL bajo y niveles de colesterol LDL <160 mg/dl asociados a diabetes o en el contexto de un síndrome metabólico se beneficiaron con el uso de gemfibrozilo (16). El análisis post-hoc en el subgrupo de pacientes con triglicéridos basales >200 mg/dl del estudio BIP también demostró que el bezafibrato y el fenofibrato disminuyeron la probabilidad de nuevos eventos cardiovasculares isquémicos (17). Por lo tanto, ambos estudios indican que los fibratos serían particularmente útiles en los pacientes con colesterol HDL bajo en el contexto de una dislipidemia asociada al síndrome metabólico. Estos hallazgos post-hoc también han sido reportados en el caso del uso de fenofibrato en pacientes diabéticos tratados con estatinas (18).

USO DE INHIBIDORES DE CETP PARA EL MANEJO DEL COLESTEROL HDL BAJO

Otra aproximación usada para inducir un aumento más significativo de los niveles plasmáticos de colesterol HDL es la inhibición de la enzima CETP que media la transferencia de ésteres de colesterol entre las partículas de HDL y no HDL (19).

La inhibición farmacológica de CETP no sólo ha demostrado un aumento de $\approx 100\%$ en los niveles de colesterol HDL en humanos, sino que además induce una disminución de la ateromatosis en animales (20) y menor tasa de revascularización miocárdica en sujetos de alto riesgo (21). Sin embargo, el desarrollo de esta estrategia farmacológica se ha visto complicada por el efecto cardiovascular negativo inducido por el uso de torcetrapib en humanos. Este inhibidor de Proteína de Transferencia de Ésteres de Colesterol (CETP) no solamente no demostró un efecto antiaterogénico, sino que aumentó la mortalidad cardiovascular en los pacientes tratados (22). Este efecto desfavorable se ha atribuido a la inducción de hiperaldosteronismo secundario y no se explicaría por la inhibición misma de la actividad de CETP. Más recientemente, el uso de dalcetrapib, otro inhibidor de CETP, tampoco demostró beneficio cardiovascular significativo, a pesar de estudios de imágenes que habían sugerido un efecto favorable desde el punto de vista del tamaño y de la calidad de las lesiones ateromatosas (23).

Actualmente, existen otros dos inhibidores de CETP, anacetrapib y eva-

cetrapib, en desarrollo. Con respecto a anacetrapib, un estudio descartó la inducción de un efecto desfavorable equivalente al uso torcetrapib (21) y actualmente se encuentra en evaluación su impacto sobre eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo (24).

CONCLUSIONES

El desarrollo de nuevos fármacos que modifiquen en forma más significativa los niveles de colesterol HDL para su uso combinado con las estatinas permiten vislumbrar una estrategia más integral (reducción del colesterol LDL y aumento del colesterol HDL) para el tratamiento de las dislipidemias, lo cual podría tener un impacto en el manejo del importante riesgo cardiovascular residual que persiste a pesar del uso de estatinas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por FONDECYT (Proyecto # 1110712).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sampson UK, Fazio S, Linton Mf. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14:1-10.
2. Barter PJ, Rye KA. High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 121: 1-12.
3. Schaefer EJ. Familial lipoprotein disorders and premature coronary artery disease. *Med Clin North Am* 1994; 78: 21-39.
4. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med* 2011; 17: 594-603.
5. Laris M, Arteaga A, Cuevas A, Rigotti A. HDL cholesterol: a new target in the treatment of lipid disorders and atherosclerosis? *Rev Med Chil* 2005; 133: 823-832.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
8. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskiran M, Wiklund O, et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217: 3-46.
9. Expert Group on HDL Cholesterol. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. *Am J Cardiol* 2002; 90:139-143.
10. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2003 [epi.html/invest/ENS/ENS.htm](http://epi/html/invest/ENS/ENS.htm)
11. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 www.minsal.gob.cl/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23
12. Yadav R, France M, Younis N, Hama S, Ammor BJ, Kwok S, et al. Extended-release niacin with laropiprant : a review on efficacy, clinical effectiveness and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1345-1362.
13. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman Br, Desvignes-Dickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-2267.
14. Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00461630?term=hps+thrive&rank=1>
15. SACKS FM. The relative role of low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol in coronary artery disease: evidence from large-scale statin and fibrate trials. *Am J Cardiol* 2001; 88:14N-18N.
16. Rubins Hb, Robins SJ, Collins D, Fye CI, Anderson JW, Elam Mb, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
17. The Bip (Benzafibrate Infarction Prevention) Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary heart disease. *Circulation* 2000; 102: 21-27.

18. Ginsberg Hn. The Accord (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) lipid trial: what we learn from subgroup analyses. *Diabetes Care* 2011; 34:S107-S108.
19. Arteaga A, Rigotti A. Cholesteryl ester transfer protein inhibition in the management of atherosclerotic cardiovascular disease: A rebirth of hope. *Rev Med Chil* 2011; 139:802-806.
20. Clark Rw, Sutfin Ta, Ruggeri Rb, Willauer At, Sugarman Ed, Magnus-Aryitey G, et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 490-497.
21. Cannon Cp, Shah S, Dansky Hm, Davidson M, Brinton Ea, Gotto Am, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 2406-2415.
22. Bator Pj, Caulfield M, Eriksson M, Grundy Sm, Kastelein Jj, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109-2122.
23. Fayad Za, Mani V, Woodward M, Kallend D, Abt M, Burgess T, et al. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2011; 378: 1547-1559.
24. Reveal: Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-Modification. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01252953>.

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.