

Colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad: ¿mucho es demasiado?

High-density lipoprotein cholesterol: much is too much?

Dr. Santiago Lynch¹

¹Médico cardiólogo, Instituto Cardiovascular San Isidro, San Isidro, Argentina

Resumen

Durante varias décadas, las investigaciones sobre el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) estuvieron dirigidas a su papel cardioprotector y su relación inversa con la aparición de enfermedad cardiovascular. Según los datos provenientes de varios ensayos clínicos aleatorizados, las terapias farmacológicas para elevar los niveles plasmáticos de HDLc han fallado en demostrar un beneficio cardiovascular. Más aún, varios estudios epidemiológicos recientemente publicados han mostrado que los valores muy elevados de HDLc se asociaron con mayor mortalidad. Este resumen tiene como objetivo analizar la evidencia que sugiere que los niveles de HDLc muy elevados podrían relacionarse con aumento de la mortalidad.

PALABRAS CLAVE: colesterol HDL, mortalidad, mortalidad cardiovascular.

Abstract

For several decades, research on high-density lipoprotein cholesterol (HDLc) was focused on its cardioprotective role and its inverse relationship with the development of cardiovascular disease. Based on data from several randomized clinical trials, pharmacological therapies to raise plasma HDLc levels have failed to demonstrate cardiovascular benefit. Furthermore, several recently published epidemiological studies have shown that very high HDLc values were associated with increased mortality. This aim of this review was to analyze the evidence that suggests that very high HDLc levels could be related to increased mortality.

KEYWORDS: HDL cholesterol, mortality, cardiovascular mortality.

Los primeros estudios observacionales sobre el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), el transporte inverso de colesterol y su relación inversa con la aparición de enfermedad cardiovascular se remontan a de la década de 1950.¹ A partir de los años 70, un gran número de publicaciones han confirmado la relación inversa entre los niveles de HDLc y el riesgo cardiovascular, dando lugar al término de “colesterol bueno” como sinónimo de dicha fracción lipoproteica.^{2,3}

Ahora bien, ser un “marcador de riesgo” no implica ser un “factor de riesgo”. En ese sentido, varios ensayos clínicos previamente publicados han evaluado si el descenso del HDLc con una intervención farmacológica se asociaba con una reducción de los eventos cardiovasculares. En los últimos 15 años, son varios los estudios clínicos

aleatorizados que han fallado en demostrar dicha hipótesis. Fármacos como el ácido nicotínico, que aumenta su producción, o los fibratos y los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), que disminuyen su degradación, son ejemplos de ello. Una excepción fue un estudio con anacetrapib, el cual demostró una reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes en prevención secundaria luego de 4 años de seguimiento.⁴

La función exacta del HDLc en la fisiología humana y el potencial papel perjudicial de los valores extremos de esta lipoproteína, no se encuentran totalmente comprendidos. El HDLc es la lipoproteína circulante más pequeña, contiene tanto proteínas como lípidos y representa aproximadamente el 25% al 30% de las proteínas responsables de transportar lípidos

Recibido en marzo 2023 – Aceptado en marzo 2023
El autor declara no tener conflictos de interés.

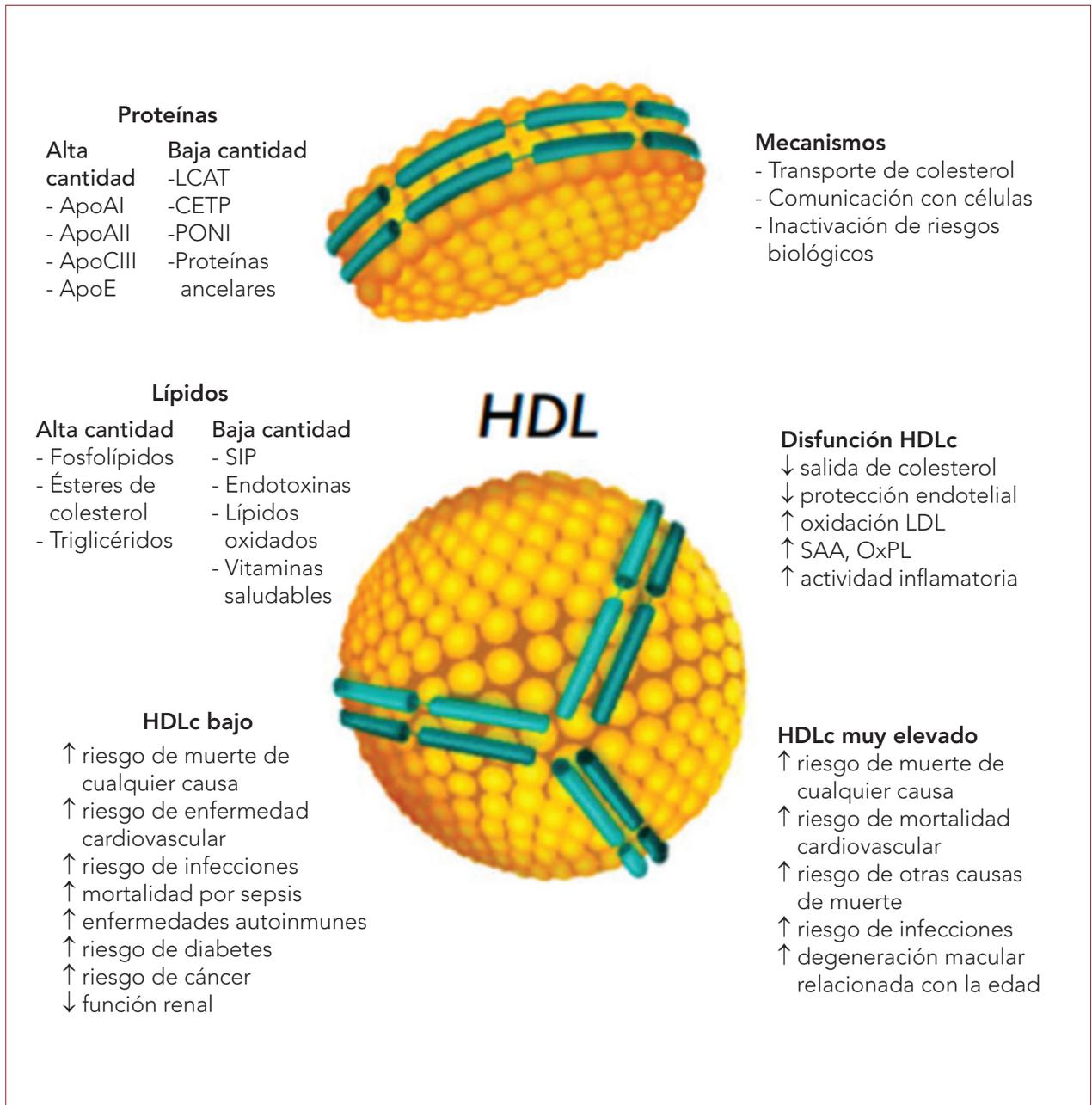


Figura 1. Mecanismo y funciones del HDLc.

en la circulación (Figura 1). La apolipoproteína A1 (apoA1) es la lipoproteína más abundante en el HDLc, la cual contribuye a mantener su estructura y remover el exceso de colesterol mediante el transportador dependiente del ATP *binding cassette* 1 (ABCA1).⁵ Es una molécula compleja, con numerosas subfracciones, diferentes tamaños y una composición lipídica heterogénea. Además, el HDLc tiene múltiples efectos antiinflamatorios, metabólicos y antitrombóticos, entre otros.⁶ Históricamente, se dividió al HDLc según su

densidad; actualmente se lo hace según la presencia o ausencia de apoAII, la segunda proteína más frecuente en el HDLc.⁷

Estudios epidemiológicos han demostrado que tanto los niveles muy bajos como los muy elevados de HDLc se encuentran asociados con un incremento en la mortalidad de cualquier causa.⁸ Estos datos provienen principalmente de dos estudios de grandes dimensiones realizados en Dinamarca (116 508 pacientes), en los que la asociación entre

los niveles extremadamente altos de HDLc y el aumento de la mortalidad fue más pronunciada en los hombres que en las mujeres. Sin embargo, no se observó una correlación significativa cuando se analizaron otros eventos cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio (IAM) o el accidente cerebrovascular isquémico (ACV). Con respecto a la mortalidad cardiovascular, también se observó un aumento en los sujetos con valores extremos de HDLc (muy bajo y muy alto), tanto en los hombres como en las mujeres (curva en U). Tomando como referencia a los hombres con valores medios de HDLc, los *hazard ratios* (HR) para la muerte por cualquier causa fueron 1.27 (IC 95%: 1.12 a 1.45), 1.36 (IC 95%: 1.09 a 1.70) y 2.06 (IC 95%: 1.44 a 2.95) para los subgrupos de hombres con un valor de HDLc < 39 mg/dl, de entre 97 y 115 mg/dl y \geq 116 mg/dl, respectivamente. En las mujeres, los HR para el mismo criterio de valoración fueron 1.78 (IC 95%: 1.43 a 2.22), 1.10 (IC 95%: 0.83 a 1.46) y 1.68 (IC 95%: 1.09 a 2.58) para aquellas pacientes con un nivel de HDLc < 39 mg/dl, de entre 116 y 134 mg/dl y \geq 135 mg/dl, respectivamente. Los autores también analizaron, en sujetos con HDLc extremadamente elevado, los índices de mortalidad específica, con valores de HR para mortalidad cardiovascular de 2.89 y 2.53 en mujeres y hombres, respectivamente. Además, los investigadores del *Copenhagen Heart Study* analizaron la asociación entre los niveles de HDLc y las hospitalizaciones por infecciones. Nuevamente, se reportó el fenómeno de “curva en U”, observándose valores de HR para dicho criterio de valoración de 1.75 (IC 95%: 1.31 a 2.34) y 1.43 (IC 95%: 1.16 a 1.76) para los pacientes con niveles de HDLc < 30 mg/dl o > 100 mg/dl, respectivamente.

Es por esto que hoy en día se cuestiona si los valores muy elevados de HDLc, sobre todo los > 97 mg/dl en las mujeres y aquellos por encima de 77 mg/dl en los hombres, podrían tener un efecto deletéreo, ya que en este punto es donde las curvas comienza a configurarse con una forma en U. Pero demostrar un efecto causal es sumamente difícil.⁸

Algunas posibles explicaciones detrás de esta asociación serían: 1) El 11% de los pacientes con HDLc elevado tienen variantes genéticas raras que no solo tiene un efecto sobre “la cantidad” de HDLc, sino que podrían asociarse, además, con HDLc disfuncionante, con incapacidad de remover

el exceso de colesterol de las células. Algunas mutaciones descritas en los genes *CETP*, *ABCA1*, *LIPC* y *SCARB1* están asociadas simultáneamente con mayor riesgo de enfermedad coronaria y con niveles altos de HDLc.⁹ 2) Podría haber otras variables que actuarían como confundidoras. Por ejemplo, los niveles muy elevados de HDLc suelen observarse en personas con alcoholismo, para las cuales esto último es la verdadera causa de la mayor mortalidad.¹⁰ Otros confundidores podrían también ser la menopausia precoz y la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres. 3) Es posible que a niveles muy altos de HDLc, la función y la composición de las partículas se encuentren alteradas, lo que favorece el depósito de estas lipoproteínas en la pared arterial al igual que lo hace el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), paso fundamental en la aparición de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.¹¹

Los puntajes de riesgo que habitualmente utilizamos en la práctica diaria (p. ej., Framingham) deberían ser revisados, ya que los niveles de HDLc \geq 60 mg/dl nos indican que podemos restar un punto en el cálculo de riesgo cardiovascular, interpretando que los niveles por encima de este valor de corte serían cardioprotectores.¹² Probablemente, las cohortes originales de pequeño/mediano tamaño que dieron origen a los puntajes de riesgo más utilizados, incluyeron muy pocos pacientes con valores extremos de HDLc, lo que dificulta su interpretación.

Finalmente, un estudio genético de aleatorización mendeliana de grandes dimensiones evaluó la asociación entre el HDLc y el riesgo cardiovascular.¹³ Los autores examinaron si las bases genéticas que determinaban los niveles de HDLc eran un factor causal para presentar un IAM. Los resultados mostraron que el gen de la lipasa endotelial (*LIPG*) y el polimorfismo de nucleótido único (SNP) vinculados con dicha lipoproteína, no estaban asociados con menor riesgo de IAM, lo que sugiere que el HDLc *per se* no era un factor de riesgo para presentar enfermedad coronaria. En el estudio MESA se encontró una relación entre el receptor *SCARB1* y el incremento del riesgo de presentar ateromatosis subclínica e IAM.¹⁴

El paradigma actual del tratamiento del HDLc debería estar dirigido a mejorar la funcionalidad

del HDLc y no a aumentar los niveles plasmáticos circulantes. En ese sentido, las infusiones de apoA1 como la apoA1 Milano, se encuentran en desarrollo en estudios de investigación en fase II.¹⁵ También está en marcha un estudio en fase III (AEGIS II) con la infusión de CSL 112 en pacientes en prevención secundaria pos-IAM.¹⁶ El CSL 112 es un HDLc reconstituido que se une al HDLc endógeno, aumentando su funcionalidad. Su principal mecanismo de acción es incrementar la capacidad de eflujo del colesterol, modulando el contenido de las placas lipídicas y la inflamación, con lo que brinda protección aterosclerótica.

En conclusión, el HDLc es una molécula sumamente compleja. Los datos epidemiológicos muestran que la asociación entre los niveles de HDLc y la mortalidad adoptaría una forma en “U”. Dicho de otra manera, tanto los valores muy bajos como los muy altos podrían ser perjudiciales. Las futuras terapias deberían focalizarse en mejorar la funcionalidad del HDLc y no en aumentar los niveles plasmáticos circulantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Gofman JW, Glazier F, Tamplin A, et al. Lipoproteins, coronary heart disease, and atherosclerosis. *Physiol Rev* 34:589-607, 1954.
- Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 305:16-19, 1975.
- Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 104:1108-1113, 2001.
- Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 377:1217-1227, 2017.
- Rohatgi A, Westerterp M, von Eckardstein A, et al. HDL In the 21st century: a multifunctional roadmap for future HDL research. *Circulation* 143:2293-2309, 2021.
- Sirtori CR, Ruscica M, Calabresi L, et al. HDL therapy today: from atherosclerosis, to stent compatibility to heart failure. *Ann Med*. 51:345-359, 2019.
- Rosenson RS, Brewer HB Jr., Chapman MJ, et al. HDL Measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem* 57:392-410, 2011.
- Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 38:2478-2486, 2017.
- Dron JS, Wang J, Low-Kam C, et al. Polygenic determinants in extremes of high-density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res* 58:2162-2170, 2017.
- Taylor AE, Lu F, Carslake D, et al. Exploring causal associations of alcohol with cardiovascular and metabolic risk factors in a Chinese population using Mendelian randomization analysis. *Sci Rep* 5:14005, 2015.
- Barter PJ, Rye KA. HDL cholesterol concentration or HDL function: which matters? *Eur Heart J* 38:2487-2489, 2017.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 139:e1082-e143, 2019.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study. *Lancet* 380:572-580, 2012.
- Naj AC, WestM, Rich SS, et al. Association of scavenger receptor class B type I polymorphisms with subclinical atherosclerosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Genet* 3:47-52, 2010.

15. Shaw JA, Bobik A, Murphy A, et al. Infusion of reconstituted high-density lipoprotein leads to acute changes in human atherosclerotic plaque. *Circ Res* 103:1084-1091, 2008.
16. Gibson CM, Kastelein JJP, Phillips AT, et al. Rationale and design of ApoA-I event reducing in ischemic syndromes II (AEGIS-II): a phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to investigate the efficacy and safety of CSL112 in subjects after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 231:121-127, 2021.