

HOT TOPICS

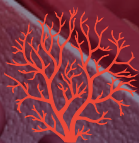
EN ARTERIOSCLEROSIS

DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

Foco en riesgo vascular
y triglicéridos

COORDINADOR

■ Carlos Guijarro



sea
Sociedad Española
de Arteriosclerosis



PERMANYER
www.permanyer.com

HOT TOPICS

EN ARTERIOSCLEROSIS

DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

**Foco en riesgo vascular
y triglicéridos**

COORDINADOR

■ **Carlos Guijarro**



PERMANER
www.permayer.com



PERMANYER

www.permanyer.com

© 2023 P. Permanyer

Mallorca, 310
08037 Barcelona, España
Tel.: +34 93 207 59 20
permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-19418-76-0

Dep. Legal: B-12.376-2023

Ref.: 7118AM211

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevasen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.



Núria Amigó

*Departamento de Ingeniería Electrónica
Universitat Rovira i Virgili
Biosferteslab
Reus, Tarragona*

Rosa M.^a Argüeso Armesto

*Unidad de Lípidos, Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Lucus Augusti
Lugo*

David Benaiges

*Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital del Mar
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona*

Elisenda Climent

*Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital del Mar
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona*

Carlos Guijarro

*Consulta de Riesgo Vascular
Unidad de Medicina Interna
Hospital Universitario Fundación Alcorcón
Universidad Rey Juan Carlos
Alcorcón, Madrid*

Daiana Ibarretxe

*Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo
Hospital Universitario Sant Joan
Universitat Rovira i Virgili
CIBERDEM
Reus, Tarragona*

José Luis Díaz Díaz

*Unidad de Lípidos y RCV
Medicina Interna
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
A Coruña*

Lluís Masana

*Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo
Hospital Universitario Sant Joan
Universitat Rovira i Virgili
CIBERDEM
Reus, Tarragona*

Juan Pedro-Botet

*Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital del Mar
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona*

Xavier Pintó

*Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de Bellvitge-Idibell
Universitat de Barcelona
CiberObn
Hospitalet de Llobregat, Barcelona*

Iziar Sarasa

*Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de Bellvitge-Idibell
Universitat de Barcelona
CiberObn
Hospitalet de Llobregat, Barcelona*

Abreviaturas



4S	<i>Scandinavian Simvastatin Survival Study</i>	ECV	enfermedad cardiovascular
AA	ácido araquidónico	ECVA	enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad cardiovascular de origen aterotrombótico
ABCA1	proteínas cassette de unión a ATP A1	EPA	ácido eicosapentaenoico
ABCG5-G8	proteínas cassette de unión a ATP G5-G8	ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ACAT	acil colesterol acetil transferasa	EVAPORATE	<i>Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy</i>
Apo	apolipoproteína		<i>Signal Induced, Free Induction Decay</i>
Apo(a) - ApoA	apolipoproteína A	FID	señal inducida, <i>Free Induction Decay</i>
ARA2	antagonista de los receptores de la angiotensina 2	FRCV	factor de riesgo cardiovascular
ASCEND	<i>A Study of Cardiovascular Events in Diabetes</i>	HDL	lipoproteínas de alta densidad
ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>	HL	lipasa hepática
CEC	capacidad de eflujo del colesterol	HMGR	hidroximetilglutaril coenzima A reductasa
CETP	proteína transferidora de ésteres de colesterol	HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>
CHERRY	<i>Combination Therapy of Eicosapentaenoic Acid and Pitavastatin for Coronary Plaque Regression Evaluated by Integrated Backscatter Intravascular Ultrasonography</i>	HR	<i>hazard ratio</i>
CI	cardiopatía isquémica	HTA	hipertensión arterial
c-LDL	colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad	HTG	hipertrigliceridemia
c-no HDL	colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad	IC95%	intervalo de confianza del 95%
CTT	<i>Colesterol Treatment Trialists</i>	IDL	lipoproteínas de densidad intermedia
c-VLDL	colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad	iECA	inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
CYP7A1	colesterol 7- α -hidroxilasa	I-FABP	proteína intestinal de unión de ácidos grasos
DHA	ácido docosahexaenoico	IM	infarto de miocardio
DM2	diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	iPCSK9	inhibidores de la PCSK9
EAP	enfermedad arterial periférica	IPE	icosapento de etilo
EAS	<i>European Atherosclerosis Society</i>	JELIS	<i>Japan EPA Lipid Intervention Study</i>
		LCAT	lecitina-colesterol aciltransferasa
		LDL	lipoproteínas de baja densidad

LDLpd	lipoproteínas de baja densidad más pequeñas y densas	RESPECT-EPA	<i>Randomized trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy - Statin and Eicosapentaenoic Acid</i>
Lp(a)	lipoproteína (a)		
LPL	lipoproteína lipasa		
LPRTG	lipoproteínas ricas en triglicéridos	R-LDL	receptor de LDL
LRP	proteína relacionada con el receptor de las LDL	RMN	resonancia magnética nuclear
LRT	lipoproteínas ricas en TG	RR	riesgo relativo
MRFIT	<i>MultipleRisk Factor Intervention Trial</i>	SEA	Sociedad Española de Arteriosclerosis
MTP	proteína de transferencia microsomal, proteína microsomal transferidora de triglicéridos	SRB-1	elementos que se unen a reguladores de los esteroides
NNT	número necesario que tratar	SREBP	<i>sterol regulatory element binding proteins 1 y 2</i> , proteínas que fijan elementos reguladores de los esteroides
NPC1-L1	<i>Niemann Pick C1- Like1</i>	SREBP-1c	proteína 1c de unión a elementos reguladores de esteroides
OMEMI	<i>Omega-3 Fatty acids in Elderly with Myocardial Infarction</i>	STRENGTH	<i>Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia</i>
ORIGIN	<i>Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention</i>		
PLTP	proteína de transferencia de fosfolípidos	TG	triglicéridos
QM	quilomicrón	TRC	transporte reverso del colesterol
QMr	remanentes de los QM	VITAL	<i>Vitamin D and Omega-3 Trial</i>
RCV	riesgo cardiovascular	VLDL	lipoproteínas de muy baja densidad

Introducción	VII
<i>Carlos Guíjarro</i>	
 <i>Capítulo 1</i>	
Metabolismo de las lipoproteínas	1
<i>José Luis Díaz Díaz y Rosa M.ª Argüeso Armesto</i>	
 <i>Capítulo 2</i>	
Alteraciones lipoproteicas y riesgo vascular	9
<i>Xavier Pintó e Iziar Sarasa</i>	
 <i>Capítulo 3</i>	
Perfil lipoproteico avanzado	19
<i>Lluís Masana, Núria Amigó y Daiana Ibarretxe</i>	
 <i>Capítulo 4</i>	
Ácidos grasos omega 3 y prevención cardiovascular	27
<i>Juan Pedro-Botet, Elisenda Climent y David Benaiges</i>	

La enfermedades cardiovasculares, en su mayoría derivadas de la arteriosclerosis, continúan siendo la principal causa de muerte en el mundo occidental y de modo creciente en países en vías de desarrollo, por lo que su importancia no puede ser discutida^{1,2}. La teoría lipídica de la arteriosclerosis, enunciada hace más de 100 años, se ha visto ratificada en las últimas décadas de modo incontestable por la acumulación de evidencia epidemiológica, genética, fisiopatológica y los avances en el tratamiento^{3,4}. Se estima que la principal contribución a la disminución de la morbimortalidad cardiovascular en los países desarrollados es atribuible al mejor control de los factores de riesgo y muy notablemente a la introducción de las estatinas, fármacos potentes y eficaces para el control de la hipercolesterolemia⁵.

La hipercolesterolemia, y muy notablemente la elevación del colesterol vehiculado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) ha quedado firmemente asentada como un agente causal en el desarrollo de la arteriosclerosis. Los avances terapéuticos han estimulado el planteamiento de objetivos progresivamente más ambiciosos en el control de colesterol LDL, con la incorporación de nuevas dianas terapéuticas orientadas a la absorción (ezetimiba), síntesis (estatinas, ácido bempedoico) y la regulación de los receptores de LDL (inhibidores de PCSK9, inclisiran)^{6,7}. Sin embargo, en todos los estudios de intervención, la reducción del riesgo se sitúa en torno al 20-40%, por lo que la mayoría de los pacientes no se benefician de las intervenciones, constituyendo el denominado «riesgo cardiovascular residual».

El éxito de los tratamientos dirigidos principalmente a la reducción del colesterol LDL ha ofrecido una visión simplista del complejo metabolismo lipídico. En efecto, otras alteraciones metabólicas, como la elevación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos o de la lipoproteína a se asocian con un aumento del riesgo cardiovascular⁸.

La presente monografía pretende ofrecer una perspectiva actualizada del metabolismo de los triglicéridos y las lipoproteínas que los transportan, su relación con el desarrollo de la arteriosclerosis y las principales novedades terapéuticas dirigidas a esta diana lipídica para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

La presentación de los *Hot Topics* ofrece una estructura novedosa con una serie de preguntas-respuestas breves para que el ocupado lector pueda realizar una lectura completa o dirigir su atención prioritaria a los temas de su mayor interés.

En el primer capítulo Díaz y Argüeso abordan los conceptos básicos del metabolismo lipídico: lípidos, lipoproteínas, apolipoproteínas, vías metabólicas endógena y exógena como marco de referencia, y abordan la pregunta de los niveles lipídicos «normales» y deseables.

En el capítulo 2, Pintó revisa la asociación entre diversas alteraciones lipídicas y el desarrollo de la arteriosclerosis, los resultados en términos de prevención cardiovascular del tratamiento de diversas alteraciones lipídicas y el concepto de «riesgo cardiovascular residual» asociado a estas.

El capítulo 3 muestra una aproximación tecnológicamente novedosa a la medición de las lipoproteínas plasmáticas con el uso de la resonancia nuclear magnética. Masana et al. introducen los conceptos físico-químicos de esta tecnología y cómo su aplicación nos ofrece una comprensión más completa mediante un perfil lipoproteico «avanzado» que integra el número de lipopartículas, su tamaño y la distribución del colesterol y triglicéridos en estas.

Finalmente, el capítulo 4 trata el avance terapéutico más relevante en el tratamiento de los pacientes de alto riesgo cardiovascular de pacientes con triglicéridos elevados en la época del tratamiento casi universal con estatinas y que no está dirigido a una reducción del colesterol LDL. Desgraciadamente, los tratamientos clásicos con «fibratos» se han saldado con resultados esencialmente neutros en esta población en ensayos clínicos recientes⁹. Sin embargo, se trata de un área de especial interés, con interesantes perspectivas de futuro, mediante la modulación de la actividad de la lipoproteína-lipasa, por ejemplo. El abordaje de esta cuestión excede ampliamente las limitaciones de la presente monografía. De este modo, Pedro-Botet et al. abordan el papel de los ácidos grasos omega 3. En su capítulo se describen las características de los ácidos grasos omega 3, sus diferencias de composición química y sus implicaciones fisiopatológicas. Finalmente, se consideran los efectos de los ácidos grasos omega 3 (como suplementos o como tratamiento farmacológico) sobre los triglicéridos y sobre las complicaciones cardiovasculares, con especial énfasis en el papel protector cardiovascular del icosa-pento de etilo¹⁰, recientemente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA)¹¹.

Confiamos en que la lectura de estos capítulos resulte atractiva para los lectores de los *Hot Topics*, ayude en la comprensión de la importancia papel de los triglicéridos en el riesgo cardiovascular «residual» (más allá del ineludible esfuerzo en el control del colesterol LDL) y contribuya a mejorar el pronóstico de nuestros pacientes con un mejor tratamiento de las alteraciones lipídicas.

Carlos Guijarro

BIBLIOGRAFÍA

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12-85.
2. INE, Instituto Nacional de Estadística. Defunciones por causas de muerte [Internet]. España: Instituto Nacional de Estadística [consultado: 11 diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=14819&L=0>
3. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30.
4. Guijarro C, Cosin-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clin Investig Arteriosclerosis*. 2021;33(1):25-32.
5. Wijeyesundera HC, Machado M, Farahati F, Wang X, Witteman W, Velde G van der, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. *JAMA*. 2010;303(18):1841-7.
6. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(5):429.
8. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4791-806.
9. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart J-C, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everet BM, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923-34.
10. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
11. EMA, European Medicines Agency. Vazkepa [Internet]. European Medicines Agency [consultado: 11 diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vazkepa>



Metabolismo de las lipoproteínas

José Luis Díaz Díaz y Rosa M.^a Argüeso Armesto

¿QUÉ SON LAS LIPOPROTEÍNAS?

Las lipoproteínas son estructuras subcelulares esféricas cuya función primordial es la de transportar lípidos insolubles (triglicéridos y ésteres de colesterol) por el torrente sanguíneo. Están compuestas por una cubierta polar que contiene apolipoproteínas (Apo), fosfolípidos y colesterol libre, y por un núcleo que contiene los lípidos hidrofóbicos (Fig. 1).

Mediante ultracentrifugación se ha conseguido aislar cuatro clases mayores de lipoproteínas plasmáticas^{1,2}, que varían en cuanto a tamaño, densidad y composición (Apo y lípidos). Estas son los quilomicrones (QM), VLDL (*very low density lipoprotein*; lipoproteínas de muy baja densidad), LDL (*low density lipoproteins*; lipoproteínas de baja densidad) y HDL (*high density lipoproteins*; lipoproteínas de alta densidad). Con otras técnicas pueden identificarse también partículas IDL (*intermediate low density lipoprotein*; lipoproteínas de densidad intermedia) que son los remanentes (producto de degradación) de las VLDL, y subclases de todas ellas.

- QM: partículas sintetizadas en el intestino, de gran tamaño (100-1.000 nm), baja densidad (< 0,95 g/ml) y vida media de pocos minutos. Contienen fundamentalmente triglicéridos (80-90%) y son los encargados del transporte de los lípidos procedentes de la dieta.

- VLDL: son lipoproteínas de síntesis hepática, de menor tamaño (50-60 nm), mayor densidad (0,95-1,006 mg/ml) y menor contenido en triglicéridos (50-60%) que los QM. Diseñadas para el transporte endógeno de lípidos desde su lugar de síntesis hepática hasta los tejidos periféricos. Sus remanentes son las IDL (tamaño 20-30 nm, densidad 1,006-1,019 g/ml).
- LDL: producto final del metabolismo de las VLDL, de menor tamaño (20-30 nm) y mayor densidad (1,019-1,063 g/ml) que estas. Contienen fundamentalmente colesterol (40-50%).
- HDL: sus precursores proceden del hígado, intestino y del catabolismo de otras lipoproteínas. Son las lipoproteínas de menor tamaño (< 10 nm), mayor densidad (1,063-2 g/ml) y contenido proteico. Se encargan del transporte reverso de colesterol desde tejidos periféricos hasta el hígado para su eliminación biliar.
- Con técnicas adicionales se pudo identificar en 1963³ otra lipoproteína, la lipoproteína (a) [Lp(a)], una partícula similar a las LDL, unida de forma no covalente por un puente disulfuro a una apolipoproteína (a) [Apo(a)]. La Apo(a) se sintetiza en el hígado y contiene unos dominios estructurales (*kringles*) homólogos a los del plasminógeno, pero sin actividad fibrinolítica y cuyo polimorfismo (número de copias KIV2) condiciona su tamaño y de

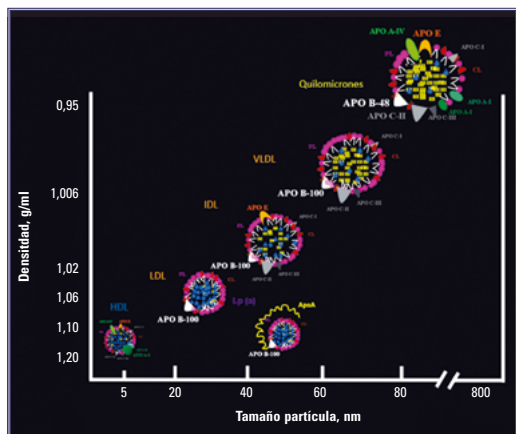


Figura 1. Lipoproteínas. Apo: apolipoproteína; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

forma inversamente proporcional, la concentración plasmática de Lp(a). Comparte composición lipoproteica con las LDL, pero con una densidad media situada entre estas y las HDL y, una movilidad pre- β en electroforesis igual que las partículas VLDL. Se considera una partícula protrombótica, proaterogénica y proinflamatoria y, se desconoce su función, aunque se la ha relacionado con mecanismos de reparación hemostática. Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) son muy variables (0-200 mg/l), pero muy condicionadas genéticamente, poco modificables por el ambiente (dieta, ejercicio, peso) e incluso por el tratamiento hipolipemiante actual. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de Lp(a) (> 30 mg/l) son un factor de riesgo cardiovascular.

¿Y LAS APOLIPOPROTEÍNAS?

Las Apo son las proteínas situadas en la superficie de las lipoproteínas. Proporcionan estabilidad a dichas partículas, actúan con activadores/inhibidores de procesos enzimáticos y, de alguna

forma, dirigen el destino metabólico de las lipoproteínas puesto que son reconocidas por receptores celulares específicos. Denominadas con letras del abecedario, las más importantes son las Apo A, la B, la C y la E.

- ApoA: son la ApoAI, ApoAII, ApoIV y ApoAV. La ApoAI (la más abundante en el plasma sanguíneo) y la ApoAII se sintetizan en el hígado y son componentes estructurales de las HDL y los QM. La ApoAI es además un activador del enzima LCAT (*lecithin-cholesterol acyltransferase*; lecitina-colesterol aciltransferasa). La ApoAIV es una proteína de síntesis intestinal que participa en los procesos de ensamblaje y secreción de QM y que puede presentarse de forma libre en la sangre tras liberarse de estos. La ApoAV está presente en los QM, VLDL y HDL y ejerce un efecto complejo y variable sobre la concentración plasmática de triglicéridos, actuando como activador de su hidrólisis inducida por la LPL (*lipoprotein lipase*; lipoproteína lipasa) y regulando su metabolismo hepático.
- ApoB: ApoB100 y ApoB48. La primera de ellas se sintetiza en el hígado, es necesaria para el ensamblaje y secreción de las VLDL, componente estructural de estas, de las IDL y de las LDL y, ligando para el receptor de LDL (R-LDL). La ApoB48 se sintetiza en el intestino y es componente de los QM, siendo necesaria para su ensamblaje y secreción intestinal. La ApoB48 está codificada por el mismo gen que la ApoB100, pero con la secuencia truncada pues solo corresponde al 48% de la parte N-terminal de esta última; carece, por tanto, del dominio C-terminal necesario para unirse al R-LDL hepático.
- ApoC: son la ApoCI, ApoCII y ApoCIII y están presentes en los QM, VLDL, IDL y las HDL. La ApoCI se sintetiza en el hígado e inhibe tanto la unión de lipoproteínas a sus receptores como la acción de la CETP (*cholesteryl ester transfer protein*; proteína de transferencia de ésteres de colesterol). La ApoCII es activador de la LPL enzima clave en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. La

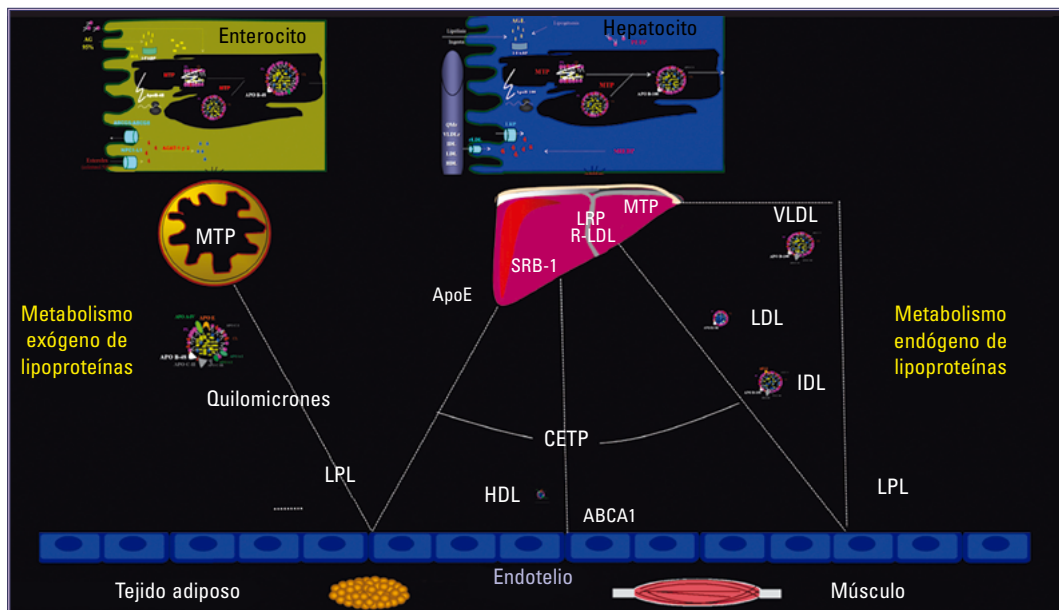


Figura 2. Metabolismo exógeno y endógeno de las lipoproteínas. Ver texto de preguntas 3 y 4.

Apo: apolipoproteína; CETP: proteína transferidora de ésteres de colesterol; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; R-LDL: receptor de LDL; Lp(a): lipoproteína (a); LPL: lipoproteína lipasa; MTP: proteína de transferencia microsomal; LRP: proteína relacionada con el receptor de las LDL; SRB-1: elementos que se unen a reguladores de los esteroides; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

ApoCIII aumenta la secreción de VLDL, inhibe la LPL (interfiere en el aclaramiento de lipoproteínas remanentes) y estimula distintos procesos implicados en la aterogénesis y la inflamación vascular.

- ApoE: de síntesis ubicua (hígado, astrocitos, macrófagos, etc.), es poco abundante, pero está presente en todas las lipoproteínas, incluso en las LDL. La ApoE es un factor clave en la depuración plasmática de lipoproteínas ricas en triglicéridos (QM, VLDL e IDL) al actuar como ligando del LRP (*LDL receptor-related protein*; proteína relacionada con el receptor de las LDL) y R-LDL a nivel hepático. El gen de la ApoE se halla en el cromosoma 19 (19q13.2) con tres alelos típicos ($\epsilon 4$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 2$) que dan lugar a tres isoformas de ApoE según los aminoácidos presentes en los residuos 112 y 158 de la proteína: ApoE4

(arginina-arginina), ApoE3 (cisteína-arginina) y ApoE2 (cisteína-cisteína). Este polimorfismo determina la existencia de seis fenotipos distintos de ApoE ($E4/4$, $E3/3$, $E2/2$, $E2/3$, $E2/4$ y $E4/3$) con distinta prevalencia en la población, siendo el más frecuente de ellos el ApoE3/3. La afinidad por el R-LDL es distinta para cada isoforma de manera que, comparadas con ApoE3, ApoE4 tiene mayor afinidad y ApoE2 mucha menos.

¿QUÉ ES EL METABOLISMO EXÓGENO DE LAS LIPOPROTEÍNAS?

El metabolismo exógeno de las lipoproteínas (Fig. 2) consiste en un sistema de distribución de lípidos procedentes de la dieta (fundamentalmente triglicéridos) desde el intestino a diferentes

tejidos (adiposo y muscular), mediante los QM, para su uso o almacenamiento como fuente de energía, entre otras funciones.

De forma resumida, la ruta se inicia en duodeno y yeyuno con la absorción de lípidos y formación de los QM para su posterior secreción al torrente circulatorio en donde son progresivamente «desengrasados» hasta convertirse en partículas remanentes, de menor tamaño y contenido en triglicéridos, que son finalmente captadas por el hígado⁴.

Los esteroides de la dieta (colesterol y fitoesteroides) son absorbidos con eficacia variable (20-80%) por medio del receptor NPC 1-L1 (*Niemann Pick C1- Like1*)⁵. Gran parte de los fitoesteroides y una menor proporción de colesterol absorbidos son reenviados a la luz intestinal a través del complejo de transportadores ABCG5-G8 (*adenosin triphosphate protein binding cassette G5-G8*; proteínas cassette de unión a ATP G5-G8)⁶. El colesterol restante alcanza el retículo endoplasmático en donde es esterificado por la acción del enzima ACAT (*acyl-CoA cholesterol acyl transferase*; acil colesterol acetil transferasa), para depósito citoplasmático o incorporación a los QM. Los triglicéridos procedentes de la dieta, a diferencia del colesterol, son incorporados al organismo prácticamente en su totalidad. Para ello son previamente hidrolizados en la luz del tubo digestivo bajo la acción de lipasas (gástrica y pancreática) y fosfolipasas, transformándose en ácidos grasos y monoglicéridos y, finalmente absorbidos por los enterocitos del intestino delgado por un mecanismo en el que interviene la FABP2 o I-FABP (*intestinal fatty acid binding protein*; proteína intestinal de unión de ácidos grasos). Los ácidos grasos de cadena corta y cadena media (< 14 átomos de carbono) pasan libremente a la vena porta y de ahí al hígado, mientras que los ácidos grasos de cadena larga son incorporados a los QM siguiendo entonces la ruta del metabolismo exógeno de las lipoproteínas. Los fosfolípidos son absorbidos por mecanismos diferentes, reesterificados e incorporados a los QM.

La formación de los QM⁷ empieza con la síntesis de la ApoB48 y su penetración en la luz del

retículo endoplasmático rugoso por efecto de la MTP (*microsomal transference protein*; proteína de transferencia microsomal) uniéndose entonces a triglicéridos, fosfolípidos y colesterol esterificado para formar una estructura lipoproteica esférica que madurará en el aparato de Golgi, siendo luego liberada por exocitosis a la linfa mesentérica ya como QM.

Ya en el aparato circulatorio los QM interactúan con las HDL, adquieren ApoE, ApoCII, ApoCIII y pierden ApoAIV y fosfolípidos. Estas partículas pueden entonces fijarse a los proteoglicanos de la superficie endotelial para iniciar la cascada lipolítica, una vez que la ApoCII ha activado a la LPL endotelial, enzima que cataliza la cesión de ácidos grasos desde los QM a los distintos tejidos. Estos QM parcialmente desengrasados interaccionan nuevamente con las HDL intercambiando fosfolípidos y triglicéridos por ésteres de colesterol gracias a la acción de los enzimas PLTP (*phospholipid transfer protein*; proteína de transferencia de fosfolípidos) y CEPT, respectivamente. De todo ello resultan QM más pequeños, con menos triglicéridos, fosfolípidos y Apo, y más colesterol esterificado, partículas que denominamos remanentes de los QM (QMr). Estas lipoproteínas, una vez llegan al hígado, interaccionan con la HL (*hepatic lipase*; lipasa hepática) y son retenidos en el espacio de Disse por los proteoglicanos y/o la propia HL hasta ser finalmente aclaradas vía receptor LRP.

¿QUÉ ES EL METABOLISMO ENDÓGENO DE LAS LIPOPROTEÍNAS?

De forma análoga al metabolismo exógeno, el metabolismo endógeno de las lipoproteínas (Fig. 2) consiste también en un sistema de distribución de lípidos a tejidos periféricos⁸, pero en este caso, fundamentalmente en periodos de ayuno e iniciándose en el hígado con la síntesis y secreción de VLDL. Esquemáticamente, el catabolismo por «deslipidación» de las VLDL circulantes resulta en remanentes (IDL) que pueden ser depuradas a nivel hepático o transformadas a su

vez en LDL, siendo estas las partículas finales del metabolismo endógeno de lipoproteínas y que van a ser captadas por distintos tejidos, mayoritariamente hepático, vía R-LDL.

La síntesis y secreción hepática de VLDL⁹ sigue un proceso similar a la síntesis de QM. De forma diferenciada, la fuente de ácidos grasos es doble (hepática y extrahepática), la Apo de las VLDL es la ApoB100 y la PTPL participa en la adición de fosfolípidos a las VLDL en formación. Además, el colesterol libre intracelular controla la síntesis de VLDL, por medio de reguladores de la expresión génica denominados SREBP (*sterol regulatory element binding proteins 1 y 2*; proteínas que fijan elementos reguladores de los esteroides) de manera que cuando la concentración intracelular de esteroides cae, los SREBP estimulan la síntesis de hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMGR; enzima limitante de la vía del ácido mevalónico) y la expresión del R-LDL, con lo que aumenta el colesterol intracelular y la síntesis de VLDL. La ApoB100 sintetizada penetra en la luz del retículo endoplasmático rugoso y acepta lípidos complejos (triglicéridos, fosfolípidos y colesterol esterificado) que le transfiere la MTP. Luego madura en el aparato de Golgi y es finalmente transportada por exocitosis a la circulación sinusoidal.

Ya en la circulación, las VLDL siguen madurando al adquirir ApoCII y ApoCIII, pero no adquieren ApoE ni ApoA. Posteriormente entran en la cascada lipolítica de la misma forma que los QM; es decir, bajo la acción de la LPL, lo que facilita la adquisición de ApoE cedida desde las HDL. Así mismo, la CETP acciona el paso de triglicéridos y fosfolípidos desde la VLDL a las HDL y, de colesterol esterificado en sentido inverso, dando como resultado partículas remanentes de VLDL o IDL, de menor contenido en triglicéridos y mayor proporción de colesterol. La mitad de esos remanentes es absorbida por el hígado vía R-LDL y/o LRP y la otra mitad sigue la cascada lipolítica como IDL, nuevamente bajo la acción de la LPL y posteriormente de la HL, además de entrar en contacto con las HDL para intercambiar triglicéridos por colesterol bajo la acción de la

CETP, hasta formarse las partículas de LDL, las principales depositarias del colesterol circulante, cuyo destino final ya ha sido comentado.

¿CUÁLES SON LOS NIVELES DE COLESTEROL «NORMALES»?

Esta pregunta debemos responderla desde una doble perspectiva, la poblacional (epidemiológica) y la fisiológica. En cualquier caso, los términos «normal», «aceptable», «deseable», u «óptimo» son arbitrarios y han sido utilizados indistintamente en las fuentes de información generando a menudo confusión.

En ese sentido, por ejemplo, el *Adult Treatment Panel III* (ATP III, 2.001)¹⁰ establecía de forma general y con independencia del nivel de riesgo cardiovascular (RCV) de los individuos, un colesterol total «deseable» menor de 200 mg/dl y un colesterol vinculado a las LDL (c-LDL) «óptimo» inferior a 100 mg/dl.

Si, desde otra perspectiva, queremos responder a la cuestión de cuáles pueden ser los niveles fisiológicos de colesterol en la sangre y centrándonos en el c-LDL, hay que decir que a día de hoy tampoco existe una respuesta inequívoca.

El colesterol es un componente estructural de las membranas celulares que interviene, además, como promotor de la síntesis de lipoproteínas, sales biliares, vitamina D, hormonas esteroideas (sexuales y corticosteroides) y mediadores celulares. La regulación de la cantidad de colesterol existente en el organismo se realiza a nivel celular y ni su concentración plasmática ni la del c-LDL se consideran capitales para tal regulación. Es decir, no se ha demostrado que haya un nivel crítico de c-LDL por debajo del cual se comprometan funciones vitales. Ciertamente es que procesos que cursan con niveles muy bajos de colesterol y c-LDL por déficit en la producción de lipoproteínas, bien sea congénito (abetalipoproteinemia) o adquirido (malnutrición, enfermedades crónicas, neoplasias avanzadas, etc.), se relacionan con un peor pronóstico vital, pero se trata de causalidad inversa. Sin embargo, cuando los niveles «bajos» de colesterol o c-LDL (hasta 15 mg/dl) son

debidos a un aumento en el catabolismo de las lipoproteínas (variaciones genéticas favorables o tratamiento hipolipemiante), no se han detectado complicaciones asociadas y sí una menor incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Además, poblaciones en donde la ECVA es excepcional como comunidades primitivas de cazadores y recolectores tienen niveles de c-LDL entre 50-70 mg/dl¹¹. Igualmente, en los primeros años de vida del ser humano y cuando las necesidades de colesterol son máximas, la concentración plasmática de c-LDL se sitúa en torno a 30-50 mg/dl. Todo ello ha llevado a considerar que las LDL (y el colesterol que contienen) pueden ser más un residuo que un elemento esencial para la vida, habiendo planteado algunos autores la hipótesis del «colesterol LDL cero» como una utopía¹².

¿CUÁLES SON LOS NIVELES DE COLESTEROL «DESEABLES»?

Si cuando hablamos de niveles de colesterol y en concreto, niveles de c-LDL «deseables» nos referimos a aquellas concentraciones plasmáticas de c-LDL por debajo de las cuales la probabilidad de desarrollar ECVA como consecuencia de tales niveles de c-LDL es mínima. Esos puntos de corte van a depender a su vez del RCV de cada persona y han sido tomados de forma arbitraria, aunque sobre la base de los resultados de los múltiples ensayos clínicos realizados con estatinas, ezetimiba e inhibidores de la PCSK9 (iPCSK9).

Así pues, tomando como referencia la última guía sobre dislipidemias de las sociedades europeas de cardiología y de arteriosclerosis (*European Society of Cardiology [ESC]/European Atherosclerosis Society [EAS] 2019*)¹³ se establecen unos niveles de c-LDL deseables (niveles objetivo) para cada categoría RCV y que son recogidos en la *figura 3*. Añadir que en personas situadas en las categorías de alto y muy alto RCV se recomienda, además del objetivo concreto, reducir el c-LDL al menos un 50%. A esas categorías de RCV la guía suma un nivel de «riesgo extremo» para personas que en los dos últimos años hayan sufrido un episodio recurrente de ECVA. En esos

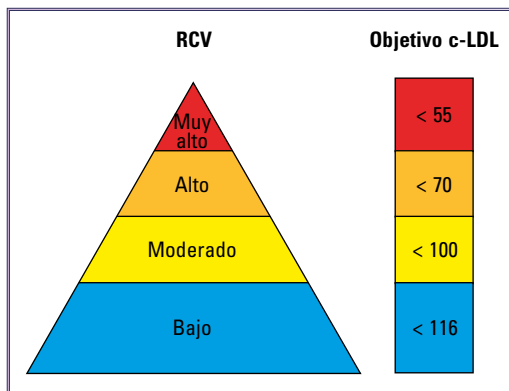


Figura 3. Niveles deseables de c-LDL según riesgo cardiovascular. c-LDL: colesterol LDL (mg/dl); LDL: lipoproteína de baja densidad; RCV: riesgo cardiovascular.

casos se recomienda un nivel de c-LDL deseable menor de 40 mg/dl.

Por otro lado, la citada guía recomienda niveles deseables de colesterol no HDL menores de 85, 100 y 130 mg/dl en personas con RCV muy alto, alto y moderado, respectivamente. Esos niveles se conocen como objetivos terapéuticos «secundarios», para tener en cuenta una vez alcanzado el nivel deseable de c-LDL en personas con diabetes, obesidad o hipertrigliceridemia, o cuando no se dispone del c-LDL.

En cualquier caso y teniendo en cuenta que existe una relación lineal y continua entre los niveles plasmáticos de c-LDL y el riesgo de ECVA, no debemos olvidar el conocido aforismo que reza «c-LDL, cuanto más bajo y más tiempo bajo, mejor», si bien para su aplicación no deberíamos perder de vista la eficiencia y la seguridad (efectos adversos) de las medidas terapéuticas que se puedan aplicar.

¿CÓMO SE ELIMINAN/METABOLIZAN LOS TRIGLICÉRIDOS?

Diferenciamos aquí los triglicéridos procedentes de la dieta y vehiculizados por los QM, de los de origen hepático, transportados por las VLDL.

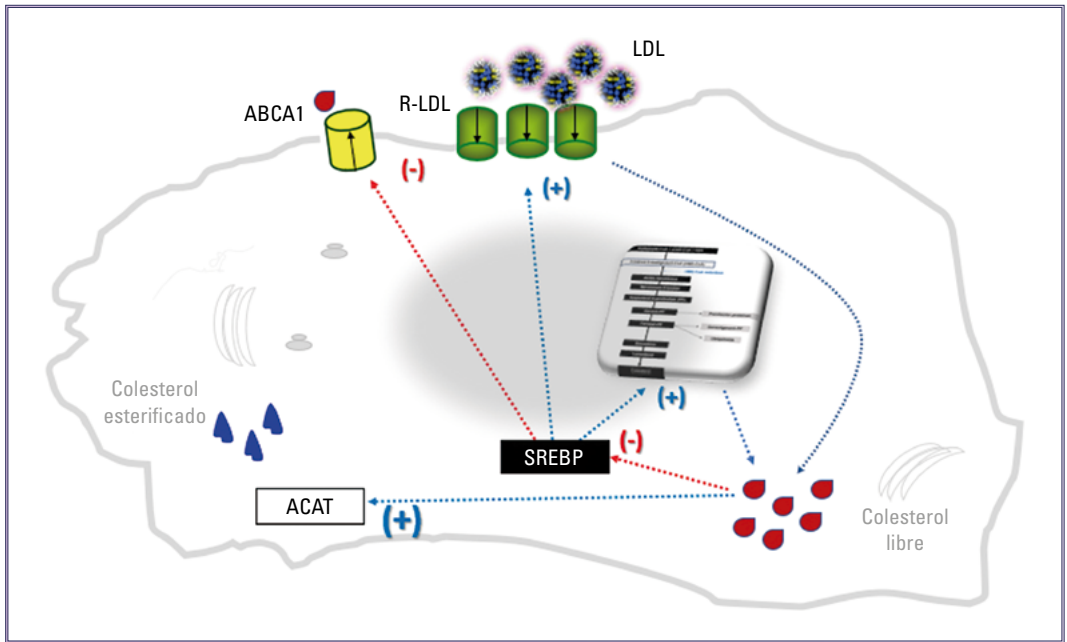


Figura 4. Regulación del contenido intracelular de colesterol. ABCA1: proteínas cassette de unión a ATP A1; ACAT: acil colestero acetil transferasa; SREBP: proteínas que fijan elementos reguladores de los esteroides; LDL: lipoproteína de baja densidad; R-LDL: receptor de LDL.

Respecto a los primeros, recordamos que la acción de la LPL sobre los QM provoca una liberación de triglicéridos y ácidos grasos a los tejidos adiposo y muscular. En el tejido graso, el glicerol de los triglicéridos es expulsado fuera de los adipocitos y reutilizado para la neoglucogénesis hepática o la glucólisis anaeróbica muscular, mientras que los ácidos grasos son resintetizados como triglicéridos utilizando glicerol derivado de la glucosa en la vía glucolítica y almacenados en forma de grasa. En el tejido muscular, los ácidos grasos son fundamentalmente utilizados como fuente de energía mediante su oxidación en las mitocondrias.

Los triglicéridos y ácidos grasos incorporados al hígado a partir de remanentes de QM, otras lipoproteínas y ácidos grasos libres son reutilizados para la síntesis de lipoproteínas (VLDL), esterificación de otras moléculas, almacenamiento energético o producción de energía mediante la beta-oxidación y la incorporación al ciclo de Krebs.

Los triglicéridos de las VLDL siguen el metabolismo endógeno de las lipoproteínas, incorporándose a tejido graso y muscular, tal y como ocurre con los triglicéridos de los QM.

¿CÓMO SE ELIMINA EL COLESTEROL?

A pesar de su relevancia biológica y de que puede ser sintetizado en todas las células nucleadas, los humanos no podemos metabolizar el colesterol y a lo sumo lo transformamos en oxisteroides (tóxicos), por lo que debe ser esterificado para su depósito intracelular o «expulsado» fuera de la célula.

Por ello, el contenido intracelular de colesterol debe mantenerse constante y lo consigue gracias a varios mecanismos de regulación (Fig. 4): actividad de la HMGCR mediada por SREBP (al aumentar la concentración intracelular de colesterol disminuye su síntesis)¹⁴, degradación enzimática,

control de la expresión génica y fosforilación-desfosforilación. A estos mecanismos se suman la regulación de la actividad del enzima ACAT (colesterol libre lo activa para favorecer su esterificación) y la regulación de la expresión de R-LDL que favorece o dificulta la entrada de colesterol en la célula vía LDL. Además, la célula puede exportar colesterol vía receptor ABCA1 (*adenosin triphosphate protein binding cassette*; proteínas casette de unión a ATP A1) cuya síntesis está también controlada por SREBP. Ese colesterol excedente, expulsado desde distintas células, es transportado por las partículas de HDL hacia el hígado (transporte reverso) en donde será reutilizado para la formación de nuevas lipoproteínas o para la síntesis de sales biliares gracias a la acción del enzima colesterol 7- α -hidroxilasa (CYP7A1), que pertenece a la superfamilia del citocromo P450.

Más allá del nivel celular, la homeostasis del colesterol está sujeta a complejos mecanismos interrelacionados entre sí. De forma general debemos recordar que el ser humano tiene a diario superávit de colesterol. En efecto, la producción diaria de colesterol en los humanos se aproxima a 1 g, centrada fundamentalmente en hígado (50-75%), glándulas suprarrenales (10-25%) e intestino (10-15%). A eso hay que añadirle unos 200-300 mg de colesterol que son incorporados a partir de la dieta (se absorbe la mitad de lo ingerido). Finalmente, para mantener el equilibrio en el capital corporal de colesterol y evitar su

acumulación celular, el organismo elimina colesterol por las heces, sales biliares y descamación celular intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lindgren FT, Elliott HA, Gofman JW. The ultracentrifugal characterization and isolation of human blood lipids and lipoproteins, with applications to the study of atherosclerosis. *J Phys Colloid Chem.* 1951;55:80-93.
2. Gómez-Gerique JA, Fabiani Romero F. Métodos de estudio de lipoproteínas. En: Millán Nuñez-Cortés, editor. *Medicina cardiovascular.* Masson; 2005. pp. 639-659.
3. Berg K. A new serum type system in man-the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963;59:369-82.
4. Green PH, Glickman RM. Intestinal lipoprotein metabolism. *J Lipid Res.* 1981;22(8):1153-73.
5. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2004;303:1201-4.
6. Lammert F, Wang DQ-H. New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology.* 2005; 129:718-34.
7. Hussain MM. A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis.* 2000;148:1-15.
8. Shelness GS, Sellers JA. Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12(2):151-57.
9. Gibbons GF, Wiggins D, Brown AM, Hebbachi AM. Synthesis and function of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans.* 2004;32:59-64.
10. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
11. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(11):2142-6.
12. Masana L. The zero-LDL hypothesis. Towards extremely low LDL concentrations. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(7):591-2.
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, 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(1):111-88.
14. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: Regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell.* 1997;89(3):331-40.



Alteraciones lipoproteicas y riesgo vascular

Xavier Pintó e Iziar Sarasa

¿CUÁL ES LA RELACIÓN ENTRE EL COLESTEROL Y EL RIESGO VASCULAR?

El exceso de colesterol es la causa principal de la arteriosclerosis y sus complicaciones isquémicas, que son la primera causa de mortalidad en la población mundial¹. Los estudios epidemiológicos, experimentales, genéticos y de intervención han aportado evidencias concluyentes sobre la relación del colesterol y de las lipoproteínas con la apolipoproteína B (ApoB) con la enfermedad cardiovascular de origen aterotrombótico (ECVA). A diferencia de los triglicéridos (TG), que pueden ser degradados por las células, el colesterol no puede procesarse y queda retenido en la pared arterial dando lugar a una respuesta inflamatoria y proliferativa que provoca el engrosamiento y endurecimiento de la pared arterial, y la formación de las placas de ateroma, que son la lesión fundamental de la arteriosclerosis². El exceso de colesterol se asocia a disfunción del endotelio arterial que cursa con una tendencia al vasoespasmo y la trombosis, y también a que las placas de ateroma tengan un núcleo lipídico más grande y una cápsula fibrosa más delgada, lo favorece la aparición de fisuras y su ruptura³ (Fig. 1). La ruptura de la cápsula fibrosa provoca la activación de plaquetas y la formación de un trombo que da lugar a la oclusión vascular aguda y a las complicaciones isquémicas.

Existe una intensa correlación entre la concentración de colesterol total en el plasma sanguíneo y el colesterol de las lipoproteínas aterogénicas que lo transportan, que son las que contienen una molécula de ApoB por partícula lipoproteica e incluyen, en situación de ayuno, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG) (Fig. 2). Las LPRTG incluyen, a su vez, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y sus partículas remanentes que también comprenden a las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)⁴. Entre las LPRTG y en situación posprandial también se encuentran los quilomicrones y sus partículas remanentes. En la mayoría de los individuos más del 70-75% del colesterol sanguíneo es vehiculado por las lipoproteínas aterogénicas y el resto por las lipoproteínas de alta densidad (HDL), unas lipoproteínas consideradas, en general, como protectoras frente a la arteriosclerosis y que cumplen, además, múltiples funciones fisiológicas. Por ello, la concentración de colesterol total tiene una estrecha correlación con el colesterol aterogénico, si bien, como se describe más adelante, para valorar el riesgo de ECVA de origen lipídico es preferible centrarse en el colesterol de las LDL (c-LDL) y, en particular cuando existe hipertrigliceridemia (HTG) o los trastornos relacionados con esta, al conjunto del colesterol transportado por las lipoproteínas aterogénicas, es decir las LDL y las LPRTG,

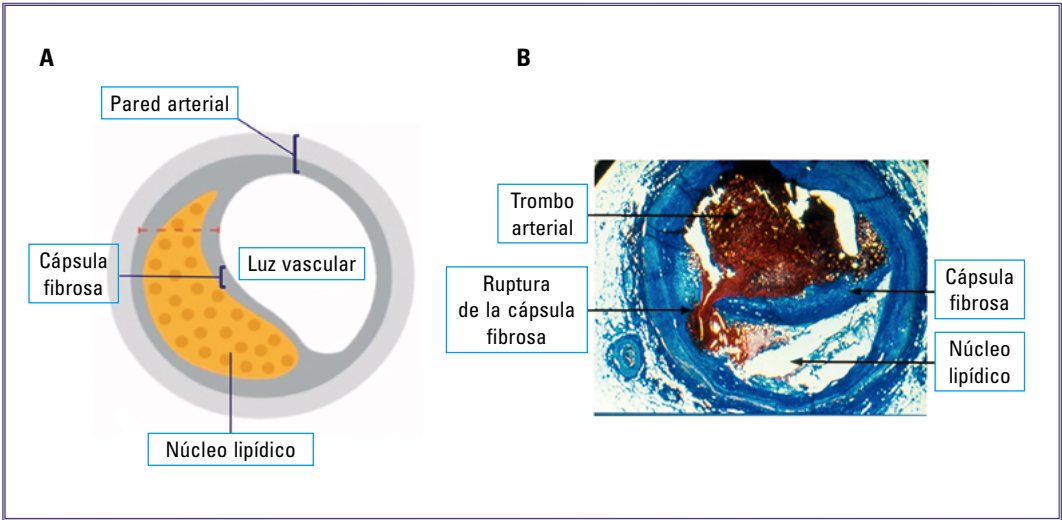


Figura 1. Placa de ateroma vulnerable. **A:** esquema de una placa de ateroma vulnerable con un gran núcleo lipídico y una cápsula fibrosa delgada y vulnerable. **B:** fotografía de una placa de ateroma con la cápsula fibrosa rota que ha provocado un trombo plaquetario, la coagulación sanguínea y una oclusión arterial aguda (adaptada de Di Giovanni et al., 2022³).

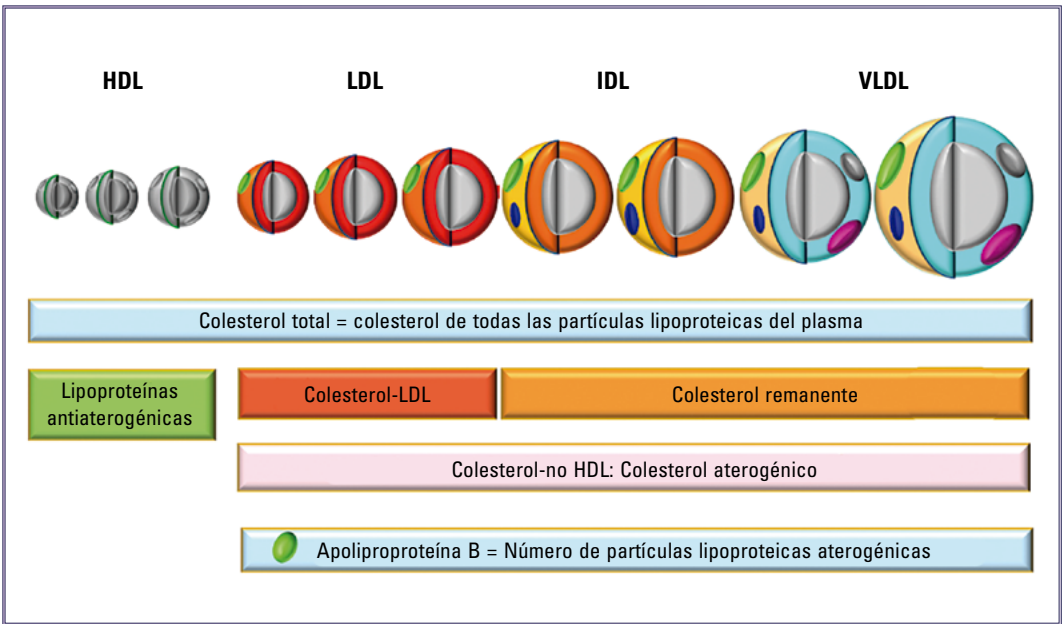


Figura 2. Principales magnitudes del metabolismo lipídico*.

*El c-no HDL incluye el c-LDL y el colesterol remanente (c-IDL + c-VLDL) y se calcula restando al valor del colesterol total el del c-HDL. El c-no HDL se debería incluir en todos los perfiles lipídicos.

HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

que en conjunto constituyen el colesterol-no HDL (c-no HDL). Por otro lado, la ApoB nos informa del número de partículas aterogénicas del plasma y se considera el mejor indicador del riesgo de ECVA entre los parámetros del metabolismo lipídico, si bien su determinación tiene un coste más elevado⁴.

En los estudios pioneros de Framingham, *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) y el ensayo clínico de las *Lipid Research Clinics*, se observó una relación directa y continua entre la concentración plasmática de colesterol total y de c-LDL con la incidencia de primeros episodios de enfermedad arterial coronaria. Está relación, si bien es continua, no es lineal, ya que su pendiente se incrementa de forma más acusada con los valores extremos de colesterol⁵. Además, es independiente de otros factores de riesgo de ECVA y ha sido confirmada en muchos otros estudios observacionales, de intervención con fármacos hipolipemiantes y en los estudios de aleatorización mendeliana. En las primeras etapas de la vida, el colesterol plasmático predice la aparición de enfermedad coronaria en etapas posteriores. Así, en la hipercolesterolemia grave, como la que presentan los pacientes con hipercolesterolemia familiar desde el nacimiento, es frecuente la enfermedad coronaria prematura, incluso en ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular. Por el contrario, los individuos con unas concentraciones de colesterol y de c-LDL en los extremos inferiores de la curva de distribución de la población tienen una mayor longevidad en ausencia de ECVA y suelen presentar un buen estado de salud general. Las concentraciones óptimas de colesterol total para la población general se han considerado como < 200 mg/dl (5,2 mmol/l) y más recientemente < 155 mg/dl (4 mmol/l)¹. Sin embargo, actualmente el colesterol total no se define como un objetivo terapéutico, ya que incluye el colesterol de lipoproteínas con sentidos fisiológicos opuestos. Por ello, en las últimas tablas para el cálculo del riesgo cardiovascular de las sociedades europeas¹ el colesterol total ha sido sustituido por el c-no HDL.

¿QUÉ PAPEL JUEGAN LOS TRIGLICÉRIDOS EN EL RIESGO VASCULAR?

El exceso de TG plasmáticos es un factor de riesgo independiente de ECVA tanto en los hombres como en las mujeres y más acusado a medida que avanza la edad del individuo⁵. La HTG incrementa el efecto aterogénico del exceso de colesterol y del déficit de c-HDL con un efecto sinérgico. Cuando las LPRTG procedentes del hígado entran en el torrente sanguíneo, pierden TG por la acción de la lipoproteína lipasa (LPL) y en cuestión de pocos minutos su tamaño disminuye por debajo de los 70 nm, lo que permite su entrada en la pared arterial. Cuando los TG son degradados por la LPL, la fosfolipasa y otras enzimas, liberan ácidos grasos libres y lisolípidos que favorecen la inflamación. Así, el incremento del colesterol de las partículas remanentes se asocia a un aumento de los marcadores de inflamación. Esta respuesta inflamatoria está condicionada por las grasas de la dieta y es más patente con los ácidos grasos saturados. La relación entre el exceso de TG y la ECVA ha quedado también confirmada en los estudios de aleatorización mendeliana. Las variantes genéticas de los enzimas relacionados con una alteración en el catabolismo de las LPRTG se han asociado a una mayor incidencia de ECVA.

Sin embargo, se ha observado que la disminución de los TG mediante el tratamiento con fibratos disminuye el riesgo de ECVA en la misma medida que los tratamientos para disminuir el c-LDL cuando se analiza por unidad de cambio del c-no HDL y de la ApoB, lo que sugiere que el factor principal en la relación entre los cambios de la concentración de TG y el riesgo de ECVA depende de las variaciones en la concentración de partículas lipoproteicas aterogénicas, la cual viene indicada por la concentración de ApoB, con independencia de si son LPRTG o LDL¹. Este concepto ha sido reafirmado por los estudios de aleatorización mendeliana⁶.

Los pacientes con HTG tienen una alta prevalencia de resistencia a la insulina, diabetes, obesidad, hipertensión arterial y síndrome metabólico, trastornos con un gran impacto en el riesgo de ECVA y que han de ser descartados en estos pacientes¹.

Se ha postulado que la medición de la concentración plasmática de TG podía realizarse sin necesidad de ayuno previo, ya que las partículas remanentes de las LPRTG que se producen después de la ingesta de alimento son más aterogénicas y su exceso puede ser un signo de resistencia a la insulina. Sin embargo, parece preferible mantener la determinación de TG en ayunas, ya que no existen unos valores de referencia adaptados a la situación posprandial, no disponemos de métodos estandarizados para su medida y la valoración de la respuesta al tratamiento de la HTG requiere la medición de los TG en ayunas⁵.

En la HTG grave, definida como unas concentraciones superiores a 880 mg/dl (10 mmol/l)¹, la actividad lipolítica de la LPL está prácticamente bloqueada y predominan unas partículas VLDL, ricas en TG (VLDL1), y los quilomicrones, que al ser de mayor tamaño no pueden entrar en la pared arterial y ejercer un efecto aterogénico. Así, en la quilomicronemia familiar, una entidad que cursa con HTG grave desde los primeros años de la vida, se acepta que no ocurre una mayor incidencia de ECVA, pero sí de pancreatitis, la complicación más grave y potencialmente mortal de este trastorno. En cambio, en las HTG de grado moderado (TG de 150-880 mg/dl [1,7-10 mmol/l])⁷, aunque más lentamente que en la población sana, las partículas VLDL son metabolizadas por la LPL y dan lugar a unas partículas remanentes, que al ser de tamaño inferior a 70 nm pueden entrar en la pared arterial y causar arteriosclerosis. Las partículas remanentes tienen un contenido en colesterol al menos cuatro veces mayor que las LDL, y un cociente molar colesterol/ApoB del doble al de estas últimas, lo que favorece la formación de células espumosas. A pesar de ello, las LDL son las principales suministradoras

de colesterol a la pared arterial, tanto en situación de ayuno como posprandial, porque son entre 3-10 veces más abundantes en el plasma que las LPRTG y transportan alrededor del 70% de la carga de colesterol que contiene el conjunto de lipoproteínas con ApoB. En la HTG se produce un intercambio de TG por colesterol entre las LPRTG, las LDL y las HDL, mediado por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). Este intercambio de lípidos da lugar a una alteración de la estructura, composición y funcionalismo de las LDL y de las HDL, con un predominio de las partículas LDL más pequeñas y densas⁴. Las LDL pequeñas y densas entran más fácilmente en la pared arterial, son retenidas con mayor avidez por los proteoglicanos y por su contenido en ApoE son captadas por los receptores *scavenger* de los macrófagos sin necesidad de oxidarse o sufrir otras modificaciones, y tienen un mayor poder para provocar la formación de células espumosas. A la asociación de HTG, déficit de c-HDL y un predominio de las partículas LDL pequeñas y densas se le denomina tríada dislipídica o dislipidemia aterogénica y se asocia a un alto riesgo de ECVA⁸. En la actualidad no existen unos objetivos definidos sobre la concentración de TG plasmáticos, si bien unos valores < 150 mg/dl (1,7 mmol/l) se consideran indicativos de un menor riesgo de ECVA, y unos valores < 100 mg/dl, como una concentración óptima⁹. En los pacientes de alto riesgo de ECVA que después del tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas persiste una concentración de TG > 135 mg/dl (1,5 mmol/l) se ha de considerar si se añade un tratamiento con icosapento de etilo. Las guías de práctica clínica indican también que en los pacientes con HTG > 200 mg/dl (2,3 mmol/l) puede considerarse añadir un fibrato^{1,2}, e indican «puede» en lugar de «debe» porque las evidencias del beneficio de esta medida derivan de análisis secundarios de los ensayos clínicos. Es posible que esta última recomendación se vea influida por los resultados neutros de un estudio con un nuevo fibrato que se comenta en el último apartado de este capítulo.

¿CÓMO INFLUYE EL C-HDL EN EL RIESGO VASCULAR?

Los estudios experimentales y de observación han demostrado una relación inversa entre las concentraciones de c-HDL y el riesgo de ECVA, sin embargo los ensayos clínicos con fármacos para aumentar las concentraciones plasmáticas de c-HDL no han demostrado un efecto preventivo frente a la ECVA y los estudios de aleatorización mendeliana tampoco han demostrado que las variantes genéticas relacionadas con unas concentraciones altas de c-HDL se asocien a un menor riesgo. Por otro lado, y de forma paradójica, algunos estudios prospectivos de cohortes han demostrado que unos valores muy altos de c-HDL se asocian a una mayor mortalidad, con una relación con forma de U entre las concentraciones de c-HDL y la mortalidad por todas las causas. Unas concentraciones de c-HDL > 97 mg/dl (2,5 mmol/l) en los hombres y > 116 mg/dl (3,0 mmol/l) en las mujeres de la población general se asociaban a una mayor mortalidad en comparación con las concentraciones situadas en los valores medios de la distribución, y en pacientes coronarios de ambos sexos, unas concentraciones de c-HDL > 80 mg/dl (2,07 mmol/l) se asociaban a una mayor mortalidad cardiovascular y global que las concentraciones situadas en los valores medios de 40-60 mg/dl (1,0-1,5 mmol/l)¹⁰. Las HDL intervienen en múltiples procesos fisiológicos además del metabolismo lipídico, incluyendo la inflamación, la oxidación y la comunicación entre las células¹¹. Sin embargo, el c-HDL no nos informa sobre estas funciones, información que podría ser más importante que la concentración de c-HDL¹². Sería de gran interés conocer la capacidad de las partículas HDL de nuestros pacientes para retirar el colesterol de los macrófagos (capacidad de eflujo del colesterol [CEC]), y su función de transportarlo hacia el hígado para su eliminación por medio de la bilis (transporte reverso del colesterol [TRC]). Un TRC eficiente evitaría una excesiva acumulación de colesterol en los macrófagos arteriales y su transformación en células espumosas. En los estudios experimentales y de cohortes, la CEC de

las HDL se ha relacionado de forma inversa con el riesgo coronario, pero no disponemos de un método patrón para medirlo en la práctica clínica habitual.

Actualmente, se acepta que un c-HDL bajo < 40 mg/dl (< 1 mmol/l) en los hombres y < 45 mg/dl (1,16 mmol/l) en las mujeres se asocia a mayor riesgo de ECVA⁷ y que un c-HDL muy elevado puede asociarse también a un mayor riesgo, si bien el c-HDL no se define como objetivo terapéutico.

¿EL C-NO HDL Y LA APOB SON MEJORES PREDICTORES DEL RIESGO VASCULAR QUE EL C-LDL?

Se ha puesto especial énfasis en que en los pacientes con una concentración de TG elevada, aun cerca de los límites de referencia, no se utilice el c-LDL como indicador del riesgo de ECVA y en su lugar se utilice el c-no HDL o la ApoB. Esta recomendación puede aplicarse a todos los pacientes diabéticos, con obesidad abdominal, insuficiencia renal u otras condiciones asociadas a una alteración de la composición de las partículas aterogénicas en las que las ecuaciones para calcular el c-LDL acusan un alto grado de imprecisión^{1,6,7}.

El c-no HDL se calcula restando al valor del colesterol total el del c-HDL, por lo que su medición no supone un coste adicional. En las tablas para calcular el riesgo de ECVA Score2 de las guías europeas de prevención cardiovascular, el c-no HDL ha sustituido al colesterol total².

La ApoB que predomina en el plasma es la ApoB100 y solo alrededor de un 1% es ApoB48, la ApoB de origen intestinal, por lo que la medición de los valores de ApoB que nos ofrecen los laboratorios clínicos corresponde a la ApoB100. El contenido en colesterol de las lipoproteínas aterogénicas es variable, pero cada partícula contiene una única molécula de ApoB, por lo que la ApoB es un indicador fiable del número de partículas lipoproteicas aterogénicas (Fig. 3). La ApoB se considera un mejor predictor del riesgo de infarto de miocardio que el c-LDL, el c-no HDL y

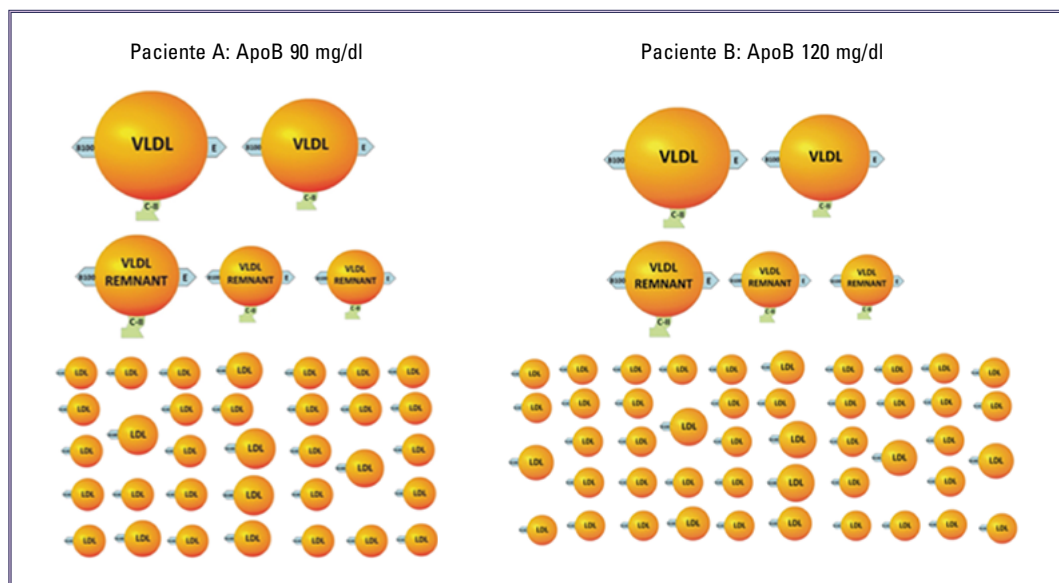


Figura 3. El número de partículas LDL es tanto mayor, y su tamaño tanto menor, cuanto mayor es la concentración plasmática de ApoB. Pacientes A y B, ambos con un perfil similar: colesterol total 220 mg/dl, triglicéridos 145 mg/dl, c-no HDL 180 mg/dl y c-HDL 40 mg/dl, pero con una ApoB diferente. c-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; c-no HDL: colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad.

los TG plasmáticos¹². Con todo, en la mayoría de los individuos, el c-LDL, el c-no HDL y la ApoB muestran una estrecha correlación y pueden considerarse como unos indicadores superponibles del conjunto de lipoproteínas aterogénicas y predictores similares del riesgo de ECVA¹. Ello no se cumple en los individuos con HTG y los trastornos relacionados, y en los que presentan unas concentraciones bajas de c-LDL bajo tratamiento hipolipemiente. En todos ellos, tanto el c-LDL estimado, como el obtenido con medición directa, infravalora la concentración global de lipoproteínas aterogénicas y el riesgo de ECVA. En alrededor de un 20% de individuos existe una discordancia entre los valores de c-LDL y de ApoB, y en ellos la ApoB es un mejor indicador del riesgo de ECVA y nos permite identificar a un mayor número de individuos en situación de riesgo de ECVA. Esta discordancia es más evidente en los pacientes con un predominio de partículas LDL pequeñas y densas⁶. También, entre un 8 y un 23% de individuos pueden

presentar una discordancia entre los valores de c-no HDL y ApoB, y en ellos la ApoB también es un mejor predictor del riesgo cardiovascular. Sin embargo, por el mayor coste de la medición de la ApoB y su menor disponibilidad, se considera que el c-no HDL es una opción adecuada¹³. En los pacientes con HTG de mayor severidad, sobre todo cuando la concentración de TG se acerca a 500 mg/dl (5,6 mmol/l), los métodos de laboratorio para medir el c-HDL pierden precisión, lo que puede afectar al cálculo del c-no HDL y en esta situación es preferible la medición de la ApoB⁶. En las recomendaciones de la *National Lipid Association*¹⁴ se considera razonable medir la ApoB en los pacientes de riesgo intermedio, con enfermedad coronaria o con recurrencias isquémicas en el curso de un tratamiento hipolipemiente adecuado, y en los que presentan una historia de ECVA prematura. En la **tabla 1** se expresan los valores recomendados para el c-LDL, c-no HDL y la ApoB según el grado de riesgo de ECVA.

Tabla 1. Objetivos terapéuticos de las principales variables lipídicas según el grado de riesgo vascular*

	c-LDL (mg/dl; mmol/l)	c-no HDL (mg/dl; mmol/l)	Apolipoproteína B (mg/dl)
Enfermedad vascular aterotrombótica o muy alto riesgo vascular	< 55; 1,4	< 85; 2,2	< 65
Alto riesgo vascular	< 70; 1,8	< 100; 2,6	< 80
Riesgo vascular moderado	< 100; 2,6	< 130; 3,4	< 100

*Para la definición de las categorías de riesgo consultar la referencia 1.

c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no vinculado a lipoproteínas de alta densidad.

DISMINUCIÓN DEL C-LDL Y PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR

Los estudios epidemiológicos, de aleatorización mendeliana y los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado con un grado muy alto de consistencia que existe un relación directa y lineal entre los cambios absolutos en las concentraciones plasmáticas de c-LDL y el riesgo de ECVA¹, un concepto que es coherente con la evidencia de los estudios biológicos y experimentales. Al tratar la hipercolesterolemia se obtiene un efecto preventivo frente a la ECVA que es proporcional a la disminución absoluta del c-LDL. Ello ha sido constatado en los ensayos clínicos con estatinas en monoterapia, asociadas a ezetimiba o a inhibidores de la proteína PCSK9, y no se ha observado un valor umbral por debajo del cual disminuir el colesterol deje de tener un efecto favorable en prevención cardiovascular, ni a partir del cual aparezcan efectos negativos sobre la salud. Por otro lado, las disminuciones muy acusadas del colesterol mediante tratamiento hipocolesterolemiante de muy alta intensidad durante periodos muy prolongados no se han asociado a efectos secundarios relevantes². Desde un punto de vista fisiopatológico, la disminución del c-LDL se asocia a una mejoría de la función del endotelio arterial y, como se ha mencionado en el primer apartado de este capítulo, a una disminución del tamaño y vulnerabilidad de las placas de ateroma³. En un análisis del *Colesterol Treatment Trialists (CTT)*¹⁵ en el que se analizaron los grandes ensayos clínicos que comparaban el tratamiento

con estatinas de alta intensidad con las de una menor intensidad, y los que comparaban estatinas vs. placebo, con más de 150.000 individuos en total, se observó que por cada mmol/l de disminución del c-LDL se producía una disminución de la incidencia anual de ECVA de alrededor de un 25%. La mortalidad por todas las causas disminuyó un 10% por cada mmol/l de descenso del c-LDL, sobre todo por la prevención de la enfermedad coronaria, pero no del ictus u otras patologías no cardiovasculares, y no se observó una mayor incidencia de efectos adversos en los individuos que alcanzaron menores concentraciones de c-LDL. El efecto preventivo del tratamiento con estatinas, a igualdad de riesgo, se observa por igual en los hombres y en las mujeres y es, en términos absolutos, mayor en los pacientes con dislipidemia mixta que en los que presentan una hipercolesterolemia aislada, debido al mayor riesgo absoluto de la primera.

La disminución del c-LDL con estatinas disminuye el riesgo de ECVA, incluso en los pacientes de alto riesgo con concentraciones basales de c-LDL en los límites inferiores y en ellos pequeñas disminuciones del c-LDL tienen un efecto preventivo. En el mismo sentido, los metaanálisis de los ensayos clínicos con estatinas han demostrado que incluso en los pacientes de bajo riesgo de ECVA la disminución del c-LDL se asocia a un efecto preventivo frente a la ECVA que, aunque de menor magnitud, es superior al riesgo de efectos secundarios^{1,2}.

Así mismo, el beneficio en prevención de la ECVA obtenido con la disminución del colesterol

aterogénico depende más de la magnitud de su descenso en términos absolutos y de la duración del tratamiento, que del fármaco particular que se utilice para conseguirlo. Este concepto concuerda con los resultados de los estudios de aleatorización mendeliana, en los que las variantes genéticas asociadas a menores concentraciones de colesterol aterogénico se asocian una disminución de la incidencia de ECVA con independencia del gen implicado. Tanto las variantes genéticas asociadas a una menor actividad de la HMG-CoA reductasa, como las relacionadas con el gen de la proteína NPC1L1, diana de la ezetimiba, de la proteína PCSK9 o de otros genes relacionados con el metabolismo del colesterol, como el de la ATP-citrato liasa, diana del ácido bempedoico, o de la CETP, se relacionan con un efecto preventivo proporcional al grado de descenso del c-LDL¹⁶.

Como se ha mencionado, las concentraciones plasmáticas de ApoB parecen ser mejores predictores del riesgo de ECVA que el c-LDL. En un análisis de aleatorización mendeliana se comparó la asociación de las variantes genéticas del gen de la LPL, asociadas a una disminución de los TG, y las del gen del receptor LDL, asociadas a una disminución del c-LDL. Se observó que por cada descenso de 10 mg/dl en la concentración de ApoB, la puntuación de la LPL se asoció a un descenso de casi 70 mg/dl en la concentración de TG y a un muy discreto aumento del c-LDL (0,7 mg/dl); en cambio, por cada descenso de 10 mg/dl en la concentración de ApoB asociado a la puntuación genética del receptor LDL se observó un descenso del c-LDL de 14 mg/dl y un muy discreto descenso de los TG (2 mg/dl). A pesar de estas diferencias, la disminución del riesgo coronario que se observó con cada descenso de 10 mg/dl de la ApoB fue similar y algo superior al 30%, con independencia de si fuera debido a variantes de la LPL o del receptor LDL¹⁷. La asociación entre los TG y el c-LDL con el riesgo coronario se anulaba al ajustar por las diferencias en la ApoB, lo que indicaba que el beneficio de disminuir el colesterol y los TG era proporcional al cambio absoluto en las concentraciones de ApoB.

Cuanto antes se inicia la intervención sobre el exceso de colesterol, mayor es el beneficio obtenido y existe un efecto «legado» de dicha intervención, ya que los pacientes que inician tempranamente el tratamiento presentan a largo plazo un menor riesgo de ECVA que los que inician el mismo tratamiento más tardíamente, un concepto que han reafirmado los estudios de aleatorización mendeliana¹⁶.

RIESGO VASCULAR RESIDUAL ASOCIADO A ALTERACIONES LIPÍDICAS

Tanto los estudios epidemiológicos como los ensayos clínicos y los estudios de aleatorización mendeliana han demostrado que a pesar de mantener un c-LDL dentro de los objetivos estrictos, existe un alto riesgo residual de ECVA relacionado con factores lipídicos y no lipídicos¹⁸. Los factores lipídicos pueden estimarse mediante otras magnitudes relacionadas con el colesterol aterogénico, ya descritas en los apartados anteriores. En los pacientes de alto riesgo con un c-LDL adecuadamente controlado, la persistencia de un exceso de c-no HDL o de ApoB indica que existe un riesgo residual que puede controlarse mediante una intensificación del tratamiento hipocolesterolemizante, es decir, con un aumento de la dosis de estatinas o la asociación con ezetimiba, ácido bempedoico o iPCSK9. El número de partículas aterogénicas del plasma es también un predictor del riesgo de ECVA superior al c-LDL y al c-no HDL que puede medirse mediante distintos métodos, como la resonancia magnética nuclear, un método que además nos informa de la composición y tamaño de las partículas lipoproteicas, como se explica en el siguiente capítulo de esta monografía. Otro parámetro de interés en la valoración del riesgo residual de ECVA es el colesterol remanente, que es el colesterol contenido en las LPRTG y se calcula restando al valor del colesterol total el valor del c-HDL y del c-LDL⁴. El exceso de colesterol remanente es un factor de riesgo independiente de los restantes parámetros lipídicos. Un 25% de los pacientes tratados con

estatinas presentan una concentración alta de TG, que son marcadores de colesterol remanente elevado, aunque mantengan un c-LDL en objetivos, una situación aún más frecuente en la población con diabetes o ECVA. Sin embargo, el exceso de TG y de colesterol remanente pasa desapercibido o no se actúa sobre él en la mayoría de los pacientes, una situación que se justifica por la falta de evidencias sobre el beneficio de tratarlo en los pacientes ya tratados con estatinas. La reciente publicación de los datos del estudio Prominent¹⁹ ha generado mayor incertidumbre sobre este problema clínico. En este ensayo clínico se incluyeron 10.497 pacientes diabéticos (67% con ECVA) con un c-LDL controlado (c-LDL ≤ 100 mg/dl) mediante tratamiento hipolipemiante convencional, la gran mayoría con estatinas, en los que persistían unos TG entre 200 y 400 mg/dl y un c-HDL ≤ 40 mg/dl. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente de forma doble ciego a recibir un fibrato de alta potencia, el pemafibrato o placebo. Tanto los TG como el colesterol remanente disminuyeron alrededor de un 26% con pemafibrato, pero la ApoB aumentó un 4,8%. El colesterol remanente disminuyó, pero a expensas de un aumento de su paso a c-LDL, con lo que tampoco hubo cambios significativos en el c-no HDL. A los 3,4 años la incidencia de los episodios principales de ECVA fue similar en los dos grupos de tratamiento y el estudio fue interrumpido. Se ha considerado que la falta de beneficio clínico se deba al incremento de la ApoB, lo que indicaría un aumento del número de partículas aterogénicas. En cambio, en el estudio Reduce-It, que se describe en el último capítulo de esta monografía, en el que se incluyó una población con muchos puntos en común con la del estudio Prominent, el tratamiento con icosapento de etilo se asoció a una disminución de casi un 10% en la ApoB y a una disminución muy significativa de la ECVA²⁰.

En cuanto al c-HDL, su déficit es un trastorno muy prevalente en los pacientes de alto riesgo de ECVA, actualmente no se considera un objetivo terapéutico, sino un factor que incrementa el grado de riesgo y que condiciona la intensidad del

tratamiento hipolipemiante². Como se ha comentado previamente, el exceso de c-HDL también podría actuar en el mismo sentido, si bien no existe en este momento una pauta de actuación recomendada ante esta y sí se recomienda que deje de considerarse como un factor protector frente a la ECVA.

La lipoproteína(a) [Lp(a)] es un factor clave en el riesgo residual de origen lipídico. Está formada por una partícula LDL a la que se une mediante un puente disulfuro una apolipoproteína adicional denominada apolipoproteína(a) (ApoA). La ApoA se caracteriza por tener una estructura similar al plasminógeno y contiene, como este, unas estructuras que por su morfología se denominan *kringles*. Debido a que la ApoA, por factores genéticos, puede contener un número muy variable del *kringle* IV tipo 2, su tamaño muestra una gran variabilidad interindividual y este es el principal factor que determina el ritmo de síntesis de la Lp(a) y la concentración plasmática. La Lp(a) es una partícula aterogénica porque tiene un tamaño < 70 nm y puede entrar en la pared arterial, y por su composición ejerce un efecto procoagulante y proinflamatorio. Se consideran deseables unas concentraciones de Lp(a) inferiores a 50 mg/dl (< 105 nmol/l)²¹, que corresponden al percentil 80 de la población general. Cuando superan este valor son un factor de riesgo de ECVA independiente de las concentraciones de c-LDL, si bien con la intensidad de la relación con el riesgo es menor en la primera. El exceso de Lp(a) también es un factor de riesgo de esclerosis valvular aórtica. Se recomienda medir las concentraciones de Lp(a) al menos en una ocasión en la vida del individuo, ya que sus concentraciones varían poco a lo largo de la vida, y en particular en los pacientes con escasa respuesta a las estatinas, con historia familiar de isquemia prematura o en los pacientes con ECVA recurrente a pesar de un control óptimo del c-LDL, en los pacientes de riesgo intermedio para mejorar la definición del grado de riesgo, en los parientes de individuos con hiperlipoproteinemia(a) y en el cribado de la hipercolesterolemia hereditaria, ya que la hiperlipoproteinemia(a) presenta

un patrón de herencia codominante e independiente de la hipercolesterolemia familiar monogénica. No disponemos aún de fármacos eficaces para controlar la hiperlipoproteinemia(a). Actualmente se están realizando ensayos de fase III con fármacos que disminuyen la Lp(a) por encima del 80%, el pelacarsen, el olpasiran y el SLN360, que en un futuro no lejano nos permitirán conocer si el tratamiento de la hiperlipoproteinemia(a) es eficaz en prevención cardiovascular. En la actualidad, en los pacientes con hiperlipoproteinemia(a) se recomienda realizar un control estricto del colesterol aterogénico y de los restantes factores de riesgo de ECVA²¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022; 75:429.
- Di Giovanni G, Nicholls SJ. Intensive lipid lowering agents and coronary atherosclerosis: Insights from intravascular imaging. *Am J Prev Cardiol*. 2022;11:100366.
- Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al.; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis*. 2020; 294:46-61.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl 2):1-87.
- Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2019;321:364-33.
- Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2022 Standards for Global Control of Cardiovascular Risk. *Clin Investig Arterioscler*. 2022;34:130-79.
- Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al.; Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica de la SEA. Atherogenic Dyslipidaemia 2019. Consensus document of the Atherogenic Dyslipidaemia Group of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(3):120-5.
- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Aversa M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42:4791-806.
- Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, Sun YV, Quyyumi AA. Very High High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Cardiovascular Mortality. *Am J Cardiol*. 2023;188:120-1.
- von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT, Catapano AL. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J*. 2022;ehac605. doi: 10.1093/eurheartj/ehac605. Online ahead of print.
- Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, Park JG, Morrill V, Blazing MA, et al. Association of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins and Risk of Myocardial Infarction in Individuals With and Without Atherosclerosis: Distinguishing Between Particle Concentration, Type, and Content. *JAMA Cardiol*. 2022;7(3):250-6.
- Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1129-50.
- Wilson PWF, Jacobson TA, Martin SS, Jackson EJ, Le NA, Davidson MH, et al. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: Practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group. *J Clin Lipidol*. 2021;15:629-48.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-72.
- Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2019;321(4):364-73.
- Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz A, Mantilla T, et al.; Grupo de trabajo sobre Dislipidemia Aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis. Residual cardiovascular risk of lipid origin. Components and pathophysiological aspects. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31:75-88.
- Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al.; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923-34.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.
- Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, Rodríguez Pinero M, Valderrama Marcos JF, Botana López AM, et al. Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles. ¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico? *Clin Invest Arterioscler*. 2023. In press.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43:3925-46.

Perfil lipoproteico avanzado

Lluís Masana, Núria Amigó y Daiana Ibarretxe

¿QUÉ ES LA RESONANCIA MAGNÉTICA?

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica transversal, cuyos fundamentos y/o aplicaciones abarcan todo el ámbito de las ciencias experimentales clásicas y las ciencias de la salud, permitiendo determinar estructura y composición química a partir del estudio de la respuesta molecular a un campo electromagnético.

La resonancia, en la escala nuclear, es parecida a la resonancia mecánica en la que la voz de un cantante puede romper un vaso de cristal si la frecuencia del sonido coincide con la propia frecuencia estructural: una respuesta de un sistema que vibra (en este caso el núcleo atómico) sometido a una frecuencia externa que coincide con la propia frecuencia estructural (una onda electromagnética) permitiendo que la energía se transfiera desde el exterior al núcleo.

En el análisis de la composición de biofluidos se suele utilizar la RMN de protón (^1H): el hidrógeno que conforma las moléculas orgánicas presenta un núcleo con una carga positiva que gira alrededor de su eje y posee un momento magnético, un pequeño imán¹.

Cuando los protones se encuentran en un campo magnético externo precesionan, vibran, y pueden entrar en resonancia absorbiendo energía si se les excita con una onda electromagnética

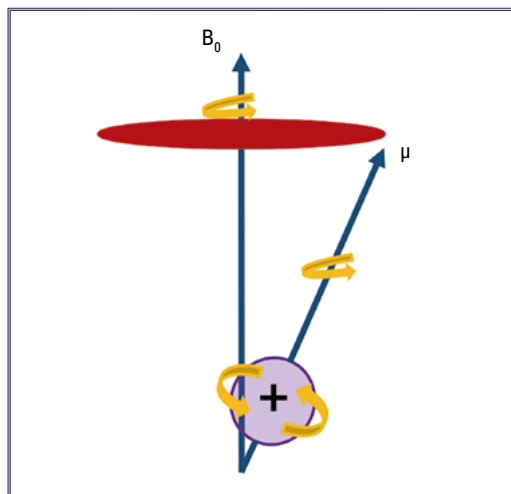


Figura 1. Protón en presencia de un campo magnético externo, B_0 , con una carga positiva neta que creará un pequeño momento magnético μ (espín) que precesionará alrededor de la dirección del campo externo.

que coincida con su frecuencia interna, conocida como la frecuencia de Larmor (Fig. 1).

La frecuencia interna depende del campo electromagnético efectivo, suma de un campo magnético externo (generado por el imán fijo externo, que da nombre al equipo) y del entorno magnético local. La tecnología aprovecha que el campo magnético resultante es específico de cada grupo

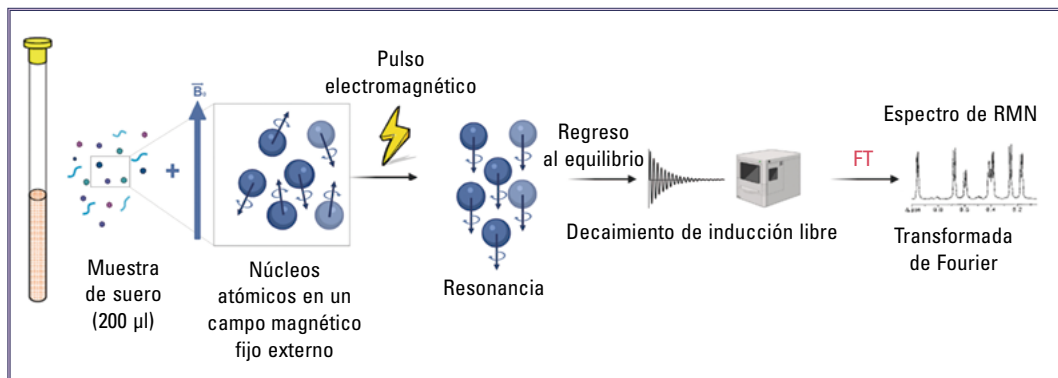


Figura 2. Esquema de operación de un experimento de resonancia magnética nuclear.

molecular, siendo distinto para un átomo de hidrógeno cuando forma parte de una molécula de agua, del resultante cuando conforma una molécula de glucosa, por los núcleos atómicos y por el conjunto de electrones de alrededor en movimiento. La frecuencia de resonancia de cada protón como parte de cada grupo molecular será específica del entorno magnético.

Para la excitación de los núcleos atómicos se utiliza un pulso de radiación electromagnética de frecuencia igual o cercana a la frecuencia de Larmor. Cuando el pulso de excitación se detiene los núcleos regresan a su equilibrio con un movimiento de precesión induciendo una corriente eléctrica en una bobina que actúa de sensor de la señal generada. La señal inducida (*Free Induction Decay*, FID) decae durante el proceso de retorno al equilibrio y puede monitorizarse como una señal de intensidad eléctrica en función del tiempo. Finalmente, se aplica una fórmula matemática (transformada de Fourier) a la FID para obtener un espectro de intensidad en función de frecuencias que se utilizará para determinar la composición de la muestra².

El área bajo la señal de cada frecuencia molecular específica en un espectro es proporcional al número de núcleos que la generan y a la concentración de moléculas que los contienen, haciendo de la espectroscopia por RMN una técnica analítica cuantitativa de las muestras biológicas complejas como el plasma sanguíneo.

Respecto a su aplicación clínica, la RMN se presenta como una técnica muy competitiva porque es cuantitativa, muy reproducible y permite el análisis no destructivo de las muestras con unos requisitos de preparación mínimos compatibles con una frecuencia de muestreo alta en una rutina clínica estándar (Fig. 2).

¿CÓMO IDENTIFICA LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR LAS LIPOPROTEÍNAS?

La RMN permite un análisis cuantitativo de los metabolitos a partir de suero o plasma intacto en un estado de agregación similar al fisiológico, ofreciendo una visión altamente representativa de la situación *in vivo*, de un amplio espectro molecular, desde moléculas pequeñas (que conforman el metaboloma acuoso) hasta grandes complejos macromoleculares como las lipoproteínas sanguíneas.

El análisis de lipoproteínas mediante la espectroscopia de RMN se basa en la siguiente propiedad física: los protones de los lípidos que viajan dentro de las lipoproteínas resuenan a frecuencias ligeramente diferentes en función del tamaño de la lipoproteína que los transporta: los lípidos en el corazón de las lipoproteínas forman cristales líquidos de triglicéridos (TG) y ésteres de colesterol cuya movilidad depende de la posición dentro de la partícula, siendo más isotrópica en el centro lipoproteico que

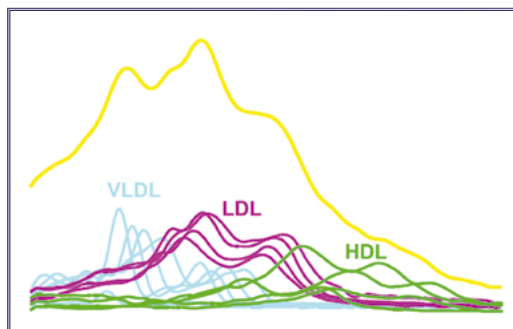


Figura 3. Frecuencia de resonancia asociada al tamaño de las lipoproteínas (adaptada de Otvos et al., 1996⁴).

en contacto con la superficie, donde las moléculas están ordenadas. Una restricción de movimiento molecular en los lípidos produce un ensanchamiento y un desplazamiento en las respectivas señales de RMN, siendo más pronunciado en las partículas más pequeñas, en las que el efecto de contacto con la superficie aumenta.

En particular, las señales de metilo (-CH₃) asociadas a los lípidos transportados por partículas de lipoproteínas grandes (de muy baja densidad, VLDL) y de baja densidad (LDL) tienen una forma diferente y resuenan con una intensidad de campo más baja que las señales lipídicas asociadas a los lípidos transportados por las lipoproteínas más pequeñas (de alta densidad, HDL)³.

El desplazamiento de la frecuencia de resonancia asociada a los lípidos transportados por las lipoproteínas ofrece la oportunidad de distinguirlas y cuantificarlas según el tamaño (Fig. 3).

Se han propuesto varias aproximaciones metodológicas para cuantificar lipoproteínas sanguíneas a partir de espectros de RMN, las más extendidas hasta la actualidad se basan en métodos de deconvolución matemática de la señal y en métodos de predicción de lípidos basados en modelos de regresión lineal.

Tanto el método de deconvolución (comercializado bajo la marca comercial Lipoprofile®, Labcorp Inc.)³, que incluye un proceso de descomposición de la señal de RMN envolvente a partir de la suma de señales individuales obtenidas de una

biblioteca de espectros de RMN de fracciones de lipoproteínas, como los métodos usando modelos de regresión lineal para la predicción de lípidos, desarrollado por Mika Ala Korpela^{5,6} y comercializado actualmente por Nightingale Health Ltd. no permiten la cuantificación directa del número de partículas, y proporcionan la concentración de partículas de las clases principales de lipoproteínas (es decir, VLDL, LDL y HDL) y el número de partículas de nueve subclases a partir de la estimación del tamaño de manera indirecta.

Como alternativa a los métodos más extendidos de caracterización de lipoproteínas mediante RMN, se ha desarrollado una metodología para la caracterización de las lipoproteínas basada en espectroscopia de RMN en dos dimensiones de difusión ordenada, que permite determinar no solo la composición lipídica de las lipoproteínas según el tamaño, sino otras características hidrodinámicas de las moléculas que constituyen la muestra, como es el caso del coeficiente de difusión⁷. A partir del coeficiente de difusión se puede obtener directamente el tamaño de las diferentes subclases de lipoproteínas con la ecuación de Einstein-Stokes que describe el movimiento browniano de esferas (lipoproteínas) en un medio acuoso, siendo las partículas que difunden más lentamente las partículas de mayor tamaño (Fig. 4). La medida del tamaño permitirá determinar de manera directa el número total de partículas lipoproteicas de cada subclase lipoproteica⁹. Esta metodología se ha desarrollado en los últimos años (Liposcale®) y actualmente se comercializa en España (Biosferteslab.com).

¿QUÉ ES EL PERFIL LIPOPRÓTEICO AVANZADO MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR?

El metabolismo lipídico es altamente complejo. Tres de cada cuatro moléculas que circulan por el plasma son lipídicas. Dado que una de las características definitorias de los lípidos es su insolubilidad en medios polares como el agua, su transporte por el plasma se organiza a través de

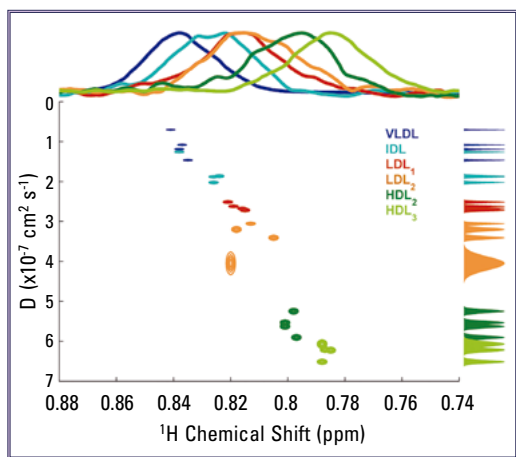


Figura 4. Coeficientes de difusión de las diferentes clases de lipoproteínas en un espectro de resonancia magnética de ^1H (adaptada de Mallol et al., 2012⁸).

las lipoproteínas que protegen la apolaridad lipídica de TG y ésteres de colesterol en el centro de la partícula y ofrecen polaridad en la superficie con las apoproteínas y grupos polares de fosfolípidos y colesterol no esterificado. La síntesis de los lípidos y proteínas que componen las lipoproteínas, su ensamblaje, su transporte plasmático, así como su aclaramiento y catabolismo, son mecanismos muy complejos regulados por cientos de genes que codifican enzimas, proteínas transportadoras y receptores celulares, entre otros¹⁰.

Ante toda esta complejidad los clínicos nos aproximamos con la determinación de tres parámetros: colesterol total, colesterol HDL (c-HDL) y TG. Incluso el parámetro fundamental en la toma de decisiones, el colesterol LDL (c-LDL), suele calcularse a partir de los anteriores. Obviamente, este perfil lipídico clásico es insuficiente a todas luces para evaluar las complejas variaciones patológicas que se pueden generar.

La RMN permite una mayor aproximación al estado del metabolismo lipoproteico. El test de RMN desarrollado en España (Liposcale®) determina el número de partículas lipoproteicas divididas en tres clases (VLDL, LDL, HDL) y tres subclases en cada una de ellas (grandes, medianas y pequeñas). Así mismo proporciona el tamaño

medio de cada una de las clases lipoproteicas. Esto es importante dado que el número de partículas y su tamaño son elementos clave en el poder aterógeno del plasma¹¹. Por ejemplo, en situaciones de discordancia en las que el contenido en colesterol de las LDL y el número de partículas no son proporcionales, es el número de partículas el que ofrece una información más fidedigna sobre el riesgo cardiovascular (RCV)¹². Se ha demostrado que el tratamiento hipolipemiente guiado hacia la reducción del número de partículas ofrece un mejor pronóstico vascular que el guiado hacia la normalización de su contenido en colesterol¹³. La medición directa de apolipoproteína B (ApoB) permite también estimar el número de partículas, pero no ofrece información directa sobre su tamaño o composición.

Otro aspecto que se obtiene con el proceso de datos de la RMN es la composición lipídica y principalmente el contenido en TG y colesterol de las diversas familias lipoproteicas. Así, entre otras se dispone de las concentraciones de colesterol en las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), del colesterol remanente o de los TG en LDL y HDL, que proporcionan información adicional a la de las concentraciones de colesterol y TG totales. Por ejemplo, el contenido en TG de las HDL es un marcador de riesgo inverso al contenido en colesterol de estas HDL¹⁴.

El perfil lipoproteico que ofrece la RMN da una visión global y amplia de las alteraciones del complejo metabolismo de las lipoproteínas, no comparable a las determinaciones clínicas estándar (Fig. 5).

¿SON TODAS LAS LDL IGUALES?

Las partículas lipoproteicas son un *continuum* de estructuras esféricas, que van cambiando su composición relativa y tamaño a medida que circulan por el plasma y proveen a los tejidos de las moléculas que transportan. La cadena metabólica de las lipoproteínas es fundamentalmente una vía de transporte de energía, siendo los ácidos grasos organizados en TG su objetivo. Las lipoproteínas iniciales de la cadena son las partículas VLDL ricas

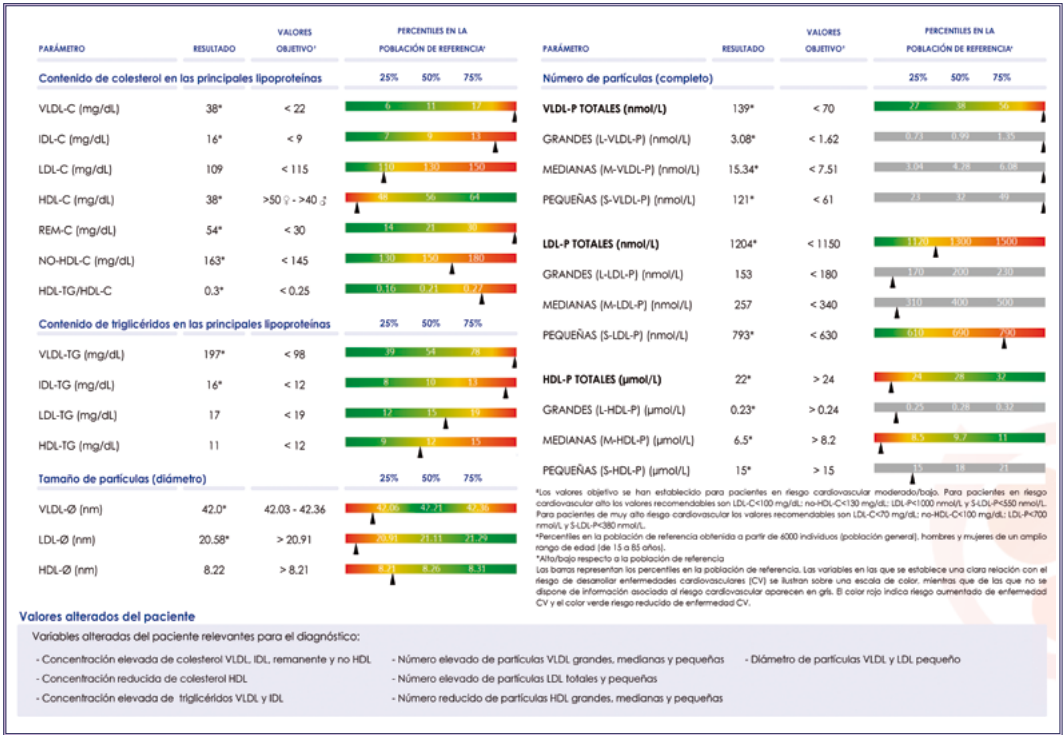


Figura 5. Ejemplo de la información proporcionada por el estudio del perfil lipoproteico mediante resonancia magnética (Liposcale®).

en TG y su función consiste en hacer llegar energía al tejido adiposo, como reserva, y al músculo. A medida que las lipoproteínas se deslipidan, pierden TG, su contenido relativo en colesterol aumenta hasta llegar a las partículas finales y más residuales de este proceso metabólico, las LDL.

De forma arbitraria solemos clasificar las lipoproteínas en función de una característica física como es su densidad y hablamos de VLDL, LDL, HDL, pero podríamos establecer otras subclases y puntos de corte. En todas las clases primarias podemos determinar subgrupos con base en su tamaño. La RMN por el método Liposcale® determina tres tamaños (grande, mediano y pequeño) dentro de cada clase. En el caso de las LDL sabemos que las de menor tamaño tienen mayor facilidad para infiltrar el espacio subendotelial de la íntima arterial y presentan una mayor afinidad por los proteoglucanos de la matriz extracelular,

por lo que son retenidas con mayor avidez en la pared vascular¹⁵. Ello implica una mayor susceptibilidad a procesos de modificación de la partícula como la oxidación llevando a la estimulación del proceso inflamatorio subsecuente que conducirá al desarrollo de la lesión ateromatosa. Si bien todas las LDL pueden penetrar el espacio subendotelial, un menor tamaño propicia su infiltración¹⁵. En situaciones metabólicas patológicas como las caracterizadas por resistencia a la insulina (obesidad, síndrome metabólico, diabetes, etc.) se incrementa la lipólisis de ácidos grasos en el tejido adiposo que llegando al parénquima hepático estimulan la formación de partículas ricas en TG. El incremento del pool de TG en plasma determina una alteración cualitativa en las LDL que son más pequeñas y densas (LDLpd). Las partículas LDLpd transportan menos colesterol que las mayores, por lo que se requieren más

partículas para transportar la misma cantidad de colesterol. Por tanto, el tamaño de las partículas condiciona su número y está plenamente demostrado que a mayor número de partículas y especialmente si son pequeñas y densas, mayor capacidad aterógena^{11,15}. Por lo tanto, no todas las LDL de un mismo individuo ni las LDL de dos personas distintas son iguales. La RMN permite determinar tanto el número como tamaño de las LDL permitiendo disponer de un parámetro más preciso del RCV asociado a estas.

¿QUÉ RELACIÓN HAY ENTRE C-LDL, NÚMERO DE PARTÍCULAS Y RIESGO VASCULAR?

En general existe una buena correlación entre el colesterol transportado por las partículas LDL y su número. Es lógico pensar que a más partículas LDL tengamos, mayor será la concentración de colesterol que transportan. Sin embargo hay situaciones en las que esta correlación no es adecuada. Para una misma concentración de c-LDL hay personas con un número bajo de partículas, por tanto cada partícula lleva más colesterol y son mayores, y personas que, al contrario, necesitan más partículas para transportar el mismo colesterol. Sus partículas llevan menos colesterol y son más pequeñas. Lo inverso también ocurre, un mismo número de partículas puede llevar más o menos colesterol. A esta situación se la denomina discordancia metabólica^{11,12}. Es frecuente en situaciones en las que el contenido de colesterol está forzado por elementos como la hipertrigliceridemia o la resistencia a la insulina. En estos casos el *pool* de TG es muy grande y estos, transportados inicialmente por las VLDL son intercambiados por colesterol de las LDL y HDL mediante la acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP). Al ser el *pool* de TG muy amplio, las LDL tienden a incorporar TG y empobrecerse en colesterol. La metabolización posterior de sus TG determina unas partículas pequeñas y densas con menos colesterol. Como hemos comentado, estas partículas son más aterógenas.

Cuando existe discordancia, el parámetro que mejor se asocia al RCV es el número de partículas por encima del c-LDL. El estudio MESA ha proporcionado datos claros al respecto, demostrando que el número de episodios cardiovasculares en dicha cohorte se asociaba mejor con el número de partículas LDL que con la concentración de c-LDL¹².

Otros estudios han mostrado que diseñar la terapia hipolipemiente con el objetivo de normalizar el número de partículas se asocia a una mejor prevención cardiovascular¹³.

No existe un consenso oficial sobre el número ideal de partículas LDL óptimo. Diversas sociedades científicas han propuesto como objetivo secundario en prevención cardiovascular que el número de partículas LDL sea inferior a 1.000 nmol/l. Si bien no es exacto, en persona concordantes un c-LDL de 100 mg/dl se asociaría a estos 1.000 nmol/l. Un c-LDL de 70 mg/dl a 700 nmol/l y así respectivamente. Así como tenemos datos sobre el valor de c-LDL asociado a cierto nivel de riesgo, no existe una evidencia similar para el número de partículas, por lo que los datos mencionados deben ser considerados como una aproximación.

¿CÓMO CONTRIBUYE AL ESTUDIO DE LA DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA EL PERFIL LIPOPROTEICO AVANZADO?

La dislipidemia aterogénica se define por un descenso de los niveles plasmáticos del c-HDL y un incremento de los TG. Junto a ello, característicamente se observa un aumento de las lipoproteínas ricas en TG (LRT) y portadoras de ApoB y valores normales o moderadamente elevados de c-LDL, con predominio de partículas LDL pequeñas y densas¹⁶. La hipertrigliceridemia es una consecuencia del incremento de las LRT, es decir, junto a las LDL, las lipoproteínas aterogénicas que contienen ApoB. Esta aterogenicidad se puede medir mediante ApoB, c-no HDL, y el incremento de las partículas LDL pequeñas y densas se puede sospechar de forma indirecta mediante el índice TG/c-HDL > 3 y el cociente aterogénico mediante colesterol total/c-HDL > 5 en hombres y > 4,5 en

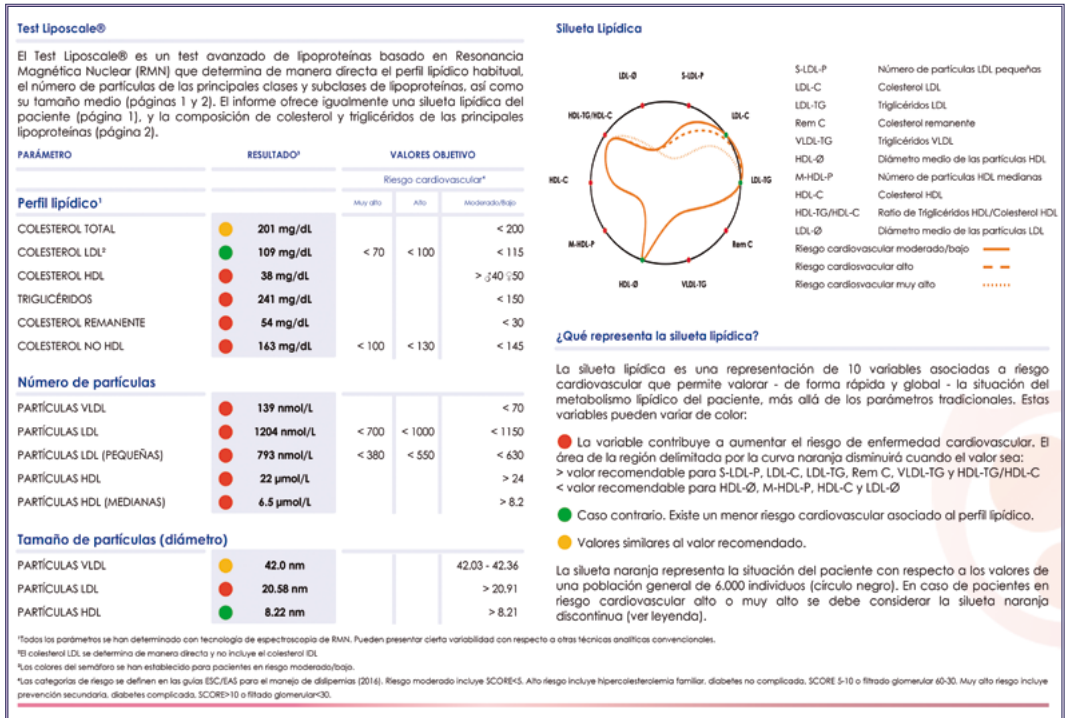


Figura 6. Ejemplo de silueta lipídica que indica las variaciones en los principales parámetros lipoproteicos. La silueta normal sería la que marca la circunferencia negra, los parámetros alterados se introducen hacia el interior siguiendo la circunferencia naranja. Este es un ejemplo de paciente con dislipidemia aterógena con múltiples alteraciones cuantitativas y cualitativas.

mujeres. En pacientes con dislipidemia aterogénica, la medición de las concentraciones de c-LDL se considera insuficiente para evaluar el RCV subyacente. Por ello, en la práctica clínica habitual utilizamos c-no HDL y/o apoB. Recientemente la determinación del colesterol transportado por las LRT (colesterol remanente), elevado en la dislipidemia aterógena, ha mostrado su poder predictivo sobre el RCV¹⁷. Pero se debe tener en cuenta, que la concentración de c-no HDL o del colesterol remanente, se ve directamente influida por la concentración de TG, y no nos informa del tipo de lipoproteínas presentes. La apoB es un biomarcador que de forma directa da información sobre el número de partículas lipoproteicas, sin embargo, tampoco nos da información de cómo están distribuidas las diversas familias de lipoproteínas aterógenas ni de sus tamaños.

La dislipidemia aterogénica supone un indicador de alto RCV y se asocia a enfermedades muy prevalentes tales como, la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, enfermedades inflamatorias crónicas o síndrome de ovario poliquístico, entre otros.

Mediante Liposcale® se obtiene información del tamaño y número total de partículas en las clases y subclases lipoproteicas. pero además del contenido en colesterol y TG en las principales lipoproteínas, por tanto, no tan solo permite un análisis cuantitativo sino también cualitativo de la situación global del metabolismo lipoproteico. La figura 6 muestra la denominada silueta lipídica construida en base a 10 variables cuantitativas y cualitativas de las lipoproteínas que nos da una visión inmediata del grado de distorsión del metabolismo lipoproteico.

En la dislipidemia aterogénica observaríamos una silueta lipídica constreñida hacia el centro de la circunferencia (ver enunciado de la [figura 6](#)) que se caracterizaría en un incremento del colesterol remanente, modificaciones en el número y tamaño de las LDL, menor número de partículas HDL o un contenido elevado en TG-HDL. La evaluación global de los trastornos del metabolismo lipoproteico que proporciona la RMN permite un análisis clínico de las situaciones de alteración metabólica y RCV más allá de las proporcionadas por el perfil lipídico básico.

¿MEJORA LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO VASCULAR EL PERFIL LIPOPROTEICO AVANZADO?

De forma adicional, el estudio avanzado de lipoproteínas mediante RMN (Liposcale®) proporciona información sobre número, composición y tamaño de las lipoproteínas. El valor pronóstico del tamaño, número y composición de las lipoproteínas se ha evaluado en múltiples estudios clínicos^{12,13,18}.

Mediante diversos estudios se ha demostrado que el número de partículas predice mejor los eventos CV que la concentración de c-LDL. También que tratar a los pacientes mediante objetivo terapéutico de número de partículas LDL disminuye el número de eventos cardiovasculares respecto a aquellos tratados por objetivo c-LDL. También que cuando existe discordancia metabólica, el parámetro que mejor se asocia al riesgo CV es el número de partículas por encima de la concentración del c-LDL, es decir, cuanto mayor número de partículas LDL existe para la concentración de c-LDL estimada, mayor es el número de eventos cardiovasculares.

Además, la silueta lipídica proporciona una visión global de las alteraciones del metabolismo lipoproteico que modifican la apreciación del clínico sobre el estado metabólico del paciente e incentivan la actuación terapéutica. La Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) ha realizado recientemente una propuesta sobre las indicaciones de uso de la RMN en la práctica clínica¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Schaefer S. Clinical nuclear magnetic resonance spectroscopy: insight into metabolism. *Am J Cardiol.* 1990;66(14):F45-F50.
- Ernst RR. Nuclear magnetic resonance Fourier transform spectroscopy (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl.* 1992;31(7):805-23.
- Jeyarajah EJ, Cromwell WC, Otvos JD. Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Clin Lab Med.* 2006;26:847-70.
- Otvos J, Jeyarajah E, Bennett D. Spectroscopic Approach to Lipoprotein Subclass Analysis. *Journal of Clinical Ligand Assay.* 1996;19(3):184-9.
- Aru V, Lam C, Khakimov B, Hoefsloot HCJ, Zwanenburg G, Lind MV, et al. Quantification of lipoprotein profiles by nuclear magnetic resonance spectroscopy and multivariate data analysis. *TrAC Trends Anal. Chem.* 2017;94:210-9.
- Ala-Korpela M, Korhonen A, Keisala J, Hökkö S, Korpi P, Ingman LP, et al. 1H NMR-based absolute quantitation of human lipoproteins and their lipid contents directly from plasma. *J. Lipid Res.* 1994;35:2292-304.
- Johnson JR CS. Diffusion ordered nuclear magnetic resonance spectroscopy: principles and applications. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy.* 1999;34:203-56.
- Mallol R, Rodríguez MA, Heras M, Vinaixa M, Plana N, Masana L, et al. Particle size measurement of lipoprotein fractions using diffusion-ordered NMR spectroscopy. *Anal Bioanal Chem.* 2012;402(7):2407-15.
- Mallol R, Amigó N, Rodríguez MA, Heras M, Vinaixa M, Plana N, et al. Liposcale: a novel advanced lipoprotein test based on 2D diffusion-ordered 1H NMR spectroscopy. *J Lipid Res.* 2015;56:737-46.
- Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid Management for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1557-67.
- Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, Navar AM, Pencina M, Catapano A, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2019;4:1287-95.
- Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measure and future coronary events. *Circulation.* 2014;129:553-61.
- Toth PP, Grabner M, Puneekar RS, Quimbo RA, Cziráky MJ, Jacobson TA. Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and particle targets. *Atherosclerosis.* 2014;235:585-91.
- Girona J, Amigó N, Ibarretxe D, Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Heras et al. HDL Triglycerides: A New Marker of Metabolic and Cardiovascular Risk. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3151.
- Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;41:2313-30.
- Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea A, Díaz A, et al. Dislipidemia aterogénica. Documento de consenso del Grupo de Dislipidemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32:120-5.
- Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernáez A, et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2712-24.
- Valensi P, Avignon A, Sultan A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:104.
- Pintó X, Masana L, Civeira F, Real J, Ibarretxe D, Candas B, et al. Documento de consenso de un grupo de expertos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) sobre el uso clínico de la resonancia magnética nuclear en el estudio del metabolismo lipoproteico (Liposcale). *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32:219-29.

Ácidos grasos omega 3 y prevención cardiovascular

Juan Pedro-Botet, Elisenda Climent y David Benaiges

¿QUÉ SON LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3?

Los tres principales ácidos grasos omega 3 involucrados en la fisiología humana son el ácido alfa-linolénico (ALA), derivado de los aceites vegetales como el de linaza, soja y canola, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), ambos procedentes sobre todo de los aceites de pescado. El término omega 3 indica la existencia de un doble enlace carbono-carbono a tres carbonos del grupo metilo terminal (omega) de la cadena de ácidos grasos¹ (Fig. 1).

El ALA es un ácido graso esencial, por lo que debe ser aportado con la dieta. El organismo puede convertir en cantidades muy pequeñas ALA en EPA, y luego en DHA. Por tanto, la forma de incrementar las concentraciones de estos ácidos grasos en el organismo es a partir del EPA y DHA de los alimentos, suplementos dietéticos o preparados farmacológicos purificados.

Aparte de las diferencias moleculares expuestas en la figura 1, el EPA y el DHA difieren en sus efectos sobre la estructura de las membranas celulares, la oxidación lipídica, los biomarcadores inflamatorios y la distribución tisular. El DHA se encuentra fundamentalmente en la retina y las membranas del cerebro, y el EPA en las membranas vasculares, preservando su estructura y la normal distribución del colesterol. En las células

endoteliales, el EPA, a diferencia del DHA, tiene la capacidad de revertir la disfunción endotelial y originar una mayor liberación de óxido nítrico, potente inhibidor de la agregación plaquetaria, de la síntesis de moléculas de adhesión, de agentes quimiotácticos y citocinas proinflamatorias. Asimismo, ejerce efectos favorables en la presión arterial, la resistencia a la insulina y las vías de transducción de señales relacionadas con la inflamación. En este campo, está adquiriendo protagonismo la sustitución en la membrana celular del ácido araquidónico (AA) por EPA, con lo que se evita la conversión de AA en prostaglandinas y leucotrienos, actúa como sustrato de mediadores menos potentes, y además puede producir mediadores lipídicos antiinflamatorios como las resolvinas, protectinas y maresinas².

¿ÁCIDOS GRASOS EN LA DIETA Y RIESGO VASCULAR?

Hace décadas se postuló que el consumo elevado de animales marinos como las focas y ballenas podría explicar la baja mortalidad cardiovascular de la población inuit de Groenlandia. Estos sujetos tenían un perfil lipídico caracterizado por concentraciones de colesterol y triglicéridos más bajas, y de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) más altas que los inuit que vivían en Dinamarca y que los daneses

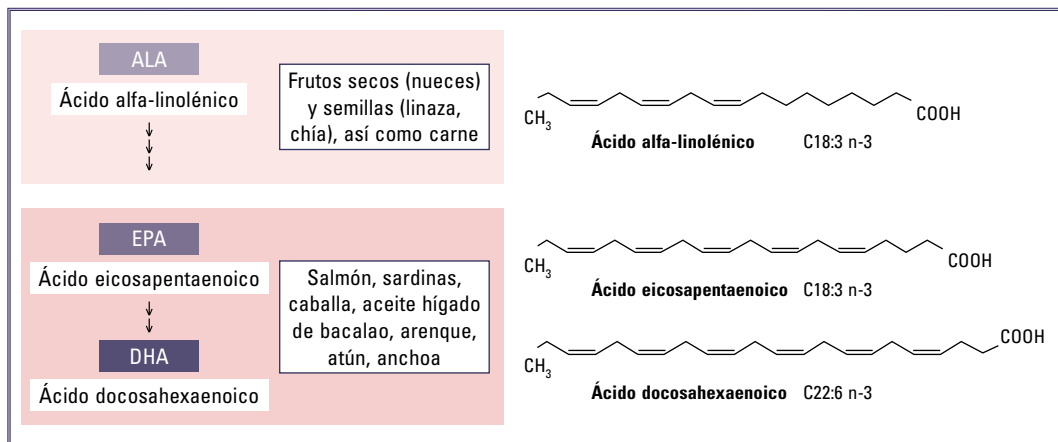


Figura 1. Estructura molecular de los tres principales ácidos grasos omega 3 y sus fuentes.

nativos. Hallazgos similares fueron descritos en otras comunidades con alto consumo de pescado; además, se señaló una relación inversa dosis-respuesta entre la mortalidad coronaria y el consumo de pescado, asociándose este último con la ingesta de grasas monosaturadas y poliinsaturadas. Los estudios observacionales apoyaron la capacidad hipotrigliceridemiante de los ácidos grasos omega 3 con posibles beneficios cardiovasculares. A continuación, diferentes ensayos clínicos exploraron el impacto de los ácidos grasos omega 3 en la prevención cardiovascular^{3,4}. La mayoría incluyó suplementos dietéticos o mezclas de DHA y EPA, y no consiguieron disminuir el riesgo cardiovascular (RCV) ni las complicaciones cardiovasculares⁵.

En general, los suplementos de aceite de pescado son una forma clásica de obtener niveles adecuados de ácidos grasos omega 3. Sin embargo, hay que insistir que este tipo de suplementos no está sujeto a pruebas analíticas, ni a una supervisión rigurosa de fabricación por parte de las agencias reguladoras, lo que ha generado dudas sobre el contenido y la integridad química de los ácidos grasos omega 3 de estos productos. Por tanto, mientras los fármacos prescritos contienen preparados altamente purificados de EPA y/o DHA, los suplementos dietéticos de aceite de pescado poseen cantidades muy variables de ácidos

grasos omega 3, junto con muchos otros aceites, por lo que sus efectos biológicos pueden ser muy variables.

¿ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN: REDUCEN LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 LOS TRIGLICÉRIDOS CIRCULANTES?

En el escenario clínico de la hipertrigliceridemia leve/moderada, los resultados neutros en prevención cardiovascular de los estudios de intervención con fibratos y niacina en la era de las estatinas han motivado un interés creciente por la utilización de los ácidos grasos omega 3. En la **tabla 1** se detallan los ensayos de intervención con fibratos, niacina y ácidos grasos omega 3, y sus efectos en la trigliceridemia.

Las dosis altas de EPA se asocian con una reducción del colesterol no HDL, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) y triglicéridos. El EPA también disminuye los niveles de apolipoproteína (Apo) B, Apo CIII y colesterol de las partículas remanentes. Hay un modesto incremento del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) con DHA, pero no con EPA⁶. Los mecanismos propuestos para la reducción de las concentraciones de triglicéridos plasmáticos por el EPA se enumeran en la **tabla 2**.

Tabla 1. Principales características de los estudios de intervención con fármacos reductores de los triglicéridos

Fármaco	Estudio (año)	Pacientes (n)	Tratamiento	Estatinas	Diabetes al inicio	↓ TG
Fibrato	VA-HIT (2001)	♂ con CI, c-LDL < 140 mg/dl, c-HDL < 40 mg/dl (2.531)	Gemfibrozilo 1.200 mg/d	0%	25% + 6% no diagnosticados	-31%
	FIELD (2005)	DM2, sin estatina al inicio (9.795)	Fenofibrato 200 mg/d	16 y 8% grupos placebo y fenofibrato, respectivamente	100%	-29%
	ACCORD (2010)	DM2, abierto a simvastatina (5.518)	Fenofibrato 160 mg/d	100%	100%	-14%
Niacina	PROMINENT (2022)	DM2, TG 200-400 mg/dl y c-HDL < 40 mg/dl (10.544)	Penafibrato 0,2 mg/12 h	100%	100%	-26,2%
	AIM-HIGH (2011)	ECV crónica con c-LDL < 70 mg/dl y c-HDL < 40/50 mg/dl (3.414)	Niacina 1.500-2.000 mg/d	100%	33,9%	-30,8%
	HPS2-THRIVE (2014)	Pacientes 50-80 años, con estatinas + CI, ictus, EAP o DM (25.673)	Niacina 2.000 mg/d	100%	32%	-33 mg/dl
Ácidos grasos omega 3	JELIS (2007)	c-LDL > 170 mg/dl (18.645)	EPA 600 mg/8 h	100%	16%	-9%
	REDUCE-IT (2019)	TG 135-499 mg/dl con ECV o DM + ≥ 1 FRCV (8.179)	IPE 2 g/12 h	100%	59%	-19%
	STRENGTH (2020)	TG 180-499 mg/dl y c-HDL ≤ 40 mg/dl con ECV o DM2 + ≥ 1 FRCV (13.078)	EPA/DHA 2 g/12 h	100%	70%	-19%
	OMEMI (2021)	Pacientes 70-82 años con IM reciente (2-8 semanas) (1.027)	EPA/DHA 1,8 g/d	96%	20%	-13%
	RESPECT-EPA (2022)	CI crónica con estatina ≥ 1 mes y EPA/AA < 0,4 (3.844)	IPE 1,8 g/d	100%	44,6%	ND

AA: ácido araquidónico; c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; CI: cardiopatía isquémica; c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DHA: ácido docosahexaenoico; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; ECV: enfermedad cardiovascular; EPA: ácido eicosapentaenoico; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; IM: infarto de miocardio; IPE: icosapenteno de etilo; TG: triglicéridos; ND: no disponible.

Tabla 2. Efectos del ácido eicosapentaenoico en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos

1. ↓ Síntesis hepática de triglicéridos
↑ β-oxidación en peroxisomas y mitocondrias ↓ ↓ Sustrato disponible para la síntesis de VLDL ↓ Ácido fosfatídico fosfatasa y acilCoA:1,2-diacilglicerol aciltransferasa ↓ MTP: transfiere lípidos a Apo B-48 para originar prequilomicrones ↓ Actividad SREBP-1c: regula la expresión de genes involucrados en la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos
2. ↑ Aclaramiento de lipoproteínas ricas en triglicéridos: ↓ Apo CIII y ↑ LPL
3. Activación PPARα: ↑ oxidación ácidos grasos y ↓ colesterol en la placa

Apo: apolipoproteína; LPL: lipoproteína lipasa; MTP: proteína microsomal transferidora de triglicéridos; SREBP-1c: proteína 1c de unión a elementos reguladores de esteroides; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

¿REDUCEN TODOS LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES?

Al analizar los estudios de intervención con ácidos grasos omega 3 hay que considerar tres aspectos: el tipo de ácido graso omega 3, la dosis testada y nivel de RCV de la población y la presencia o no de hipertrigliceridemia.

En el estudio *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico* (GISSI-Prevenzione)⁷, pacientes con un infarto de miocardio fueron asignados aleatoriamente a recibir 1 g/día de EPA/DHA (en una proporción media de 1:2), vitamina E (300 mg/día), ambos o ninguno. A los 3,5 años, la combinación EPA/DHA consiguió un descenso del objetivo de muerte, infarto de miocardio o ictus no mortales (riesgo relativo [RR]: 0,90; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,82-0,99), pero no de los objetivos secundarios. Cabe indicar que menos del 5% de los pacientes recibía terapia farmacológica hipolipemiente al inicio, al ser reclutados en el periodo 1993-1995.

Algunos estudios aleatorizados con mezcla de EPA y DHA a dosis bajas (1 g/día) como el *Outcome*

*Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN)*⁸, el *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND)*⁹ y el *Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL)*¹⁰ o altas (4 g/día) en el *Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia (STRENGTH)*¹¹, así como un metaanálisis⁵ con 77.917 individuos de 10 estudios de los que en nueve el ácido graso omega 3 era una mezcla de EPA y DHA, no han constatado beneficios cardiovasculares en pacientes que recibían estatinas.

Concretamente, el estudio STRENGTH¹¹, diseñado para valorar el efecto de una mezcla de EPA/DHA (4 g/día, en una proporción de 2,75:1) en sujetos de alto RCV y dislipidemia aterogénica tratados con estatinas, se interrumpió de forma prematura con base en el análisis intermedio que reveló una baja probabilidad de beneficio clínico, a pesar de observar una reducción de triglicéridos (19%) y de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (20%).

Finalmente, el estudio *Omega-3 Fatty acids in Elderly with Myocardial Infarction (OMEMI)*¹² incluyó pacientes entre 70 y 82 años con un infarto de miocardio reciente, tratados con estatinas de alta intensidad y con triglicéridos relativamente bajos. Los participantes se asignaron al azar a 1,8 g/día de EPA + DHA vs. placebo, y no hubo reducción de muerte por todas las causas, infarto de miocardio o ictus no mortales, hospitalización por insuficiencia cardíaca o revascularización no programada a los 24 meses.

¿QUÉ ES EL ICOSAPENTO DE ETILO?

El icosapento de etilo (IPE) es un éster etílico muy purificado y estable del EPA. La manufactura del IPE es clave para diferenciarlo de los suplementos encapsulados de aceite de pescado, al estar prácticamente libre de hidrocarburos aromáticos o insaturados y de otras impurezas relacionadas (Fig. 2).

El IPE por acción de una lipasa se desesterifica en el intestino en EPA activo, que pasa al sistema linfático y alcanza la concentración plasmática

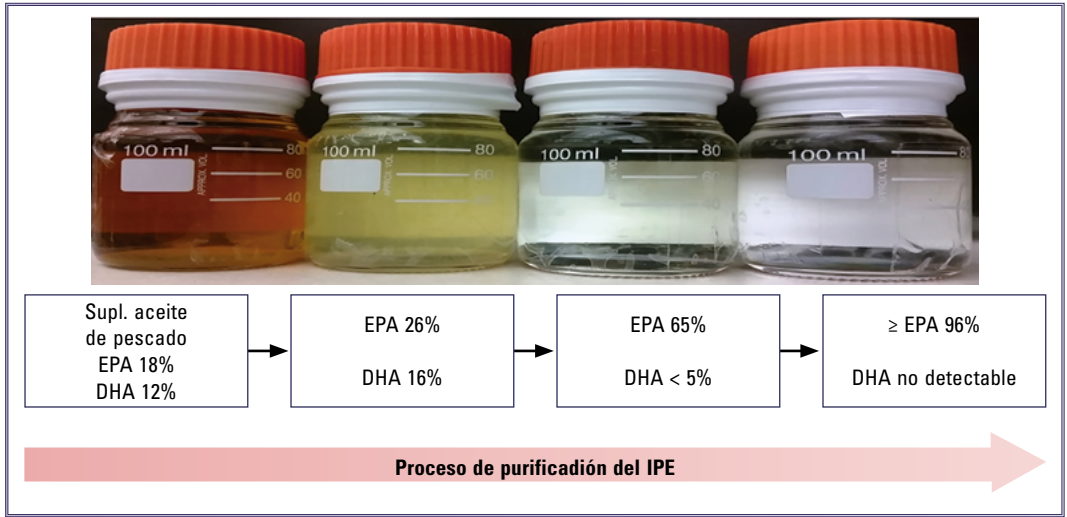


Figura 2. Proceso de producción del icosapenteno de etilo a partir del aceite de pescado crudo, pasando por tres fases de purificación hasta la encapsulación. DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; IPE: icosapenteno de etilo.

máxima 5 horas después de su administración. Tiene un volumen medio de distribución de 1,2 l/kg, y su vida media de eliminación es de 89 horas. El 99% del EPA circulante se incorpora en los fosfolípidos, triglicéridos y ésteres de colesterol, y menos del 1% está como EPA no esterificado. Se metaboliza primordialmente en el hígado por β -oxidación, similar a los ácidos grasos de la dieta, con la consiguiente producción de acetil coenzima A, que se transformará en energía por medio del ciclo de Krebs. La concentración de EPA libre aumenta de manera lineal con dosis crecientes de IPE, y esto se correlaciona con el poder de reducción de los triglicéridos plasmáticos. Tiene un mínimo metabolismo a través del citocromo P450, y no se excreta por vía renal. No se han reportado interacciones farmacológicas a la dosis de 4 g con atorvastatina, omeprazol, rosiglitazona o warfarina¹³.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS DEL ICOSAPENTENO DE ETILO EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR?

Algunos estudios han examinado la eficacia del EPA purificado, y concretamente del IPE. En

el *Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)*¹⁴, 18.645 participantes con una colesterolemia ≥ 250 mg/dl fueron asignados aleatoriamente a recibir 600 mg/8 horas de EPA más estatina o estatina sola. Las dosis medias de estatina fueron pravastatina 10 mg/día y simvastatina 5,6 mg/día. Después de 4,6 años, el riesgo de un episodio coronario grave disminuyó un 19% en el grupo EPA (*hazard ratio* [HR]: 0,81; IC95%: 0,69-0,95; $p = 0,01$). El descenso del c-LDL fue similar en ambos grupos, pero la de triglicéridos fue más marcada en el brazo de EPA (9 vs. 4%, $p < 0,001$). El uso de EPA mostró una mayor reducción del objetivo principal en los pacientes con dislipidemia aterogénica (HR: 0,47; IC95%: 0,23-0,98; $p = 0,04$).

En el estudio *Combination Therapy of Eicosapentaenoic Acid and Pitavastatin for Coronary Plaque Regression Evaluated by Integrated Backscatter Intravascular Ultrasonography (CHERRY)*¹⁵ se asignaron al azar 193 pacientes que iban a ser sometidos a una intervención coronaria percutánea a recibir EPA (1,8 g/día) más de pitavastatina (4 mg/día) o solo pitavastatina. Con base en los hallazgos de la ecografía intravascular coronaria

y tras un seguimiento de seis a ocho meses, la terapia con EPA y pitavastatina redujo significativamente el volumen de placa coronaria comparado con la estatina en monoterapia.

El estudio *Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy* (EVAPORATE)¹⁶ estableció si la adición de 4 g/día de IPE al tratamiento con estatinas modifica la placa de ateroma evaluada por tomografía computarizada multidetector en pacientes hipertriglicéridémicos (135-499 mg/dl) de mediana edad con enfermedad cardíaca coronaria (≥ 1 estenosis demostrada angiográficamente $\geq 20\%$). A los 18 meses, el tratamiento con IPE y estatina se asoció a una reducción significativa en el volumen y características de inestabilidad de las placas coronarias en comparación con el grupo de estatina más placebo.

En el estudio REDUCE-IT¹⁷ se incluyeron 8.179 participantes con enfermedad cardiovascular establecida o diabetes con uno o más factores de riesgo adicionales que habían recibido una estatina durante ≥ 4 semanas, con una triglicéridemia de 135 a 499 mg/dl y c-LDL de 41 a 100 mg/dl (media: 75 mg/dl), y se les asignó a 2 g/12 horas de IPE o placebo. Con una mediana de 4,9 años de seguimiento, el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, revascularización coronaria o angina inestable se redujo un 25% en el grupo de IPE, al igual que el objetivo secundario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no mortales, con una reducción del 26%. De hecho, todos los criterios cardiovasculares mejoraron significativamente en los pacientes asignados a IPE (HR: 0,70; IC95%: 0,62-0,78; $p < 0,001$), incluida la muerte vascular (HR: 0,80; IC95%: 0,66-0,98; $p = 0,03$) y los episodios isquémicos totales (primero y sucesivos) (HR: 0,64; IC95%: 0,47-0,86). Además, los beneficios del IPE fueron consistentes en todos los terciles de c-LDL y de triglicéridemia basal, incluso en un 10% de participantes con concentraciones deseables de triglicéridos. Cabe subrayar que la eficacia del IPE fue mayor de lo esperado en función de la reducción del

18,3% en los niveles de triglicéridos, hecho que refuerza el concepto de que el IPE tiene efectos pleiotrópicos más allá del descenso de los triglicéridos. El riesgo de episodios cardiovasculares se relacionó con los niveles plasmáticos de EPA durante el tratamiento, hecho ya probado en el estudio JELIS.

En la figura 3 se presentan las principales características y resultados, incluyendo el número necesario que tratar (NNT) para evitar un episodio, de cuatro estudios seminales de prevención cardiovascular como el *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), EMPA-REG y REDUCE-IT. Cabe indicar que, de todos los estudios indicados, REDUCE-IT partió de la concentración basal más baja de c-LDL dado que todos los pacientes estaban en tratamiento con estatinas y el criterio de inclusión era un c-LDL < 100 mg/dl, y con el NNT a cinco años más bajo, de 21; es más, en la población exclusivamente con ECV estable el NNT a cinco años fue de 14. De acuerdo con los diferentes subanálisis del estudio REDUCE-IT, los beneficios del IPE se probaron en los territorios coronario, arterial periférico y cerebrovascular, necesidad de cirugía coronaria o intervención coronaria percutánea, síndrome coronario agudo, así como en todos los rangos de filtrado glomerular.

Recientemente, se han comunicado los resultados del *Randomized trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy - Statin and Eicosapentaenoic Acid* (RESPECT-EPA)¹⁸, que reclutó a 3.844 pacientes con cardiopatía isquémica estable tratados con estatina, de los que 2.506 con una ratio EPA:AA $< 0,4$ fueron asignados al azar a 1,8 g diarios de EPA o tratamiento convencional, para analizar el impacto en la incidencia de nuevos episodios cardiovasculares. El objetivo principal de muerte cardiovascular, infarto e ictus no mortales, angina inestable y revascularización coronaria fue el mismo en los grupos control y EPA a los dos años de seguimiento (4,7%), con una ligera variación a favor de EPA a los cuatro años (8,6 vs. 8,8%) y un mayor beneficio con EPA a seis años (10,9 vs. 14,9%). Se produjeron hallazgos similares en el objetivo

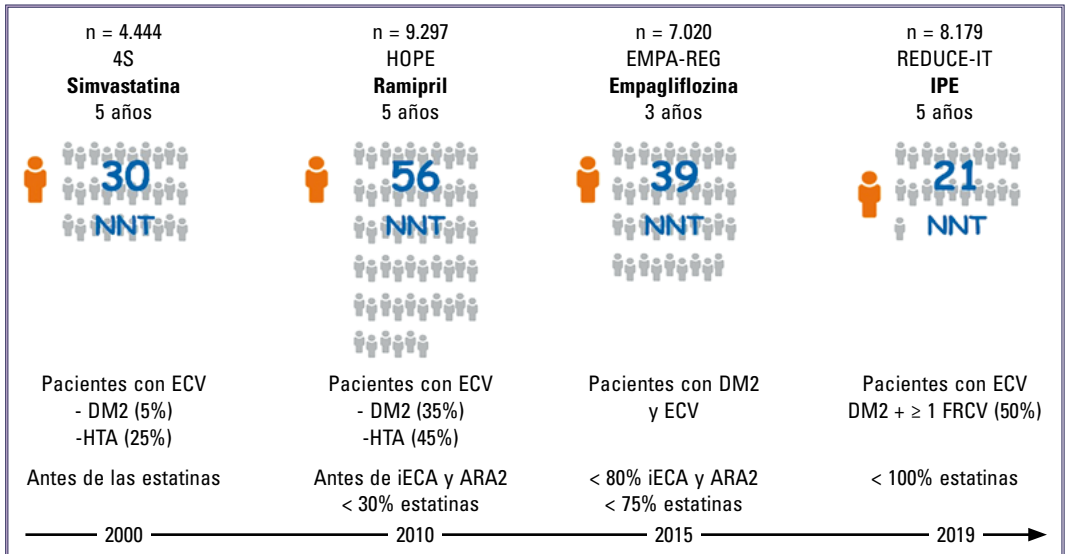


Figura 3. Resultados de los principales estudios de intervención, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular. ARA2: antagonista de los receptores de la angiotensina 2; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; iECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IPE: icosapento de etilo; NNT: número necesario que tratar.

secundario, y la mayor diferencia se alcanzó a los seis años (8,0% en el grupo EPA vs. 11,3% en el grupo control). La mortalidad por todas las causas entre los dos grupos fue análoga, pero la mortalidad cardiovascular a los seis años de la aleatorización mostró un descenso significativo entre los grupos EPA (2,0%) y control (3,0%).

¿QUÉ PACIENTES SE PUEDEN BENEFICIAR DEL TRATAMIENTO CON ICOSAPENTO DE ETILO?

Los pacientes de alto/muy alto RCV siguen presentando complicaciones cardiovasculares a pesar de la terapia hipolipemiente convencional. La evidencia clínica es pertinaz y demuestra que, si bien la reducción del c-LDL disminuye notablemente el RCV, no lo elimina por completo. La hipertrigliceridemia es un factor relevante que contribuye al persistente y elevado riesgo cardiovascular residual, y un potente predictor de episodios cardiovasculares. Desafortunadamente, los fármacos hipotrigliceridémiantes no han logrado demostrar

beneficios clínicos en la era de las estatinas (Tabla 1). En referencia a los ácidos grasos omega 3, aunque se han testado varias combinaciones de EPA y DHA en sujetos de alto RCV, solo el IPE reduce de forma segura y eficaz los episodios cardiovasculares en el entorno actual. De hecho, el estudio REDUCE-IT mostró reducciones considerables de episodios cardiovasculares, sin un aumento general en el riesgo de efectos adversos con IPE¹⁷. Estos beneficios clínicos se acompañan de una disminución del volumen de la placa coronaria y de los marcadores de inflamación¹⁶. Con base en lo expuesto, el tratamiento con IPE está contemplado en las actuales guías de prevención cardiovascular, tanto nacionales, como europeas, americanas o canadienses entre otras. En este sentido, los grupos de trabajo de Farmacoterapia Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología y de Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes han elaborado un documento de consenso sobre el tratamiento de la hipertrigliceridemia en pacientes de alto/muy alto riesgo cardiovascular con el IPE¹⁹ (Fig. 4).

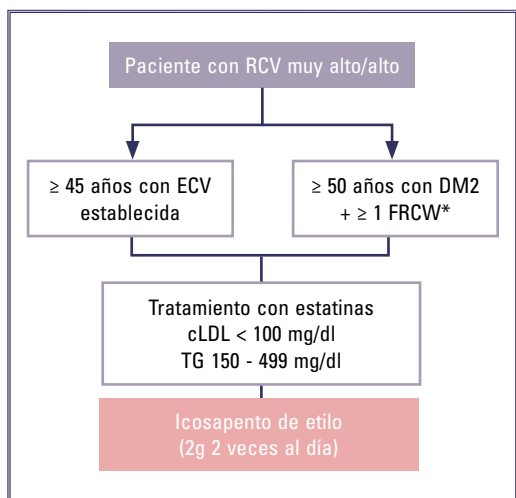


Figura 4. Indicación clínica del uso de icosapento de etilo en la práctica clínica (modificada de Pedro-Botet et al., 2022¹⁹).

*FRCV que considerar: varón ≥ 55 años o mujer ≥ 65 años; tabaquismo activo o abstención < 3 meses; hipertensión arterial o en tratamiento antihipertensivo; colesterol HDL ≤ 40 mg/dl en el varón o ≤ 50 mg/dl en la mujer; proteína C reactiva de alta sensibilidad > 3 mg/l; disfunción renal: filtrado glomerular > 30 e < 60 ml/min; retinopatía; microalbuminuria o macroalbuminuria; índice tobillo/brazo $< 0,9$ sin síntomas de claudicación intermitente. c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular; TG: triglicéridos.

BIBLIOGRAFÍA

- Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(Suppl.5):1645-54.
- Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid icosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(5):1135-47.
- Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(20):2047-67.
- Watanabe Y, Tatsuno I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for cardiovascular diseases: present, past and future. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(8):865-73.
- Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al.; Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):225-34.

- Jacobson TA, Glickstein SB, Rowe JD, Soni PN. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol.* 2012;6(1):5-18.
- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet.* 1999;354(9177):447-55.
- The ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):309-18.
- The ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1540-50.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al.; VITAL Research Group. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(1):23-32.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(22):2268-80.
- Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, Tveit SH, Schmidt EB, Smith P, et al.; OMEMI Investigators. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2021;143(6):528-39.
- Vazkepa, INN-icosapent ethyl [Internet]. European Medicines Agency [consultado: 20 noviembre 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vazkepa-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al.; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007;369(9567):1090-8.
- Watanabe T, Ando K, Daidoji H, Otaki Y, Sugawara S, Matsui M, et al.; CHERRY study investigators. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J Cardiol.* 2017;70(6):537-44.
- Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, 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(40):3925-32.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22.
- Nishizaki Y, Miyauchi K, Iwata H, Inoue T, Hirayama A, Kimura K, et al. Study protocol and baseline characteristics of randomized trial for evaluating secondary prevention efficacy of combination therapy-statin and eicosapentaenoic acid: RESPECT-EPA, the combination of a randomized control trial and an observational biomarker study. *Am Heart J.* 2023;257:1-8.
- Pedro-Botet J, Barrios V, Sánchez-Margalet V, Tamargo J, Arrieta F, Gámez JM, et al.; Working Groups of Cardiovascular Pharmacotherapy of the Sociedad Española de Cardiología and Cardiovascular Disease of the Sociedad Española de Diabetes. Treatment of hypertriglyceridaemia with icosapent ethyl in patients with high/very high cardiovascular risk. Consensus document of the Sociedad Española de Cardiología and the Sociedad Española de Diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2023;70(Suppl 1):51-62.