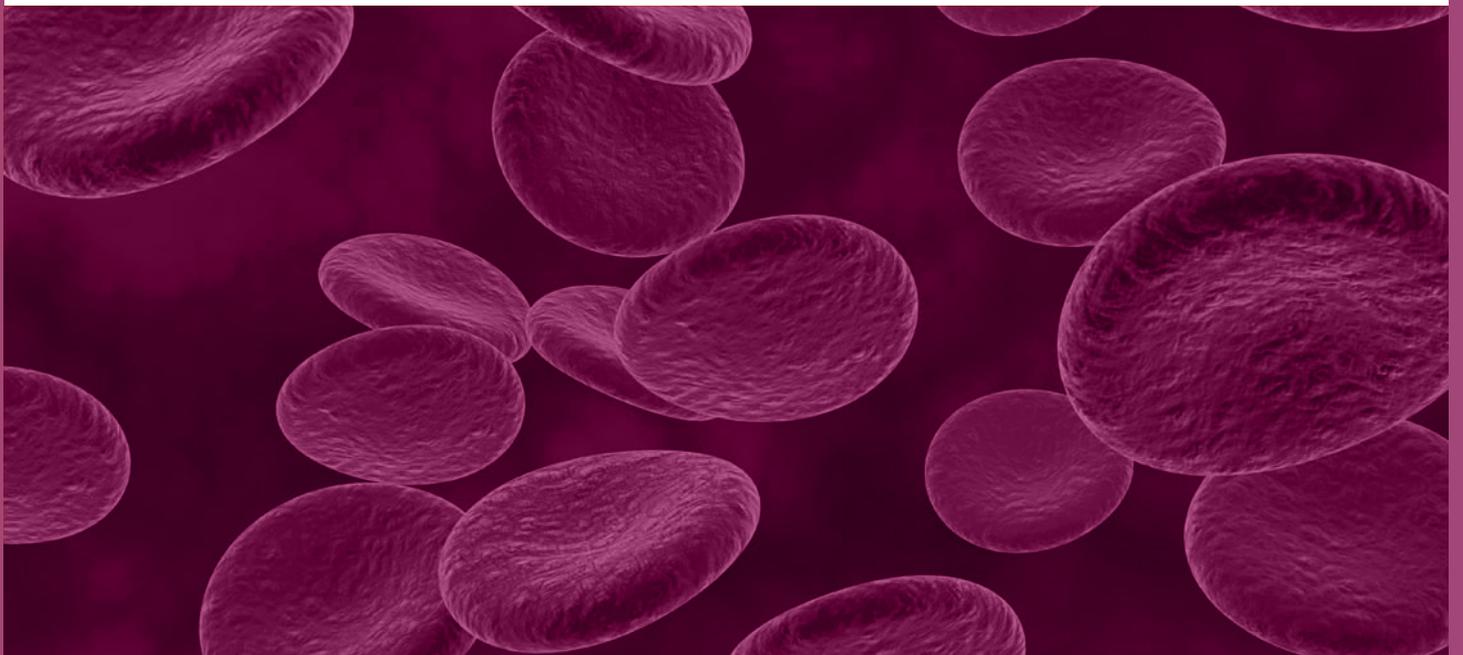


SALUD CARDIOVASCULAR



LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:
José Luis Hernández Hernández

SUMARIO

■ ACTUALIZACIÓN, **Riesgo residual**, por **José Luis Hernández Hernández** 2 ■

El tratamiento de la enfermedad aterosclerótica está basado en la intervención sobre el estilo de vida, la terapia antihipertensiva, las estatinas de alta intensidad, los antiagregantes plaquetarios y, en casos seleccionados, los procedimientos de revascularización arterial. Sin embargo, a pesar de estas actuaciones basadas en las más sólidas evidencias científicas, persiste un sustancial riesgo cardiovascular, el denominado riesgo residual. Existen numerosos factores implicados en este riesgo residual, como la enfermedad renal, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la obesidad, el tabaquismo, la inflamación, los trastornos de coagulación y otros biomarcadores de riesgo emergentes. En esta revisión el autor desarrolla 3 de los principales factores implicados en el riesgo residual: la lipoproteína(a), la dislipemia aterogénica y la inflamación.

■ PUESTA AL DÍA 9 ■

Esta sección incluye breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector que revisan diferentes aspectos relacionados con los lípidos y el riesgo cardiovascular residual: tratamiento de la hipertrigliceridemia con icosapento de etilo, relación entre enfermedad cardiovascular e inflamación, y triglicéridos y riesgo aterosclerótico residual.

■ EN EL PUNTO DE MIRA 14 ■

Análisis infográfico de: Ginsberg HN, *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.

■ ENTREVISTA, **Dra. Marta Casañas Martínez** 17 ■

La Dra. Casañas es responsable de la Unidad de Lípidos del Servicio de Medicina Interna en el Hospital San Pedro de Logroño.

COORDINACIÓN

José Luis Hernández Hernández

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander.
Profesor Titular de Medicina. Universidad de Cantabria, Santander.

RIESGO RESIDUAL

José Luis Hernández Hernández

*Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander.
Profesor Titular de Medicina. Universidad de Cantabria, Santander.*

■ INTRODUCCIÓN

La base del tratamiento de la enfermedad aterosclerótica la constituye la intervención sobre el estilo de vida, la terapia antihipertensiva, las estatinas de alta intensidad, los antiagregantes plaquetarios y, en casos seleccionados, los procedimientos de revascularización arterial. Sin embargo, a pesar de estas actuaciones basadas en las más sólidas evidencias científicas, persiste un sustancial riesgo cardiovascular (RCV), el denominado riesgo residual, que es particularmente importante en pacientes con enfermedad vascular. Así, en el registro REACH, en sujetos con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida se observó un riesgo del 5% de eventos arterioscleróticos recurrentes al año¹.

Para algunos autores y, en términos simplistas, el concepto de riesgo residual sería erróneo puesto que, si el control de todos los factores de RCV fuera óptimo, no existiría riesgo de desarrollar arteriosclerosis. Esto lleva a definir el riesgo residual "real" como el riesgo observado a pesar del tratamiento médico óptimo una vez descartado el riesgo no modificable².

En los últimos años se han desarrollado nuevos esquemas terapéuticos para intentar minimizar el RCV residual en sujetos de alto y muy alto riesgo. Además, las guías de práctica clínica más recientes ya basan sus recomendaciones terapéuticas en determinados perfiles de riesgo individualizados, en los que esos pacientes se benefician más de un determinado fármaco o grupo terapéutico, acercando más el control del proceso ateroscleroso a los primeros pasos de una medicina de precisión. No obstante, el abordaje del riesgo residual con nuevas estrategias se ha topado con numerosos retos y dificultades, muchas de ellas aún sin

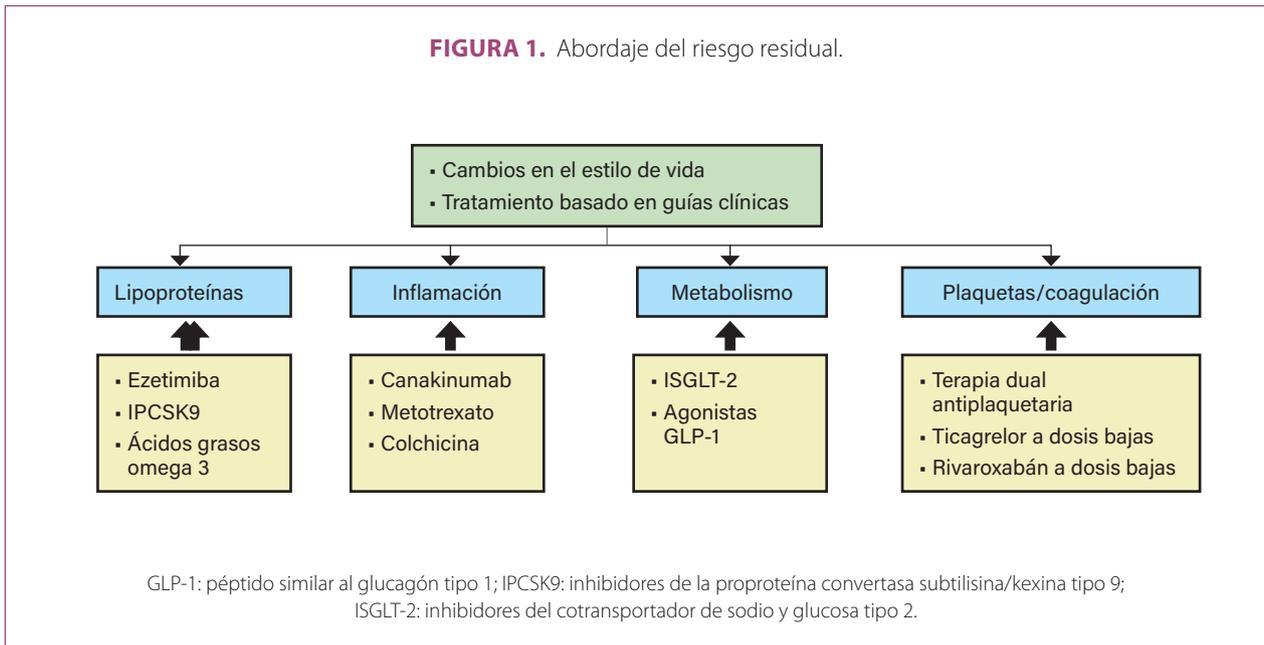
solventar. De hecho, hay una ausencia de información relevante sobre qué sujetos se beneficiarían más de la reducción específica de este riesgo residual, y muchos de los nuevos tratamientos disponibles carecen de marcadores subrogados validados para evaluar la respuesta a estos³. Además, dadas las múltiples opciones potenciales disponibles va a ser difícil, si no imposible, llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados que comparen los diferentes tratamientos entre sí, en términos de eficacia, para identificar las combinaciones de fármacos más útiles para el control del RCV residual.

■ EL RIESGO RESIDUAL CARDIOVASCULAR

Existen numerosos factores implicados en el RCV residual, como la enfermedad renal, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la obesidad, el tabaquismo, la inflamación, los trastornos de coagulación y otros biomarcadores de riesgo emergentes: lipoproteína(a), homocisteína, etc. Todos estos factores pueden ser responsables de parte del RCV residual, en especial en pacientes de alto y muy alto RCV, a pesar del tratamiento hipolipemiante de alta intensidad. En la **Figura 1** se muestra el marco conceptual actual para abordar el riesgo residual.

En esta revisión vamos a desarrollar 3 de los principales factores implicados en el riesgo residual: la lipoproteína(a) y la dislipemia aterogénica, claves en el riesgo residual lipídico, y la inflamación.

FIGURA 1. Abordaje del riesgo residual.



Riesgo residual de origen lipídico

Lipoproteína(a) y riesgo residual

Importancia y estructura de la lipoproteína(a)

La lipoproteína(a) es una lipoproteína plasmática de síntesis hepática, con una estructura similar al colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), del que se diferencia por presentar una proteína adicional, la apolipoproteína A —Apo(a)— unida por puentes disulfuro a la molécula de apolipoproteína B (ApoB). La Apo(a) tiene una alta homología estructural con el plasminógeno, del que difiere en alguno de los dominios kringle, claves en la interacción de las proteínas con los factores de coagulación. La variabilidad en el tamaño de la Apo(a) se debe a variaciones en el locus del gen *LPA*, que determina el número de repeticiones del kringle IV tipo 2. Además, el número de estas repeticiones se correlaciona inversamente con los niveles plasmáticos de la lipoproteína⁴.

Cerca del 90% de los niveles plasmáticos de lipoproteína(a) son fuertemente determinados por la herencia y por un solo gen, el gen *LPA*, por lo que la influencia de las modificaciones del estilo de vida tiene un impacto mínimo en los niveles séricos. Desde el punto de vista fisiopatológico la lipoproteína(a) tiene propiedades protrombóticas, proinflamatorias y proaterogénicas, lo que le confiere un importante papel en el riesgo residual lipídico⁵.

Relación de la lipoproteína(a) con el riesgo cardiovascular

En estudios epidemiológicos, incluidos los metanálisis, y en estudios genéticos de aleatorización mendeliana y de asociación del genoma completo (GWAS) se ha demostrado, de manera consistente, que los niveles elevados de lipoproteína(a) se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de ECV⁶. En el estudio PROCARDIS⁷ se analizaron, en 3.145 sujetos con enfermedad coronaria y 3.352 controles, más de 48.000 polimorfismos de nucleótidos simples (SNP) en 2.100 genes relacionados con la ECV. Se identificaron 3 regiones cromosómicas asociadas a un mayor riesgo de enfermedad coronaria y, de ellas, la que codificaba el gen *LPA* fue la que demostró la asociación más fuerte. Burgess *et al.*⁸, en un reciente estudio de aleatorización mendeliana concluyeron que se precisa una reducción absoluta de 100 mg/dL de las concentraciones de lipoproteína(a) para inducir una reducción clínicamente relevante de la ECV, similar a la magnitud que produce el descenso de 38 mg/dL (1 mmol/L).

Algunas variantes de la lipoproteína(a) se han relacionado con la enfermedad coronaria y los eventos cardiovasculares (CV). Un GWAS europeo mostró que dos variantes dentro del locus *LPA* (rs10455872 y rs3798220) se asociaron con la enfermedad coronaria con *odds ratios* cercanas a 2⁷. Un reciente metanálisis, basado en GWAS, identificó 7 SNP del gen *LPA* asociados con un incremento de ECV en pacientes en tratamiento con estatinas, lo que refrenda

el papel de la lipoproteína(a) en el riesgo residual lipídico⁹. La detección del riesgo residual de ECV atribuible a la lipoproteína(a) entraña el problema de que no es una determinación rutinaria en la evaluación del perfil lipídico clásico, por lo que su distribución poblacional y la influencia de variables como la raza o el género, no es tan bien conocida como la de los biomarcadores lipídicos tradicionales⁴. Además, no hay un ensayo de laboratorio estandarizado para medir los niveles plasmáticos de lipoproteína(a), lo que introduce un factor de confusión a la hora de comparar los valores de distintos métodos de determinación¹⁰.

Respecto al papel de los niveles de lipoproteína(a) como factor predictor del RCV en prevención primaria, las isoformas más pequeñas de la lipoproteína parecen asociarse a un mayor riesgo de enfermedad coronaria en algunos trabajos¹¹. Amplios estudios poblacionales como el *Atherosclerosis Risk in Community* (ARIC) o el *Women's Health Study* (WHS), han evidenciado un incremento del riesgo de ictus isquémico (ARIC) o de ECV a 10 años (WHS) cuando los niveles séricos de lipoproteína(a) están por encima de 50 mg/dL^{12,13}. En este contexto de la prevención primaria, es clave conocer si el riesgo atribuible a un sujeto con una lipoproteína(a) elevada puede modularse por los niveles de LDL. En este sentido, algunos trabajos han sugerido que este riesgo se atenúa cuando los niveles de LDL están por debajo de 100 mg/dL, lo que implica, de forma práctica, que es recomendable reducir el LDL en pacientes con lipoproteína(a) elevada en prevención primaria¹⁴.

En prevención secundaria, parece claro que los niveles elevados de lipoproteína(a) representan un marcador del riesgo residual. Estudios como el AIM-HIGHT, LIPID, ACCELERATE o EPIC-Norfolk, llevados a cabo en diversas poblaciones con ECV establecida, han demostrado que los pacientes con lipoproteína(a) > 50 mg/dL presentan un incremento del riesgo de eventos vasculares mayores (MACE), incluidas las amputaciones por enfermedad arterial periférica, incluso con niveles plasmáticos de LDL por debajo de 80 mg/dL⁴. Algunos trabajos sugieren que las concentraciones séricas elevadas de lipoproteína(a) se asocian también con un mayor riesgo de ECV recurrente y que un descenso de 50 o de 100 mg/dL de sus niveles puede reducir a 5 años este riesgo en un 20 y un 40%, respectivamente¹⁵.

Tratamiento de la hiperlipoproteinemia(a)

La irrupción en el arsenal terapéutico de los inhibidores de PCSK9 (IPCSK9), evolocumab y alirocumab, que han demostrado reducciones de la lipoproteína(a) en torno al 25-30%, ha sido un punto de inflexión en el abordaje del riesgo residual lipídico^{16,17}. En la rama placebo del estudio FOURIER con evolocumab, el cuartil superior de lipopro-

teína(a) (> 165 mg/dL) se asoció con el mayor riesgo de MACE, independientemente de los niveles de LDL. En los pacientes con lipoproteína(a) por encima de la mediana (15 mg/dL) se lograron reducciones del riesgo absoluto de MACE del 2,5% (número de pacientes que es necesario tratar, 41)¹⁶. Similares resultados se obtuvieron con alirocumab en el estudio ODYSSEY¹⁷.

Respecto al tratamiento, ya se ha mencionado que el impacto de las modificaciones del estilo de vida tiene un mínimo efecto en los niveles de lipoproteína(a). No hay ninguna medicación aprobada en la actualidad para reducir los niveles de lipoproteína(a). Las estatinas no disminuyen las concentraciones plasmáticas de lipoproteína(a) e incluso pueden aumentarlas discretamente. Mipomersen, un oligonucleótido antisentido frente a ApoB, reduce en torno a un 25% los niveles de lipoproteína(a), pero se carece de datos en términos de reducción de eventos CV^{4,18}.

La reducción de los niveles de lipoproteína(a) por los IPCSK9, como ya se ha señalado, también se mueven en esas cifras, y su mayor beneficio clínico se ha observado en los pacientes con los valores más elevados de lipoproteína(a). El mecanismo por el que los IPCSK9 reducen la lipoproteína(a) es desconocido, pero se han sugerido varios: un aumento del aclaramiento de la lipoproteína(a) por el receptor LDL o por otros receptores (LRP1, TLR2, SRB-1, receptor del plasminógeno) y una reducción en la producción, la secreción o el ensamblaje de la Apo(a)¹⁸.

Reducciones similares de los niveles de lipoproteína(a), en torno del 26%, se han observado en los estudios con inclisiran, un ARN pequeño de interferencia que inhibe la síntesis hepática de PCSK9 y que está próximo a la comercialización en nuestro país. Todavía no se dispone de datos sobre morbimortalidad CV hasta que no se complete el estudio ORION-4¹⁹.

Otras moléculas como pelacarsen, pequeños ARN de interferencia frente a Apo(a), están en estudio en el momento actual. Finalmente, la aféresis de lipoproteína(a) sigue siendo el tratamiento disponible en casos graves, sobre todo la hipercolesterolemia familiar homocigota, y consigue reducciones medias del 70% de sus niveles séricos¹⁸.

Dislipemia aterogénica

Triglicéridos, lipoproteínas ricas en triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

El riesgo residual de origen lipídico recae básicamente en la dislipemia aterogénica, que se caracteriza por un incremento de triglicéridos (TG) y de lipoproteínas ricas en TG (LPRT), un descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y la presencia de alteraciones cualita-

tivas de las partículas de LDL. La hipertrigliceridemia (TG \geq 150 mg/dL) es una entidad con elevada prevalencia, que afecta a cerca de un tercio de los varones y a una cuarta parte de las mujeres europeas²⁰.

En la actualidad, la hipertrigliceridemia se considera un factor de riesgo independiente de ECV, y en un metanálisis de estudios llevados a cabo en sujetos de la población general, se ha objetivado que un aumento de 89 mg/dL en la concentración de TG se asocia con un incremento del RCV del 12% en los varones y del 37% en las mujeres²¹. Adicionalmente, se ha evidenciado que los niveles elevados de TG se asocian más con el riesgo de ECV cuando los niveles de cHDL son bajos, de tal forma que la hipertrigliceridemia y las concentraciones bajas de cHDL contribuyen de forma robusta y sinérgica al incremento del RCV cuando los niveles de cLDL están controlados²².

Las lipoproteínas circulantes contienen colesterol y TG. Las LPRT son fundamentalmente lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), quilomicrones y sus remanentes. Aunque los TG *per se* posiblemente potencien la aterogénesis, es el contenido de colesterol de las LPRT el factor más importante implicado en la formación de la placa de ateroma. El colesterol remanente define la carga global de las LPRT, que en situaciones de hipertrigliceridemia pueden transportar tanto o más colesterol que las LDL. Además, en estudios observacionales y genéticos se ha sugerido un papel causal de estas partículas lipídicas en el desarrollo de la ECV²³.

En práctica clínica habitual, la mejor manera de cuantificar el colesterol de las LPRT es la determinación del colesterol no HDL, que es una medida del colesterol total contenido en todas las lipoproteínas con ApoB. De hecho, aunque no hay datos potentes en ensayos clínicos, las guías de la *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) recomiendan emplear este parámetro lipídico como objetivo secundario para controlar el riesgo residual, en especial en sujetos obesos, con síndrome metabólico, diabetes mellitus o niveles de LDL muy bajos. En estas situaciones, los niveles de LDL calculados pueden infraestimar los niveles de cLDL y de las lipoproteínas que contienen ApoB, por lo que también pueden infraestimar el riesgo de ECV²⁴.

Tratamiento de la dislipemia aterogénica

Lawler *et al.*²⁵, en un análisis de 9.423 participantes del estudio JUPITER, observaron que la reducción de las partículas de VLDL pequeñas y pobres en colesterol, con el tratamiento con estatinas, se asoció con una reducción del riesgo de ECV. Esto indicaba que los niveles de TG no capturaban de forma completa el riesgo atribuible al metabolismo de las partículas VLDL.

En estudios observacionales amplios y en estudios de prevención secundaria en pacientes tratados con estatinas, se ha sugerido que la hipertrigliceridemia es un marcador del RCV, y los niveles de TG pueden ayudar a identificar un determinado subgrupo de pacientes que pueden beneficiarse de una intensificación de la terapia hipolipemiente con estatinas, pero también de la adición de fibratos²⁴.

Un reciente metanálisis de 10 ensayos clínicos que incluyó a sujetos tratados con diversos fármacos con efecto sobre los TG (niacina, fibratos, ácidos grasos n-3) evidenció una reducción del 18% del riesgo de ECV en sujetos con hipertrigliceridemia y del 29% en aquellos con hipertrigliceridemia y cHDL bajo²⁶.

Aunque los ensayos en prevención primaria con ácidos grasos omega 3 a dosis de 1 g/día, ASCEND y VITAL, no lograron demostrar beneficios CV, el estudio REDUCE-IT, que utilizó dosis altas (2 g/2 veces al día) de etilo de icosapenteno (ácido eicosapentaenoico purificado) en pacientes de alto riesgo con concentraciones de TG entre 135-499 mg/dL, mostró una reducción significativa del riesgo de eventos CV (eventos isquémicos y mortalidad CV) del 25%, durante una mediana de seguimiento de 4,9 años²⁷.

Con base en estos estudios, las guías clínicas de la ESC/EAS recomiendan (clase IIa nivel B de evidencia) en pacientes de alto o muy alto RCV con niveles de TG entre 135-499 mg/dL a pesar del tratamiento con estatinas, considerar añadir ácidos grasos poliinsaturados (etilo de icosapenteno). Adicionalmente, se recomienda también considerar asociar fenofibrato al tratamiento con estatinas si los niveles de TG son $>$ 200 mg/dL y se ha alcanzado el objetivo de LDL en prevención primaria (clase IIb grado C) y en los pacientes de alto RCV (clase IIb grado C)²⁵.

Están en marcha estudios clínicos para intentar demostrar la eficacia de determinados fármacos que emplean como dianas las LPRT y sus remanentes, como la ANGPTL3 (*angiopoietin-like protein 3*) —evinacumab y oligonucleótidos antisentido—, ApoCIII (oligonucleótidos antisentido, como volanesorsén, que reducen los niveles de TG pero también incrementan los de cHDL) con resultados alentadores²³.

■ INFLAMACIÓN Y RIESGO RESIDUAL

Inflamación y arterosclerosis

Son muchos los datos disponibles que apoyan un papel relevante de la inflamación en la génesis de la placa de ateroma, *per se* y por su íntima y recíproca relación con el pro-

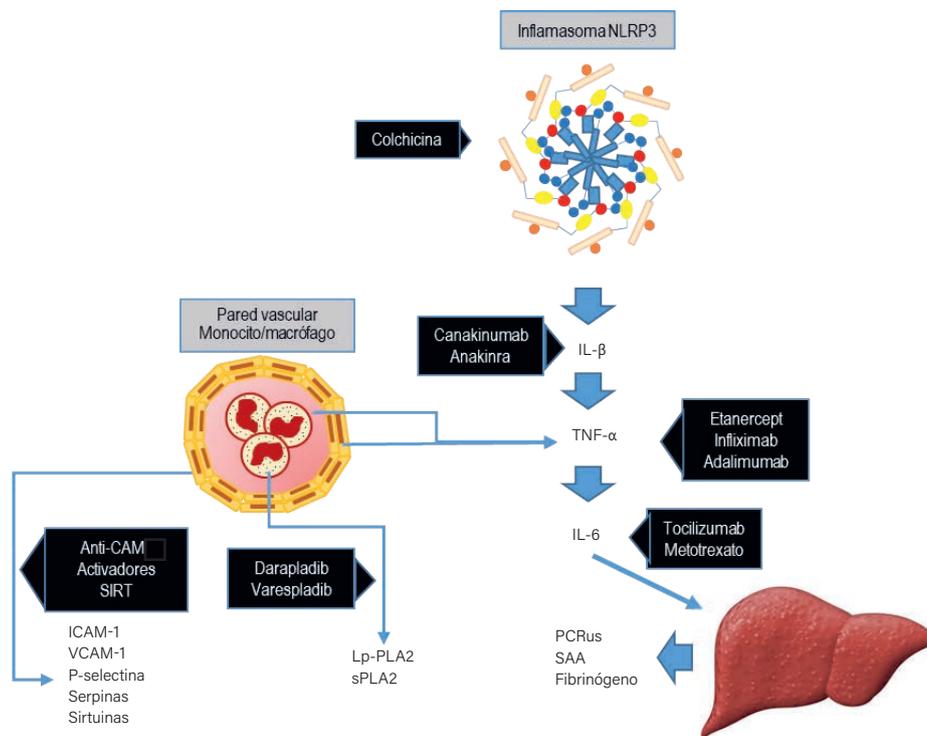
ceso trombótico, induciendo un estado procoagulante. Por tanto, la inflamación vascular subclínica es otra de las fuentes de riesgo residual y se dispone de biomarcadores que lo valoran, como la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) o las interleucinas (IL) IL-1 e IL-6²⁸. Numerosos estudios han evidenciado la utilidad de estos marcadores séricos en la predicción del riesgo de eventos vasculares recurrentes, incluso en los pacientes con niveles de LDL muy bajos²⁹.

Se han implicado múltiples vías en la relación inflamación-aterosclerosis, en especial la vía del inflamasoma NLRP3. En la **Figura 2** se muestran algunas de ellas, junto a los posibles tratamientos antiinflamatorios con efecto antiaterosclerótico. Los estudios de aleatorización mendeliana han sugerido que la vía de señalización de la IL-6 juega un papel causal en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis³⁰.

La "prueba de concepto" de la asociación inflamación-aterosclerosis fue el estudio JUPITER. En este estudio, en prevención primaria, el tratamiento con 20 mg de rosuvastatina redujo de forma significativa (44%) la incidencia de eventos CV mayores (infarto no fatal, ictus no fatal, ingreso por angina de pecho inestable, revascularización coronaria o muerte CV) en sujetos con cLDL < 130 mg/dL y niveles de PCRus > 2 mg/dL. La reducción de este biomarcador se situó en el 37%³¹.

Sin embargo, en los estudios fundamentales en prevención secundaria, a pesar de una terapia hipolipemiante de alta intensidad, los pacientes con concentraciones de PCRus por encima de la mediana mantienen un aumento del riesgo de recurrencia de eventos CV. Estos hallazgos apoyan el concepto de "riesgo inflamatorio residual"³².

FIGURA 2. Algunas de las múltiples vías implicadas en la relación inflamación-aterosclerosis, en especial la vía del inflamasoma NLRP3.



CAM: moléculas de adhesión celular; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1; IL: interleucina; Lp-PLA2: fosfolipasa A2 asociada a las lipoproteínas; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; SAA: proteína amiloide A sérica; sPLA2: fosfolipasa A2 secretada; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; VCAM: moléculas de adhesión a células vasculares.

Tratamiento de la inflamación como riesgo cardiovascular residual

Sobre la base del conocimiento actual del alto RCV asociado a las enfermedades inflamatorias sistémicas, como la artritis reumatoide o la psoriasis, y del efecto del tratamiento biológico sobre el estado inflamatorio subyacente a estas entidades, se han desarrollado estudios clínicos con fármacos antiinflamatorios asociados a la terapia hipolipemiante en prevención secundaria, en pacientes sin enfermedades inflamatorias sistémicas³³. Sin embargo, muchos de estos estudios presentan limitaciones metodológicas o tamaños muestrales pequeños que hacen difícil extraer conclusiones sólidas para la práctica clínica.

La colchicina fue el primer agente antiinflamatorio que se estudió en este contexto del control del RCV residual. El estudio aleatorizado y controlado con placebo, LoDoCo2, que incluyó a 5.522 sujetos con cardiopatía isquémica crónica estable, evidenció que la colchicina a dosis de 0,5 mg/día durante una mediana de 28 meses, inducía una reducción del 31% de eventos CV. No hubo efecto sobre la mortalidad³⁴. Un reciente metanálisis, realizado por el *International Lipid Research Panel*³⁵, ha concluido que el tratamiento con colchicina en pacientes con cardiopatía isquémica estable, se asocia con una reducción del riesgo de eventos CV mayores y una reducción de la PCRus y de la IL-6, pero no tiene ningún efecto sobre la mortalidad CV ni global³⁶.

Se han llevado a cabo otros estudios con numerosos fármacos antiinflamatorios para evaluar su potencial beneficio en la prevención CV. Wang *et al.*,³⁶ en un reciente metanálisis, analizaron de forma conjunta las terapias antiinflamatorias en este contexto, concluyendo que este tipo de fármacos reduce el riesgo de infarto de miocardio recurrente en pacientes con enfermedad coronaria estable, aunque reconocen múltiples limitaciones en cuanto a tiempo de uso, dosis adecuadas y sesgos metodológicos de los trabajos incluidos en el metanálisis³⁷.

El estudio CANTOS evaluó la eficacia de varias dosis de canakinumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor de la IL-1b, en 10.061 pacientes con un infarto previo y niveles de PCRus ≥ 2 . El tratamiento biológico (150 mg/3 meses) durante una media de 3,7 años, indujo una reducción significativa (15%) de eventos CV recurrentes (infarto no fatal, ictus no fatal o muerte CV o ingreso por angina de pecho inestable), independiente de los niveles lipídicos (no los modificó), aunque también se asoció con un aumento de infecciones mortales respecto al grupo placebo, lo que, junto a su coste, atenuaba sus potenciales beneficios y bloqueó su indicación en la prevención CV³⁸.

Se han publicado escasos estudios sobre el efecto de otras terapias antiinflamatorias específicas (inhibidores de la fosfolipasa A2 [darapladib], inhibidores de la p-38 MAP cinasa [losmapimod], moléculas de adhesión [P-selectina], alopurinol e inhibidores de IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa) y su potencial papel en el control del RCV residual. Los resultados, en general, o bien no han evidenciado una reducción de los eventos CV o las conclusiones han sido poco sólidas por la metodología empleada o el escaso tamaño muestral²⁸.

CONCLUSIONES

A pesar de un control de los niveles de cLDL ajustado a las recomendaciones de las guías de dislipemia actuales, persiste un riesgo elevado de presentar un evento CV, en especial en poblaciones de muy alto riesgo. Ese riesgo residual tiene un componente no modificable, pero presenta otro sobre el que sí cabe una actuación clínica para intentar reducirlo. No hay evidencias sólidas sobre el perfil de pacientes que más se beneficiaría del control de ese riesgo residual y tampoco hay biomarcadores objetivos (al margen del LDL y la PCRus) ni evidencias claras, en términos de reducción de eventos CV, que permitan una medicina de precisión en dichos pacientes. Sin embargo, en los últimos años han empezado a conocerse los datos de los estudios fundamentales con ISGLT2, agonistas GLP1 y terapia antiagregante dual, que han marcado el camino a seguir en el control del riesgo residual no lipídico. Respecto al riesgo residual lipídico, atribuible fundamentalmente a la dislipemia aterogénica y a la lipoproteína(a), también se han llevado a cabo progresos significativos, sobre todo con los IPCSK9. Los estudios en marcha en este sentido hacen vislumbrar un escenario alentador para lograr un control global óptimo del RCV residual, no solo en prevención secundaria sino también en prevención primaria.

BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

1. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, *et al.* One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297:1197-206.
2. Shapiro MD, Fazio S. Biologic bases of residual risk of cardiovascular events: a flawed concept. *Eur J Prevent Cardiol*. 2018;25:1831-5.
3. Patel KV, Pandey A, De Lemos JA. Conceptual Framework for Addressing Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in the Era of Precision Medicine. *Circulation*. 2018;137:2551-3.
4. Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, *et al.* Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol*. 2020;126:94-102.

5. Kronenberg F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30:87-100.
6. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) and risk of myocardial infarction—genetic epidemiologic evidence of causality. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71:87-93.
7. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, *et al.* Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2518-8.
8. Burgess S, Ference BA, Staley JR, *et al.* Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3:619-27.
9. Wei WQ, Li X, Feng Q, *et al.* LPA Variants Are Associated With Residual Cardiovascular Risk in Patients Receiving Statins. *Circulation.* 2018;138:1839-49.
10. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res.* 2016;57:526-37.
11. Kamstrup PR. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA.* 2009;301:2331-9.
12. Aronis KN, Zhao D, Hoogeveen RC, *et al.* Associations of Lipoprotein(a) Levels With Incident Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e007372.
13. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction Among Women. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:287-96.
14. Verbeek R, Hoogeveen RM, Langsted A, *et al.* Cardiovascular disease risk associated with elevated lipoprotein(a) attenuates at low low-density lipoprotein cholesterol levels in a primary prevention setting. *Eur Heart J.* 2018;39:2589-96.
15. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, *et al.* Lipoprotein(a)-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:255-66.
16. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, *et al.* Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019;139:1483-92.
17. Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, *et al.* Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over ≥ 1.5 Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol.* 2017;119:40-6.
18. Korneva VA, Kuznetsova TY, Julius U. Modern Approaches to Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Consequences for Cardiovascular Diseases. *Biomedicines.* 2021;9:1271.
19. Ray KK, Wright RS, Kallend D, *et al.* Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382:1507-19.
20. Qiao Q; DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia.* 2006;49:2837-46.
21. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med.* 2002;2:325-33.
22. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, *et al.* Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol.* 2010;106:757-63.
23. Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, Shapiro MD. The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocr Rev.* 2019;40:537-57.
24. Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88.
25. Lawler PR, Akinkuolie AO, Harada P, *et al.* Residual Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Events in Relation to Reductions in Very-Low-Density Lipoproteins. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e007402.
26. Maki KC, Guyton JR, Orringer CE, *et al.* Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2016;10:905-14.
27. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, *et al.* Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.
28. Ajala ON, Everett BM. Targeting Inflammation to Reduce Residual Cardiovascular Risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22:66.
29. Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, Ridker PM. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy. *Circulation.* 2018;138:141-9.
30. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Swerdlow DI, Holmes MV, *et al.* The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet.* 2012;379:1214-24.
31. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *et al.* Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 2009;373:1175-82.
32. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci.* 2018;132:1243-52.
33. Ferraz-Amaro I, Corrales A, Atienza-Mateo B, *et al.* Moderate and High Disease Activity Predicts the Development of Carotid Plaque in Rheumatoid Arthritis Patients without Classic Cardiovascular Risk Factors: Six Years Follow-Up Study. *J Clin Med.* 2021;10:4975.
34. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, *et al.* Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1838-47.
35. Bytçi I, Bajraktari G, Penson PE, *et al.* Efficacy and safety of colchicine in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;doi: 10.1111/bcp.15041.
36. Wang H, Jiang M, Li X, *et al.* Anti-inflammatory Therapies for Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:726341.
37. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, *et al.* Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-31.
38. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, *et al.* CIRT Investigators Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med.* 2019;380:752-62.

REDUCCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR CON ICOSAPENTO DE ETILO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

Bhatt DL, Steg PG, Miller M, *et al.*; REDUCE-IT Investigators. **Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia.** *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.

Actualmente, los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (RCV) presentan un alto índice de eventos cardiovasculares, a pesar de recibir tratamiento para prevención primaria o secundaria. Así, los pacientes tratados adecuadamente con estatinas siguen presentando un RCV residual. En estos pacientes, los niveles elevados de triglicéridos (TG) sirven como marcador independiente de eventos isquémicos. El ácido eicosapentanoico (EPA) es un ácido graso omega-3 que ha demostrado reducir de forma efectiva los niveles de TG y, además, posee acción antiinflamatoria, antioxidante y estabilizante de la placa de ateroma. En esta línea, el estudio JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*) evidenció que el riesgo de presentar eventos coronarios mayores se redujo en un 19% en pacientes con hipercolesterolemia tratados diariamente con estatinas además de 1,8 g de EPA, comparado con los que solo recibieron estatinas. Teniendo en cuenta este trabajo previo, se diseñó el ensayo REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent ethyl-Intervention Trial*). El objetivo del estudio fue analizar el efecto de añadir el fármaco icosapento de etilo sobre el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en pacientes tratados con estatinas, y que presentaran niveles elevados de TG como marcadores de riesgo residual. El icosapento de etilo es un éster etílico estable del EPA.

REDUCE-IT es un estudio doble ciego y aleatorizado fase 3b que enroló a pacientes de 473 centros en 11 países diferentes desde 2011 hasta 2016. Los pacientes ($n = 8.179$) se aleatorizaron en dos grupos de tratamiento: un grupo recibió terapia de estatinas + placebo y el otro recibió estatinas + icosapento de etilo (4 g/día, divididos en 2 dosis). Los pacientes debían ser > 45 años con RCV establecido o > 50 años con diabetes mellitus y un factor de riesgo adicional. Los niveles de TG en ayunas variaron entre 150-499 mg/dL (1,69-5,63 mmol/L) y los de coleste-

rol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) entre 41-100 mg/dL (1,06-2,59 mmol/L). Las consideraciones para la estratificación de los grupos fueron: RCV (prevención primaria o secundaria), uso o no de ezetimiba y la región geográfica. El objetivo primario fue la aparición de eventos cardiovasculares adversos, como muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no fatales, revascularización coronaria o angina inestable.

El análisis de los resultados mostró que el 70,7% de los pacientes se reclutó en prevención secundaria y el 29,3% en prevención primaria. La media de edad fue de 64 años, un 28,8% eran mujeres y un 38,5% de Estados Unidos, con una media de seguimiento de 4,9 años. Al cabo de 1 año de tratamiento se observó una disminución de los niveles de TG desde los niveles basales del 18,3% (-39 mg/dL [$-0,44$ mmol/L]) en el grupo tratado con icosapento de etilo y un incremento del 2,2% (4,5 mg/dL [0,05 mmol/L]) en el grupo placebo. En cuanto a los niveles de cLDL se observaron incrementos en ambos grupos: el 3,1% (2,0 mg/dL [0,05 mmol/L]) en el grupo tratado con icosapento de etilo y el 10,2% (7,0 mg/dL [0,18 mmol/L]) en el grupo placebo. Estos datos revelan un menor incremento en los niveles de cLDL (6,6%) en el grupo tratado con icosapento de etilo comparado con placebo ($p < 0,001$). En cuanto a los eventos cardiovasculares que presentaron los pacientes (1.606), el 17,2% ocurrió en los pacientes tratados con icosapento de etilo y el 22,0% en los pacientes tratados con placebo (*hazard ratio*: 0,75; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 3,1-0,83; $p < 0,001$), con una diferencia absoluta entre grupos de 4,8 puntos porcentuales (IC95%, 3,1-6,5). Los efectos adversos en ambos grupos fueron similares. El único efecto adverso de importancia fue la neumonía (el 2,6% en el grupo icosapento de etilo frente al 2,9% en el grupo placebo; $p = 0,42$). Sin embargo, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de icosapento de etilo fue hospitalizado debido a fibrilación o *flutter* auricular comparado con el grupo placebo (el 3,1 frente al 2,1%; $p = 0,004$).

Los autores concluyen que, en los pacientes con niveles elevados de TG pese al uso de estatinas, el tratamiento con 2 g de icosapento de etilo 2 veces al día disminuye el riesgo de eventos isquémicos, incluyendo muerte cardiovascular. Los mecanismos responsables de este beneficio se desconocen y podrían ir más allá del efecto reductor de

lipoproteínas ricas en TG del icosapento de etilo. Ensayos actualmente en vigor con dosis moderadas/altas de este podrían arrojar más luz a este respecto.

MENSAJES CLAVE

- El ensayo REDUCE-IT es un estudio doble ciego y aleatorizado fase 3b que enroló a pacientes de 473 centros en 11 países diferentes desde 2011 hasta 2016.
- Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos de tratamiento: uno recibió terapia de estatinas + placebo y el otro recibió estatinas + icosapento de etilo (4 g/día, divididos en 2 dosis).
- El objetivo del estudio fue analizar el efecto de añadir el fármaco icosapento de etilo sobre el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en pacientes tratados con estatinas, y que presentaran niveles elevados de TG como marcadores de riesgo residual.
- Los autores concluyen que, en los pacientes con niveles elevados de TG pese al uso de estatinas, el tratamiento con 2 g de icosapento de etilo 2 veces al día disminuye el riesgo de eventos isquémicos, incluyendo muerte cardiovascular.

LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y LA INFLAMACIÓN: EL FUTURO

Arnold N, Lechner K, Waldeyer C, Shapiro MD, Koenig W. **Inflammation and Cardiovascular Disease: The Future.** *Eur Cardiol.* 2021;16:e20.

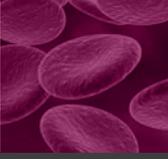
Los grandes avances producidos en los últimos años en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) han logrado reducir los factores de riesgo convencionales. Sin embargo, aun cuando los pacientes están correctamente medicados con estatinas, los eventos cardiovasculares siguen ocurriendo. Ese riesgo cardiovascular remanente se conoce como "riesgo cardiovascular residual", que permanece una vez conseguido el objetivo de cLDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad) con el uso apropiado del tratamiento hipolipemiante. Este riesgo residual se debe, en gran medida, a una reacción inflamatoria de baja intensidad en la pared de los vasos arteriales, que condiciona la aparición de los eventos cardiovasculares en estos pacientes. De hecho, ensayos recientes han

demostrado que la disminución de la carga inflamatoria en la enfermedad cardiovascular resulta en una reducción del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en el futuro. De este modo, las terapias antiinflamatorias dirigidas a reducir la inflamación de la placa aterosclerótica podrían contribuir a la estabilización de la placa y a la prevención de los eventos cardiovasculares.

El proceso inflamatorio está, en gran medida, estimulado por lipoproteínas que, al ser modificadas por diferentes mecanismos (glicación, agregación, oxidación), incrementan su aterogenicidad. Así, las lipoproteínas oxidadas pueden dañar las células endoteliales, aumentar la expresión de moléculas de adhesión, favorecer el reclutamiento y retención de leucocitos que actúan como desencadenantes de procesos inflamatorios locales dentro de la placa aterosclerótica y, además, pueden iniciar la respuesta inmune innata por activación del inflamasoma NLRP3 en los macrófagos. En línea con estas investigaciones, hay evidencias que demuestran que niveles elevados de biomarcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) o la interleucina 6 (IL-6), predicen de forma independiente el riesgo de la ECVA.

Tal y como se ha comentado anteriormente, el proceso inflamatorio sistémico subyacente se puede modificar farmacológicamente. Las estatinas han demostrado, en diferentes ensayos, reducir los niveles circulantes de PCRus y también los eventos cardiovasculares futuros. Los pacientes que responden al tratamiento hipolipemiante con estatinas pero que mantienen valores persistentemente elevados de PCRus son, precisamente, los que presentan este riesgo residual inflamatorio que afecta al 30-40% de los participantes en diferentes ensayos clínicos. La conexión entre los procesos aterogénicos y los inflamatorios parece ubicarse en el complejo de señalización multiproteico citosólico llamado inflamasoma NLRP3, que sirve como plataforma para la activación de la caspasa-1 y favorece la síntesis de las citocinas proinflamatorias, como la IL-1 β , la IL-18 y, indirectamente, la IL-6.

Hasta la fecha se ha investigado la acción de tres compuestos sobre las vías implicadas en la inflamación en pacientes tratados con estatinas. El canakinumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente a IL-1 β , redujo significativamente la concentración de IL-6 y las concentraciones de PCRus, reducción que también se vio reflejada en los eventos cardiovasculares mayores. Esta reducción llegó a ser del 25% en los pacientes cuyo nivel de PCRus < 2 mg/L (estudio CANTOS). El estudio CIRT investigó la terapia con metotrexato comparada con placebo, pero, en este caso, ni los niveles de PCRus ni los de eventos cardiovasculares mayores se vieron reducidos a 5 años (*hazard ratio*: 1,01; intervalo de confianza del 95%,



0,82-1,25; $p = 0,91$). Por último, el fármaco colchicina se ha probado en dos ensayos, COLCOT y LoDoCo, y en ambos se ha demostrado un beneficio terapéutico al disminuir los eventos cardiovasculares en los pacientes que recibieron dosis bajas del fármaco (5 mg/día) comparado con placebo. Desafortunadamente, estos ensayos no aclaran el mecanismo implicado, ya que no midieron los niveles de IL-6 o PCRus.

A modo de conclusión, podemos apuntar que el metabolismo de las lipoproteínas y el proceso inflamatorio de baja intensidad subyacente en los pacientes con ECVA están relacionados y contribuyen al proceso aterogénico y a sus consecuencias clínicas. Todavía no se conoce si actúan sinérgicamente o de forma independiente, por lo que futuros ensayos deberían explorar estas posibilidades midiendo tanto parámetros lipídicos como inflamatorios. Ello mejoraría nuestra capacidad de predecir futuros eventos cardiovasculares en estos pacientes. Asimismo, hay evidencias claras que apuntan a que la inhibición directa de la vía del inflamasoma NLRP3 podría convertirse en una terapia fundamental para tratar las enfermedades ateroscleróticas. La selección de los pacientes que más se podrían beneficiar de la terapia inflamatoria o el riesgo de interacción con la respuesta inmune de los pacientes serían dos de los desafíos a tener en cuenta en ese futuro escenario terapéutico.

MENSAJES CLAVE

- El riesgo residual se debe, en gran medida, a una reacción inflamatoria de baja intensidad en la pared de los vasos arteriales, que condiciona la aparición de los eventos cardiovasculares en estos pacientes.
- Podría apuntarse que el metabolismo de las lipoproteínas y el proceso inflamatorio de baja intensidad subyacente en los pacientes con ECVA están relacionados y contribuyen al proceso aterogénico y a sus consecuencias clínicas.

TRIGLICÉRIDOS Y RIESGO ATEROSCLERÓTICO RESIDUAL

Raposeira-Roubin S, Roselló X, Oliva B, *et al.* **Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk.** *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:3031-41.

Se conoce desde hace décadas que las dislipemias conducen a eventos cardiovasculares porque favorecen el desarrollo de placas de ateroma. Dentro de las moléculas lipídicas,

se considera que los niveles altos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ejercen el papel más relevante. Al mismo tiempo, no está claro qué papel desempeñan otras moléculas lipídicas como los triglicéridos (TG), especialmente en ausencia de niveles altos de cLDL.

Diversos ensayos han relacionado niveles elevados de TG con eventos cardiovasculares adversos en los pacientes. Sin embargo, las guías clínicas actuales solo recomiendan comenzar el tratamiento con estatinas cuando los niveles de TG superan los 200 mg/mL, y solo en pacientes con alto riesgo cardiovascular (RCV). Por otro lado, en un paciente correctamente tratado se sabe que, a pesar de que los niveles de cLDL se mantengan por debajo de los umbrales marcados por las guías clínicas, permanece un riesgo aterosclerótico residual que determina el desarrollo de episodios vasculares incidentes o la progresión del daño vascular establecido.

En el artículo se investiga la asociación entre niveles de TG y aterosclerosis subclínica en individuos que, según las guías clínicas, no requieren intervención hipolipemiante, es decir, individuos con RCV bajo o moderado y con niveles de cLDL normales.

Se presenta un estudio observacional, longitudinal y prospectivo de una cohorte de 3.754 individuos con RCV bajo a moderado del estudio PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*). Se hicieron mediciones de las placas ateroscleróticas periféricas por ultrasonido, el score de calcio arterial coronario (CAC) por tomografía computarizada y la inflamación vascular por medio de tomografía de emisión de positrones.

Los resultados del estudio mostraron que el 58,0% de los individuos presentaba placas ateroscleróticas y el 16,8% CAC, mientras que la inflamación vascular estaba presente en casi la mitad de los participantes (46,7%). Después de un ajuste multivariable, se observó que niveles de TG > 150 mg/dL se asociaban con la presencia de aterosclerosis subclínica no coronaria (*odds ratio* [OR]: 1,35; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,08-1,68; $p = 0,008$). Esta asociación fue significativa para los grupos con niveles altos de cLDL (OR: 1,42; IC95%, 1,11-1,80; $p = 0,005$) y niveles normales de cLDL (OR: 1,85; IC95%, 1,08-3,18; $p = 0,008$). No se encontró ninguna asociación entre los niveles de TG y el score de CAC. Sin embargo, los niveles de TG ≥ 150 mg/dL se asociaron de forma significativa con la presencia de inflamación arterial (OR: 2,09; IC95%, 1,29-3,40; $p = 0,003$).

Los autores concluyen que, en personas aparentemente sanas, con RCV bajo o moderado, existe una asociación significativa entre la hipertrigliceridemia (TG ≥ 150 mg/dL), la aterosclerosis no coronaria y la inflamación vascular, y esto es así incluso en individuos con niveles de cLDL normales. Estos datos apuntan a que la determinación de TG podría ser una herramienta de cribado muy útil para detectar un cierto

grupo de pacientes que se podrían beneficiar de tratamiento hipolipemiante y que, según las guías actuales, no recomiendan tratar. Asimismo, estos datos refuerzan la importancia de detectar estados de hipertrigliceridemia en prevención cardiovascular primaria, y sugieren que las recomendaciones de las guías clínicas al respecto deberían revisarse y considerar un objetivo de 150 mg/dL o menor en prevención primaria para individuos con cualquier nivel de RCV, independientemente de la concentración de cLDL que presenten.

MENSAJES CLAVE

- Las dislipemias conducen a eventos cardiovasculares porque favorecen el desarrollo de placas de ateroma. Dentro de las moléculas lipídicas, se considera que los niveles altos de cLDL ejercen el papel más relevante.
- Este es un estudio observacional, longitudinal y prospectivo de una cohorte de 3.754 individuos con RCV bajo a moderado del estudio PESA.
- Se hicieron mediciones de las placas ateroscleróticas periféricas por ultrasonido, el *score* de CAC por tomografía computarizada y la inflamación vascular por medio de tomografía de emisión de positrones.
- Los autores concluyen que, en personas aparentemente sanas, con RCV bajo o moderado, existe una asociación significativa entre la hipertrigliceridemia, la aterosclerosis no coronaria y la inflamación vascular, incluso en individuos con niveles de cLDL normales.
- Estos datos apuntan a que la determinación de TG podría ser una herramienta de cribado muy útil para detectar un cierto grupo de pacientes que se podrían beneficiar de tratamiento hipolipemiante.

INHIBICIÓN DUAL PARA LA PROTECCIÓN VASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA: JUSTIFICACIÓN Y REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

Weitz JI, Angiolillo DJ, Geisler T, Heitmeier S. **Dual Pathway Inhibition for Vascular Protection in Patients with Atherosclerotic Disease: Rationale and Review of the Evidence.** *Thromb Haemost.* 2020;120:1147-58.

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que se caracteriza por el desarrollo de placas ateroscleróticas. Clínicamente, la aterosclerosis se manifiesta como una enfermedad cardiovascular (ECV), primera causa de muerte en el mundo. Dependiendo del lecho vascular afectado se distingue entre enfermedad arterial coronaria (EAC), enfermedad arterial periférica (EAP) y enfermedad cerebrovascular. El registro global REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*), ha puesto en evidencia que un 15,9% de los pacientes presentan al menos dos lechos afectados, lo que, en estos casos, supone un riesgo incrementado de sufrir eventos cardiovasculares adversos.

La terapia antiplaquetaria ha sido el pilar de las terapias en la prevención de la ECV. La terapia simple con aspirina o clopidogrel ha dado paso al tratamiento antiagregante plaquetario doble, que combina aspirina con un inhibidor P2Y₁₂ como clopidogrel, ticagrelor o prasugrel. Así, las guías recomiendan esta opción para prevención secundaria en pacientes con síndrome coronario agudo, aunque no así en pacientes con EAC o EAP crónica. En estos pacientes se mantiene un riesgo residual de padecer eventos cardiovasculares adversos, que van del 15 al 30% a 3 años, lo que pone de manifiesto la necesidad de estrategias antitrombóticas más efectivas en estos pacientes.

El hecho de que la rotura de la placa ateromatosa active al mismo tiempo mecanismos de agregación plaquetaria y coagulación suscitó la investigación de una nueva terapia inhibidora dual que consiste en combinar un agente antiplaquetario, como aspirina, con un fármaco anticoagulante. Las vías de la coagulación y agregación plaquetaria están interconectadas en distintos puntos. Por ejemplo, la trombina no es solo un importante mediador en la cascada de coagulación, sino que actúa también como un potente activador de la agregación plaquetaria por medio de la activación de receptores activados por proteasa en la superficie de las plaquetas. El artículo hace una revisión de 9 ensayos clínicos llevados a cabo hasta el año 2020 con esta doble estrategia antiagregante plaquetaria y anticoagulante en pacientes con EAP y EAC. Entre los anticoagulantes estudiados están: warfarina, dabigatrán, apixabán y rivaroxabán.

Los autores destacan los resultados de tres de ensayos, ATLAS ACS 2-TIMI 51, COMPASS y VOYAGER PAD, que incluyeron en total a casi 50.000 pacientes, en los que la combinación de rivaroxabán (2,5 mg/2 veces al día) más aspirina redujo significativamente el riesgo de eventos aterotrombóticos comparada con aspirina en pacientes con síndrome arterial coronario, EAP o EAC, incluyendo a los pacientes con enfermedad carotídea aterosclerótica y a los pacientes con EAP con revascularización de miembros inferiores.

Por el momento, rivaroxabán es el único anticoagulante que ha mostrado ser efectivo en combinación con terapias antiplaquetarias en estos escenarios. Las dosis estudiadas en los ensayos variaron entre 5-20 mg/día, con un aumento del riesgo de hemorragias proporcional a la dosis, siendo las dosis más bajas suficientes para reducir el riesgo de eventos isquémicos y también más efectivas para reducir la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa. Estudios con otros anticoagulantes no han dado resultados satisfactorios, ya que el posible beneficio clínico implica un inaceptable riesgo de episodios hemorrágicos. Por otro lado, rivaroxabán y apixabán no pueden intercambiarse en los regímenes de tratamiento debido a que tienen mecanismos divergentes de inhibición de la enzima protrombinasa. Así, los datos actuales apuntan a que rivaroxabán es el único fármaco oral inhibidor del factor Xa que puede utilizarse como parte de la estrategia dual. La relevancia clínica de estos hallazgos necesita nuevas investigaciones que permitan ampliar las indicaciones de esta nueva estrategia de inhibición dual, con el objetivo de proteger la pared vascular de los pacientes y prevenir futuras complicaciones cardiovasculares.

MENSAJES CLAVE

- El hecho de que la rotura de la placa ateromatosa active al mismo tiempo mecanismos de agregación plaquetaria y coagulación ha suscitado la investigación de una nueva terapia inhibidora dual que consiste en combinar un agente antiplaquetario, como aspirina, con un fármaco anticoagulante.
- El artículo hace una revisión de 9 ensayos clínicos llevados a cabo hasta el año 2020 con esta doble estrategia antiagregante plaquetaria y anticoagulante en pacientes con EAP y EAC.
- Entre los anticoagulantes estudiados están: warfarina, dabigatrán, apixabán y rivaroxabán.
- La relevancia clínica de los hallazgos necesita nuevas investigaciones que permitan ampliar las indicaciones de esta nueva estrategia de inhibición dual, con el objetivo de proteger la pared vascular de los pacientes y prevenir futuras complicaciones cardiovasculares.

Lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes: aspectos metabólicos, papel en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y estrategias terapéuticas emergentes

Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, Ference BA, Gaudet D, Hegele RA, Kersten S, Lewis GF, Lichtenstein AH, Moulin P, Nordestgaard BG, Remaley AT, Staels B, Stroes ESG, Taskinen MR, Tokgözoğlu LS, Tybjaerg-Hansen A, Stock JK, Catapano AL.

Eur Heart J. 2021;42:4791-806.

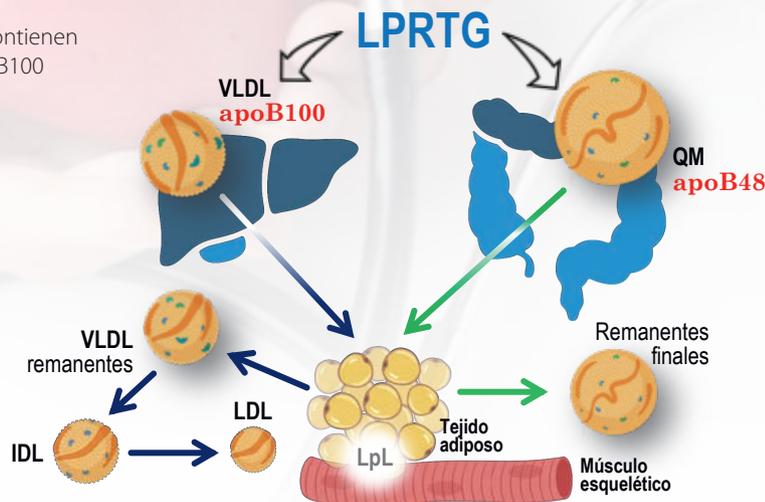
Las **lipoproteínas ricas en triglicéridos** (LPRTG) transportan los triglicéridos (TG) hacia el tejido adiposo, donde son almacenados, o hacia el músculo esquelético o cardíaco, utilizados como fuente de energía.

Las **VLDL hepáticas** contienen apolipoproteína (Apo) B100

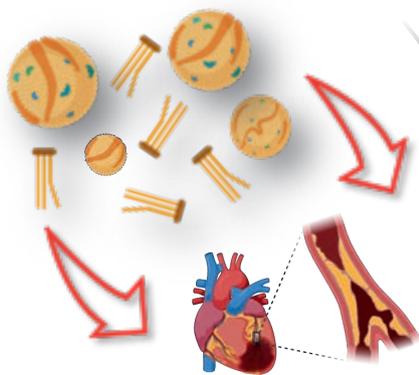
Las VLDL generan VLDL remanentes, IDL y LDL

Los **QM intestinales**, contienen ApoB48

Los QM son metabolizados a partículas remanentes y no pueden generar IDL o LDL



Los niveles de LPRTG en sangre vienen determinados por la **tasa de producción**, por la acción de la **lipoproteín lipasa** (LpL) y la **eliminación** a través del hígado.

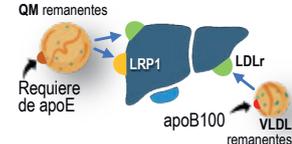


Ensayos preclínicos, clínicos y epidemiológicos recientes muestran una **fuerte asociación** entre la presencia de TG, LPRTG y remanentes y el incremento de la ECV.

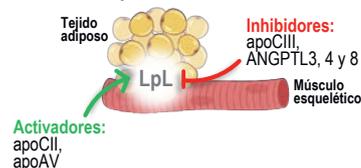
Producción de LPRTG



Eliminación de LPRTG



Lipólisis de TG



ECV: enfermedad cardiovascular; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; QM: quilomicrones; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

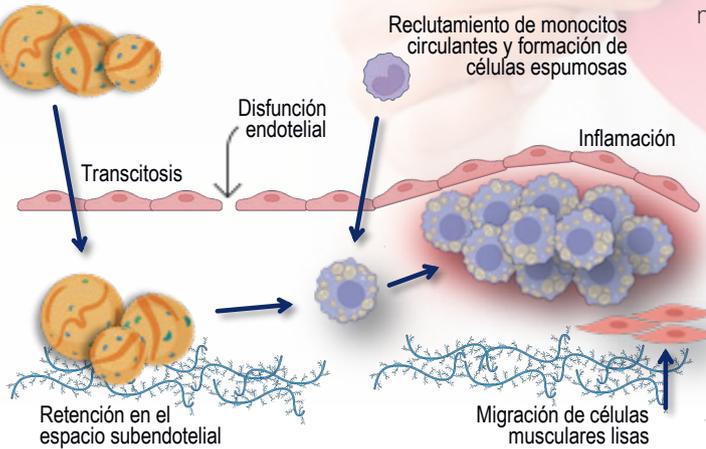
Altos niveles de TG incrementan la **secreción de lipoproteínas (Lp)** y afectan su metabolismo a través de la LpL, provocando un aumento de **QM/VLDL remanentes** en el flujo sanguíneo.

1 Las LPRTG atraviesan el endotelio mediante transcitosis

2 Estas partículas ricas en apoE y apoCIII son retenidas en la pared arterial

4 La captación de Lp ricas en colesterol induce a la formación de células espumosas y la aparición de la lesión

QM/VLDL remanentes, IDL

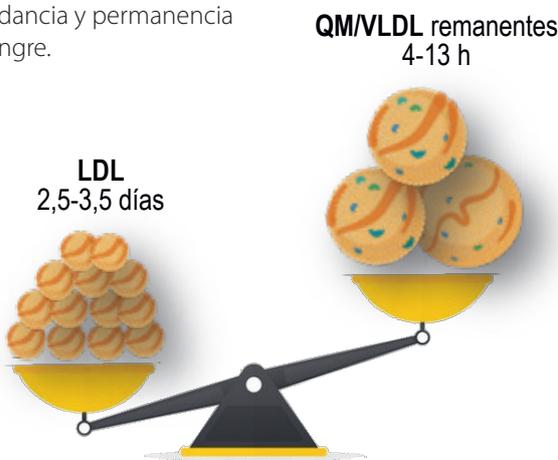


3 Las partículas remanentes ricas inductores de macrófago

5 Las células espumosas y las musculares lisas (abundantes en LpL) promueven la activación y permeabilidad endotelial

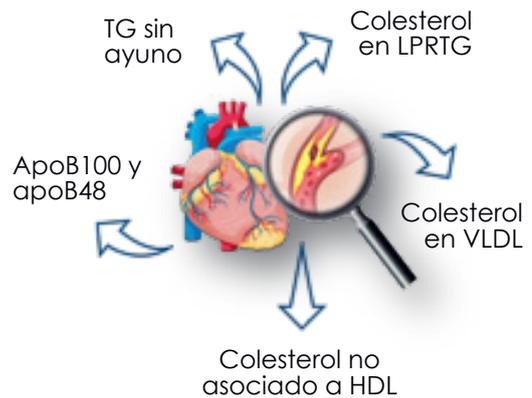
El proceso conduce a la formación de una **placa compleja inestable** que, tras la erosión de la superficie o la ruptura mecánica, puede dar lugar a la formación de un trombo y, potencialmente, a la oclusión de la luz con el consiguiente acontecimiento clínico.

Las LDL son la **primera diana** a tratar para **prevenir** las ECV debido a su mayor abundancia y permanencia en sangre.



Sin embargo, existe una exposición extensa de la pared arterial a partículas remanentes **durante el período posprandial**, identificándose apoB100 y apoB48 en lesiones ateroscleróticas.

Análisis de medición del riesgo asociado a las LPRTG:



ECV: enfermedad cardiovascular; IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; QM: quilomicrones; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.



Las **guías recomiendan tratamiento farmacológico** a partir de niveles de TG > 2,3 mmol/L, sin embargo, reconocen un **aumento del riesgo de ECV** en individuos con niveles > 1,7 mmol/L. De hecho, el estudio PESA muestra la presencia de **placas ateroscleróticas periféricas** en el 58% en este grupo de individuos.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

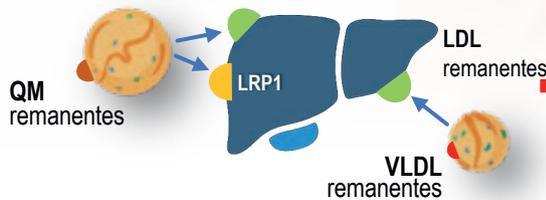
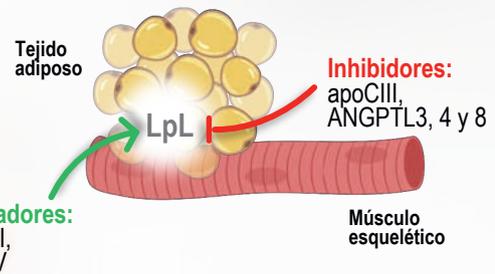


Inhibición de la producción de LPRTG

- Inhibición de la secreción de apoB100 y apoB48 (mipomercen y lomitapide).
- Reducción de la disponibilidad de TG (altas dosis de omega 3).

Estimulación de la lipólisis

- Fibratos: estimulan la actividad de LpL (LPLS447X) e inhiben apoCIII (gemfibrozilo).
- Terapia de supresión de apoCIII.
- Pérdida de función de ANGPTL3.



Activación de la eliminación de remanentes

- Estatinas: activan la expresión de LDL remanentes.
- Inhibidores de PCSK9: aumentan la actividad de IDL remanentes.
- La inhibición de apoCIII y de ANGPTL3 podría favorecer la eliminación de remanentes a través del hígado.

Reducción del enriquecimiento en colesterol esterificado de los remanentes

- Inhibidores de CETP (evacetrapib y anacetrapib): reducen la relación de colesterol y TG en VLDL, incluidos los remanentes.

CONCLUSIONES

La comprensión de la patobiología de las lipoproteínas remanentes (LPR) constituye una clave para el desarrollo de terapias en esta área. Para ello, será necesario: *a)* establecer un ensayo estandarizado para cuantificar las LPR, y *b)* disponer de opciones terapéuticas para reducir los niveles circulantes de LPR y, con ello, el riesgo residual de ECV aterosclerótica en pacientes en tratamiento de reducción de c-LDL. La respuesta implicará, probablemente, una **terapia combinada** dirigida a la disminución de la formación de LPR y de partículas LDL. Este aspecto es clave, ya que cualquier efecto proaterogénico de las LPRTG y las LPR puede ser sinérgico con el de otras Lp que contienen apoB, concretamente LDL y Lp(a).

“PARA CONTROLAR EL RIESGO RESIDUAL, ES NECESARIO UN ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR”

Aunque hace ya años que se habla del riesgo cardiovascular residual, ¿cree que en la práctica clínica se tiene suficientemente en cuenta?

► Creo que los que nos dedicamos al riesgo vascular sí que lo tenemos muy presente. La evidencia científica demuestra que, sobre todo en los pacientes catalogados como de alto o muy alto riesgo, a pesar de lograr controlar los factores de riesgo principales como el colesterol-LDL o la presión arterial, sigue existiendo un riesgo de eventos nada desdeñable. Y no solo se tiene presente el riesgo residual de origen lipídico, sino también el de origen trombótico, el de origen inflamatorio, el relacionado con la diabetes... Sigue habiendo interés en plantear nuevos enfoques para reducir ese riesgo.

Existen numerosos factores implicados en el riesgo cardiovascular residual, pero ¿considera alguno de ellos como de mayor relevancia?

► La dislipemia aterogénica, tan característica del paciente diabético la considero muy relevante por su frecuencia y porque muchas veces no se aborda de modo adecuado. Pero creo que los hábitos de vida saludables son otro factor tremendamente relevante, porque son responsabilidad directa

de los pacientes. En nosotros recae la responsabilidad de hacérselo ver, valorar sus peculiaridades individuales y proponer objetivos alcanzables. En el estudio SIMETAP se observó que los principales factores asociados a la dislipemia aterogénica eran la obesidad y/o la diabetes junto al tabaquismo. Esto demuestra que, a pesar de lograr controles glucémicos, lipídicos o de

presión arterial, sigue habiendo problemas en el primer escalón del tratamiento. Todos tenemos pacientes que siguen fumando, que no bajan de peso, que son sedentarios... Sin ser paternalistas, tenemos que lograr implantar estrategias para ayudarles a cumplir con lo básico.

¿Qué metodología diagnóstica considera más adecuada para establecer el riesgo cardiovascular residual en un paciente?

► En primer lugar, hacer una adecuada valoración del riesgo inicial del paciente. En el caso de pacientes con diabetes, es importante identificar adecuadamente otros factores de riesgo para poder diferenciar un paciente de alto riesgo de otro de muy alto riesgo. De esta manera podremos hacer una adecuada estrategia de intervención inicial, desde el control lipídico hasta elegir hipoglucemiantes con beneficio cardiovascular. Una vez logrado, podremos considerar atacar verdaderamente el riesgo residual, como puede ser tratar de forma adecuada la hipertrigliceridemia. Es importante ser agresivos en nuestra intervención para no perder tiempo y evitar caer en la inercia terapéutica.



DRA. MARTA CASAÑAS

*Responsable de la Unidad de Lípidos,
Servicio de Medicina Interna, Hospital
San Pedro, Logroño.*

¿Qué pacientes se beneficiarían más de la medición de su riesgo cardiovascular residual?

► Los pacientes de alto y muy alto riesgo, incluyendo los que se encuentran en prevención secundaria, y concretamente los diabéticos. Precisamente los diabéticos suelen corresponder a un perfil lipídico especial, la conocida dislipemia aterogénica. En ella, la elevación de triglicéridos y la disminución de colesterol-HDL, se asocia a partículas de colesterol-LDL pequeñas y densas, lo que les confiere una alta aterogenicidad. Eso significa que, aunque estemos en niveles recomendados de colesterol-LDL, esas partículas siguen siendo muy aterogénicas. Por ello, en estos pacientes es importante recordar que no solo hay que disminuir las cifras de colesterol-LDL cuanto más precoz e intensamente mejor, sino que hay que controlar también la hipertrigliceridemia usando fármacos específicos para ello, como los fibratos o los ácidos omega 3.

Actualmente, la aterosclerosis se considera una enfermedad no solo determinada por las lipoproteínas, sino también por una inflamación de bajo grado. ¿Cree que esto ofrece un nuevo enfoque terapéutico?

► Es un tema muy interesante. Creo que es otra puerta abierta en el abordaje de la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular. En un estudio reciente, el CANTOS, el uso del canakinumab redujo significativamente la tasa de recurrencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, no poder compararlo con una terapia hipolipemiente optimizada de alta intensidad, incluyendo la asociación de estatinas con ezetimiba e iPCSK9, junto con el hecho de que aumentaba la incidencia de infecciones graves, empaña ese beneficio que quería mostrar. Por otra parte, un fármaco tan conocido como la colchicina, usado en prevención secundaria en estudios como el COLCOT o el LoDoCo2,

ha demostrado reducir de forma significativa la tasa de complicaciones cardiovasculares.

Dentro del riesgo residual de origen lipídico, no todo es dependiente del colesterol-LDL. ¿Qué otros factores lipídicos diferentes al colesterol-LDL deberían valorarse prioritariamente?

► Las partículas ricas en triglicéridos, que podemos estimar no solo con la determinación de los triglicéridos séricos, sino con la medición del colesterol remanente y el colesterol no HDL. Sabemos que su alteración se asocia a la dislipemia aterogénica, sobre todo en población diabética o con síndrome metabólico. Cualquier profesional tiene a su alcance solicitar una analítica con triglicéridos, colesterol total, colesterol-HDL y colesterol-LDL. Con estos valores podemos calcular fácilmente el colesterol no HDL y el colesterol remanente para hacernos una idea de ese riesgo residual de origen lipídico. En los centros que tengan disponibilidad, el cálculo de las apoproteínas como la ApoB también nos ayudan a medirlo y controlarlo. Por otro lado, creo que la lipoproteína(a) es uno de esos factores relevantes del cual no tenemos suficientes armas para considerarla como objetivo terapéutico a día de hoy, pero sabemos que es un modificador del riesgo. Al estar determinada genéticamente, todos los pacientes con riesgo cardiovascular mayor o igual a moderado, deberían tener al menos una determinación en su vida.

¿Cuál debe ser, en su opinión, el enfoque terapéutico del riesgo cardiovascular residual? ¿Estaríamos hablando ya de medicina de precisión?

► Indudablemente ha de ser individualizado, adaptándonos a la realidad de cada uno de nuestros pacientes. Como comentaba antes, hay que hacer una adecuada valoración del riesgo inicial, para poder luego hacer un tratamiento adecuado y efectivo.

Controlar primero lo básico (colesterol-LDL, glucemia, hipertensión...) para luego hacer una terapia complementaria que alcance a controlar en la medida de lo posible el riesgo residual (triglicéridos, colesterol no HDL...). Y, sobre todo, insistir y ayudar a cumplir con unos hábitos de vida saludables, centrados en patrones alimentarios adaptados a la realidad de cada paciente, objetivos de actividad física, etc. Eso también es una forma de hacer medicina de precisión.

¿Existen recomendaciones claras de las guías de práctica clínica para el tratamiento del riesgo cardiovascular residual? ¿Qué papel siguen teniendo las estatinas?

► En mi opinión, las guías son muy claras al respecto. Las recomendaciones que hacen nos ayudan a los clínicos a no caer en la inercia terapéutica. No solo inciden en controlar el colesterol-LDL, sino en que hagamos una adecuada valoración del riesgo, y que, una vez logremos los principales objetivos como es controlar el colesterol-LDL, vayamos a por los objetivos secundarios. Y cada vez más se tiene presente la necesidad del abordaje multidisciplinar, de tener en cuenta la realidad psicosocial de los pacientes para lograr también resultados en cuanto a los hábitos de vida y a la adherencia terapéutica. Todo ello suma para el control del riesgo residual. Las estatinas siguen siendo la principal herramienta en la prevención cardiovascular porque, como ha quedado demostrado, sin colesterol no hay placa de ateroma. Por tanto, siguen siendo el primer escalón terapéutico para el tratamiento de la hipercolesterolemia, con una abrumadora evidencia científica que respalda su uso. A partir de ahí, según el objetivo a alcanzar, iremos combinando su uso con otras alternativas terapéuticas, como la ezetimiba o los inhibidores de PCSK9, así como los fibratos o los ácidos omega 3.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

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

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

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



Springer Healthcare

Springer Healthcare Ibérica, S.L.

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

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group