



JORNADA SOBRE HDL

Introducción

Lipoproteínas de alta densidad: ¿qué más podemos hacer?

High-density lipoproteins: what more can we do?

J. M. Mostaza ^{a,b} y J. Millán ^{a,c,*}

^a Sociedad Española de Arteriosclerosis

^b Unidad de Arteriosclerosis, Hospital Carlos III, Madrid, España

^c Unidad de Riesgo Vascular y Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

La introducción de los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa en el arsenal terapéutico frente a las dislipemias supuso, cuando se generalizó su utilización en la década de los años noventa del siglo pasado, un paso decisivo en el control del riesgo vascular derivado de la hipercolesterolemia, específicamente del aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Las numerosas evidencias científicas extraídas de los ensayos de intervención farmacológica con estatinas en distintos y amplios grupos de población permiten afirmar, con escasas reservas, que el descenso de las concentraciones plasmáticas de LDL se acompaña de una significativa reducción de la morbilidad de origen cardiovascular y (aún más allá) de una disminución de la mortalidad por cualquier causa.

Sin embargo, una vez conseguido un potente efecto hipocolesterolemante, y a pesar del excelente resultado clínico ofrecido por esta intervención, el riesgo cardiovascular que persiste en las poblaciones así tratadas es (aún) considerable. Resulta difícil, debido a la diversidad de resultados, cuantificar la reducción de riesgo que son capaces de ofrecer las estatinas, pero en el mejor de los casos se puede señalar que lo reducen un 25-35%. Así pues, con las lógicas variaciones que dependen de la población tratada, de su nivel basal de riesgo, de su perfil lipídico inicial y de la existencia de factores de riesgo adicionales, el riesgo que

persiste después de un tratamiento óptimo continúa siendo elevado, y ello ocurre tanto en prevención primaria como secundaria, en varones o mujeres, en jóvenes o mayores, en diabéticos o no diabéticos, etc.

Sin duda, una parte de este riesgo residual no es modificable, porque depende de factores inabordables (edad, sexo, carga genética, nivel de riesgo previo a la intervención, etc.). Por tanto, resulta lógico volver la vista a los otros factores que, contribuyendo al riesgo residual, pueden ser modificables. La estrategia, en tal sentido, debería pasar por un óptimo control de otros factores de riesgo concomitantes, una optimización del estilo de vida, un mayor o mejor control de los factores lipídicos, una correcta adhesión al tratamiento y cumplimiento terapéutico, etc.

En el futuro habremos de resolver algunas dudas acerca de la fracción de riesgo residual que se puede atribuir a los lípidos. Habrá que establecer cuál es su magnitud, el impacto clínico que pueda tener su control o la influencia en éste de una mejora en el estilo de vida. Asimismo, y de manera muy importante, tendremos que definir la mejor aproximación terapéutica al riesgo residual de origen lipídico, aspecto éste que, habida cuenta de lo conseguido con las estatinas hasta este momento, se vislumbra como una combinación de fármacos. Pero es ahí donde surgen todavía preguntas de mayor calado: ¿es preferible, con un segundo fármaco, intensificar el descenso de LDL u optimizar los valores de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y/o de triglicéridos?, ¿qué beneficio clínico se obtiene en cada caso?, ¿cuál es el coste-efectividad o el coste- calidad de vida de cada alternativa?, ¿qué papel pueden jugar los efectos pleiotrópicos de cada combinación?, ¿con alguna de ellas se

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.millan@salud.madrid.org (J. Millán).

puede alcanzar la regresión clínicamente significativa de las lesiones ateromatosas?, y otras muchas cuestiones.

La asociación entre concentraciones bajas de colesterol unido a HDL (cHDL) con la cardiopatía isquémica no admite dudas. Sin embargo, disponemos de menos evidencias acerca de que la elevación de HDL se acompaña de beneficios clínicos netos. Ahí, los resultados no han superado definitivamente la controversia si los comparamos con los efectos de disminuir LDL mediante el empleo de estatinas. A pesar de ello, habitualmente se recomienda alcanzar concentraciones adecuadas de cHDL en diversas situaciones clínicas. Diversas guías de tratamiento (ATPIII, ACC, AHA, ADA, ESC y NICE) incluyen este aspecto como un objetivo terapéutico secundario, por lo que será precisa (frecuentemente) la utilización de tratamiento combinado.

Dada la heterogeneidad de la partícula de HDL y las diversas acciones teóricas a través de las cuales podría tener un efecto beneficioso (transporte reversal del colesterol, actividad antiinflamatoria, antioxidante, etc.), es probable que no sea únicamente importante la “cantidad” de HDL, sino que debamos atender a la “calidad” de la molécula, a su funcionalidad.

Hasta este momento, son 3 los grupos de fármacos más emblemáticos con influencia sobre los valores de HDL: el ácido nicotínico, los agonistas de los PPAR- α (fibratos) y los inhibidores de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), con mecanismos de acción bien distintos. La idea de que el empleo de niacina o de fibratos podría ser beneficioso en grupos de población con HDL bajo sería también aplicable para los inhibidores de la CETP, siempre y cuando el incremento del cHDL se acompañara de una función normal de estas partículas. El primer inhibidor de la CETP, el torcetrapib, demostró incrementos del cHDL de entre un 50 y un 100%. Desgraciadamente, las acciones inesperadas de este fármaco activando el sistema renina-angiotensina (SRA) se

asociaron a un incremento en la tasa de complicaciones vasculares y de muerte. Nuevos inhibidores de esta enzima, sin acciones negativas sobre el SRA y sobre la presión arterial, se encuentran en fases avanzadas de desarrollo.

En el presente material se incluyen las contribuciones de un grupo de expertos en este tema, presentadas en el simposio celebrado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis y patrocinado por Roche, compañía farmacéutica que ha apostado por testar la hipótesis de que aumentando el HDL mediante la inhibición de la CETP con dalcetrapib se podría obtener una reducción del riesgo cardiovascular.

Los análisis de resultados globales con distintos grupos de fármacos hipocolesterolemiantes, así como algunos estudios publicados muy recientemente (ARBITER-6), inducen a pensar que podemos encontrarnos a las puertas de conseguir que, con nuevas estrategias farmacológicas, la regresión de las lesiones vasculares ateroscleróticas no sea una utopía. Muchos datos inducen a pensar que el camino para pasar de una menor “progresión” de las lesiones a una “regresión” de éstas se puede recorrer superando el simple descenso de LDL con un aumento concomitante de HDL y un control de los triglicéridos. Cabe recordar que la conocida como “dislipemia aterogénica” es la más frecuente de las dislipemias en nuestro medio y, desde luego, la común a situaciones de alto riesgo como la diabetes mellitus, el síndrome metabólico o la obesidad visceral. Por tanto, al fin y al cabo, esta nueva estrategia no supondría nada más que trasladar el aforismo “cuanto más bajo mejor” (referido a LDL) a “cuanto más lógico mejor” (referido a todas y cada una de las fracciones lipídicas).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.