

## Editorial

## La complejidad del papel del colesterol unido a HDL

## The complexity of the role of HDL-cholesterol

Carlos Brotons<sup>a,b,\*</sup>, Irene Moral<sup>a,b</sup> y Johanna Vicuña<sup>b,c</sup><sup>a</sup> Unidad de Investigación, Equipo de Atención Primaria Sardenya, Barcelona, España<sup>b</sup> Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB SANT PAU), Barcelona, España<sup>c</sup> Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 21 de septiembre de 2022

Los estudios epidemiológicos han mostrado, desde los primeros resultados del estudio de Framingham hasta estudios posteriores, que existe una relación inversa entre la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y los eventos cardiovasculares<sup>1</sup> y que esta relación se mantiene incluso cuando el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) está bien controlado<sup>2</sup>. Estos resultados epidemiológicos han hecho que se desarrollen fármacos que inhiben la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) para aumentar el cHDL, como el dalcetrapib, evacetrapib y el anacetrapib, pero de ninguno de ellos se ha demostrado la relación de causalidad esperada (como sí la hay con el cLDL)<sup>3-5</sup>. Recientemente, se han presentado los resultados del estudio Rose, que indican que añadir otro inhibidor del CETP (obicetrapib) al tratamiento clásico con estatinas aumenta sustancialmente el número de pacientes que llegan a los objetivos de cLDL, que se reduce entre un 42 y un 51% mientras que el cHDL aumenta en un 135%, sin que se observen más efectos adversos que en el grupo con placebo<sup>6</sup>. Se necesitarán estudios con mayor tamaño muestral para valorar su efecto en la morbilidad cardiovascular.

Otros estudios epidemiológicos, con resultados bastante sorprendentes, muestran que la relación entre los valores de cHDL y la morbimortalidad cardiovascular sigue una curva en forma de U, de tal manera que tanto valores bajos como valores extremos altos se asocian con un mayor riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular<sup>7</sup>.

Más recientemente, los mismos autores observaron también una relación en forma de U entre las cifras de cHDL y el riesgo de ingreso hospitalario por infecciones de cualquier tipo<sup>8</sup>. Los resultados de estos y otros estudios indican que cifras de cHDL muy altas se correlacionan con un aumento de la mortalidad total, más que con la morbimortalidad cardiovascular. Posibles motivos de esta relación son las mutaciones genéticas o las alteraciones en la funcionalidad del cHDL o los eventuales factores de confusión, todos relacionados con concentraciones de cHDL muy altas<sup>9</sup>. Estos resultados deberían confirmarse con otros estudios epidemiológicos.

Hoy en día el foco se está poniendo más en las funciones fisiológicas del cHDL que en sus concentraciones. Se ha visto que la molécula del cHDL tiene una serie de funcionalidades que podrían estar relacionadas con la enfermedad cardiovascular<sup>10</sup>. Una de ellas es la capacidad de eflujo de colesterol (CEC) de las células, especialmente de los macrófagos, hasta el hígado y su posterior eliminación por la bilis y las heces. Así como se cree que el transporte inverso de colesterol es un mecanismo protector contra la arterioesclerosis, es razonable hipotetizar que una disfunción del CEC puede detonar el proceso por el que se acelera la formación de la placa y, en consecuencia, aumentar los eventos cardiovasculares. Hasta la fecha no hay ningún estudio que haya demostrado que un aumento del CEC se traduzca en una reducción de los eventos cardiovasculares, por lo que no está claro que haya una relación de causalidad.

Otra de las funcionalidades de las partículas de cHDL es proteger contra la oxidación del cLDL, con lo que se evita la inflamación de la pared del vaso y la progresión a arterioesclerosis. En un estudio que evaluó un índice inflamatorio del cHDL en 193 pacientes sometidos a angiografía coronaria por sospecha de síndrome coronario agudo, se observó que los pacientes con evidencia de síndrome coronario agudo tenían valores más altos de este índice, lo que indicaría un efecto proinflamatorio del cHDL, comparados con los pacientes que finalmente no tenían enfermedad coronaria, lo que apuntaría a que la capacidad antioxidante del cHDL está reducida en los pacientes con síndrome coronario agudo<sup>11</sup>.

Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios que hayan demostrado la existencia de causalidad entre una disfunción del efecto antioxidante y antiinflamatorio y los eventos cardiovasculares, aunque siguen apareciendo evidencias de estudios epidemiológicos que apuntan hacia esta asociación. En este sentido, el estudio publicado recientemente en *Revista Española de Cardiología* por Viadas et al.<sup>12</sup> profundiza particularmente en el efecto de la actividad física en el tiempo libre, actual y pasada, y la funcionalidad del cHDL en términos del CEC y la capacidad oxidativa en una submuestra de los individuos de la cohorte del *Registre Gironí del Cor* (REGICOR). Los autores observan que la actividad física en el tiempo libre moderada e intensa actual (y no la del pasado) se asocia con una mayor capacidad antioxidante de las partículas de cHDL, con un beneficio máximo con dosis intermedias-bajas (0–400 MET/min/día), con una meseta por encima de este umbral. No observaron ninguna asociación con el CEC, y la actividad física realizada en el pasado no se asoció con

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.03.024>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cbrotons@eapsardenya.cat](mailto:cbrotons@eapsardenya.cat) (C. Brotons).[@eapsardenya](https://twitter.com/eapsardenya)<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.08.004>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

ninguna de las funcionalidades del cHDL. Ya se conocía a partir de múltiples estudios que el ejercicio físico aumenta el cHDL<sup>13,14</sup> y que su efecto en la funcionalidad del cHDL todavía está poco claro. Este estudio representa una evidencia más del beneficio que el ejercicio físico proporciona a la funcionalidad del cHDL, concretamente en el efecto antioxidante e antiinflamatorio, lo que podría explicar los beneficios del ejercicio físico en la salud cardiovascular. Se necesitarán más estudios que confirmen estos resultados y demostrar que esta función del cHDL es una de las que realmente explican los beneficios del cHDL. Hay aspectos sobre el cHDL, como la curva en U observada en algunos estudios o el número, el tamaño o la razón de partículas de HDL por volumen de plasma, que precisan de más estudios. También es cierto que la medición sistemática de la disfuncionalidad del cHDL todavía no es fácil ni asequible en la práctica clínica. La medición del transporte inverso del colesterol por medio del CEC sí que es asequible en laboratorios de investigación, pero no lo es comercialmente. Sin duda sería interesante que en un futuro pudiera medirse la función del cHDL, sobre todo para los pacientes que tienen un riesgo residual importante a pesar de un cLDL bien controlado. Antes, sin embargo, se necesita evidencia directa de causalidad, es decir, evidencia de intervenciones que demuestren que al mejorar la funcionalidad del cHDL mejora el pronóstico de los pacientes. Mientras tanto, y reforzadas por los resultados del estudio de Viadas et al.<sup>12</sup>, podemos seguir las recomendaciones sobre ejercicio físico del Ministerio de Sanidad y de la Organización Mundial de la Salud adoptadas por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Vascular (CEIPV) de realizar actividad física moderada al menos entre 150 y 300 min a la semana (o entre 75 y 150 min de actividad vigorosa o una combinación de ambas equivalente) y reducir los periodos sedentarios, con descansos activos cada 1 o 2 h, incrementar el transporte activo y limitar el tiempo delante de una pantalla<sup>15</sup>.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mackey RH, Greenland P, Goff Jr DC et al. High-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations, carotid atherosclerosis, and coronary events: MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:508–516.
2. Mora S, Glynn RJ, Ridker PM. High-density lipoprotein cholesterol, size, particle number, and residual vascular risk after potent statin therapy. *Circulation*. 2013;128:1189–1197.
3. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109–2122.
4. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089–2099.
5. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1933–1942.
6. Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, et al. Obicetrapib lowers LDL-C in patients taking high intensity statins: results from Rose clinical trial. *Circulation*. 2021;144:e564–e593.
7. 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*. 2017;38:2478–2486.
8. Madsen CM, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies. *Eur Heart J*. 2018;39:1181–1190.
9. Allard-Ratick MP, Sandesara P, Quyyumi AA, Sperling LS. Everything in Moderation: Investigating the U-Shaped Link Between HDL Cholesterol and Adverse Outcomes. *US Cardiol Rev*. 2019;13:49–53.
10. Allard-Ratick MP, Kindya BR, Khambhati J, et al. HDL: Fact, fiction, or function? *HDL cholesterol and cardiovascular risk Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:166–173.
11. Patel PJ, Khera AV, Jafri K, Wilensky RL, Rader DJ. The anti-oxidative capacity of high-density lipoprotein is reduced in acute coronary syndrome but not in stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2068–2075.
12. Ruiz-Ramie JJ, Barber JL, Sarzynski MA. Effects of exercise on HDL functionality. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30:16–23.
13. Julve J, Escolà-Gil JC. High-Density Lipoproteins and Cardiovascular Disease: The Good, the Bad and the Future. *Biomedicines*. 2021;9:857.
14. Viadas R, Toloba A, Fernández I, et al. Association of physical activity with high-density lipoprotein functionality in a population-based cohort: the REGICOR study. *Rev Esp Cardiol*. 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2022.04.009>.
15. Brotons C, Camafort M, Castellanos MM, et al. Comentario del CEIPV a las nuevas Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2021. *Rev Esp Salud Pública*. 2022;96:e1–e14.