

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS PARA AUMENTAR LA LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDAD (HDL)
Pharmacological and non-pharmacological strategies to rise the cholesterol high density lipoprotein (HDL)

Eduardo Romero Vecchione, José Vásquez, Yaira Mathison. Laboratorio de Estudios Cardiovasculares, Cátedra de Farmacología, Escuela de Medicina JM Vargas, Universidad Central de Venezuela.

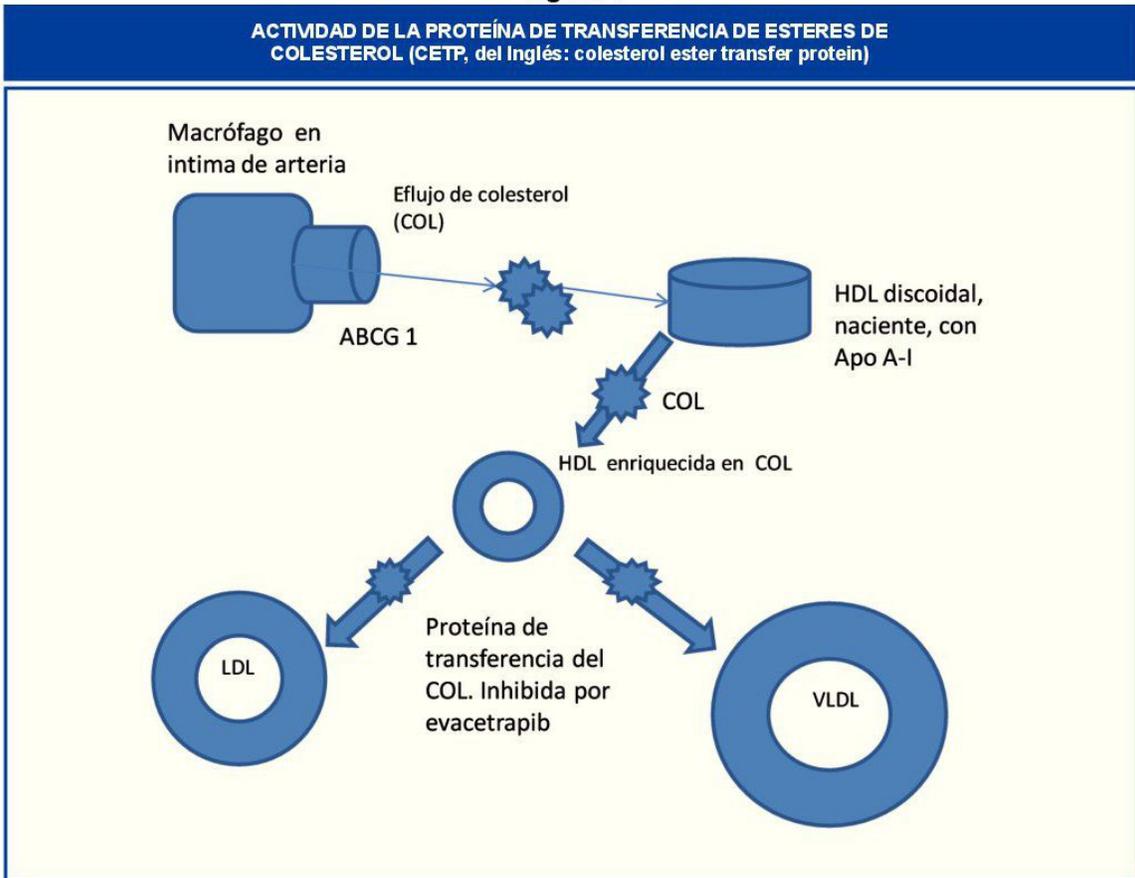
La reducción de la lipoproteína de baja densidad (LDL) reduce el riesgo cardiovascular, hecho demostrado en numerosos estudios en los cuales se han empleado estatinas. Sin embargo, la reducción del riesgo tiene un límite a partir del cual no hay más reducción del riesgo aunque continúe descendiendo la LDL (el riesgo cardiovascular residual). Este hecho ha estimulado la investigación para tratar de aumentar la lipoproteína de alta densidad (HDL), la cual realiza el transporte reverso de colesterol desde las arterias hasta el hígado, lo cual disminuye la incidencia de enfermedad coronaria expresada como infarto de miocardio, angor pectoris o isquemia coronaria crónica. ¹ **Estrategias no farmacológicas para aumentar la HDL** **El ejercicio y las bebidas alcohólicas** Las estrategias no farmacológicas para aumentar la HDL son variadas e incluyen el ejercicio regular y las bebidas alcohólicas en bajas dosis, ² es decir, no más de un trago por día en las mujeres y no más de dos por día en los hombres. Debe tomarse en cuenta que las bebidas alcohólicas no son iguales y el vino tinto en especial contiene sustancias antioxidantes (resveratrol) que pueden parcialmente evitar la oxidación de la LDL haciéndola menos aterogénica. El ejercicio programado de intensidad moderada aumenta la HDL en 5,5 % a expensas de las subfracciones c-HDL 2 y c-HDL. ³ Este ejercicio debe ser practicado con constancia porque la inactividad en cuestión de pocos días regresa la concentración de HDL a su nivel previo al ejercicio. ³ Suspender el cigarrillo aumenta la HDL en quienes dejan este hábito. La insistencia del médico para ordenar la suspensión del cigarrillo no debe dar tregua. Por otra parte, la incorporación en la dieta de ácidos omega-3 también contribuye a aumentar la HDL. El chocolate administrado a personas con colesterol normal y ligeramente elevado, en cantidad de 26 gramos/día por 12 semanas, aumenta en 24 % la HDL y disminuye la LDL oxidada, probablemente por la acción antioxidante de los polifenoles presentes en el cacao. ⁴ Vale la pena mencionar que este efecto es observable con el chocolate oscuro, que contiene 60-70 % de cacao. Si el chocolate está azucarado la ingesta de calorías adicionales puede ser contraproducente. La ingesta de cítricos como las moras, y frutillas de color oscuro, aumenta la HDL en 5,2 % cuando son ingeridas en la dieta diariamente en cantidades pequeñas, durante 8 semanas; paralelamente, en los pacientes que recibieron este

tipo de alimento, disminuyó la presión arterial sistólica en 7,3 mm Hg y descendió la agregación plaquetaria en 11 %. ⁵ Es posible que los flavonoides presentes en estas frutas sean los responsables de este modesto aumento de la HDL. **La fibra dietética** La fibra dietética soluble como el beta glucano y el psyllium (8 g/día) reducen el colesterol total, la LDL y la HDL en un pequeño porcentaje (2,5 - 2,7 %). ⁶ Esto indica que los alimentos ricos en esta fibra bajan el colesterol total e inclusive la HDL, de manera que no debe esperarse un aumento de la HDL con este tipo de alimento. Debe tenerse cuidado especial en evitar la ingesta de ácidos grasos trans porque reducen la HDL y podrían contrarrestar el efecto positivo de las estrategias antes mencionadas para aumentar esta lipoproteína. **Ácidos grasos omega-3 y su efecto en la HDL** La administración diaria de 2,8 g/día de ácido eicosapentanoico (EPA) y 1,7 g/día de docosahexanoico (DHA), durante 6 semanas en sujetos sanos aumenta la HDL-2 en 74 % con reducción de 19 % en la HDL-3 y el resultado neto es un aumento importante de la masa de HDL, sin cambio en el tamaño de las partículas. ⁸ Adicionalmente, merece destacarse que los ácidos grasos omega-3 reducen los triglicéridos, una ventaja adicional de estos suplementos dietéticos. Por otra parte, los ácidos grasos omega 3 producen el efecto antes mencionado en pacientes con hiperlipidemia combinada. ¹¹

Medicamentos para aumentar la HDL **Ácido nicotínico** El ácido nicotínico, en dosis de 4 g/día, administrado durante 6 semanas aumenta la HDL en 15-35 % ⁹ y su mecanismo de acción es la activación del receptor de cetonas GPR 109A, particularmente en los adipocitos, hepatocitos y células de la piel. ¹⁰ **Los inhibidores de la HMGCoA reductasa o estatinas** Las estatinas han sido empleadas exitosamente desde hace muchos años para reducir el colesterol elevado y en particular la lipoproteína de baja densidad o LDL en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado y sus efectos a largo plazo han demostrado protección contra los eventos cardiovasculares graves. Prácticamente todas las estatinas, con leves diferencias; producen protección cardiovascular. Las estatinas aumentan modestamente la HDL, entre 5-7 %; con reducción importante de la LDL (-25 - 30 %) y de los triglicéridos (-13 %). La reducción de eventos coronarios graves es de 31 % y la disminución de mortalidad por cualquier causa es 21 %. ¹² Aparentemente, estos efectos no se deben solamente a los cambios en el colesterol de las lipoproteínas sino también a su efecto antiinflamatorio de baja intensidad, particularmente en las placas ateromatosas en desarrollo y a otros efectos pleiotrópicos. **El evacetrapib y dalcetrapib** El evacetrapib es un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (del Inglés, *cholesterol ester transfer protein ceta*) (Figura 1). Este medicamento produce un aumento impresionante de la HDL de 53,6 a 128,8 %, cuando es

administrado en dosis de 30 hasta 500 mg/día respectivamente. Este efecto ocurre inclusive si es coadministrado con simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina, en pacientes con LDL aumentada y HDL por debajo del nivel óptimo; pero la combinación con estatinas no agrega nada en cuanto a aumento de la HDL.¹³ El evacetrapib aumenta considerablemente las apoliipoproteínas A-I y A-II, lo cual indica que las partículas de HDL se agrandan por acumular esterios de colesterol; también produce aumento de la Apo-E, lo cual también se ha asociado con el eflujo de colesterol desde el macrófago hacia la HDL.¹⁴ El desarrollo de estas moléculas inhibidoras de la CETP se fundamenta en la observación clínica obtenida en Japoneses-Americanos, en quienes una mutación genética genera actividad aumentada de la CETP y el hallazgo se asocia a aterosclerosis acelerada.¹⁵ Por otra parte y de forma opuesta, las personas que tienen un polimorfismo del gen de la CETP que conduce a la síntesis de bajos niveles de esta proteína en plasma, tienen gran longevidad.¹⁶ No obstante lo comentado anteriormente, un estudio a largo plazo que recientemente fue finalizado, hecho con dalcetrapib (600 mg/día, por 31 meses), otro inhibidor de la CETP, y realizado en pacientes afectados con un síndrome coronario reciente, no alteró la mortalidad por infarto de miocardio, muerte por enfermedad coronaria, accidente vascular cerebral ni paro cardíaco con resucitación, a pesar de que la HDL aumentó entre 31 y 40 % sobre el nivel basal.¹⁷ Este estudio fue detenido con el 71 % del total de pacientes proyectados porque se consideró fútil su continuación. La proteína de transferencia de colesterol circula en el plasma sanguíneo y es sintetizada en el hígado e intestino delgado. Transfiere colesterol desde la HDL a la LDL y VLDL, las cuales son capturadas por el hígado y de esta manera parte del colesterol es removido desde los macrófagos de la íntima arterial. Los "trapibes", como el torcetrapib y evacetrapib inhiben esta proteína, de manera que la HDL permanece más tiempo en plasma y se carga de más colesterol extraído de las arterias, intensificando el transporte reverso de colesterol. Es importante destacar que otro inhibidor de la CETP, el torcetrapib, no se continuó estudiando en proyectos de farmacología clínica porque aumentaba la presión arterial. En conclusión, aparentemente el incremento de la HDL por medios farmacológicos tiene resultados limitados; sin embargo, los médicos contamos con otras estrategias no farmacológicas que nos permiten aumentar esta lipoproteína y brindar cierto grado de protección cardiovascular a nuestros pacientes.

Figura 1



biliares o colesterol libre.

Referencias

1. Gordon T et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Med.* 1977;62:707-714.
2. De Oliveira e Silva ER et al. Alcohol consumption rises HDL cholesterol levels by increasing the transport of apolipoproteins A-I and A-II. *Circulation.* 2000;102:2347-2352.
3. Corbayo JA et al. Modificaciones inducidas por el ejercicio moderado sobre las subfracciones mayores de la HDL (HDL 2 y HDL 3). *Clin Invest Ateroscler.* 2000;12:19-25.
4. Baba S et al. Continuous intake of polyphenolic compounds containing cocoa powder reduces LDL oxidative susceptibility and has beneficial effects on plasma HDL-cholesterol concentration in humans. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:709-717.
5. Erlund I et al. Favorable effects of berry consumption on platelet function, blood pressure and HDL-cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:323-331.
6. Jenkins DJA et al. Soluble fiber intake at a dose approved by de FDA for a claim of health benefits: serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:834-839.
7. Mensink RP et al. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *N Eng J Med.* 1990;323:439-445.
8. Calabresi L et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paroxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. *Metabolism.* 2004;53:153-158.
9. Carlsson LA et al. Pronounced lowering of serum levels of Lp(a) in hyperlipidemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med.* 1989;226:271-276.
10. Lukasova M et al. Nicotinic acid inhibits progression of atherosclerosis in mice through its receptor GPR109A expressed by immune cells. *J Clin Invest.* 2011;121:1163-1173.
11. Franceschini G et al. Omega-3 fatty acids selectively rise high-density lipoprotein 2 levels in healthy volunteers. *Metabolism.* 1991;40:1283-1286.
12. La Rosa J et al. Effects of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc.* 1999;282:2340-2346.
13. Nicholls SJ et al. Effect of CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol. *J Am Med Assoc.* 2011;306:2099-2109.
14. Yan-Charvet L et al. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by torcetrapib modestly increases macrophage cholesterol efflux to HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1132-1138.
15. Zhong S et al. Increased coronary heart disease in Japanese-american men mutation in the CETP gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest.* 1966;97:2917-2923.
16. Barzilai N et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *J Am Med Assoc.* 2003;290:2030-2040.
17. Schwartz GG et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Eng J Med.* 2012;367:2089-2099.