

## Editorial

## HDL: un nuevo biomarcador para la insuficiencia cardiaca

## High-density lipoprotein cholesterol: a new marker in heart failure

Carlos G. Santos-Gallego\*, Juan Antonio Requena-Ibáñez y Juan José Badimón

Atherothrombosis Research Unit, Cardiology Department, Mount Sinai Hospital, Mount Sinai Heart, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.



Historia del artículo:

On-line el 15 de junio de 2022

La función de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en cardiología ha sido objeto de gran interés durante décadas<sup>1-4</sup> y recientemente se han realizado numerosos descubrimientos novedosos. Inicialmente se describió a las HDL como lipoproteínas ateroprotectoras implicadas en reducir el riesgo de infarto de miocardio, dado que se había observado que la concentración de colesterol unido a las HDL (cHDL) era inversamente proporcional a la incidencia de infarto<sup>1</sup>. En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, Teis et al.<sup>5</sup> extienden el papel de las HDL al campo de la insuficiencia cardiaca (IC) y no solo de la aterogénesis.

El efecto ateroprotector de las HDL se debe a sus múltiples efectos beneficiosos: aparte de encargarse de aceptar el flujo de colesterol desde la placa de ateroma para el transporte inverso de colesterol, las HDL asimismo tienen efectos antioxidante, antiinflamatorio y vasodilatador<sup>1-4,6</sup>. La HDL se sintetiza como apolipoproteína A-I en el hígado y el intestino, capta pequeñas cantidades de lípidos a través del receptor ABCA-1 (situado en el hígado, el intestino o los macrófagos de la placa ateromatosa) y se convierte en HDL naciente o partículas de HDL (HDL-P) pequeñas<sup>2,3</sup>. Estas HDL-P pequeñas son protectoras y muy funcionales<sup>2,4,6</sup> (con gran capacidad de acoger flujo de colesterol), así como muy antioxidantes y antiinflamatorias. Las HDL-P van cargándose de lípidos cada vez en mayor medida a través de los receptores SR-BI y ABCG1, aumentan de tamaño y se convierten en HDL-P grandes, que poseen menor funcionalidad<sup>2,4,6</sup> (menos capacidad de captar colesterol). Por lo tanto, la concentración de cHDL no representa la concentración de las diversas subpoblaciones de HDL-P, sino que está dominada por las HDL-P grandes (menos funcionales), de modo que el cHDL no es una buena medida de la concentración de HDL-P pequeñas y funcionales<sup>2-4,6</sup>. Por todo ello, tanto la funcionalidad de las HDL como la concentración de HDL-P pequeñas son predictores de riesgo cardiovascular muy superiores a las cifras de cHDL<sup>2</sup> (la calidad/funcionalidad de las HDL es superior a la cantidad de cHDL)<sup>4,6</sup>. Esto explica los últimos hallazgos sobre las HDL: fármacos como la niacina o los inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) no reducen el riesgo cardiovascular porque aumentan el cHDL a base de aumentar la carga total de colesterol en cada partícula de HDL o

los niveles de HDL-P grandes, pero no aumentan la concentración de HDL-P pequeñas<sup>2</sup> (que son los factores ateroprotectores y funcionales verdaderos).

Ahora bien, pese a que casi toda la investigación sobre las HDL se ha centrado en la cardiopatía isquémica, las HDL también están alteradas en otras afecciones, como la IC. Recientes artículos han demostrado que las lipoproteínas en general y las HDL en particular se encuentran alteradas en la IC. El cHDL está reducido en pacientes con IC tanto isquémica como no isquémica<sup>7</sup>. Además, las bajas concentraciones de cHDL en pacientes con IC son uno de los factores pronósticos más importantes para predecir la mortalidad y la rehospitalización por IC<sup>7</sup>. Esta relación se ha observado en pacientes tanto caquéticos como sin caquexia. No obstante, ya se ha visto que tanto la concentración de HDL-P como la funcionalidad de las HDL son más importantes que la concentración de cHDL<sup>2,6</sup>.

La medición de concentraciones de HDL-P mediante espectroscopia de hidrógeno por resonancia magnética (RM) tiene una capacidad para predecir el riesgo cardiovascular superior a la determinación convencional del cHDL o la apoA-I<sup>1-4</sup>. De la misma manera, la concentración de HDL-P predice el riesgo en la IC y no solo en la cardiopatía isquémica. Una ventaja adicional de esta técnica es que, dado que no todas las HDL-P son igual de protectoras (las HDL-P pequeñas tienen efectos beneficiosos más intensos que las HDL-P grandes<sup>1-4,6</sup>), la espectroscopia mediante RM cuantifica la concentración y el tamaño de cada subpoblación de HDL-P (pequeñas, medianas y grandes)<sup>2</sup> y no solo la concentración total de HDL-P, con lo que aporta información más avanzada. De hecho, Potočnjak et al. demostraron que la medición de las concentraciones de HDL-P totales y de HDL-P pequeñas (pero no de las HDL-P grandes ni del cHDL) predice la mortalidad a 3 meses en un registro de pacientes hospitalizados con IC aguda<sup>8</sup>. Mediante técnicas de ultracentrifugación (método más extendido en el ámbito clínico que la espectroscopia de RM), los bajos valores de HDL-3 (partículas de mayor densidad, equivalentes a las HDL-P pequeñas) predicen la mortalidad en la IC aguda<sup>9</sup>, no así las cifras de HDL-2 (equivalentes a las HDL-P grandes) o cHDL, lo que confirma el valor pronóstico de las HDL-P pequeñas. Finalmente, la espectroscopia de RM aporta información mecanística al desvelar que las HDL-P son diferentes en la IC con fracción de eyección reducida (IC-FER) que en la IC con fracción de eyección conservada (IC-FEC)<sup>10</sup>. En un registro de 6.528 pacientes, las concentraciones de HDL-P pequeñas y HDL-P totales fue menor en la IC-FER que en la IC-FEC y ambas fueron menores en los dos

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.09.007>

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [Carlos.santos-gallego@mssm.edu](mailto:Carlos.santos-gallego@mssm.edu), [carlosgsantos.gallego@gmail.com](mailto:carlosgsantos.gallego@gmail.com) (C.G. Santos-Gallego).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.04.026>

0300-8932/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

tipos de IC que en los pacientes sin IC<sup>10</sup>. En paralelo, el tamaño de las HDL-P era mayor en la IC-FER que en la IC-FEC, y en ambas era mayor que en los pacientes sin IC<sup>10</sup>. Tanto en la IC-FER como en la IC-FEC, las bajas concentraciones de HDL-P pequeñas y totales predecían un pronóstico adverso de la IC<sup>10</sup>.

Queremos resaltar que la funcionalidad de las HDL está reducida en la IC (y no solo en la enfermedad aterosclerótica). Un artículo pionero demostró en 2011 que los pacientes con IC-FER presentaban una capacidad antioxidante reducida y una menor actividad de la enzima antioxidante paroxonasa-1<sup>11</sup>; de hecho, la reducción en la actividad de paroxonasa-1 predecía eventos adversos en la IC. En 2013, un segundo artículo demostró que las HDL de los pacientes con IC-FER pierden su capacidad antiinflamatoria y se vuelven proinflamatorias<sup>12</sup>. Un tercer artículo observó una reducción de la capacidad de captación de colesterol de las HDL de pacientes con IC aguda hospitalizados<sup>13</sup>; cabe destacar que la baja capacidad de captación de colesterol por las HDL era superior a la actividad antiinflamatoria de las HDL para predecir el pronóstico en la IC<sup>13</sup>. Trabajos posteriores han confirmado el empeoramiento de la capacidad antioxidante<sup>14</sup>, antiinflamatoria<sup>15</sup> y de captación de colesterol de los pacientes con IC<sup>15</sup>, y que dicha funcionalidad de las HDL predice el pronóstico de la IC incluso tras ajustar por péptido natriurético cerebral (BNP)<sup>14</sup>.

No se han estudiado en profundidad los mecanismos moleculares que explican esta reducción de la funcionalidad de las HDL y las concentraciones de HDL-P, por lo que tan solo se dispone de evidencia limitada:

- La inflamación (y la IC es un estado de inflamación crónica) aumenta la proteína amiloide A sérica<sup>12</sup>. La proteína amiloide A sérica desplaza la apoA-I<sup>2,3</sup> (la apolipoproteína que produce mayor beneficio en las HDL) fuera de las HDL-P y genera tanto apoA-I libre (que se elimina rápidamente por los riñones) como HDL-P con menor cantidad de apoA-I (por lo tanto, con menor funcionalidad).
- El estrés oxidativo (y la IC es un estado con aumento de estrés oxidativo) genera malondialdehído (un producto de peroxidación lipídica de ácidos grasos), que es captado por las HDL-P<sup>16</sup>. Esta HDL modificada por malondialdehído pierde sus capacidades vasodilatadora (al inducir una menor activación de la sintasa endotelial de óxido nítrico [eNOS] y una menor producción de óxido nítrico<sup>16</sup>) y antioxidante (menor activación de la enzima antioxidante paroxonasa-1 y aumento de la peroxidación lipídica<sup>11,12,16</sup>).
- La proteína surfactante B (SP-B) es un componente esencial del surfactante pulmonar situado en el alveolo pulmonar. La congestión pulmonar de la IC daña los neumocitos tipo II, que liberan SP-B inmadura al plasma<sup>17</sup>. Por ello, la concentración de SP-B inmadura es un marcador de la integridad de la membrana alveolocapilar. La SP-B inmadura está aumentada en la IC<sup>17,18</sup>, se correlaciona con la gravedad de la IC y la capacidad funcional del paciente (consumo máximo de oxígeno) y predice el pronóstico de la IC<sup>17</sup>. Dado que la SP-B inmadura es una molécula hidrófoba, se transporta en plasma por las HDL-P. Un artículo reciente ha demostrado que la acumulación de SP-B inmadura en las HDL-P reduce la capacidad antioxidante y la funcionalidad de las HDL<sup>17</sup>.
- La apolipoproteína M (apoM) es un componente de las HDL-P que ejerce de transportador de esfingosina-1-fosfato (S1P). La S1P es un fosfolípido con actividad vasodilatadora (activa la eNOS), antiinflamatoria, antioxidante y antiapoptótica<sup>2,3,19</sup>. Los pacientes con IC presentan menores concentraciones de apoM y S1P<sup>20</sup>, lo que explica la reducida funcionalidad de las HDL en la IC. De hecho, los valores de apoM son pronósticas en la IC<sup>20</sup> y el aumento terapéutico de la concentración de S1P en las HDL-P mejora la funcionalidad de las HDL<sup>21</sup>.

El artículo de Teis et al. publicado en *Revista Española de Cardiología* compara el perfil de las lipoproteínas entre un grupo de 429 pacientes ambulatorios con IC crónica y un grupo de control con 428 pacientes sin IC<sup>5</sup>. En este estudio retrospectivo y observacional, se siguió a los pacientes con IC entre 2006 y 2014 en una unidad de IC multidisciplinaria de un hospital universitario de Barcelona. Dichos pacientes con IC presentan características típicas de los pacientes referidos a una consulta de IC: media de edad, 67 ± 13 años; un 45% diabéticos, un 67% hipertensos, con media de índice de masa corporal de 27,3 ± 4,8; con fracción de eyección reducida (35,5% ± 14,4%) y NT-proBNP aumentada (5.393 ± 18.040 ng/l). A los pacientes de control se los seleccionó del estudio Di@bet.es<sup>22</sup> (un estudio poblacional nacional y transversal para evaluar la prevalencia de diabetes) si cumplían los criterios de no sufrir IC y que estuvieran emparejados con los casos de IC por edad, sexo, índice de masa corporal, diabetes y tratamiento con estatinas.

Los pacientes con IC presentaban menores concentraciones plasmáticas de colesterol total, cHDL y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y mayores concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad, sin diferencias en triglicéridos. El primer resultado relevante es que las concentraciones de HDL-P eran menores en los pacientes con IC (25,7 ± 5,4 frente a 27,9 ± 4,8 μmol/l)<sup>5</sup>; específicamente, esto se debe a una reducción del 8% en la concentración de HDL-P pequeñas (< 8 nm; 15,2 ± 4,9 frente a 18,6 ± 4,2 μmol/l) a pesar de un aumento de las HDL-P medianas (8,2-9 nm) y HDL-P grandes (9-13 nm). Las concentraciones de las partículas de LDL (LDL-P) también eran menores en los pacientes con IC, a expensas de menores concentraciones de las 3 subfracciones de LDL-P (pequeñas, mediana y grandes). El segundo resultado principal es que los pacientes con IC presentaban un mayor tamaño de HDL-P y LDL-P<sup>5</sup>. Es tentador considerar que la acumulación de SP-B inmaduras en HDL-P<sup>17,18</sup> es la causa del aumento de tamaño de las HDL-P. Cabe resaltar que la alteración en las lipoproteínas se acentúa a mayor gravedad de la IC<sup>5</sup>; de hecho, los pacientes presentan menores concentraciones y mayores tamaños de HDL-P y LDL-P cuanto peor sea la clase funcional de la *New York Heart Association*, con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo más reducida y con mayores concentraciones de NT-ProBNP, troponina y ST2. Como interesante corolario, un análisis sobre esta misma población en otra publicación reciente<sup>23</sup> identifica el mayor tamaño de las HDL-P como un predictor de mal pronóstico.

Este estudio<sup>5</sup> presenta varios aspectos robustos que destacar. En primer lugar, los autores cuantifican las partículas de las lipoproteínas (tanto concentración como tamaño) mediante la técnica de elección más precisa, que es la espectroscopia de hidrógeno por RM. En segundo lugar, aunque los autores usaron técnicas de espectroscopia ligeramente distintas que en artículos previos<sup>10</sup>, este artículo confirma la reducción en concentraciones de HDL-P y su valor pronóstico observada en estudios previos<sup>8-10</sup>. De hecho, los autores extienden la alteración lipoproteica en la IC a una nueva población (pacientes ambulatorios con IC crónica), mientras que los artículos previos se circunscribían a pacientes con IC aguda hospitalizados<sup>8,9</sup> o pacientes con IC intercurrente en el laboratorio de hemodinámica<sup>10</sup>. En tercer lugar, se emparejó al grupo de control con respecto a variables clínicamente relevantes (edad, sexo, diabetes, estatinas) incluyendo variables intrínsecamente ligadas con el perfil lipoproteico como la diabetes o el índice de masa corporal.

A pesar del avance en conocimiento y de las implicaciones clínicas, el artículo de Teis et al.<sup>5</sup>, como todos, presenta ciertas limitaciones. Primero, el diseño retrospectivo y observacional de este estudio no permite establecer relaciones causales entre la IC y la alteración en las lipoproteínas, sino tan solo generar hipótesis. Tampoco ofrece explicaciones mecanísticas a nivel molecular que expliquen las causas de la alteración lipoproteica. Segundo, puede

haber un sesgo de selección, dado que se trata de un estudio unicéntrico que incluye a pacientes exclusivamente caucásicos, lo cual puede afectar a la generalización de los resultados. Además, incluye exclusivamente a pacientes derivados a una consulta específica de IC con un seguimiento minucioso (seguimiento mínimo cada 3 meses con una enfermera y cada 6 meses con un médico)<sup>23</sup>; este criterio de inclusión de pacientes selecciona una población muy concreta, con una IC más avanzada que el habitual paciente con IC estable. Tercero, los autores no han realizado mediciones de la funcionalidad de las HDL (captación de colesterol, potencial antioxidante o antiinflamatorio) a pesar de que hay técnicas estandarizadas para ello<sup>6</sup>. Habría sido enriquecedor estudiar la relación entre la funcionalidad de las HDL y la concentración de las diferentes subpoblaciones de HDL-P, así como determinar cuál es el parámetro más relevante en la IC (p. ej., ¿tiene mayor valor pronóstico la funcionalidad de las HDL o la concentración de HDL-P pequeñas?). En cuarto lugar, las muestras se recogieron entre 2006 y 2014: las relaciones entre IC y lipoproteínas halladas por los autores pueden haberse modificado ligeramente en el momento actual debido a los recientes avances en la práctica clínica y el tratamiento farmacológico. Quinto, no se ha estudiado el efecto de los fármacos beneficiosos para la IC sobre el fenotipo profundo de las lipoproteínas; se sabe que el sacubitrilo-valsartán<sup>24</sup> y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) aumentan el cHDL y el cLDL en pacientes con IC, pero se desconoce si también mejoran la funcionalidad de las HDL y el tamaño y la concentración de las HDL-P. Por último, aunque se ajustó en análisis multivariante y los pacientes/casos estaban emparejados con los controles, los factores de confusión no medidos pueden tener un impacto en los resultados.

Aparte de proponer nuevas rutas mecanísticas entre la IC y las HDL, este estudio<sup>5</sup> apunta la posible aplicación de las concentraciones de HDL-P (especialmente las HDL-P pequeñas) como biomarcador de la gravedad de la IC. Las características de un biomarcador óptimo son la accesibilidad, la reproducibilidad y el aporte incremental de valor clínico; el escaso acceso en los hospitales a la medición de HDL-P mediante espectroscopia por RM limita el uso de estos hallazgos como biomarcador, pero la creación de empresas externas independientes que realicen espectroscopia (como la empleada por los autores<sup>5</sup>) supone una posible solución. Asimismo, este estudio expande al campo de la IC (y no solo a la aterosclerosis) la necesidad de desarrollar tratamientos que mejoren la funcionalidad de las HDL y las concentraciones de las HDL-P pequeñas en oposición a los que meramente incrementen la concentración de cHDL.

En conclusión, el estudio de Teis et al.<sup>5</sup> demuestra que la IC altera el perfil lipoproteico de los pacientes respecto a controles sanos. Los pacientes ambulatorios con IC crónica presentan menores concentraciones de cHDL y HDL-P pequeñas y mayor tamaño de las HDL-P, así como mayor tamaño y menor concentración de las LDL-P. Por consiguiente, los autores establecen las partículas de HDL como un nuevo biomarcador de la gravedad y el pronóstico en la IC.

## FINANCIACIÓN

No se ha obtenido financiación para la elaboración del presente artículo.

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Badimón JJ, Santos-Gallego CG, Badimón L. Importance of HDL in atherothrombosis: how did we get here? Where are we going? *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(Suppl 2):20–35.
2. Santos-Gallego CG, Badimón JJ, Rosenson RS. Beginning to understand HDL. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:913–947.
3. Santos-Gallego CG, Rosenson RS. Role of HDL in those with diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16:512.
4. Santos-Gallego CG. HDL: Quality or quantity? *Atherosclerosis*. 2015;243:121–123.
5. Teis A, Castellblanco E, Cediél G, et al. <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy lipoprotein profile in patients with chronic heart failure versus matched controls. *Rev Esp Cardiol*. 2022. [http://doi.org/10.1016/j.rec.20\\*\\*21.09.008](http://doi.org/10.1016/j.rec.20**21.09.008).
6. Santos-Gallego CG, Giannarelli C, Badimón JJ. Experimental model for the investigation of high-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13:266–276.
7. Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS, et al. Relationships of lipid concentration to heart failure incidence: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;120:2345–2351.
8. Potočnjak I, Degoricija V, Trbušić M, et al. Serum concentration of HDL particles predicts mortality in acute heart failure patients. *Sci Rep*. 2017;7:46642.
9. Degoricija V, Potočnjak I, Gastrager M, et al. HDL subclasses and mortality in acute heart failure patients. *Clin Chim Acta*. 2019;490:81–87.
10. Hunter WG, McGarrah RW, Kelly JP, et al. High-density lipoprotein particle subfractions in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:177–186.
11. Tang W, Wu Y, Mann S, et al. Diminished antioxidant activity of high-density lipoprotein-associated protein in systolic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4:59–64.
12. Kim JB, Hama S, Hough G, et al. Heart failure is associated with impaired anti-inflammatory and antioxidant properties of high-density lipoproteins. *Am J Cardiol*. 2013;112:1770–1777.
13. Potočnjak I, Degoricija V, Trbušić M, et al. Metrics of high-density lipoprotein function and hospital mortality in acute heart failure patients. *PLoS One*. 2016;11:e0157507.
14. Schrutka L, Distelmaier K, Hohensinner P. Impaired high-density lipoprotein anti-oxidative function is associated with outcome in patients with chronic heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e004169.
15. Emmens JE, Jia C, Ng LL, van Veldhuisen DJ, et al. Impaired high-density lipoprotein function in patients with heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e019123.
16. Adams V, Besler C, Fischer T. Exercise training in patients with chronic heart failure promotes restoration of high-density lipoprotein functional properties. *Circ Res*. 2013;113:1345–1355.
17. Banfi C, Brioschi M, Karjalainen MK, et al. Immature surfactant protein-B impairs the antioxidant capacity of HDL. *Int J Cardiol*. 2019;285:53–58.
18. Emmens JE, Jones DJL, Cao TH, et al. Proteomic diversity of high-density lipoprotein explains its association with clinical outcome in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:260–267.
19. Santos-Gallego CG, Vahl TP, Goliash G, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor agonist fingolimod increases myocardial salvage and decreases adverse postinfarction left ventricular remodeling in a porcine model of ischemia-reperfusion. *Circulation*. 2016;133:954–966.
20. Chirinos J, Zhao L, Jia Y, et al. Reduced apolipoprotein M and adverse outcomes across the spectrum of human heart failure. *Circulation*. 2020;141:1463–1476.
21. Sattler K, Gräler M, Keul P, et al. Defects of high-density lipoproteins in coronary artery disease caused by low sphingosine-1-phosphate content: correction by sphingosine-1-phosphate-loading. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1470–1485.
22. Sorriquer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
23. Teis A, Cediél G, Amigó N, et al. Particle size and cholesterol content of circulation HDL correlated with cardiovascular death in chronic heart failure. *Sci Rep*. 2021;11:3141.
24. Selavaraj S, Claggett BL, Packer M, et al. Effects of sacubitril/valsartan on serum lipids in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e022069.