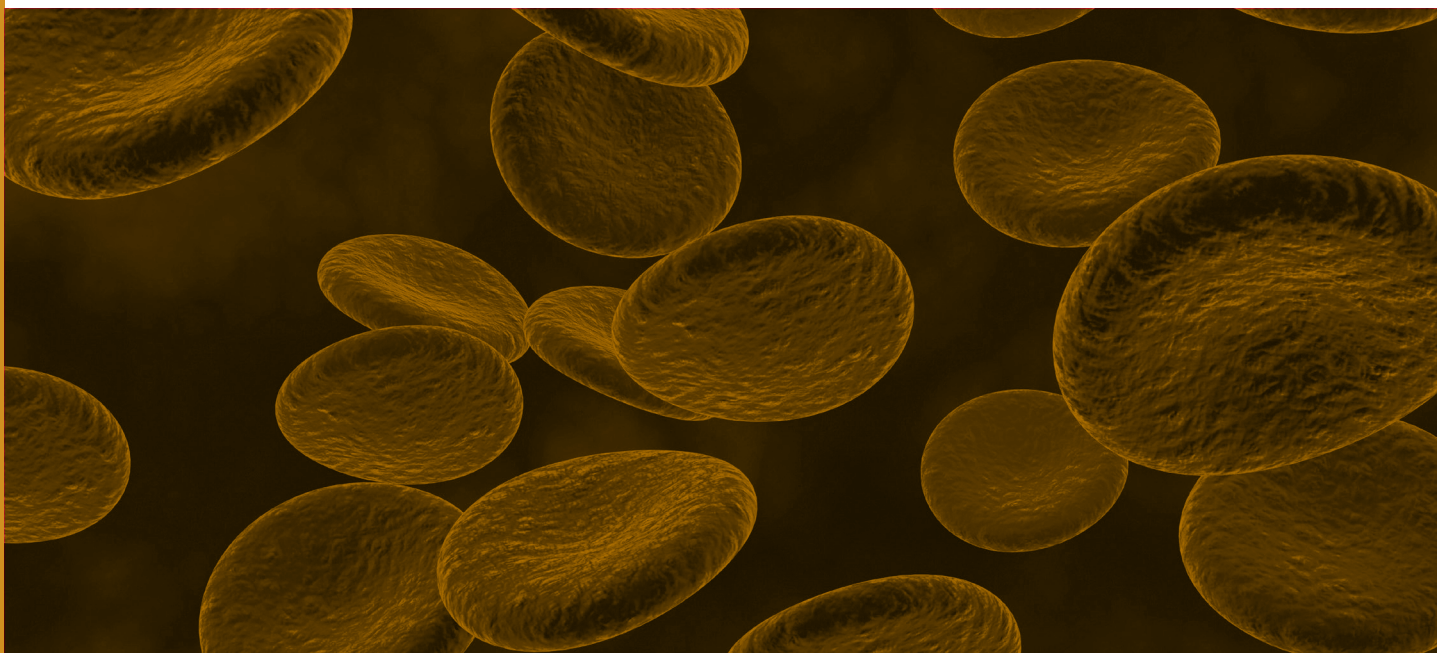


SALUD CARDIOVASCULAR



LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:
Agustín Blanco Echevarría

SUMARIO

- **ACTUALIZACIÓN, Puesta al día sobre el colesterol HDL**, por **Agustín Blanco Echevarría** 2 ■

El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se ha identificado erróneamente como el “colesterol bueno”. Hoy en día se sabe de forma indubitable que concentraciones bajas de cHDL incrementan el riesgo cardiovascular del sujeto, mientras que concentraciones muy elevadas también lo incrementan. El cHDL que se mide en la práctica clínica habitual es una mala medida fija y estática de las concentraciones de colesterol transportadas por las HDL y que no refleja la compleja realidad de unas partículas dinámicas y en continua transferencia de lípidos y proteínas. Seguir comprendiendo y entendiendo cada vez mejor estas complejas partículas nos permitirá algún día ser capaces de mejorar su funcionalidad.

- **PUESTA AL DÍA** 6 ■

En esta sección se incluyen breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector relacionados con la aterosclerosis preclínica y los eventos cardiovasculares, la prevención de la mortalidad con icosapento de etilo en pacientes con infarto de miocardio previo, y un interesante artículo sobre la proteína ANGPTL3 como diana terapéutica.

- **EN EL PUNTO DE MIRA** 9 ■

Análisis infográfico de Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. 2022;349:7-16.

- **ENTREVISTA, Dr. José María Mostaza** 12 ■

El Dr. Mostaza es jefe de la Sección de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz de Madrid y actual presidente de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

COORDINACIÓN

Agustín Blanco Echevarría

Jefe de Estudios y Presidente de la Comisión de Docencia,
Médico Adjunto de Medicina Interna, Responsable de la Unidad de Lípidos
y Arteriosclerosis, Hospital 12 de Octubre, Madrid.
Profesor Asociado de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

PUESTA AL DÍA SOBRE EL COLESTEROL HDL

Agustín Blanco Echevarría

Jefe de Estudios y Presidente de la Comisión de Docencia,

Médico Adjunto de Medicina Interna, Responsable de la Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Profesor Asociado de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

■ INTRODUCCIÓN

Las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) son heterogéneas debido a su tamaño, composición, densidad y funcionalidad. El principal componente de las HDL es la apolipoproteína A1 (ApoA1). En realidad, cuando se realiza una determinación analítica de colesterol unido a HDL (cHDL), únicamente se está midiendo la concentración de numerosas especies de colesterol y ésteres de colesterol dentro de las HDL. Pero las HDL transportan centenares de lípidos diferentes y otras proteínas que no se cuantifican ni se evalúan con la prueba estándar de laboratorio.

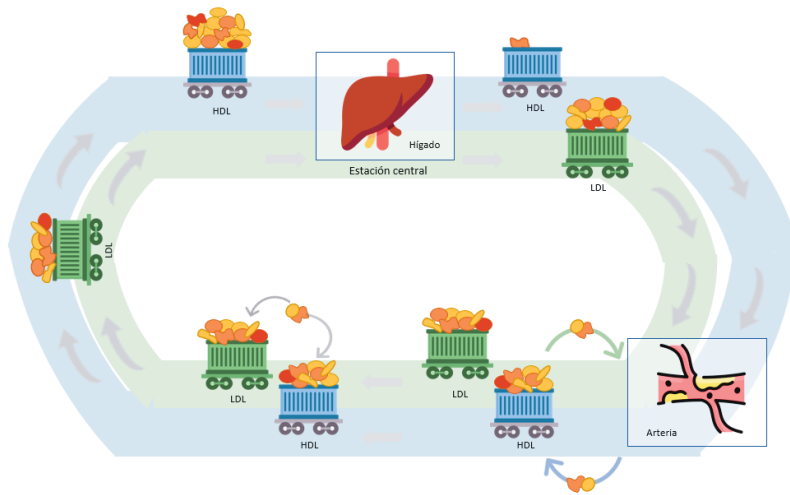
Las partículas HDL nacientes sintetizadas en el hígado y en el intestino delgado contienen muy pocos lípidos que irán adquiriendo de forma dinámica e intercambiándolos con otras lipoproteínas como las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y con los tejidos periféricos. Por tanto, la determinación de cHDL es una prueba estática e imperfecta del metabolismo de los lípidos de las HDL.

El principal componente proteico de las HDL, la ApoA1, sería como un buque de carga que transporta cientos de lípidos a través del torrente sanguíneo. Esta carga está compuesta por colesterol y ésteres de colesterol que suponen aproximadamente el 45% de la carga total. Estos lípidos se intercambiarán de forma dinámica con otras células y lipoproteínas circulantes. El hígado sería como el principal puerto, centro auténtico de operaciones de donde saldrán las partículas HDL nacientes, pobres en lípidos, que se irán cargando de lípidos a lo largo de su maduración y circulación por el torrente sanguíneo. Así, el sistema de transporte reverso de colesterol consiste en la captación y el transporte de colesterol por las HDL para su excreción hepática dismi-

nuyendo la acumulación de colesterol en las arterias y tejidos periféricos y, por tanto, contribuyendo a la prevención de la enfermedad vascular aterosclerótica (**Figuras 1 y 2**). Además, las HDL poseen múltiples funciones ateroprotectoras que incluyen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas, metabólicas y vasodilatadoras.

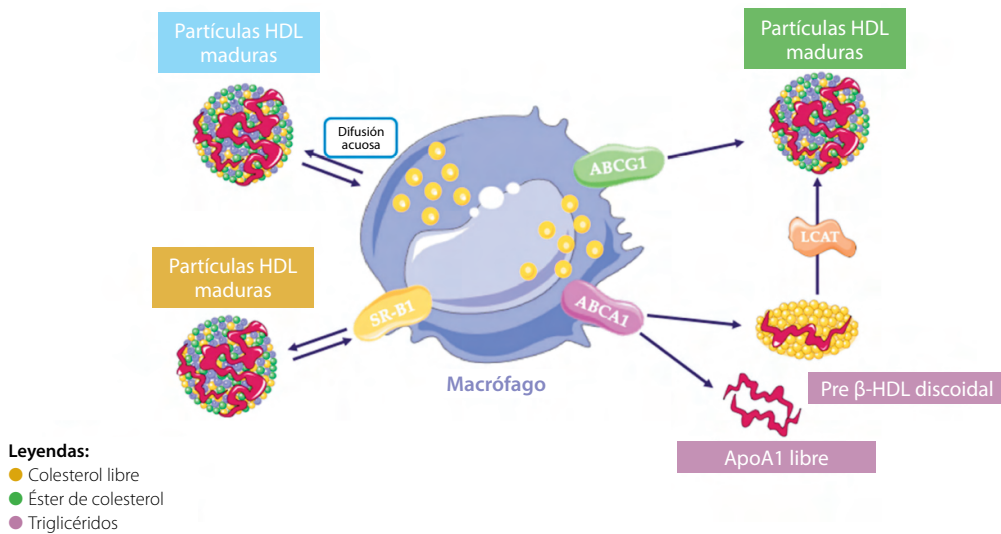
La prueba del cHDL es esencialmente una instantánea (una fotografía estática) del número total de la carga de colesterol transportada por las partículas HDL en un momento dado. Se utiliza clínicamente para estimar la magnitud del transporte reverso de colesterol y otras actividades ateroprotectoras de las HDL que modulan directamente el riesgo cardiovascular. Aunque una concentración más alta de cHDL generalmente sugiere que el sistema está transportando y excretando más colesterol, esto no es necesariamente así. La prueba del cHDL no puede determinar si una lectura alta de cHDL representa un sistema de transporte eficiente que mueve grandes cantidades de colesterol al hígado para su excreción o, por ejemplo, un problema con el “desembarco” en el hígado que resulta en que las cargas de lípidos permanecen en el “barco” de las HDL. En el caso de que las cargas de lípidos queden efectivamente atrapadas dentro de las partículas de las HDL, el aumento posterior del cHDL deja de representar una función HDL mejorada o una disminución del riesgo cardiovascular. De hecho, dado que el intercambio de colesterol entre las partículas de las HDL y las células periféricas es bidireccional, es posible que las HDL se conviertan en donantes de colesterol para las células periféricas en estado de sobrecarga de lípidos (sobresaturado). De hecho, los estudios han demostrado que las personas con cHDL muy alto o una proporción alta de cHDL con respecto al número de partículas podrían tener incrementado el riesgo cardiovascular. Esto podría explicar parcialmente

FIGURA 1. Sistema de transporte reverso de colesterol: captación y transporte de colesterol por las HDL para su excreción hepática disminuyendo la acumulación de colesterol en las arterias y tejidos periféricos, lo cual contribuye a la prevención de la enfermedad vascular aterosclerótica.



Adaptada por el autor de Xiang AS, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:575-82.

FIGURA 2. Mecanismos de flujo celular de colesterol. Este esquema muestra las diferentes vías implicadas en el flujo de colesterol de los macrófagos y las subclases específicas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) que actúan como aceptantes de colesterol.



Reproducida con permiso de Adorni MP, et al. *Cells.* 2021;10:574.

el fracaso de los inhibidores de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) que es la enzima clave en el transporte reverso de colesterol. La CETP plasmática media el intercambio de ésteres de colesterol en partículas HDL y triglicéridos en partículas VLDL, lo que reduce las concentraciones plasmáticas de cHDL. Estos fármacos incrementan el cHDL inhibiendo la CETP y, por tanto, el intercambio de ésteres de colesterol con otras lipoproteínas incluyendo las LDL. Al bloquear una ruta de transporte de colesterol de regreso al hígado para su excreción, los colesterol se concentran dentro del sistema de transporte de las HDL (no habría desembarco de la carga) aumentando las concentraciones de cHDL; sin embargo, el aclaramiento neto de los colesterol periféricos no aumentaría.

■ LAS HDL Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Las concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol unido a LDL (cLDL) y las concentraciones plasmáticas bajas de cHDL se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Los estudios de intervención con fármacos inhibidores de la CETP no han demostrado una reducción del riesgo cardiovascular. Los estudios de aleatorización mendeliana tampoco han demostrado que las concentraciones elevadas de cHDL disminuyan o reduzcan el riesgo cardiovascular. Es más, estudios recientes demuestran que concentraciones muy elevadas de cHDL podrían incrementar el riesgo cardiovascular y la mortalidad. Por tanto, concentraciones elevadas de cHDL no se deben asumir como algo "bueno o protector" de enfermedad cardiovascular, particularmente cuando las cifras están por encima de 80 mg/dL. Las concentraciones de cHDL se deben usar como un marcador subrogado de enfermedad cardiovascular, fundamentalmente cuando las cifras son bajas o muy elevadas. Hasta el día de hoy, no deben ser objetivo terapéutico, utilizando el tratamiento hipolipemiente intensivo para conseguir reducir lo máximo posible las concentraciones de las LDL, de acuerdo al riesgo cardiovascular del sujeto.

■ FUNCIONALIDAD DE LAS HDL

La partícula HDL se sintetiza como ApoA1 en el hígado y en el intestino cargándose de 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 partícula HDL naciente o partículas de HDL

(HDL-P) pequeñas. Estas HDL-P pequeñas son protectoras y muy funcionales, con capacidad para cargarse de ésteres de colesterol y de colesterol. Tienen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Continúan cargándose de lípidos, aumentando progresivamente de tamaño y convirtiéndose en partículas de HDL-P grandes, que son menos funcionales. Como se ha visto anteriormente, la prueba estándar de cHDL no distingue entre el tipo de partículas y sus funcionalidades. La medición de las HDL-P mediante resonancia magnética (RM) es superior al método estándar, ya que además cuantifica la concentración y el tamaño de cada subpoblación de partículas (pequeñas, medianas y grandes), y no solo la concentración total, aportando una información mucho más precisa que el método estándar. No obstante, como se ha comentado previamente, lo importante sería conseguir medir la funcionalidad de las HDL o su capacidad de extracción del colesterol desde los macrófagos presentes en las arterias periféricas (capacidad de eflujo o de extracción del colesterol). El transporte reverso de colesterol es un proceso complejo que consiste en la salida del colesterol de los macrófagos de la pared arterial a las HDL-P. La enzima lecitín-colesterol-aciltransferasa (LCAT) esterifica el colesterol plasmático libre a ésteres de colesterol. El colesterol libre plasmático se transfiere a las HDL nacientes desde los macrófagos a través de transportadores de colesterol o de forma espontánea. La esterificación del colesterol por la LCAT inhibe el intercambio inverso de colesterol libre hacia los macrófagos de la pared arterial. Además, existe un proceso de extracción hepática selectiva de ésteres de colesterol hacia el intestino a través de un receptor "depurador" de clase B (SCARB1).

Cuando la composición y la estructura de las HDL se altera, se generan partículas HDL disfuncionales que provocarán que la capacidad de extracción o de eflujo del colesterol desde la pared arterial a las HDL esté alterado y disminuido. Entre las situaciones que generan alteración de la composición y estructura de las HDL se encuentran:

- ▶ Enfermedad renal crónica.
- ▶ Diabetes mellitus.
- ▶ Síndrome metabólico.
- ▶ Obesidad.
- ▶ Ovario poliquístico y otros trastornos endocrínicos.
- ▶ Hipercolesterolemia familiar.

En otras circunstancias, como la inflamación, las enfermedades reumáticas y otras enfermedades autoinmunes sistémicas, la capacidad de eflujo y el transporte reverso de colesterol están también seriamente afectados. Las partículas HDL muy cargadas de triglicéridos

también son disfuncionales, como sucede en pacientes diabéticos.

Por lo tanto, lo ideal sería medir la capacidad de eflujo o extracción del colesterol de las partículas HDL del paciente concreto que estamos analizando. Sin embargo, son métodos laboriosos, de investigación, que requieren de cultivos celulares y necesitan estar validados. La RM de partículas es un buen método de aproximación, mucho más avanzado que la prueba estándar de medición del cHDL, ya que aporta la composición y tamaño de las diferentes partículas HDL. Sin embargo, es un método que tampoco suele estar disponible en la práctica clínica habitual.

Finalmente, concentraciones bajas de cHDL se han asociado a un peor pronóstico en la insuficiencia cardíaca y en la COVID-19, así como en otro tipo de infecciones sistémicas como la endocarditis, y sus bajas concentraciones son un factor predictivo de mal pronóstico en estas entidades.

■ CONCLUSIONES

El cHDL se ha identificado erróneamente como el “colesterol bueno”. Hoy en día se sabe de forma indubitable que concentraciones bajas de cHDL incrementan el riesgo cardiovascular del sujeto, mientras que concentraciones muy elevadas también lo incrementan, realizando por tanto una figura en U. El cHDL que se mide en la práctica clínica habitual es una mala medida fija y estática de las concentraciones de colesterol transportadas por las HDL y que no refleja la compleja realidad de unas partículas dinámicas y en continua transferencia de lípidos y proteínas. Esto es especialmente importante en situaciones de inflamación, obesidad, resistencia insulínica, síndrome metabólico, hipercolesterolemia familiar y enfermedad renal crónica. La medición de las concentraciones del tamaño y subpoblaciones de las distintas partículas de las HDL mediante RM o medir la capacidad de eflujo o de extracción del cHDL sería de gran utilidad en estas situaciones, a la espera de que ambas técnicas se generalicen y estén disponibles más ampliamente en la práctica clínica.

Hasta el momento, todos los intentos de disminuir el riesgo cardiovascular mediante la elevación de las HDL inhibiendo la CETP han fracasado, así como las terapias de infusión de HDL miméticas. Quizás si seguimos comprendiendo y entendiendo cada vez mejor estas complejas partículas, algún día seamos capaces de mejorar su funcionalidad mediante fármacos, más que en intentar artificialmente elevar las concentraciones del colesterol transportadas por las HDL.

■ BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Adorni MP, Ronda N, Bernini F, Zimetti F. High Density Lipoprotein Cholesterol Efflux Capacity and Atherosclerosis in Cardiovascular Disease: Pathophysiological Aspects and Pharmacological Perspectives. *Cells*. 2021;10:574.
- Davidson WS, Cooke AL, Swertfeger DK, Shah AS. The Difference Between High Density Lipoprotein Subfractions and Subspecies: an Evolving Model in Cardiovascular Disease and Diabetes. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23:23.
- Ganjali S, Momtazi AA, Banach M, Kovanen PT, Stein EA, Sahebkar A. HDL abnormalities in familial hypercholesterolemia: Focus on biological functions. *Prog Lipid Res*. 2017;67:16-26.
- Girona J, Amigó N, Ibarretxe D, *et al*. HDL Triglycerides: A New Marker of Metabolic and Cardiovascular Risk. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3151.
- Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, *et al*. Association Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Adverse Cardiovascular Outcomes in High-risk Populations. *JAMA Cardiol*. 2022:e220912.
- Nurmohamed NS, Ditmarsch M, Kastelein JJP. CETP-inhibitors: from HDL-C to LDL-C lowering agents? *Cardiovasc Res*. 2021:cvab350.
- Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Familial Hypercholesterolemia: Do HDL Play a Role? *Biomedicines*. 2021;9:810.
- Pownall HJ, Rosales C, Gillard BK, Gotto AM Jr. High-density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:712-23.
- Teis A, Castelblanco E, Cediel G, *et al*. 1H-magnetic resonance spectroscopy lipoprotein profile in patients with chronic heart failure versus matched controls. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021:S1885-5857(21)00285-1.
- Toh R. Assessment of HDL Cholesterol Removal Capacity: Toward Clinical Application. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26:111-20.
- Xiang AS, Kingwell BA. Rethinking good cholesterol: a clinicians' guide to understanding HDL. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:575-82.

ATEROSCLEROSIS PRECLÍNICA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES: ¿EXISTE UN CONSENSO SOBRE EL PAPEL DE LA ATEROSCLEROSIS PRECLÍNICA EN LA PREDICCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES?

Poredos P, Cífková R, Maier JAM, *et al.* **Preclinical atherosclerosis and cardiovascular events: Do we have a consensus about the role of preclinical atherosclerosis in the prediction of cardiovascular events?** *Atherosclerosis*. 2022;348:25-35.

La enfermedad cardiovascular (CV) sigue siendo la mayor causa de mortalidad y morbilidad en el mundo. La patología subyacente es, en la mayoría de los casos, la aterosclerosis. La aterosclerosis presenta una fase preclínica prolongada en la que el riesgo de eventos CV (ECV) en los pacientes asintomáticos puede ser muy alto. La información estadística que aportan los factores de riesgo convencionales sobre la probabilidad de desarrollar ECV en pacientes asintomáticos es muy valiosa, aunque, al mismo tiempo, poco precisa. El artículo revisa algunos de estos indicadores tempranos de aterosclerosis y su utilidad a la hora predecir ECV en estos pacientes:

1. *Índice de presión tobillo-brazo.* A pesar de ser una buena herramienta para clasificar pacientes con enfermedad CV en riesgo alto o muy alto, en pacientes asintomáticos tiene una baja sensibilidad.
2. *Determinación del grosor de la íntima-media.* Según la evidencia actual, no se recomienda la medición rutinaria del grosor de la íntima-media, y se necesitan nuevos estudios para estandarizar la metodología y comparar los valores predictivos de diferentes segmentos carotídeos en pacientes sin placas ateroscleróticas en las carótidas.
3. *Presencia de placas ateroscleróticas en las arterias carótida y femoral.* Este método se puede recomendar en pacientes con riesgo intermedio, además de considerarse estudios por ultrasonidos en la carótida en el caso de pacientes con dislipemia y bajo riesgo CV. Por otro lado, no se conoce el valor predictivo de la presencia de placas en otros lugares distintos de las regiones carotíneas y coronarias.

4. *Calcio score evaluado por tomografía computarizada de arterias coronarias.* La presencia de calcificaciones en las arterias coronarias supone una evidencia de daño vascular y un pronóstico desfavorable en pacientes con enfermedad CV, ya que determina un alto riesgo de padecer ECV. También es un predictor consistente de ECV en pacientes asintomáticos. A mayor puntuación de calcio, mayor riesgo CV.
5. *Rigidez arterial.* Es un marcador independiente muy valioso de riesgo CV, que puede ser beneficioso en la reclasificación del riesgo en pacientes con enfermedad CV. Se necesitan estudios clínicos rigurosos para confirmar su aplicabilidad y utilidad como marcador de riesgo CV en estos pacientes.
6. *Disfunción endotelial.* Es el marcador más temprano y medible del proceso aterosclerótico. Se obtiene midiendo la vasodilatación mediada por flujo (VMF) de la arteria braquial. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad CV previa, una reducción en la VMF es un mayor predictor de ECV futuros que en pacientes sanos. A pesar de que existen investigaciones y numerosos estudios experimentales y traslacionales sobre la información complementaria que provee la VMF, la dilatación mediada por bajo flujo y la tonometría arterial periférica, no hay evidencias de qué valores de corte pueden ser útiles para distinguir entre arterias sanas y arterias con aterosclerosis preclínica. Además, todavía no se ha validado el papel de los métodos de estimación de función endotelial en la predicción de ECV.
7. *Biomarcadores circulantes.* Se han identificado numerosos biomarcadores que pueden estar asociados a un proceso de aterosclerosis preclínica y pueden predecir ECV como la muerte, el infarto de miocardio o el ictus. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en muestras pequeñas ($n < 500$) y requieren confirmación en poblaciones mayores.

En conclusión, el marcador más temprano y medible del proceso aterosclerótico es la disfunción endotelial. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad CV previa, una reducción en la VMF es un mayor predictor de ECV futuros que en pacientes sanos. Por otro lado, la medida del espesor

de la íntima-media de la arteria carótida no mejora significativamente los valores predictivos de los factores de riesgo convencionales, mientras que la detección de placas ateroscleróticas asintomáticas en la carótida o arterias femorales comunes por ultrasonido indica alto riesgo de presentar ECV. La rigidez arterial de la aorta, medida como la velocidad de la onda del pulso carotidofemoral, es un factor independiente de riesgo CV, aunque no se recomienda su uso rutinario por la dificultad de su medición. Un bajo índice de presión tobillo-brazo indica aterosclerosis limitante de flujo en las extremidades inferiores, así como también un alto riesgo CV, mientras que valores normales no excluyen la posibilidad de una aterosclerosis asintomática avanzada. Nuevos biomarcadores circulantes están asociados a la presencia de procesos ateroscleróticos, pero debido a su baja especificidad no permiten mejorar la clasificación de riesgo CV de los pacientes.

MENSAJES CLAVE

- La enfermedad CV sigue siendo la mayor causa de mortalidad y morbilidad en el mundo. La patología subyacente es, en la mayoría de los casos, la aterosclerosis.
- El artículo revisa algunos de los indicadores tempranos de aterosclerosis y su utilidad a la hora de predecir enfermedad CV en estos pacientes. Entre ellos, el índice de presión tobillo-brazo, la determinación del grosor de la íntima-media, la presencia de placas ateroscleróticas en las arterias carótida y femoral, el calcio *score* evaluado por tomografía computarizada de arterias coronarias, la rigidez arterial, la disfunción endotelial o los biomarcadores circulantes.

PREVENCIÓN DE LA MORTALIDAD Y EVENTOS CARDIOVASCULARES CON ICOSAPENTO DE ETILO EN PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO PREVIO

Gaba P, Bhatt DL, Steg G, *et al.*; REDUCE-IT Investigators. **Prevention of Cardiovascular Events and Mortality With Icosapent Ethyl in Patients With Prior Myocardial Infarction.** *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1660-71.

Los pacientes con niveles elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y/o triglicéridos tienen alto riesgo de sufrir episodios repetidos de eventos cardiovasculares (CV) mayores. Para estos pacientes, las nuevas guías del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* recomiendan intensificar el tra-

tamiento farmacoterapéutico para reducir los niveles de cLDL por debajo de 70 mg/dL.

Existen un sinnúmero de opciones farmacológicas para reducir los niveles de cLDL y triglicéridos, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ezetimiba o los iPCSK9 (inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9). A pesar de su efectividad, persiste un cierto riesgo residual en estos pacientes. En los últimos años se ha unido el icosapento de etilo (IPE), un éster del ácido graso omega-3-etil-eicosapentaenoico que ha demostrado reducir el volumen de la placa de ateroma, disminuir la inflamación, promover la liberación de ácido nítrico, además de promover la estabilización de la membrana. El estudio REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial*) fue un estudio multinacional aleatorizado y doble ciego que halló reducciones significativas de los eventos isquémicos en pacientes tratados con estatinas a los que se añadió el fármaco IPE.

En este artículo, los autores publican un análisis *post-hoc* de la ocurrencia de eventos isquémicos en un subgrupo de pacientes del estudio REDUCE-IT tratados con estatinas a los que se añadió IPE y que previamente habían sufrido un infarto de miocardio. Además, se analizó si el historial de revascularización afecta al grado de beneficio del tratamiento. Los objetivos primarios fueron: muerte CV, infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable. Los secundarios: muerte CV, infarto de miocardio o ictus.

De los 8.179 pacientes del estudio, 3.693 (45,2%) con 63 años de media (19,3% mujeres) habían sufrido infarto de miocardio en los 4,8 años previos. Los pacientes partían de unos valores medios de 75,0 mg/dL de cLDL (rango intercuartílico [IQR]: 63,0-89,0 mg/dL), de 39,0 mg/dL de cHDL (IQR: 34,0-45,0 mg/dL) y de 220 mg/dL de triglicéridos (IQR: 179,0-277,5 mg/dL).

Tras un seguimiento máximo de 6,2 años, los resultados muestran una reducción de los eventos adversos analizados como objetivo primario en los pacientes tratados con IPE ($n = 1.870$), desde el 26,1 al 20,2% comparado con placebo ($n = 1.823$) (*hazard ratio* [HR]: 0,74; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,65-0,85; $p = 0,00001$). También se observó una reducción en los eventos adversos analizados como objetivo secundario pasando de un 18,0 a un 13,3% (HR: 0,71; IC95%, 0,61-0,84; $p = 0,00006$). Además, se observó una reducción significativa del riesgo relativo de todos los eventos isquémicos ($p = 0,0000001$), una reducción del 34% en infarto de miocardio ($p = 0,00009$), una reducción del 30% en muerte CV ($p = 0,01$), y una tasa un 20% menor de muerte por cualquier causa comparada con placebo (el 7,3 frente al 8,9%; HR: 0,80; IC95%, 0,64-1,00; $p = 0,054$). Estos datos se traducen en una reducción del riesgo absoluto de eventos incluidos en los objetivos primario y secundario en un 5,9 y un 4,7%, respec-

tivamente. Asimismo, la muerte súbita cardíaca y el paro cardíaco se redujeron en un 40 y un 56%, respectivamente. Por otro lado, se observó un leve incremento en la ocurrencia de fibrilación auricular.

Los autores concluyen que en los pacientes con historia previa de infarto de miocardio que participaron en el REDUCE-IT tratados con IPE se ha demostrado una importante y significativa reducción tanto del riesgo absoluto como del relativo de sufrir eventos isquémicos, incluyendo la muerte CV. En conjunto, estos datos subrayan el beneficio inequívoco del IPE en la reducción de riesgo CV en pacientes con enfermedad CV establecida y sugieren el tratamiento rutinario con este fármaco en pacientes elegibles.

MENSAJES CLAVE

- Para los pacientes con niveles elevados de cLDL y/o triglicéridos y con un alto riesgo de sufrir episodios repetidos de eventos CV mayores, las nuevas guías del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* recomiendan intensificar el tratamiento farmacoterapéutico para reducir los niveles de cLDL por debajo de 70 mg/dL.
- En este artículo, los autores publican un análisis *post-hoc* del estudio REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial*) sobre eventos isquémicos en un subgrupo de pacientes tratados con estatinas a los que se añadió IPE y que previamente habían sufrido un infarto de miocardio.
- Los resultados del estudio subrayan el beneficio inequívoco del IPE en la reducción de riesgo CV en pacientes con enfermedad CV establecida y sugieren el tratamiento rutinario con este fármaco en pacientes elegibles.

ANGPTL3 COMO DIANA TERAPÉUTICA

Kersten S. **ANGPTL3 as therapeutic target.** *Curr Opin Lipidol.* 2021;32(6):335-41.

El cLDL y los triglicéridos elevados son importantes factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Aunque existen terapias eficaces para reducir los lípidos, muchas personas no alcanzan sus objetivos de tratamiento. En las últimas dos décadas, la proteína ANGPTL3 se ha convertido en un nuevo objetivo terapéutico para reducir los niveles plasmáticos del cLDL y de los triglicéridos.

La ANGPTL3 es una proteína de 45 kD que se produce exclusivamente en los hepatocitos. Los primeros estudios en

ratones con deficiencia de ANGPTL3 y con sobreexpresión de ANGPTL3 mostraron que la ANGPTL3 afecta a la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos y eleva los niveles plasmáticos de triglicéridos al inhibir la actividad de la lipoproteinlipasa y posiblemente de la lipasa hepática. Además, la ANGPTL3 eleva los niveles plasmáticos de cHDL al inhibir la lipasa endotelial.

En esta revisión se aporta una descripción general de la literatura reciente sobre la proteína ANGPTL3, centrándose en los beneficios terapéuticos de la inactivación de la ANGPTL3 a través de anticuerpos monoclonales, oligonucleótidos antisentido y otros enfoques emergentes. Además, se describen los posibles mecanismos por los cuales la inactivación de la ANGPTL3 reduce los niveles plasmáticos de cLDL.

La proteína ANGPTL3 es un factor secretado por el hígado que inhibe la lipoproteinlipasa y otras lipasas mediante la formación de un complejo con la proteína relacionada ANGPTL8. Los estudios genéticos a gran escala en humanos han demostrado que los portadores de variantes de pérdida de función en ANGPTL3 tienen niveles plasmáticos de cLDL y triglicéridos más bajos, y tienen un riesgo reducido de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Los estudios clínicos en pacientes con diferentes formas de dislipidemia han demostrado que la inactivación de la ANGPTL3 mediante el uso de anticuerpos monoclonales u oligonucleótidos antisentido reduce notablemente los niveles plasmáticos de cLDL y triglicéridos.

Con la reciente aprobación del tratamiento con evincumab para la hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH), la ANGPTL3 está cumpliendo su promesa como diana para lograr la reducción de los lípidos, 20 años después de su descubrimiento. Además de la HoFH, existe un gran potencial para enfocarse en la ANGPTL3 en el tratamiento de formas más comunes de dislipidemia, incluidas la hipercolesterolemia familiar heterocigótica, la dislipidemia diabética y la hipercolesterolemia refractaria.

MENSAJES CLAVE

- La proteína ANGPTL3 es un importante regulador derivado del hígado del metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas.
- Los ensayos clínicos han demostrado los potentes efectos hipolipemiantes de la inactivación de la ANGPTL3.
- En el futuro, las terapias anti-ANGPTL3 serán una valiosa opción de tratamiento para reducir los niveles plasmáticos del cLDL y de los triglicéridos en grupos de pacientes seleccionados.



Lipoproteína(a) y enfermedades cardiovascular y valvular: una perspectiva epidemiológica y genética

Arsenault BJ, Kamstrup PR

Atherosclerosis. 2022;349:7-16

INTRODUCCIÓN

Los estudios genéticos han demostrado que la **lipoproteína a (Lp[a])** se asocia de forma causal e independiente con un amplio rango de enfermedades cardiovasculares (ECV) y cardiopatías valvulares.



En el mundo se estima que hay **> 1.000 millones** de individuos con **↑ riesgo** de ECV por los **altos niveles de Lp(a)** condicionados genéticamente.



Debido a su fuerte asociación con las cardiopatías valvulares y cardiovasculares, la Lp (a) emerge como uno de los determinantes genéticos más importantes de la **longevidad y el período de vida saludable**.



En esta revisión se resume la **epidemiología de la Lp(a)** a partir de los grandes estudios epidemiológicos más recientes. También se ofrecen **estimaciones de los puntos de corte y del umbral del riesgo incrementado en la población general**. Finalmente, se analizan otros **factores de riesgo para la ECV** en sujetos con altos niveles de Lp(a).

Varios estudios de Copenhague analizaron la relación de los altos niveles de Lp(a) con las ECV y los resultados de salud. Se muestran las HR ajustadas.



Infarto miocárdico

1,85 (1,50-2,26)
2,47 (1,54-3,96)



Estenosis de la válvula aórtica calcificada

2,00 (1,20-3,40)
2,90 (1,80-4,90)



Insuficiencia cardíaca

1,57 (1,32-1,87)
1,79 (1,18-2,73)



Ictus isquémico

1,60 (1,24-2,05)



Enfermedad arterial periférica

1,60 (1,30-2,00)



Mortalidad cardiovascular

1,50 (1,28-1,76)



Mortalidad por cualquier causa

1,20 (1,10-1,30)

MORTALIDAD TOTAL Y CARDIOVASCULAR



Los sujetos situados en el rango de percentil 96 a 100 de niveles de Lp(a) presentaron mayor riesgo de mortalidad CV, y solo aquellos por encima del percentil 95 tenían aumentado el riesgo de mortalidad por cualquier causa.

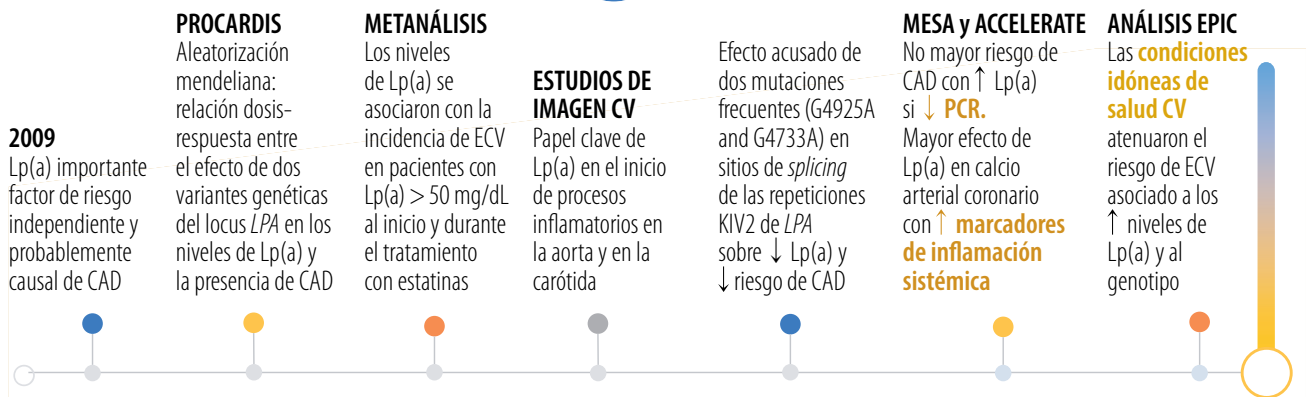
Lp(a) **no se asoció con la mortalidad por causas no CV**, lo que sugiere que el impacto de Lp(a) en la longevidad se atribuye prácticamente a su efecto sobre la salud CV y valvular.

Lp(a) se constituye como un componente crítico del **riesgo CV residual**.

ARTERIOPATÍA CORONARIA (CAD)



Algunos de los estudios que figuran en la revisión se muestran a continuación

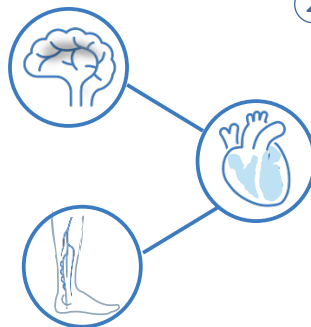


- ▶ La Lp(a) no se ha asociado a la mortalidad no CV.
- ▶ Los estudios indican que el control de los factores de riesgo clínicos y asociados al estilo de vida permite modificar el riesgo absoluto de ECV en sujetos con altos niveles de Lp(a).

ICTUS ISQUÉMICO, INSUFICIENCIA CARDÍACA Y ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

Los altos niveles de Lp(a) aparecen como un **factor de riesgo causal** para ictus isquémico (IS), enfermedad arterial periférica (EAP) e insuficiencia cardíaca (IC).

- 1 El efecto del aumento de los niveles de Lp(a) sobre el mayor riesgo de **IS** no parece tan acusado como el documentado para CAD o CAVS.
- 3 Los altos niveles de Lp(a) se asociaron con la progresión de la **EAP** en los vasos grandes, pero no en los pequeños. Esto sugiere su asociación con la incidencia y la progresión de EAP.

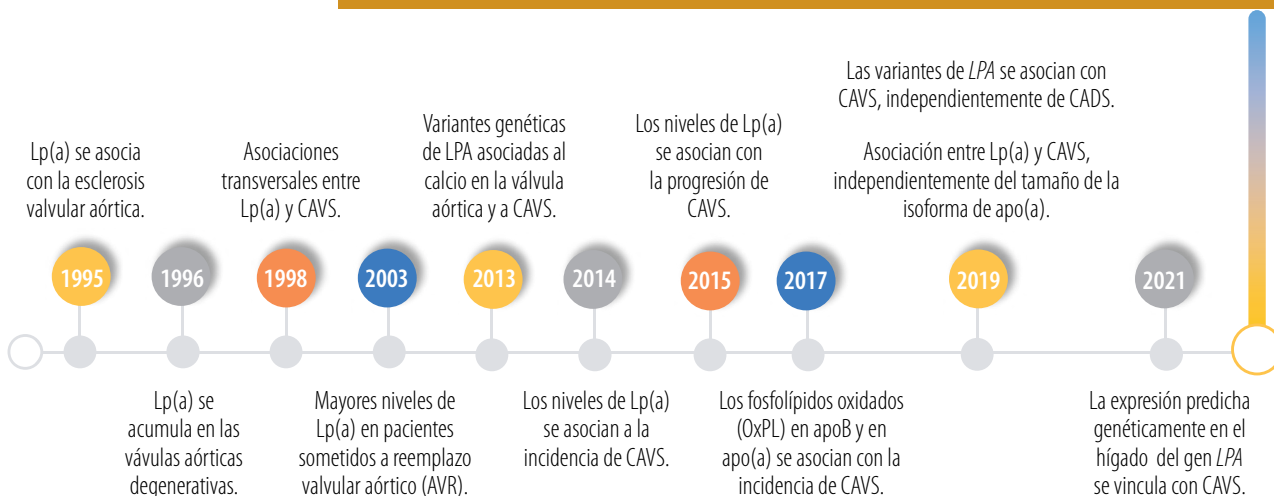


- 2 Las estimaciones del riesgo en la **IC** parecen más moderadas que las de CAD y CAVS.
La asociación entre Lp(a) y la IC está mediada en gran medida por el impacto de Lp(a) sobre CAD y CAVS.
Sin embargo, se estima un 9% de población en riesgo de IC por los altos niveles de Lp(a), por lo que los tratamientos reductores de Lp(a) podrían tener un efecto clínico sobre la incidencia de IC.

ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA CALCIFICADA

- La Lp(a) está predominantemente asociada y causalmente vinculada con la **estenosis valvular aórtica calcificada (CAVS)** y la **arteriopatía coronaria (CAD)**.
- La Lp(a) promueve la calcificación valvular aórtica y se asocia con la progresión de CAVS.

Cronología de descubrimientos clave en la relación entre la Lp(a) y CAVS




LIPOPROTEÍNA(A) Y ENFERMEDADES NO CARDIOVASCULARES

- Las pruebas que vinculan Lp(a) con los rasgos no CV, como el cáncer son inconsistentes.
- Con excepción de las enfermedades del sistema circulatorio, no se hallaron asociaciones acordes entre los bajos niveles de Lp(a) y los genotipos correspondientes para ningún grupo de enfermedades importantes, incluyendo el cáncer o las enfermedades infecciosas. Según este estudio, la reducción de los niveles de Lp(a) para reducir el riesgo CV parece segura.


HR (IC95%) para las enfermedades del sistema circulatorio




CONCLUSIONES



El desarrollo de tecnologías de genotipado ha permitido identificar **variantes genéticas en el locus LPA** fuertemente asociadas a un amplio rango de ECV y cardiopatías valvulares relacionadas con la longevidad y el tiempo de vida saludable.



Los niveles de Lp(a) medidos y predichos genéticamente demuestran **asociaciones fuertes y coherentes con CAD, CAVS, EAP y en menor grado con IS e IC**, lo que convierte a la **Lp(a)** en un importante **componente del riesgo CV residual**.



La prueba definitiva de causalidad provendrá de los futuros estudios sobre el efecto de **tratamientos reductores de los niveles de Lp(a)** sobre la disminución de eventos de ECV y/o la progresión de CAVS.

Apo: apolipoproteína; AVC: calcio valvular aórtico; AVR: reemplazo valvular aórtico; CAD: arteriopatía coronaria; CAVS: estenosis valvular aórtica calcificada; CV: cardiovascular; EAP: enfermedad arterial periférica; ECV: enfermedad cardiovascular; HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IS: ictus isquémico; KIV2: kringle-IV type 2; Lp(a): lipoproteína(a); OxPL: fosfolípidos oxidados; PCR: proteína C-reactiva; Q: cuartil.

UNA MEJORA DE LA FUNCIONALIDAD DE LAS HDL, NO TANTO SU CANTIDAD, PODRÍA SUPONER UN BENEFICIO ADICIONAL EN LA REDUCCIÓN DE LA TASA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Hasta ahora siempre se había considerado el colesterol HDL como el “colesterol bueno”. Sin embargo, ahora parece que esto no siempre es así. ¿Por qué?

► En la mayoría de las ocasiones, el contenido en colesterol HDL refleja la cantidad de partículas de HDL que existen y, por tanto, traduce la eficacia de la que se dispone para llevar el colesterol de vuelta al hígado para ser eliminado del organismo. Sin embargo, en algunas circunstancias el contenido de colesterol no refleja de forma adecuada el número de partículas. Cuando el colesterol HDL está extraordinariamente elevado, es probable que ello indique que esas HDL son anormales, son lipoproteínas que no pueden liberar su carga de colesterol al hígado y, por tanto, se acumulan en la sangre. Estas partículas anormales seguramente tienen también problemas para ejercer otras acciones beneficiosas atribuidas a estas lipoproteínas, como

capacidad antiinflamatoria, antioxidante, antitrombótica, etc.



DR. JOSÉ MARÍA MOSTAZA

Jefe de la Sección de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz de Madrid y actual presidente de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

¿Debería abandonarse la idea de que el incremento de las HDL puede resultar en un beneficio adicional al de la reducción de las LDL con estatinas en la reducción del riesgo ateroesclerótico?

► Actualmente la idea es que, si se mejorara la funcionalidad de las HDL, no tanto su cantidad, es posible que existiera un beneficio adicional en la reducción de la tasa de eventos cardiovasculares. Una mejoría en su función no implica obligatoriamente un incremento en la cantidad de colesterol de estas lipoproteínas.

¿Pueden considerarse aún las bajas concentraciones de HDL como un factor de mal pronóstico?

► En la mayoría de las ocasiones, sí. El colesterol HDL se asocia con el riesgo vascular; a mayor concentración, menor riesgo de complicaciones cardiovasculares y menor mortalidad, y viceversa. Son escasas las poblaciones donde se ha encontrado que un

colesterol HDL bajo no implica un incremento del riesgo cardiovascular, como los portadores de la apolipoproteína A1 Milano. Solo las cifras extraordinariamente elevadas, observadas en un porcentaje muy pequeño de la población, podrían sugerir un mayor riesgo, contrariamente a lo que cabría esperar. Pero los resultados epidemiológicos son contundentes. No se sabe si porque un colesterol HDL alto implica mejor funcionalidad, o si porque es un marcador intermedio de algún otro factor relacionado con el riesgo. Pero, en cualquier caso, los datos epidemiológicos son tozudos al respecto.

¿Debería dejar de medirse el colesterol HDL de forma rutinaria en la práctica clínica?

► No. Por el motivo previamente comentado no debería dejar de medirse. Es más, su medición es imprescindible para determinar la cantidad de colesterol no HDL, el parámetro lipídico actualmente utilizado en las nuevas tablas europeas de estimación del riesgo.

Puesto que algunas situaciones como la diabetes o la enfermedad renal crónica alteran la composición y estructura de las HDL, ¿cree que el colesterol HDL debería valorarse de forma distinta en estos pacientes?

► Algunas pruebas concretas, como la evaluación del tamaño y estructura de las lipoproteínas mediante resonancia magnética nuclear, probablemente reflejan mejor el riesgo cardiovascular. Sin embargo, estas técnicas tienen una disponibilidad limitada, y no queda clara la actitud terapéutica que implicaría tener unas

HDL más o menos densas o de mayor o menor tamaño. Todo ello indica que actualmente, si bien pudieran mejorar la estimación del riesgo, no se recomienda su uso rutinario.

¿Qué líneas de investigación se están siguiendo actualmente en relación con el papel de las HDL en el riesgo cardiovascular?

► Se ha publicado mucho sobre su funcionalidad y su disfuncionalidad en situaciones concretas. Se ha observado que pacientes con una gran cantidad de partículas de HDL disfuncionantes tienen un mayor riesgo de mortalidad por infección, lo que implicaría que las HDL son necesarias para protegernos frente a infecciones y quizás también frente al desarrollo de algunos tipos de tumores. Se está trabajando también mucho sobre el papel de su funcionalidad, sobre todo su capacidad para extraer colesterol de la célula, como un marcador pronóstico del riesgo vascular.

Lo que no ha cambiado es la evidencia sobre la clara asociación de los niveles de colesterol HDL y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. ¿Cree que está igual de clara la secuencia de uso de las distintas opciones terapéuticas?

► La secuencia de uso de las diferentes opciones terapéuticas para reducir el colesterol LDL se basa en datos de eficiencia. Si aceptamos que descender el colesterol LDL a través del incremento en la expresión de receptores de LDL en la superficie del hepatocito, tal y como ocurre con el uso de estatinas, ezetimiba, ácido bempedoico o bloqueo de PCSK9, es siempre beneficioso en

términos de reducción de eventos, y que los mecanismos pleiotrópicos son poco relevantes en la reducción del riesgo, siendo lo realmente importante el descenso absoluto del colesterol, lo más eficiente es lo que más baje el colesterol con un menor precio. Por tanto, la secuencia estatinas-ezetimiba-ácido bempedoico-iPCSK9 parece actualmente la más sensata, un hecho que evidentemente puede cambiar a lo largo de los años. Sin embargo, no siempre lo más eficiente es lo mejor para el paciente.

¿Considera acertado el objetivo de “cuanto más bajo mejor” para el colesterol LDL preconizado por las guías?

► Desde un punto de vista clínico, sin lugar a dudas. Desde un punto de vista de eficiencia, podría tener matices.

Basándose en los nuevos conocimientos, ¿cómo debe plantearse la valoración de un paciente con riesgo cardiovascular elevado? ¿Hasta qué punto esta nueva concepción del colesterol HDL ha de afectar a las estrategias terapéuticas en el control de lípidos?

► El impacto del colesterol HDL sobre la estrategia terapéutica hipolipemiente es limitado. Únicamente en pacientes en prevención primaria tiene valor dado que su determinación es necesaria para calcular el colesterol no HDL, el parámetro lipídico utilizado en las nuevas ecuaciones del SCORE 2 y el SCORE OP. De momento, esta es su situación, muy secundaria, pero estoy seguro de que las HDL retomarán protagonismo cuando se investigue más y se conozcan mejor sus acciones.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2022 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados. Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group