

## Artículo de Revisión

# Nuevas metas terapéuticas en el tratamiento de las dislipemias: colesterol no HDL y remanentes de colesterol

## New therapeutic goals in the treatment of dyslipidemia: non-HDL cholesterol and remnant cholesterol.

Máxima Mendez-Castillo, María Alexandra López, Persio López, Pedro W. Díaz Ruiz.

Centro Médico Cli-Lipid. República Dominicana.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 27 de Febrero de 2024

Aceptado después de revisión

el 28 de Febrero de 2024

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Palabras clave:**

Dislipidemia, colesterol no HDL, estatinas.

**Keywords:**

Dyslipidemia, non-HDL cholesterol, statins.

## RESUMEN

El c-no-HDL es un potente indicador de las lipoproteínas ricas en apoB, su determinación es mucho más sencilla, no requiere el ayuno para cuantificarlo, sin estar influido por la cifra de triglicéridos, y es un excelente marcador de colesterol aterogénico, con una mejor correlación con el riesgo cardiovascular que el cLDL. Los pacientes con alto riesgo de dislipidemia aterogénica la estrategia de considerar el c-no-HDL como un objetivo primario está permitida, porque incorpora el riesgo de origen lipídico mejor que el cLDL y porque es más factible que la determinación de apoB. El objetivo terapéutico del c-No-HDL es agregar 30mg/dL al valor objetivo de cLDL calculado, en la población general se mantienen niveles óptimos de c-no-HDL menor de 130 mg/dL. Un paciente considerado de muy alto riesgo, el cLDL objetivo es menor a 55mg/dL, así su c-no-HDL no debe superar los 85mg/dL. El colesterol no HDL se convierte en un excelente indicador de la totalidad de colesterol aterogénico. Y es un objetivo terapéutico primordial en individuos con dislipidemia aterogénica. La evidencia disponible hasta el momento muestra el beneficio de agregar eicosapentanoato de etilo a los pacientes con elevación del colesterol no-HDL bajo tratamiento óptimo con estatinas, para la reducción del riesgo cardiovascular. Los fibratos pueden considerarse en pacientes con hipertrigliceridemia extrema.

### New therapeutic goals in the treatment of dyslipidemia: non-HDL cholesterol and remnant cholesterol.

## ABSTRACT

Non-HDL-C is a powerful indicator of lipoproteins rich in ApoB. Its measurement is much simpler, it does not require fasting to quantify it, not being influenced by triglyceride levels, and it is an excellent marker of atherogenic cholesterol, with a better correlation with cardiovascular risk than LDL-C. In patients in high risk of atherogenic dyslipidemia, the strategy of considering non-HDL-C as a primary objective is allowed, because it incorporates the risk of lipid origin better than LDL-C and because it is more feasible than measuring ApoB. The therapeutic objective of non-HDL-C is to add 30 mg/dL to the calculated LDL-C target value; in the general population, optimal non-HDL-C levels of less than 130 mg/dL are maintained. In a patient considered in very high risk, the target LDL-C is less than 55 mg/dL; thus their non-HDL-C should not exceed 85 mg/dL. Non-HDL cholesterol becomes an excellent indicator of total atherogenic cholesterol. And it is a primary therapeutic objective in individuals with atherogenic dyslipidemia. Evidence available to date shows the benefit of adding ethyl eicosapentaenoic acid to patients with elevated non-HDL cholesterol under optimal treatment with statins, for reducing cardiovascular risk. Fibrates may be considered in patients with extreme hypertriglyceridemia.

**INTRODUCCIÓN**

Está establecido como impacta de forma negativa el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en la salud cardiovascular. De igual forma existe asocia-

ción de riesgo con el incremento de lipoproteínas con alto contenido de triglicéridos y con la disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), que unidas potencian su efecto. Hasta el momento los objeti-

vos terapéuticos se han centrado en la reducción de riesgo cardiovascular disminuyendo el cLDL y se ha dejado a un lado las demás partículas, sin embargo, evidencias recientes se enfocan en estos nuevos aspectos en el manejo de las dislipidemias.

### DEFINICIÓN COLESTEROL NO HDL.

El colesterol no HDL (c-no-HDL) ofrece una panorámica del estatus dislipidémico del paciente y su balance, representa todo el poder aterogénico de las lipoproteínas. Constituye la suma de cLDL, colesterol lipoproteína (a), cVLDL y de los remanentes de colesterol. En la práctica diaria es factible su cálculo, el c-No-HDL es la resta del cHDL al colesterol total, no necesita ayuna para su medición y es de bajo costo (*Figura 1*)<sup>1</sup>.

$$\text{c-NO-HDL} = \text{colesterol total} - \text{c-HDL}^1$$

### IMPACTO C-NO-HDL EN LA ATEROSCLEROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

La aterosclerosis es un proceso complejo, inflamatorio y multifactorial, que utiliza como materia prima el colesterol para su génesis. La elevación de los niveles de triglicéridos representa el incremento de ciertas lipoproteínas ricas en triglicéridos como los quilomicrones, su tamaño le impide el paso a intima arterial, y esto no representaría amenaza directa al riesgo cardiovascular. Sin embargo, cuando inicia el metabolismo lipídico quedan remanentes de colesterol que sí tienen la capacidad de penetrar en el espacio intimal, unirse a la matriz de colágeno y sin ser oxidadas, ser capturada por los macrófagos para formar las células espumosas, favoreciendo al desarrollo y progresión de la placa de ateroma (*Figura 2*). Estas partículas remanentes también propician disfunción endotelial, efecto procoagulante por activación plaquetaria e inhibición de la fibrinólisis, potenciando la inflamación vascular<sup>2</sup>.

Así como las partículas de cLDL y aquellos lípidos ricos en triglicéridos inician y promueven los fenómenos aterogénicos, otros factores aceleran dicho proceso, entre ellos la hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, factores genéticos/familiares, descenso de cHDL y la inflamación sistémica. En tal sentido, la prevención de enfermedad aterosclerótica inicia con el control de los niveles de colesterol aterogénicos. El objetivo terapéutico del c-No-HDL es agregar 30mg/dL al valor objetivo de cLDL calculado, en la población general se mantienen niveles óptimos de c-no-HDL menor de 130 mg/dL. Si un paciente es considerado de muy alto riesgo, el cLDL objetivo es menor a 55 mg/dL, así su c-no-HDL no debe superar los 85 mg/dL<sup>1,3</sup>.

Desde los estudios Framingham, se ha observado el incremento de riesgo cardiovascular conforme aumentan los valores de triglicéridos y dicho riesgo no se modifica al ajustar los niveles de cHDL y c-no-HDL. El estudio PROVE-IT TIMI 22, demostró que no solo bajar el cLDL <70 mg/dL era importante en la reducción de eventos car-

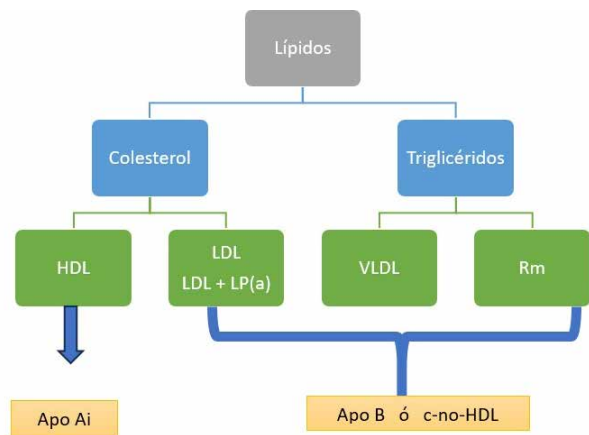


FIGURA 1

Marcadores de dislipidemias. Colesterol no HDL.

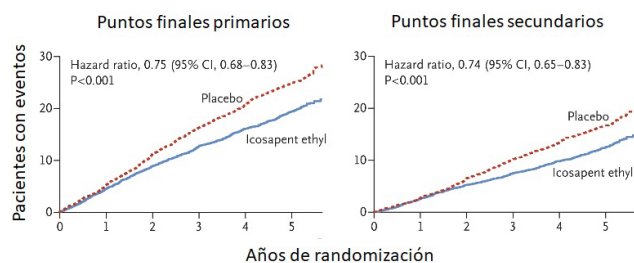


FIGURA 2

Colesterol aterogénico.

diovasculares mayores, si no también valores de triglicéridos menor de 150 mg/dL disminuye de forma significativa la tasa de recurrencia de eventos<sup>4</sup>. El estudio SPARCL, en pacientes con enfermedad cerebrovascular previa, mostró un mayor descenso en el riesgo de recurrencia de ictus cuando los niveles de cHDL eran más altos, independientemente de las cifras de cLDL<sup>5</sup>.

Los pacientes con especial interés en el riesgo residual de eventos a pesar de los niveles de cLDL son los diabéticos, pacientes con obesidad visceral, enfermedad renal crónica y síndrome metabólico, los cuales presentan dislipidemia aterogénica con incremento de triglicéridos, descenso de cHDL, aumento de partículas LDL pequeñas y densas y remanentes de colesterol<sup>6,7</sup>. En el grupo de pacientes con síndrome metabólico se hace más relevante la consideración de las lipoproteínas aterogénicas como el c-no-HDL, con una mejor predicción de riesgo que el propio cLDL<sup>8</sup>. Estos pacientes incrementan el riesgo cardiovascular dos o tres veces que la población general. Utilizar el cLDL en este grupo infraestima el riesgo, no evidenciando el poder aterogénico del c-no-HDL.



**FIGURA 3**  
Resultados del estudio REDUCE-IT<sup>7</sup>.

### COLESTEROL NO HDL Y REMANENTES: IMPORTANCIA E IMPACTO EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR

El cálculo del c-No-HDL y remanentes en las poblaciones descritas, en la que prevalece los estados de resistencia a la insulina, en donde la elevación de los triglicéridos (síndrome metabólico, obesidad visceral, prediabetes o diabetes) la elevación del colesterol no HDL tiene el mayor poder predictor, lo que apoya la idea que se debe emplear también como objetivo terapéutico, asociado a las elevaciones de las lipoproteínas ricas en triglicéridos<sup>9</sup>. Es también importante en el tratamiento del llamado riesgo residual persistente, por ejemplo en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o post infartados y partículas ricas en triglicéridos elevadas, a pesar de tratamiento con estatinas a dosis altas y/o asociados a ezetimibe, PCSK9 o con icosapento de etilo como demostró el estudio REDUCE-IT, como el objetivo de reducción de eventos cardiovasculares (Figura 3)<sup>7</sup>.

### RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS SOBRE LAS MEDICIONES DE C-NO-HDL

EL método utilizado para reportar el c-LDL más común es través de mediciones directas del mismo o utilizando la fórmula de Friedewald para calcularlo, pero en paciente con triglicéridos elevados y en casos de c-LDL bajo estos métodos pierden precisión y es donde exactamente el c-No-HDL determina mejor el riesgo cardiovascular asociado a las concentraciones de Apo B, la cual guarda una mayor correlación con el número total de lipoproteínas aterogénicas<sup>1</sup>.

Un estudio realizado en Dinamarca con 23.657 pacientes en prevención secundaria, con c-LDL bien controlado, el c-No-HDL demostró ser un marcador para detectar pacientes que enfrentan un alto riesgo residual de eventos cardiovasculares ateroscleróticos y muerte<sup>9</sup>. Otro metaanálisis que incluyó 302.430 paciente sin enfermedad cardiovascular previa, y que involucro 68 estudios, evidenció que el c-NO-HDL, incluso luego del ajuste de otras variables, era un factor de riesgo para cardiopatía isquémica.

Es por ello por lo que las directrices reconocen que el c-no-HDL es un marcador más preciso para identificar esas partículas aterogénicas<sup>2</sup>. En la guía del 2018 de la American Heart Association es recomendación Clase I Nivel de evidencia B la medición del C-No HDL en adultos mayores de 20 años para estimar eficientemente el riesgo cardiovascular<sup>10</sup>.

El consenso de Dislipidemia de la Sociedad Canadiense de Cardiología del 2021 recomienda utilizar c-no-HDL y ApoB sobre cLDL en pacientes con TG nivel >132 mg/dl<sup>11</sup>. Además, recomiendan la medición de c No HDL y el Apo B para cribado, seguimiento y modificación de terapia hipolipemiente<sup>11</sup>. En cuanto a la guía conjunta de la *European Society Of Cardiology* junto a la *European Atherosclerosis Society (ESC/ EAS)* para el manejo de la dislipidemia del 2019 reconoce que, teniendo en cuenta la posible inexactitud del LDL-C en la dislipidemia, pacientes con Diabetes Mellitus o niveles altos de triglicéridos y en pacientes con niveles bajos de LDL-C, la medición tanto de ApoB como de no-HDL-C es recomendado como parte del análisis de lípidos de rutina, para la evaluación de riesgos en pacientes con triglicéridos plasmáticos elevados<sup>12</sup>.

El consenso de expertos de terapias No Estatinas para reducir el colesterol LDL en el tratamiento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica de la *American College of Cardiology* del 2022, también considera el cálculo del c-No HDL en su estrategia para estratificación de riesgo y para fines de reajustes terapéuticos, y además recomienda no superar los 85 mg/ dl en pacientes de alto riesgo cardiovascular en prevención secundaria, y menos de 100 mg/dl en pacientes de menor riesgo cardiovascular<sup>13</sup>.

### NUEVAS EVIDENCIAS TERAPÉUTICA PARA EL MANEJO DEL COLESTEROL NO-HDL Y REMANENTES DE COLESTEROL

Desde el estudio ACCORD se mostró beneficio adicional del uso de los fibratos en pacientes con triglicéridos superiores a 200 mg y cifras de HDL menores de 34 mg/dL en pacientes tratados con estatinas, siendo evidente en ambos grupos, con reducción similar de C-LDL y significativa reducción de triglicéridos (P<0.001), pero fue solo este subgrupo que obtuvo reducción del punto final primario<sup>14</sup>. La brecha terapéutica quedó abierta, en el estudio PROMINENT evaluó pemafibrato, modulador selectivo de los receptores PPAR $\alpha$ , en 10,538 pacientes con triglicéridos en ayunas de 200 a 499 mg/dl y C-HDL < 40mg/dl durante 3.4 años; aunque las cifras de triglicéridos fueron 26% menores en el grupo de tratamiento (189 Vs 254 mg/dl) no hubo diferencias entre los remanentes de colesterol ni de C-HDL. La Apo C-III se redujo de 15 mg/dl de cifras basales a 11 mg/dl durante el seguimiento, la Apo B se incrementó discretamente de 90 a 93 mg/dl. Los resultados en los puntos finales fueron neutros, discretamente más elevados en los que recibieron tratamiento activo<sup>15</sup>.

Al estudiar a los esquimales de Groenlandia, Dyerberg y sus colaboradores se percataron de la baja incidencia de

enfermedades cardiovasculares y autoinmunes en estas poblaciones, de su menor reactividad plaquetaria, y de su patrón lipídico antiaterogénico. En 1978 publicó, junto con el Dr. Salvador Moncada y otros autores un artículo pivote sobre el papel protector de los ácidos grasos omega-3 ( $\omega$ -3), en especial el ácido eicosapentaenoico, en la aterosclerosis y trombosis<sup>16</sup>. Desde entonces los ácidos grasos derivados del pescado han sido estudiados en poblaciones extensas, en general con buenos efectos en prevención primaria pero menor efecto en personas de mayor riesgo cardiovascular o de prevención secundaria, particularmente después del advenimiento de las estatinas. En el estudio ASCEND se estudiaron 15480 pacientes diabéticos sin evidencias de enfermedad cardiovascular en dos brazos, que recibieron 840 mg de  $\omega$ -3 (460 mg de eicosapentaenoico y 380 mg de docosahexaenoico) o 1 gr de aceite de oliva durante 7.4 años sin diferencia entre los grupos (8.9% n-3 vs 9.2% placebo,  $P=0.55$ )<sup>17</sup>. En el estudio VITAL fueron estudiadas 25871 personas durante 5.3 años, evaluando 1 gr de  $\omega$ -3 (460 mg eicosapentaenoico y 380 mg de docosahexaenoico) y 2000 U de vitamina D3 vs placebo en diseño multifactorial 2 x 2, con 386 eventos en los asignados a  $\omega$ -3 y 419 en el grupo placebo ( $P=0.24$ )<sup>18</sup>.

De Caterina señala “vías ortodoxas” y “vías novedosas” sobre el metabolismo y mecanismos de acción de los  $\omega$ -3<sup>18</sup>. La comprensión de estas “vías novedosas” ayuda a entender el efecto beneficioso del eicosapentanoato de etilo (EPE) en 8179 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, o en pacientes diabéticos de alto riesgo, con triglicéridos en ayuno de 150-499 mg, con cifras de colesterol LDL entre 41 y 100 mg bajo tratamiento con estatinas, distribuidos aleatoriamente a 2 gr de EPE cada 12 horas vs placebo. Los triglicéridos se redujeron 44.5 mg/dl más que en el grupo placebo (19.7%), el colesterol LDL aumentó 3.1% con EPE vs 10.2% de incremento con placebo, y reducción absoluta en el punto primario de eventos cardiovasculares de 4.8% ( $P<0.001$ ). Ochenta de estos pacientes fueron estudiados por angiotomografía coronaria secuencial, observándose reducción de 17% del volumen de las placas ateroscleróticas no calcificadas con EPE e incremento de 109% con placebo<sup>19</sup>.

## CONCLUSIÓN

El colesterol no HDL se convierte en un excelente indicador de la totalidad de colesterol aterogénico. Y es un objetivo terapéutico primordial en individuos con dislipemia aterogénica. La evidencia disponible hasta el momento muestra el beneficio de agregar eicosapentanoato de etilo a los pacientes con elevación del colesterol no-HDL bajo tratamiento óptimo con estatinas, como se evidenció en el estudio REDUCE-IT para la reducción del riesgo cardiovascular<sup>8</sup>. Los fibratos pueden considerarse en pacientes con hipertrigliceridemia extrema para reducir el riesgo de pancreatitis.

## BIBLIOGRAFIA

- Brea A, Hernández-Mijares A, Millán J, et al. Non-HDL cholesterol as a therapeutic goal. *Clin Investig Arterioscler* 2019 31 Suppl 2: 28 - 33.
- Aung HH, Lamé MW, Gohil K, et al. Induction of ATF3 gene network by triglyceride-rich lipoprotein lipolysis products increases vascular apoptosis and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2088 - 2096.
- Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, et al; Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Sociedad Española de Arteriosclerosis. La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico [The real measurement of non-HDL-cholesterol: Atherogenic cholesterol]. *Clin Investig Arterioscler*. 2016; 28: 265 - 270.
- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724 - 730.
- Ole Faergeman; Ingar Holme; Rana Fayyad; et al; Steering Committees of IDEAL and TNT Trials. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009; 104: 459 - 463.
- Millán Núñez-Cortés J. No-HDL-cholesterol as risk marker and therapeutic goal. *Clin Investig Arterioscler* 2018; 30: 72 - 73.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11 - 22.
- Ascaso JF, Carmena R. Importancia de la dislipidemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista [Importance of dyslipidaemia in cardiovascular disease: a point of view]. *Clin Investig Arterioscler* 2015; 27: 301 - 308.
- Malene Kærslund Hansen, et al. non-HDL cholesterol and residual risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart disease and well-controlled LDL cholesterol: a cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe* 2024;36: 100774
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139: e1046 - e1081.
- Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol* 2021; 37: 1129 - 1150.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111 - 188.
- Lloyd-Jones D, Morris P, Ballantine CM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 1366 - 1418
- ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563 - 1574.
- Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2022; 387: 1923 - 1934.
- Dyerberg J, Bang HO, Stoffensen E, et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978; 2: 117 - 119.
- ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendzus K, et al Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1540 - 1550.
- De Caterina R. n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2011; 364: 2439 - 2450.
- Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J* 2020; 41: 3925 - 3932.