

ArterioTrends



Accede al vídeo
ArterioTrends N.º 8

Coordinador
Dr. José María Mostaza Prieto



sea
Sociedad Española
de Arteriosclerosis





Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-19460-06-6

Ni el propietario del copyright ni el patrocinador pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. Este material se ha realizado con el soporte no restringido de Ultragenyx.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ArterioTrends

8

Coordinador

Dr. José María Mostaza Prieto

Jefe de Sección de Medicina Interna, Hospital La Paz-Carlos III.
Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Madrid

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
NOVEDADES EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	6
• Semaglutida oral y resultados cardiovasculares en la diabetes tipo 2 de alto riesgo	6
• Efecto global de los factores de riesgo cardiovascular en diversos estimadores a lo largo de la vida	11
• Cribado único universal en prevención primaria de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, proteína C reactiva y lipoproteína(a): el estudio EPIC-Norfolk	15
• La hipótesis de la exposición acumulada a LDL: evidencia y aplicaciones prácticas	20

Autor

Dr. Sergio Martínez Hervás

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Departament de Medicina. Universitat de València.
CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas
asociadas (CIBERDEM)

INTRODUCCIÓN

En este octavo número de *Arteriotrends* se han resumido cuatro artículos, dos en relación a factores de riesgo cardiovascular y otros dos en referencia a la utilidad de fármacos para reducir el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes de alto riesgo.

El primer artículo está basado en el estudio SOUL. Si bien es cierto que los beneficios cardiovasculares de la semaglutida subcutánea semanal eran bien conocidos, la eficacia de la semaglutida oral para reducir el desarrollo de ECV en personas con diabetes tipo 2 no había sido evaluada. Se observa que, a pesar de que semaglutida oral indujo un descenso moderado de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y de peso, sí condujo a una reducción del 14 % del riesgo relativo de desarrollar el objetivo combinado de muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal o ictus no fatal. Teniendo en cuenta que el riesgo de desarrollar ECV en las personas con diabetes está ampliamente incrementado respecto a población sin diabetes, estos resultados demuestran que la semaglutida oral es una buena opción terapéutica para prevenir el elevado riesgo cardiovascular asociado a la diabetes.

En el segundo artículo se muestra la gran importancia de cinco factores de riesgo clásicos (dislipemia, diabetes, obesidad, hipertensión arterial y hábito tabáquico) en el desarrollo de ECV y en la mortalidad a lo largo de la vida. La presencia de alguno de estos cinco factores de riesgo de forma aislada se asoció con un incremento del riesgo, siendo este máximo cuando los cinco estaban presentes. Un dato muy relevante del estudio es que la modificación de estos factores de riesgo conduce a una reducción significativa tanto del desarrollo de ECV como de la mortalidad, beneficio que se obtiene de forma relativamente rápida. Por tanto, es fundamental incidir sobre ellos.

En el tercer artículo se plantea la utilidad de un único cribado universal de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), proteína C reactiva

de alta sensibilidad y lipoproteína(a) [Lp(a)] en personas en prevención primaria. Tras 20 años de seguimiento, se observa que cada uno de estos tres biomarcadores contribuye de forma independiente al riesgo de desarrollar ECV, aumentando este a medida que aumentan sus niveles plasmáticos, observando el máximo riesgo cuando los participantes presentaban los niveles de los tres biomarcadores en el quintil más alto. En base a estos resultados, los autores abogan por la importancia de determinar estos parámetros al menos una vez en la vida, ya que contribuirá a la detección de pacientes con mayor riesgo de desarrollar ECV.

Finalmente, como artículo de interés se ha incluido una revisión exhaustiva de cómo la hipótesis de la exposición acumulada de LDL puede utilizarse para orientar la prevención de la ECVA. Por un lado, se describe la evidencia biológica y clínica que respalda dicha hipótesis y, por otro, se justifica la medición de la exposición acumulada a LDL y su uso como diana terapéutica. Los autores sugieren la posibilidad de generar un biomarcador que incluya los efectos biológicos tanto de la magnitud como de la duración de la exposición a LDL mediante la suma de las determinaciones de cLDL a lo largo del tiempo para así calcular la exposición acumulada a LDL. Consideran que la suma de los niveles de cLDL proporciona una estimación directa del número total de partículas de LDL aterogénicas a las que la pared arterial ha estado expuesta a lo largo del tiempo y, por tanto, puede utilizarse para estimar el tamaño de la placa acumulada en cualquier momento y para establecer la velocidad de progresión de la placa.

NOVEDADES EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

SEMAGLUTIDA ORAL Y RESULTADOS CARDIOVASCULARES EN LA DIABETES TIPO 2 DE ALTO RIESGO

ORAL SEMAGLUTIDE AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN HIGH-RISK TYPE 2 DIABETES

Schubert J, Leosdottir M, Lindahl B, Westerbergh J, McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, et al.; SOUL Study Group. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2025.

RESUMEN

Antecedentes: la seguridad cardiovascular de la semaglutida oral, un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (arGLP-1), se ha demostrado en personas con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. Es necesario demostrar su eficacia en personas con diabetes tipo 2 y ECV aterosclerótica, enfermedad renal crónica o ambas.

Métodos: en este ensayo clínico de superioridad, doble ciego, controlado con placebo y basado en eventos, se incluyeron participantes de 50 años o más, con diabetes tipo 2 y un nivel de HbA1c entre 6,5 y 10 %, con antecedentes de ECV aterosclerótica, enfermedad renal crónica o ambas, asignados aleatoriamente a recibir semaglutida oral una vez al día (dosis máxima de 14 mg) o placebo, además del tratamiento estándar. El objetivo principal fueron los episodios cardiovasculares adversos graves (una combinación de muerte por causas cardiovasculares, IAM no mortal o accidente cerebrovascular no mortal), evaluados mediante un análisis del tiempo transcurrido

hasta el primer evento. Los objetivos secundarios confirmatorios incluyeron episodios de enfermedad renal grave (una combinación de cinco puntos).

Resultados: entre los 9.650 participantes aleatorizados, la media (\pm DE) de seguimiento fue de $47,5 \pm 10,9$ meses, y la mediana de seguimiento fue de 49,5 meses. Se produjo un episodio del objetivo primario en 579 de los 4.825 participantes (12 %; incidencia de 3,1 episodios por 100 personas-año) en el grupo de semaglutida oral, en comparación con 668 de los 4.825 participantes (13,8 %; incidencia de 3,7 episodios por 100 personas-año) en el grupo placebo (*hazard ratio* –HR–: 0,86; intervalo de confianza del 95 % –IC95 %–: 0,77-0,96; $p = 0,006$). Los resultados de los objetivos secundarios confirmatorios no difirieron significativamente entre ambos grupos. La incidencia de efectos adversos graves fue del 47,9 % en el grupo de semaglutida oral y del 50,3 % en el grupo placebo; la incidencia de trastornos gastrointestinales fue del 5% y el 4,4 %, respectivamente.

Conclusiones: en personas con diabetes tipo 2 y ECV aterosclerótica, enfermedad renal crónica o ambas, el uso de semaglutida oral se asoció con un riesgo significativamente menor de episodios cardiovasculares graves que el placebo, sin un aumento en la incidencia de efectos adversos graves.

COMENTARIO

La diabetes tipo 2 es una enfermedad muy prevalente. En nuestro país afecta al 13,8 % de la población. La diabetes tipo 2 se asocia con un elevado riesgo de desarrollar ECV respecto a población sin diabetes de igual edad y sexo. En este sentido, diferentes ensayos clínicos han demostrado los beneficios en la reducción del riesgo de desarrollar ECV de diversos fármacos hipoglucemiantes, como son algunos arGLP-1 y ciertos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2).

La semaglutida es un arGLP-1 de acción prolongada. En su formulación inyectable ha demostrado eficacia en la reducción de la incidencia de ECV en pacientes con diabetes tipo 2, tanto con ECV previa como en aquellos en prevención primaria con alto riesgo de desarrollarla o con enfermedad renal crónica. Semaglutida oral sí ha demostrado ser un fármaco seguro desde el punto de

vista cardiovascular, pero hasta el momento actual no había datos sobre sus posibles efectos beneficiosos sobre la reducción del desarrollo de ECV.

En este artículo se presentan los resultados del ensayo clínico SOUL (*Semaglutide Cardiovascular Outcomes Trial*). Fue diseñado para evaluar la eficacia cardiovascular de la semaglutida oral en personas con diabetes tipo 2 y ECV aterosclerótica establecida, enfermedad renal crónica o ambas. Se incluyeron 9.650 pacientes con diabetes tipo 2 de larga duración (media más de 14 años) con mal control metabólico (HbA1c media de 8 %) y muy alto riesgo cardiovascular (más del 80 % presentaban antecedentes de ECV previa). El análisis de eficacia fue realizado por intención de tratar desde el inicio del ensayo clínico hasta la aparición del primer episodio cardiovascular.

Durante un seguimiento medio de 4 años se produjeron 1.247 eventos, 579 en el grupo en tratamiento con semaglutida y 668 en el grupo de placebo, lo que supone una reducción significativa ($p = 0,006$) del riesgo relativo del compuesto formado por muerte de causa cardiovascular, IAM no fatal o ictus no fatal (HR: 0,86; IC95 %: 0,77-0,96), si bien es cierto que el beneficio fue a expensas fundamentalmente del IAM no fatal (HR: 0,74; IC95 %: 0,61-0,89). Sin embargo, no se observó ningún beneficio desde el punto de vista renal (tabla 1, figura 1).

A pesar de que semaglutida indujo un descenso moderado de HbA1c (reducción neta respecto a placebo de -0,56 %), así como un descenso moderado de peso (pérdida neta respecto a placebo de -2,95 kg), sí condujo a una reducción del 14 % del riesgo relativo de desarrollar eventos cardiovasculares adversos graves (MACE). Esta reducción es fundamentalmente a expensas de la reducción de la incidencia de IAM no mortal. Los resultados beneficiosos desde el punto de vista cardiovascular no deberían sorprendernos, ya que en el estudio PIONEER 6, con semaglutida subcutánea semanal, también hubo beneficio. Sin embargo, en ese ensayo fue sobre todo a expensas de la reducción de la mortalidad de causa cardiovascular. En el estudio SOUL no se observaron beneficios significativos sobre la función renal, a diferencia de los resultados encontrados en el estudio FLOW, con semaglutida subcutánea semanal, donde sí hubo un beneficio renal significativo, que podría ser explicado por el hecho de que en el estudio FLOW el filtrado glomerular medio al inicio del mismo era de 47 ml/min/1,73 m², mientras que en el

estudio SOUL los pacientes tenían un filtrado glomerular medio al inicio de 73,8 ml/min/1,73 m².

Por tanto, semaglutida oral es una buena opción terapéutica para prevenir el elevado riesgo cardiovascular asociado a la diabetes

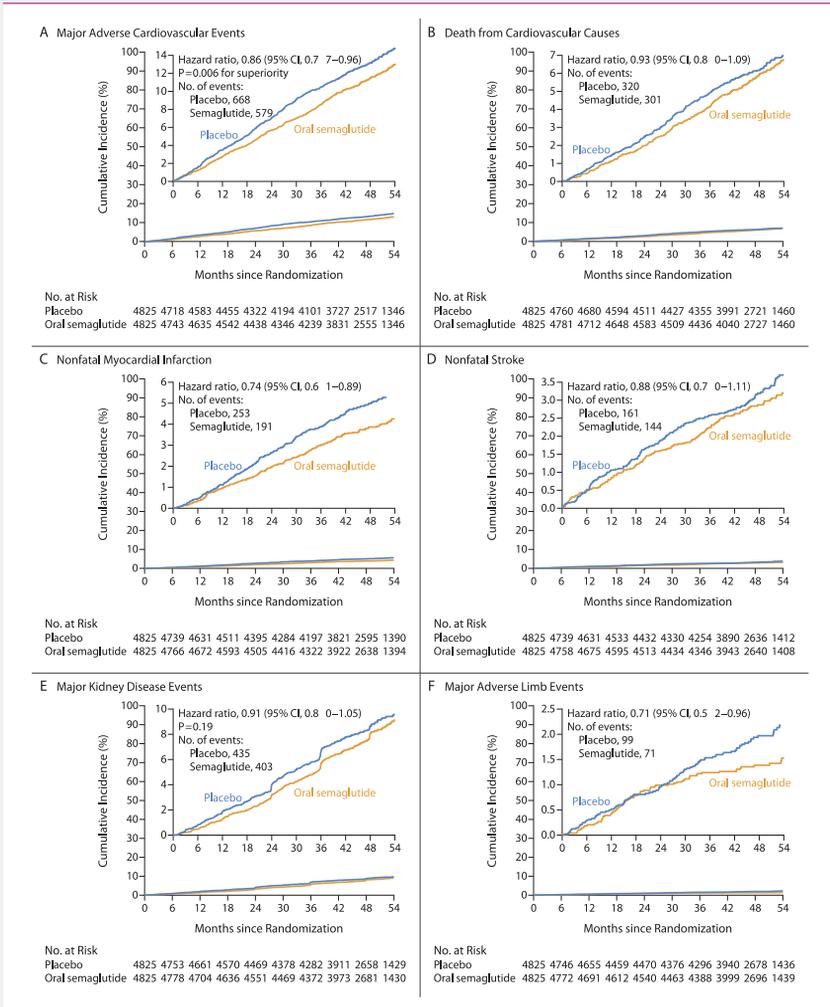
Tabla 1. Resultados de eficacia primario y secundarios

Resultados	Semaglutida oral (n = 4825)	Placebo (n = 4.825)	Riesgo relativo (IC95%)	p
	N.º participantes con evento (%)	N.º participantes con evento (%)		
Resultado primario				
Eventos cardiovasculares adversos graves*	579 (12,0)	668 (13,8)	0,86 (0,77-0,96)	0,006
Resultados secundarios confirmatorios				
Eventos importantes de enfermedad renal [†]	403 (8,4)	435 (9,0)	0,91 (0,80-1,05)	0,19
Muerte por causas cardiovasculares.	301 (6,2)	120 (6,6)	0,93 (0,80-1,09)	-
Eventos adversos mayores en las extremidades [‡]	71 (1,5)	99 (2,1)	0,71 (0,52-0,96)	-
Resultados secundarios de apoyo				
Infarto de miocardio no mortal	191 (4,0)	253 (5,2)	0,74 (0,61-0,89)	-
Accidente cerebrovascular no fatal	144 (3,0)	161 (3,3)	0,88 (0,70-1,11)	-

* El resultado de eventos cardiovasculares adversos graves es una combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; [†] Como primer resultado secundario confirmatorio, el resultado de eventos de enfermedad renal grave es una combinación de muerte por causas cardiovasculares, muerte por causas renales, una reducción persistente con respecto al valor inicial de la tasa de filtrado glomerular del 50 % o más, una tasa de filtrado glomerular persistente inferior a 15 ml por minuto por 1,73 m² o el inicio de una terapia de reemplazo renal a largo plazo con diálisis o trasplante; [‡] El resultado de eventos adversos graves en las extremidades es una combinación de hospitalización por isquemia aguda de las extremidades u hospitalización por isquemia crónica de las extremidades.

Modificada de McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, et al.; SOUL Study Group. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. N Engl J Med. 2025.

Figura 1. Resultados de eficacia en base al tiempo hasta el primer evento



Incidencia acumulada para el resultado principal: A. Eventos cardiovasculares adversos graves B. Muerte de causa cardiovascular; C. Infarto de miocardio no mortal; D. Ictus no mortal. Incidencia acumulada para los resultados secundarios confirmatorios: E. Eventos de enfermedad renal grave (Panel E); F. Eventos adversos graves en extremidades.

Tomada de McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, et al.; SOUL Study Group. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. N Engl J Med. 2025.

EFECTO GLOBAL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN DIVERSOS ESTIMADORES A LO LARGO DE LA VIDA

GLOBAL EFFECT OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS ON LIFETIME ESTIMATES

Global Cardiovascular Risk Consortium; Magnussen C, Alegre-Díaz J, Al-Nasser LA, Amouyel P, Avilés-Santa L, Bakker SJL, et al. Global Effect of Cardiovascular Risk Factors on Lifetime Estimates. *N Engl J Med.* 2025.

RESUMEN

Antecedentes: cinco factores de riesgo representan, aproximadamente, el 50 % de la carga total de ECV. Aún no está claro cómo la presencia o ausencia de factores de riesgo clásicos afecta a las estimaciones de ECV y de muerte por cualquier causa a lo largo de la vida.

Métodos: se armonizaron datos individuales de 2.078.948 participantes procedentes de 133 cohortes, 39 países y seis continentes. Se estimó el riesgo a lo largo de la vida de ECV y muerte por cualquier causa hasta los 90 años, según la presencia o ausencia de hipertensión arterial, hiperlipemia, bajo peso, sobrepeso u obesidad, diabetes y tabaquismo a los 50 años de edad. También se estimaron las diferencias en la esperanza de vida (en términos de años de vida adicionales sin ECV ni muerte por cualquier causa) según la presencia o ausencia de estos factores de riesgo. Se analizaron las trayectorias de los factores de riesgo para predecir las diferencias a lo largo de la vida según la variación de los factores de riesgo.

Resultados: el riesgo de ECV a lo largo de la vida fue del 24 % (IC95 %: 21-30) en mujeres y del 38 % (IC95 %: 30-45) en hombres con los cinco factores de riesgo presentes. Al comparar los participantes sin ninguno de los factores de riesgo y aquellos con todos los factores de riesgo, el número estimado de años de vida adicionales sin ECV fue de 13,3 (IC95 %: 11,2-15,7)

en mujeres y de 10,6 (IC95 %: 9,2-12,9) en hombres; el número estimado de años de vida adicionales sin muerte fue de 14,5 (IC95 %: 9,1-15,3) en mujeres y de 11,8 (IC95 %: 10,1-13,6) en hombres. En comparación con la ausencia de cambios en la presencia de todos los factores de riesgo, la modificación de la hipertensión entre los 55 y los 60 años se asoció con la mayor cantidad de años de vida adicionales sin ECV, y la modificación del tabaquismo entre los 55 y los 60 años se asoció con la mayor cantidad de años de vida adicionales sin muerte.

Conclusiones: la ausencia de cinco factores de riesgo clásicos a los 50 años de edad se asoció con una esperanza de vida más de una década mayor que la presencia de los cinco factores de riesgo, en ambos sexos. Las personas que modificaron la hipertensión y el tabaquismo en la mediana edad tuvieron la mayor cantidad de años de vida adicionales sin ECV y muerte por cualquier causa, respectivamente.

COMENTARIO

La HoFH es una enfermedad presente en 1 de cada 450.000 habitantes, aun- La ECV es la principal causa de muerte en el mundo. Supone, aproximadamente, una tercera parte de la totalidad de los fallecimientos. Existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de ECV. Dentro de estos, diferentes factores de riesgo modificables, como la dislipemia, la diabetes, la obesidad, la hipertensión arterial y el hábito tabáquico pueden explicar hasta el 50 % de la carga global de la ECV. Sin embargo, la contribución de cada uno de ellos no es uniforme, pudiendo variar en función de la edad, el sexo o la distribución geográfica, entre otros factores. Además, la asociación de diferentes factores de riesgo incrementa el riesgo de desarrollar ECV. Por tanto, tiene gran interés establecer qué factores influyen en mayor medida, ya que la modificación de los mismos podría contribuir a la reducción del desarrollo de ECV.

En este artículo, el Consorcio Mundial del Riesgo Cardiovascular analiza la influencia de cinco factores modificables de riesgo cardiovascular en el desarrollo de ECV y en la mortalidad a lo largo de la vida, en base a si estaban o no presentes a la edad de 50 años, mediante el análisis de datos armoni-

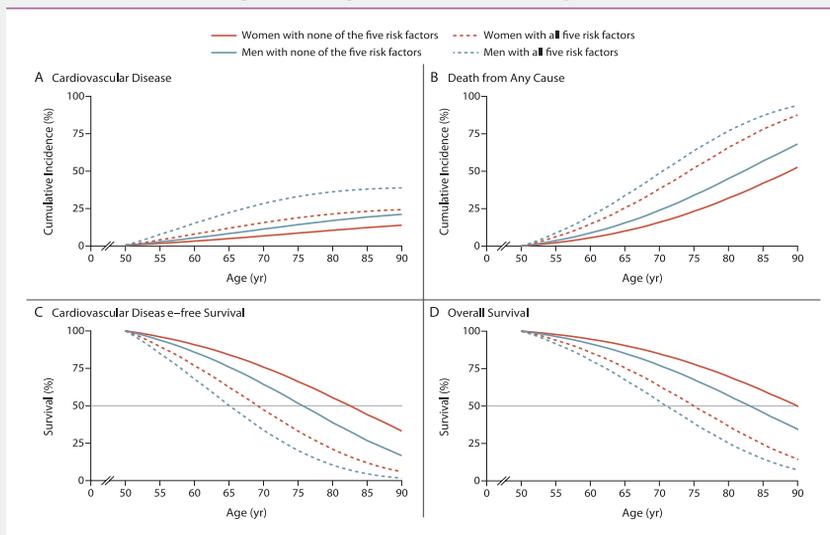
zados a nivel individual de más de dos millones de personas en prevención primaria procedentes de diferentes cohortes poblacionales de todas las regiones geográficas mundiales.

La presencia de alguno de estos cinco factores de riesgo de forma aislada se asoció con un incremento del riesgo, tanto de desarrollar ECV como de morir por cualquier causa (figura 1). Cuando se compara la presencia o la ausencia de los cinco factores de riesgo analizados, el número estimado de años de vida adicionales sin desarrollo de ECV es de 13,3 y de 10,6 años en mujeres y hombres, respectivamente. De forma similar, hubo un aumento de la esperanza de vida de 14,5 y 11,8 años, respectivamente, en mujeres y hombres. Estos resultados ponen de relieve la importancia de evaluar la presencia de factores de riesgo. Pero, además, en el estudio se objetiva que la modificación de los factores de riesgo se asocia con una reducción significativa tanto del desarrollo de ECV como de la mortalidad. Este es un aspecto muy importante, con claras implicaciones clínicas, ya que se demuestra, no solo la importancia de diagnosticar, sino de tratar factores de riesgo clásicos modificables para los que disponemos de fármacos adecuados y eficaces. Además, el beneficio se consigue tras pocos años de tratamiento.

Por tanto, es fundamental evaluar a todos los pacientes, especialmente a partir de los 50 años de edad. Sin embargo, no debemos olvidar que existen diferencias regionales que hacen que la influencia de los factores de riesgo no sea la misma entre distintas poblaciones. Además, existen otros factores de riesgo que no han sido evaluados en el presente estudio. Si se hubieran incluido otros factores de riesgo, además de los cinco analizados en este estudio, es posible que se hubiera podido explicar un mayor porcentaje de desarrollo de ECV y de mortalidad, tal y como se ha evaluado en estudios como el INTERHEART, el Framingham, el GBD o el PURE, entre otros. No obstante, independientemente de la mayor o menor influencia de cada uno de estos factores de riesgo y de la existencia de otros, no cabe duda que la dislipemia, la diabetes, la obesidad, la hipertensión arterial y el hábito tabáquico explican, aproximadamente, el 50 % del riesgo de desarrollar ECV, y que, al ser factores modificables, podemos actuar sobre ellos. Además, la actuación sobre los mismos va a producir grandes beneficios en muy poco tiempo, tal

y como se demuestra en el artículo analizado. Por tanto, dado que la ECV es la principal causa de muerte, es fundamental la asignación y priorización de recursos para incidir sobre estos factores.

Figura 1. Efecto de cinco factores de riesgo cardiovascular modificables sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte por cualquier causa a lo largo de la vida



A y B. Curvas de incidencia acumulada. C y D. Curvas de supervivencia.

A. Riesgo de enfermedad cardiovascular a lo largo de la vida; B. Riesgo de muerte de cualquier causa a lo largo de la vida; C. Supervivencia libre de enfermedad cardiovascular; D. Supervivencia global.

Tomada de Global Cardiovascular Risk Consortium; Magnussen C, Alegre-Díaz J, Al-Nasser LA, Amouyel P, Avilés-Santa L, Bakker SJL, et al. Global Effect of Cardiovascular Risk Factors on Lifetime Estimates. N Engl J Med. 2025.

CRIBADO ÚNICO UNIVERSAL EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE COLESTEROL DE LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD, PROTEÍNA C REACTIVA Y LIPOPROTEÍNA(a): EL ESTUDIO EPIC-NORFOLK

LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL, C-REACTIVE PROTEIN, AND LIPOPROTEIN(a) UNIVERSAL ONE-TIME SCREENING IN PRIMARY PREVENTION: THE EPIC-NORFOLK STUDY

Ray KK, AguiarKraaijenhof JM, Nurmohamed NS, Nordestgaard AT, Reeskamp LF, Stroes ESG, Hovingh GK, et al. Low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and lipoprotein(a) universal one-time screening in primary prevention: the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J.* 2025;ehaf209.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: datos recientes de una amplia cohorte estadounidense de mujeres respaldan firmemente la realización de un único cribado universal de cLDL, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) y Lp(a) en prevención primaria. Este estudio aborda la validez y la generalización de esta novedosa estrategia de prevención primaria en una amplia cohorte europea prospectiva de hombres y mujeres inicialmente sanos.

Métodos: se midieron los niveles plasmáticos de cLDL, PCRas y Lp(a) al inicio en 17.087 participantes del estudio EPIC-Norfolk, a quienes se les realizó un seguimiento posterior durante 20 años para detectar complicaciones cardiovasculares. Se calcularon los cocientes de riesgos competitivos y ajustados por múltiples variables, así como los IC95 %, para la incidencia de complica-

ciones cardiovasculares en los quintiles de cada biomarcador, y se buscó evidencia tanto de efectos independientes como aditivos a lo largo del tiempo.

Resultados: durante el seguimiento de 20 años se produjeron un total de 3.249 complicaciones cardiovasculares. Los quintiles superiores de cLDL, PCRas y Lp(a) predijeron el riesgo a 20 años; los cocientes de riesgo ajustados por múltiples variables al comparar el quintil superior con el inferior fueron de 1,78 (IC95 %: 1,57-2,00) para el cLDL, 1,55 (IC95 %: 1,37-1,74) para PCRas y 1,19 (IC95 %: 1,07-1,33) para Lp(a). En comparación con las personas sin elevación de estos biomarcadores, los cocientes de riesgo ajustados por múltiples variables para la incidencia de complicaciones cardiovasculares fueron de 1,33, 1,68 y 2,41 para aquellos con uno, dos o tres biomarcadores en el quintil superior, respectivamente ($p < 0,001$ en todos los casos). Cada biomarcador demostró contribuciones independientes al riesgo global y los hallazgos fueron consistentes en los análisis estratificados por sexo.

Conclusiones: una única medida combinada de cLDL, PCRas y Lp(a) en hombres y mujeres europeos inicialmente sanos fue predictiva de la incidencia de complicaciones cardiovasculares durante un periodo de 20 años. Estos datos replican los hallazgos recientes de una cohorte estadounidense y respaldan firmemente el cribado universal de los tres biomarcadores en prevención primaria.

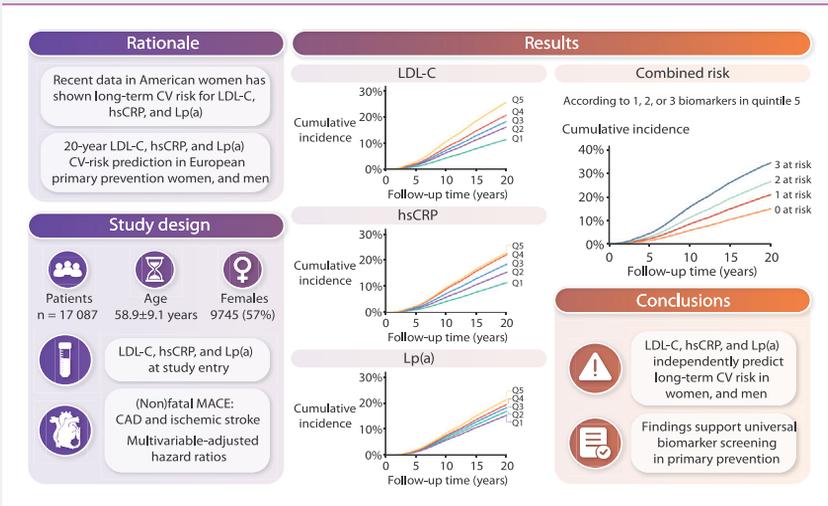
COMENTARIO

La ECV es la principal causa de muerte en el mundo. Múltiples factores de riesgo se han asociado con su desarrollo. Estudios recientes han demostrado que la presencia de cinco factores de riesgo clásicos, como son la dislipemia, la diabetes, la obesidad, la hipertensión arterial y el hábito tabáquico, podrían explicar, aproximadamente, el 50 % del riesgo de desarrollar ECV. El otro 50 % del riesgo vendría explicado, además de por la carga genética y por el sexo, por los denominados factores de riesgo no clásicos. Dentro de estos, hay dos factores como son la PCRas y la Lp(a), que en los últimos años han adquirido gran relevancia.

En este estudio se incluyeron más de 17.000 personas de ambos sexos, en prevención primaria, que participaron en el estudio EPIC-Norfolk. Se evalúa

la utilidad de una única determinación de cLDL, PCRas y Lp(a) al inicio del estudio para predecir el desarrollo de ECV tras 20 años de seguimiento. Durante el mismo se produjeron 3249 complicaciones cardiovasculares (combinado del primer episodio de enfermedad coronaria o ictus isquémico) (figura 1). Cada uno de los tres biomarcadores analizados demostró contribuciones independientes al riesgo de desarrollar ECV, tanto en hombres como en mujeres, si bien el riesgo fue inferior en el caso de las mujeres. La presencia de niveles elevados de varios biomarcadores se asoció a un mayor riesgo de ECV, observando el máximo riesgo cuando los participantes presentaban los niveles de los tres biomarcadores en el quintil más alto.

Figura 1. Características y resultados del estudio



Tomada de Kraaijenhof JM, Nurmohamed NS, Nordestgaard AT, Reeskamp LF, Stroes ESG, Hovingh GK, et al. Low-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and lipoprotein(a) universal one-time screening in primary prevention: the EPIC-Norfolk study. Eur Heart J. 2025;ehaf209.

Los resultados observados estarían dentro de lo esperable, ya que cada uno de estos parámetros se ha asociado previamente con el riesgo de desarrollar

ECV. No obstante, tienen interés por varios motivos. Por un lado, replican los resultados observados en *Women's Health Study*, realizado previamente en casi 30.000 mujeres estadounidenses en prevención primaria seguidas durante 30 años, lo cual contribuye a resaltar la utilidad de la determinación de estos tres parámetros (figura 1). Además, podrían explicar parte del riesgo cardiovascular no explicado por los factores de riesgo clásicos. Sin embargo, en la actualidad el único de ellos que está considerado como objetivo específico para reducir el riesgo de desarrollar ECV son los niveles de cLDL. Los niveles de PCRas y de Lp(a) se consideran como modificadores de riesgo, quizás, en parte porque las opciones terapéuticas existentes para actuar sobre estas dos últimas son limitadas.

La teoría inflamatoria de la arteriosclerosis fue demostrada en el estudio CANTOS, donde el uso de canakinumab, una terapia antiinflamatoria dirigida frente a la interleucina-1 β , condujo a una tasa significativamente menor que el placebo de episodios cardiovasculares recurrentes, independientemente de la reducción del nivel de lípidos, si bien no llegó a comercializarse debido a los posibles efectos secundarios de tipo infeccioso. En la misma línea, la colchicina, un alcaloide antiinflamatorio, demostró en varios ensayos clínicos (COLCOT, LoDoCo y LoDoCo2) su eficacia para reducir los episodios cardiovasculares en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria. Finalmente, obtuvo la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria y muerte cardiovascular en pacientes adultos con ECV ateroesclerótica establecida o con múltiples factores de riesgo de ECV.

La Lp(a) elevada es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECV, determinado genéticamente. El último consenso de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis recomienda la realización de pruebas universales de Lp(a) una vez en la vida, y la intensificación del control de los factores de riesgo en quienes presentan niveles elevados, ya que en la actualidad el único tratamiento eficaz existente para reducir los niveles de Lp(a) es la aféresis de lipoproteínas. Sin embargo, es posible que este horizonte cambie en los próximos años gracias a la aparición de terapias específicas con eficacia para

reducir de forma importante los niveles de Lp(a). Actualmente están en desarrollo varios ensayos clínicos para evaluar el beneficio cardiovascular de estos fármacos.

Por tanto, aunque existe escasez de datos reales sobre el manejo de los pacientes con niveles elevados de PCRas y de Lp(a), los resultados de este estudio abogan por la importancia de determinar estos parámetros al menos una vez en la vida, ya que contribuirá a la detección de pacientes con mayor riesgo de desarrollar ECV. Además, estos datos respaldan los esfuerzos por ampliar las estrategias de prevención primaria de episodios ateroscleróticos más allá de las estimaciones de riesgo tradicionales de 10 años.

LA HIPÓTESIS DE LA EXPOSICIÓN ACUMULADA A LDL: EVIDENCIA Y APLICACIONES PRÁCTICAS

THE LDL CUMULATIVE EXPOSURE HYPOTHESIS: EVIDENCE AND PRACTICAL APPLICATIONS

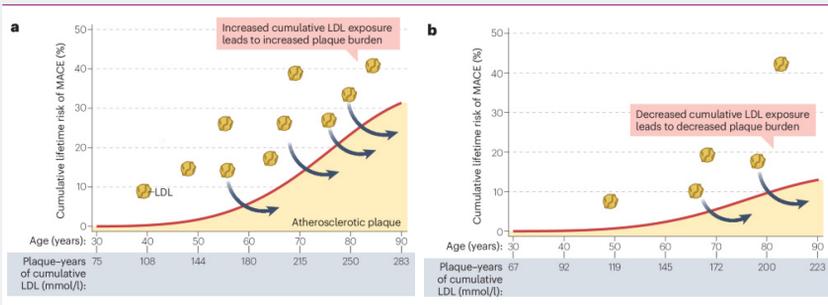
Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(10):701-16.

La retención de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y otras lipoproteínas que contienen apolipoproteína B en la pared arterial causa aterosclerosis. Con el tiempo, a medida que más LDL queda atrapada en la pared arterial, la carga de placa aterosclerótica aumenta gradualmente, lo que incrementa el riesgo de un episodio cardiovascular agudo. Por tanto, el efecto biológico de las LDL sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) depende tanto de la magnitud como de la duración de la exposición. Mantener niveles bajos de colesterol LDL (cLDL) a lo largo del tiempo disminuye el número de partículas de LDL atrapadas en la pared arterial, ralentiza la progresión de la aterosclerosis y, al retrasar la edad de desarrollo de las placas ateroscleróticas maduras, reduce sustancialmente el riesgo de eventos de ECVA a lo largo de la vida. La suma de las mediciones de cLDL a lo largo del tiempo para calcular la exposición acumulada a LDL genera un biomarcador único que engloba tanto la magnitud como la duración de la exposición, lo que facilita la estimación del riesgo absoluto de sufrir un evento cardiovascular agudo en cualquier momento. Ajustar la reducción de cLDL para mantener la exposición acumulada a LDL por debajo del umbral de ocurrencia de eventos cardiovasculares agudos puede prevenir eficazmente la ECVA. En esta revisión se presenta la primera visión general completa de cómo la hipótesis de la exposición acumulada a LDL puede guiar la prevención de la ECVA. También se analizan los beneficios de mantener niveles bajos de cLDL a lo largo del tiempo y cómo este conocimiento puede utilizarse para fundamentar las guías de práctica clínica, así como para diseñar nuevos ensayos de prevención primaria y programas de prevención de la ECVA.

COMENTARIO

La ECVA es la principal causa de muerte en el mundo. La aterosclerosis está causada por el atrapamiento progresivo dentro de la pared arterial de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B, especialmente las LDL. Con el tiempo, a medida que más partículas de LDL quedan atrapadas en la pared arterial, aumenta el tamaño de la placa aterosclerótica resultante y el riesgo de sufrir un evento de ECVA (figura 1).

Figura 1. Efecto acumulativo de los niveles de cLDL sobre la carga de placa y el riesgo absoluto de desarrollar eventos cardiovasculares ateroscleróticos



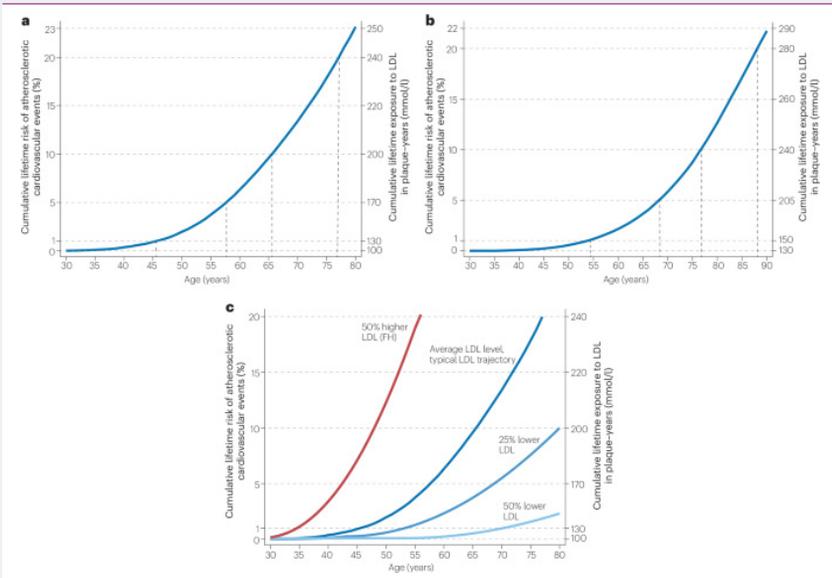
a. Exposición acumulada hipotética a LDL, magnitud de la carga de placa acumulada y riesgo absoluto correspondiente de un evento adverso grave (MACE) a cualquier edad para personas con niveles plasmáticos elevados de cLDL. b. Exposición acumulada hipotética a LDL, magnitud de la carga de placa acumulada y riesgo absoluto correspondiente de MACE a cualquier edad para una persona con niveles plasmáticos bajos de cLDL.

Tomada de Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(10):701-16.

En el artículo seleccionado se realiza una revisión exhaustiva de cómo la hipótesis de la exposición acumulada de LDL puede utilizarse para orientar la prevención de la ECVA. Por un lado, se describe la evidencia biológica y clínica que respalda dicha hipótesis y, por otro, se justifica la medición de la exposición acumulada a LDL y su uso como diana terapéutica.

La hipótesis de la exposición acumulada establece que la magnitud de la placa de ateroma, la tasa de progresión de la placa y el riesgo absoluto de sufrir un evento cardiovascular agudo para un individuo están determinados por su exposición acumulada a LDL. Esta hipótesis explica cómo el riesgo de eventos agudos de ECVA aumenta con el tiempo a medida que la placa aterosclerótica se acumula (figura 2).

Figura 2. Exposición acumulada a lo largo de la vida a los umbrales de LDL y riesgo a lo largo de la vida de eventos cardiovasculares ateroscleróticos



a. Riesgo acumulado a lo largo de la vida de eventos cardiovasculares mayores para hombres de 30 a 80 años. b. Riesgo acumulado a lo largo de la vida de eventos cardiovasculares mayores para mujeres de 30 a 90 años. c. Exposición acumulada promedio a LDL a nivel poblacional en las edades correspondientes a las que ocurren estas tasas de eventos para estimar el riesgo absoluto a lo largo de la vida de eventos cardiovasculares mayores con diferentes umbrales de exposición acumulada entre hombres y mujeres.

Tomada de Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(10):701-16.

En el artículo se indica que la principal implicación clínica de la hipótesis de la exposición acumulada a LDL radica en la posibilidad de prevenir eficazmente los eventos de ECVA reduciendo la exposición acumulada a LDL para ralentizar la progresión de la aterosclerosis, ya que mantener niveles bajos de LDL a lo largo del tiempo reduce la cantidad de estas partículas que quedan atrapadas en la pared arterial, lo que ralentiza la velocidad de progresión de la placa y, por tanto, reduce la cantidad de placa acumulada y el riesgo absoluto de sufrir un evento cardiovascular agudo en cualquier momento.

Además, los autores sugieren la posibilidad de generar un biomarcador que incluya los efectos biológicos tanto de la magnitud como de la duración de la exposición a LDL mediante la suma de las determinaciones de cLDL a lo largo del tiempo, para así calcular la exposición acumulada a LDL. Consideran que la suma de los niveles de cLDL proporciona una estimación directa del número total de partículas de LDL aterogénicas a las que la pared arterial ha estado expuesta a lo largo del tiempo y, por tanto, puede utilizarse para estimar el tamaño de la placa acumulada en cualquier momento y para establecer la velocidad de progresión de la placa. La exposición acumulada al cLDL suele expresarse en unidades de “colesterol-año” o “cLDL-año”, que son análogas, por ejemplo, al marco utilizado para evaluar los efectos nocivos acumulativos causados por la exposición al tabaco (“paquetes-año”).

Sin embargo, existen aspectos que aún quedan por aclarar. Si bien mantener niveles bajos de cLDL para reducir la exposición acumulada a las LDL puede reducir sustancialmente el riesgo de eventos de ECVA a lo largo de la vida, aún se desconocen el momento y la intensidad óptimos para la reducción del cLDL plasmático para disminuir la exposición acumulada a las LDL lo suficiente como para ralentizar la progresión de la aterosclerosis y reducir el riesgo de ECVA a lo largo de la vida. Además, también se debe tener en cuenta que si existen otros factores de riesgo asociados (diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo...) para una misma exposición a LDL, el riesgo de ECVA se modifica.

Por tanto, la exposición acumulada a LDL podría ser un aspecto potencial a tener en cuenta a la hora de evaluar el riesgo de desarrollar ECVA en los pacientes, así como para decidir la intensidad del tratamiento hipolipemiante.



Accede al video
ArterioTrends
N.º 8

Patrocinado por:

ultragenyx