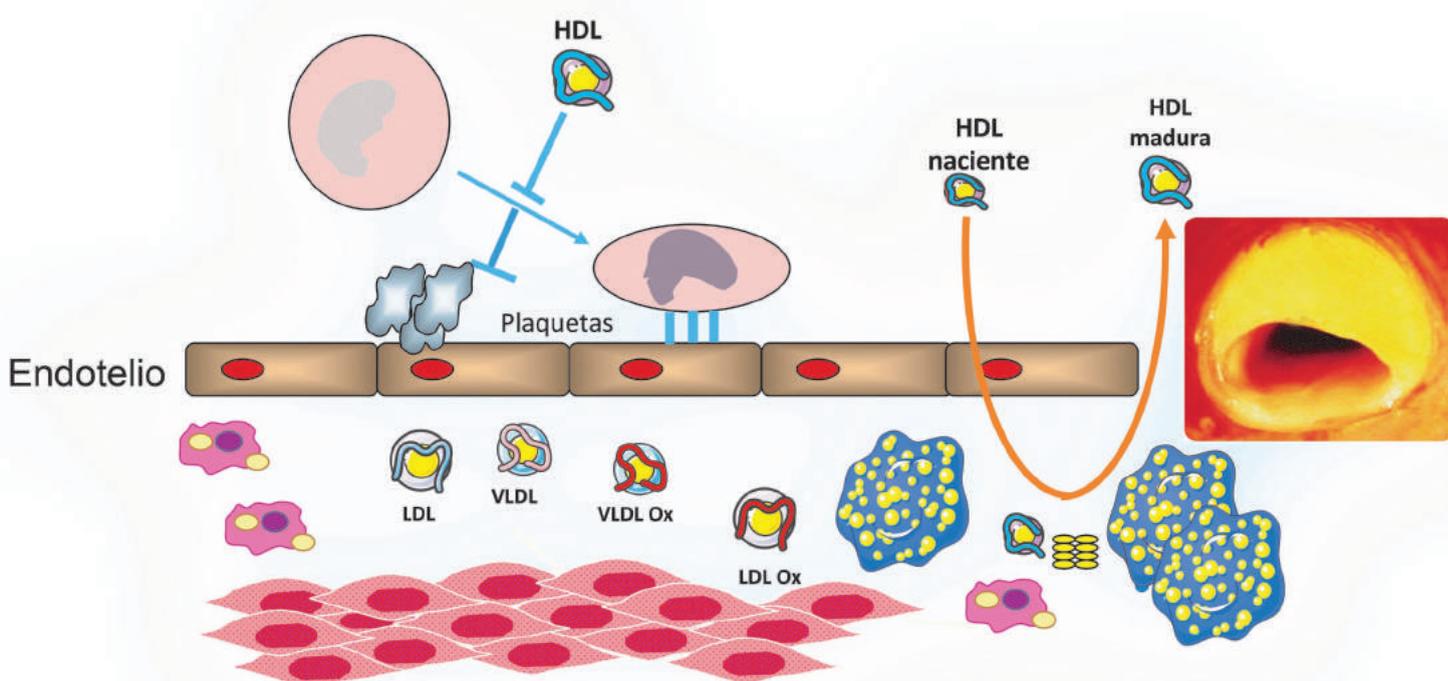


Abordaje práctico para el manejo de dislipidemias

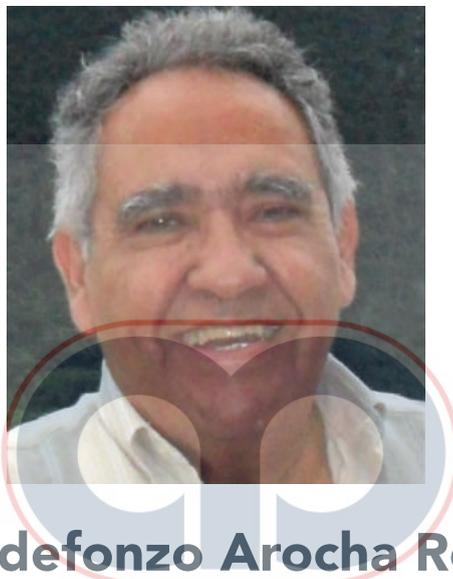
Actualización en lípidos al alcance de todos

J. Ildefonso Arocha R.



Abordaje práctico para el manejo de dislipidemias

Actualización en lípidos al alcance de todos



Dr. J. Idefonso Arocha Rodulfo

Médico Cardiólogo de la Universidad Central de Venezuela
y del National Heart Hospital & Guys Hospital en Londres

Miembro titular de la Sociedad Venezolana de Cardiología

Miembro de la Junta Directiva de la Fundación Venezolana de Cardiología Preventiva

Expresidente de la Asociación Venezolana de Aterosclerosis, Venezuela

Autor de distintos libros en el área de la Cardiología



Contenido

Prólogo xi

Presentación xiii

Capítulo 1	Perspectiva general de la aterosclerosis y factores de riesgo	1
	Introducción	3
	1. Los factores de riesgo cardiovascular y sus repercusiones clínicas	3
	2. Riesgo Cardiovascular Global (RCVG) y sus implicaciones clínicas	7
	2.1 Escalas para el cálculo del RCVG	8
	2.2 Pautas europeas	10
	3. Riesgo residual	11
	4. Inflamación y aterosclerosis	12
	5. Justificación de la prevención cardiovascular	14
	6. Salud dental	15
	7. Mensajes clave	16
	Lecturas recomendadas	17
Capítulo 2	Colesterol y lipoproteínas	19
	Introducción	21
	1. Metabolismo del colesterol	21
	1.1 Balance del colesterol	23
	1.2 Ciclo enterohepático del colesterol	24
	1.3 Ciclo del receptor de LDL (RLDL) y papel de la PCSK9	24
	1.4 Papel de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9)	26
	2. Fracciones lipídicas	26
	2.1 Apolipoproteínas (apo)	26
	2.2 Fracciones lipídicas	27
	2.2.1 Colesterol total	28
	2.2.2 Triglicéridos (TG)	32
	2.2.3 Lipoproteína(a) [Lp(a)]	33
	2.3 Lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG) y remanentes	34
	3. Colesterol no-HDL	34
	4. Mensajes clave	37
	Lecturas recomendadas	37

Capítulo 3	Alteraciones del perfil lipídico: dislipidemias	39
	Introducción	41
	1. Dislipidemias y su clasificación	42
	1.1 Clasificación fenotípica de Fredrikson-Levy	42
	1.2 Según su etiología	43
	1.3 Según el perfil lipídico	44
	2. Dislipidemias primarias	44
	2.1 Hiperlipemia combinada familiar	44
	2.2 Hipercolesterolemia familiar (HF)	45
	2.3 Hipercolesterolemia poligénica	46
	2.4 Hipertrigliceridemia	46
	3. Dislipidemias secundarias	47
	3.1 Dislipidemia aterogénica (DA)	47
	3.1.1 Dislipidemia en la disglucemia: prediabetes, diabetes mellitus tipo 1 y 2 y síndrome metabólico	49
	3.1.2 Dislipidemia de la mujer postmenopáusica	51
	3.1.3 Dislipidemia en el síndrome de ovario poliquístico (SOP)	51
	3.2 Dislipidemia en niños y adolescentes	53
	3.3 Dislipidemia en el adulto mayor	55
	4. Mensajes clave	59
	Lecturas recomendadas	60
Capítulo 4	La aterosclerosis, una enfermedad ubicua: evolución y desenlaces	63
	Introducción	65
	1. Historia natural de la aterosclerosis	67
	1.1 Disfunción endotelial	67
	2. Ubicuidad de la aterosclerosis	70
	3. Progresión de la aterosclerosis y lesiones avanzadas	71
	4. Desenlaces de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y sus complicaciones	73
	4.1 Complicaciones de la ECVA	74
	5. Estabilidad y regresión de la placa aterosclerótica	76
	6. Mensajes clave	78
	Lecturas recomendadas	79
Capítulo 5	Aterosclerosis subclínica, métodos de exploración y significación clínica	81
	Introducción	83
	Importancia pronóstica	84

1. Vasodilatación inducida por flujo (VIF)	85
2. Índice tobillo brazo (ITB)	85
3. Grosor de íntima media (GIM) por dúplex de carótidas (DC)	87
3.1 Fundamento	87
3.2 Placa aterosclerótica	88
3.3 Aplicación clínica	89
4. Detección de calcio coronario.	89
5. Rigidez arterial (RA)	90
6. Fondo de ojo.	92
7. Mensajes clave	94
Lecturas recomendadas.	95

Capítulo 6

Principios generales del tratamiento hipolipemiente	97
Introducción	99
1. Hipolipemiantes en prevención primaria y secundaria.	101
1.1 En prevención primaria	101
1.2 En prevención secundaria.	103
2. Pautas y metas del tratamiento.	104
3. El colesterol LDL: mientras más bajo, mejor	107
4. Control deficiente de la dislipidemia: adherencia e inercia terapéutica	109
4.1 Adherencia al tratamiento hipolipemiente	109
4.2 Estrategias para mejorar la adherencia y persistencia del tratamiento hipolipemiente	111
4.3 Inercia terapéutica (IT)	111
5. Mensajes clave	113
Lecturas recomendadas.	114

Capítulo 7

Tratamiento no farmacológico: Los cambios terapéuticos en el estilo de vida	117
Introducción	119
1. Importancia de la dieta	120
1.1 Alimentos funcionales	120
2. El ejercicio físico y sus beneficios.	123
3. Cesación tabáquica	125
3.1 Comentarios sobre el cigarrillo sin humo	126
4. Control del estrés psicosocial	128
5. Mensajes clave	130
Lecturas recomendadas.	131

Capítulo 8	Estrategias farmacológicas: Hipolipemiantes no estatinas.	133
	Introducción	135
	1. Inhibidores de la absorción del colesterol.	136
	1.1. Las resinas de intercambio	136
	2. Inhibidores selectivos de la absorción intestinal de colesterol: ezetimiba.	137
	2.1 Interacciones.	139
	2.2 Experiencia clínica con ezetimiba	140
	2.3 Seguridad	140
	3. Fibratos	141
	3.1 Indicaciones	141
	3.2 Eficacia	141
	3.3 Dosificación:	142
	3.4 Mecanismo de acción	142
	3.5 Efectos adversos	144
	4. Ácidos grasos omega-3 (AGO-3)	144
	4.1 Estatus actual de los AGO-3 en la terapéutica cardiovascular.	145
	5. Incremento del C-HDL, la estrategia fallida.	147
	6. Nutracéuticos	151
	7. Mensajes clave	152
	Lecturas recomendadas.	152
Capítulo 9	Estrategias farmacológicas: Estatinas.	155
	Introducción	157
	1. Mecanismos de acción.	157
	2. Potencia y equivalencia	159
	3. Impacto de las estatinas sobre los desenlaces clínicos	162
	4. Propiedades pleiotrópicas de las estatinas	164
	4.1 Estabilidad de la placa aterosclerótica	165
	4.2 Modificación y/o reversión de la disfunción endotelial.	165
	4.3 Regresión de la placa aterosclerótica	166
	4.4 Efecto antiinflamatorio	166
	5. Eficacia en la enfermedad vasculocerebral isquémica y enfermedad arterial de miembros inferiores (EAMI)	167
	6. Estatinas en intervención coronaria percutánea y protección renal	168
	6.1 Estatinas y protección renal	168
	7. Inconvenientes y limitaciones en el uso de las estatinas	169
	7.1 Efectos adversos musculares	169
	7.2 Metabolismo hidrocarbonado	171

7.3	No respuesta a las estatinas	171
7.4	Pacientes intolerantes a las estatinas	172
7.5	¿En quiénes no usar estatinas?	173
7.6.	Interacciones.	173
7.7	Contraindicaciones para el uso de las estatinas	173
8.	Mensajes clave	174
	Lecturas recomendadas	175

Capítulo 10 **Estrategias farmacológicas: Inhibidores de PCSK9 y otros nuevos hipolipemiantes** 177

	Introducción	179
1.	Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9)	179
1.1	Importancia clínica de la PCSK9.	181
1.2	Perfil de acción sobre los lípidos sanguíneos.	182
1.3	Experiencia clínica con iPCSK9	182
1.4	Usos clínicos de los iPCSK9	186
1.5	Perfil de seguridad de los iPCSK9	186
1.6	Inclisiran	187
2.	Interferencia en la síntesis de apoB	189
3.	Inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP)	191
4.	Mensajes clave	193
	Lecturas recomendadas	193

Capítulo 11 **Tratamiento hipolipemiente combinado** 195

	Introducción	197
1.	Estatinas + ácidos grasos omega-3 (AGO-3).	198
2.	Estatinas + ezetimiba	200
3.	Estatinas + fibratos	204
4.	Estatinas/ezetimiba en combinación con inhibidores de PCSK9	205
5.	Ezetimiba + fibratos	205
6.	Otras combinaciones	206
7.	Mensajes clave	207
	Lecturas recomendadas	207

Anexo **Acrónimos de los estudios clínicos citados en el texto.** 209

Capítulo 1

Perspectiva general de la aterosclerosis y factores de riesgo

Introducción.....	3
1. Los factores de riesgo cardiovascular y sus repercusiones clínicas.....	3
2. Riesgo Cardiovascular Global (RCVG) y sus implicaciones clínicas.....	7
2.1 Escalas para el cálculo del RCVG	8
2.2 Pautas europeas	10
3. Riesgo residual	11
4. Inflamación y aterosclerosis	12
5. Justificación de la prevención cardiovascular	14
6. Salud dental.....	15
7. Mensajes clave.....	16
Lecturas recomendadas.....	17

“No hay lesión aterosclerótica sin colesterol”.

Carl von Rokitansky, 1851

Comparte con Rudolph Virchow la paternidad de la anatomía patológica como especialidad médica y fue reconocido como el “Linneo de la anatomía patológica”

Introducción

Numerosos estudios epidemiológicos han establecido claramente el papel fundamental de los factores de riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis, principal responsable de la enfermedad arterial coronaria (EAC), la enfermedad vascular cerebral (EVC) y la enfermedad arterial periférica (EAP), la cual a su vez representa la primera causa de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países. Los esfuerzos dirigidos para prevenir las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis han dado resultados impresionantes en las últimas décadas y representan el núcleo principal de diversas pautas de tratamiento.

A pesar de la sólida evidencia de la importancia de las fracciones lipídicas en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y la efectividad del tratamiento no farmacológico y de los fármacos hipolipemiantes en la reducción del riesgo de la ECVA, todavía existe una amplia brecha en la detección, tratamiento y seguimiento de los trastornos lipídicos. Algunos de los obstáculos en esta vía a transitar incluyen el acceso limitado a las facilidades de los laboratorios clínicos, el costo de los exámenes, los contados profesionales entrenados en lipidología, la baja percepción de la hipercolesterolemia familiar entre la población general y los profesionales de salud, la inercia terapéutica en algunos médicos y la falta de comprensión sobre la importancia de la adherencia persistente a los cambios en el estilo de vida y al tratamiento farmacológico.

1. Los factores de riesgo cardiovascular y sus repercusiones clínicas

Desde el desarrollo de escalas o algoritmos para valorar el riesgo cardiovascular global (RCVG), se dispone de nuevas directrices que tienen en cuenta el efecto de múltiples factores de riesgo y el médico está en la obligación de cumplirlas, más aun si se tiene en cuenta que muchos de ellos son evitables o controlables.

Tradicionalmente, los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se reúnen en varias categorías, las cuales son controversiales en su agrupación, y están listados como en la tabla 1.1 con fines didácticos.

Tabla 1.1: Factores de riesgo cardiovascular

No modificables	Modificables	Contribuyentes
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género • Historia familiar de ECVA prematura • Etnia 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo • Presión arterial elevada • Dislipidemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Disglucemia • Sedentarismo • Sobrepeso y obesidad (especialmente abdominal) • Estatus emocional y estrés psicosocial • Fuerte ingesta alcohólica

ECVA prematura: Muerte de causa cardíaca en familiares de primer grado antes de 55 años para los hombres y 65 años para la mujer.
Disglucemia: Comprende prediabetes (glucemia alterada en ayuna y tolerancia anormal a la glucosa) y diabetes mellitus.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que los FRCV son comunes en todas las poblaciones con pequeñas variaciones que no **menoscaban su universalidad**. Uno de los más conocidos es el estudio INTERHEART realizado en 52 países, donde colectivamente los nueve factores controlables de riesgo para infarto del miocardio (relación anormal apolipoproteína B/apolipoproteína A-1 [ApoB/ApoA-1], tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial [HTA], obesidad abdominal, factores psicosociales como estrés y depresión, ejercicio, dieta e ingesta alcohólica) representaron el 90% del riesgo atribuible a la población (PAR por sus siglas en inglés) en los hombres y del 94% en las mujeres de los eventos coronarios.

Más aún, en una publicación del estudio, se analizó el PAR entre los participantes de Latinoamérica (LATAM), obteniéndose que la obesidad abdominal (definida por la relación cintura-cadera según los puntos de corte del estudio entre 0,90 y 0,95 en hombres y entre 0,83 y 0,90 para mujeres) fue más importante en estos países, representando un 48,5% frente al 31,2% de los demás países que integraron el estudio; seguido por 40,8% para la dislipidemia y 38,4% para el tabaquismo. En conjunto, estos tres factores fueron responsables del 88% del PAR en América Latina.

El estudio CARMELA (*Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America*) evaluó 11.550 sujetos en siete ciudades de la región a fin de realizar un muestreo poblacional homogéneo con metodología única, exámenes de laboratorio y físicos estandarizados y controlados para obtener así datos epidemiológicos confiables. Los resultados mostraron que la HTA tuvo una prevalencia equiparable a nivel mundial sólo en tres ciudades, en tanto que en el resto fue menor. La diabetes se halló entre el 7% y el 9% en Ciudad de México, Bogotá y Santiago de Chile. El tabaquismo fue muy alto en ambos sexos en Santiago de Chile y en Buenos Aires. La obesidad abdominal y el síndrome metabólico predominaron en las mujeres de bajos recursos en estas ciudades. El espesor íntima-media y la prevalencia de placa carotídea tuvieron una amplia variación entre ciudades.

En cuanto al síndrome metabólico (SMet), los hallazgos del estudio mostraron:

- Mayor prevalencia Ciudad de México (27%) y Barquisimeto (26%), seguidas por Santiago de Chile (21%), Bogotá (20%), Lima (18%), Buenos Aires (17%) y Quito (14%).

- En general, 59%, 59% y 73% de las mujeres con triglicéridos elevados, hipertensión o anomalía en la glucemia respectivamente; junto con 64%, 48% y 71% de los hombres con obesidad abdominal, HTA o anomalías en la glucemia, poseían la constelación completa del SMet.

La dislipidemia resultó prevalente y variable en diferentes ciudades (desde el 50,8% hasta el 75,5% en los hombres y del 24,1% hasta el 62,8% en las mujeres) siendo las cifras bajas del colesterol, unido a las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), las de mayor frecuencia; seguidas por triglicéridos (TG) elevados y, consecuentemente, una mayor cifra de colesterol no-HDL, sugiriendo con ello un elevado riesgo de ECVA.

Los datos epidemiológicos recabados en el estudio CARMELA completan el panorama del riesgo cardiovascular en LATAM y muestran que su prevalencia indica la necesidad de contar con políticas de salud racionales y aplicables.

Es difícil señalar cuál es el FRCV de mayor peso. No obstante, el sobrepeso y la obesidad son fuertes candidatos en vista de la serie de alteraciones que acompañan al aumento de peso y que tienen impacto negativo sobre la salud cardiovascular, tales como el incremento en la presión arterial, dislipidemia (siendo la aterogénica la más común), disglucemia, microinflamación vascular a lo cual habría que añadir las acciones deletéreas sobre otros órganos o sistemas (Figura 1.1).

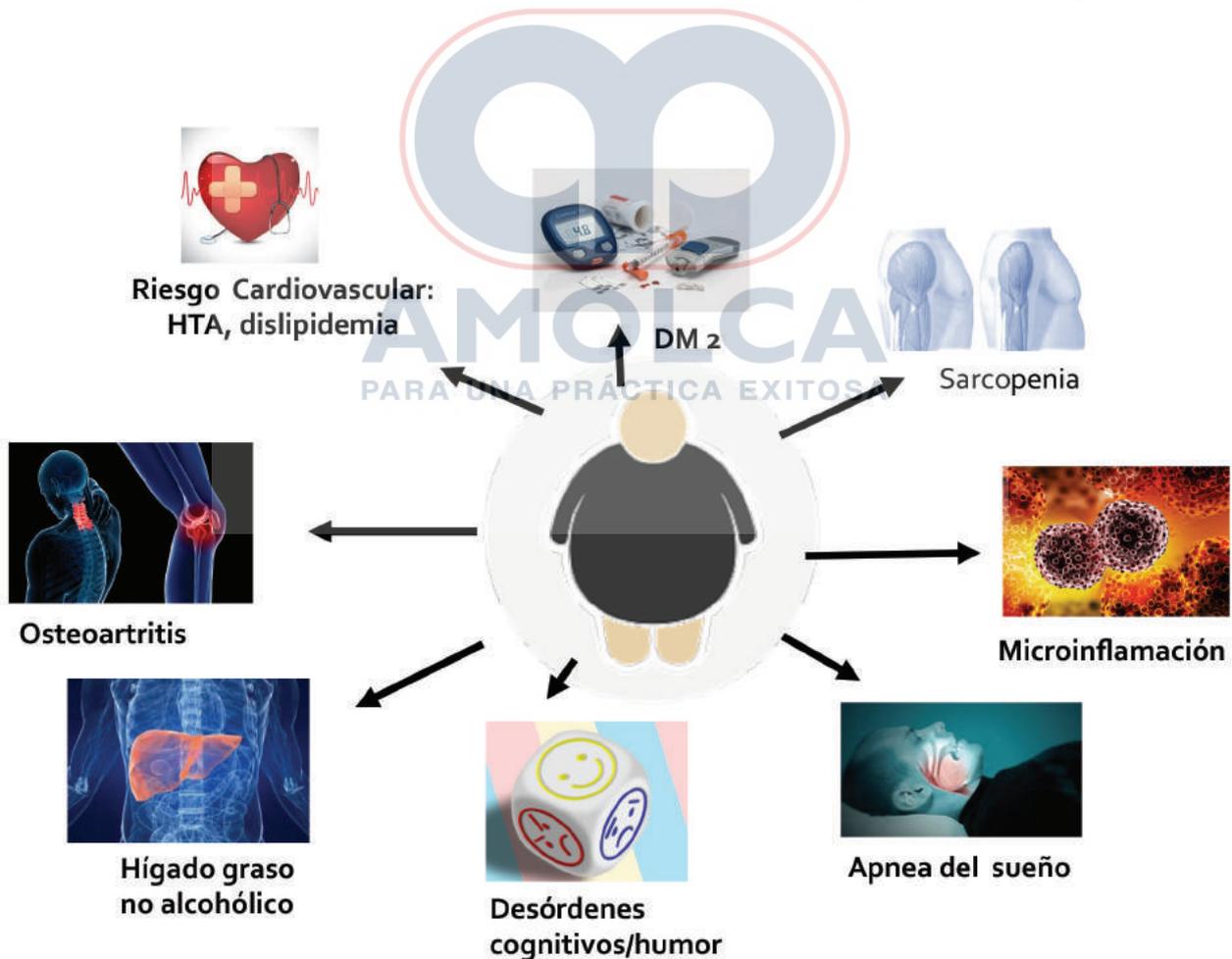


Figura 1.1: Impacto de la obesidad sobre diferentes órganos y sistemas

La obesidad ha tenido un acelerado ascenso a nivel mundial, sobre todo en la población joven (niños y adolescentes, particularmente varones) y en países con ingresos medios y bajos.

En relación al género, es necesario comentar que existe una diferencia muy clara entre hombres y mujeres en cuanto al comportamiento fisiopatológico. Así:

- El impacto del tabaquismo suele ser mayor en las mujeres, especialmente en aquellas que siguen tratamiento con anticonceptivos orales.
- La progresión de la EAC en la mujeres indica que ocurre una aceleración del proceso aterogénico en la postmenopausia con una rápida formación de placas vulnerables ricas en lípidos. Esta área está bajo intensa investigación dada la baja proporción de mujeres en los estudios clínicos.
- En el caso de la diabetes (tipo 1 y 2), el riesgo de desarrollar ECVA es más alto en mujeres que en hombres.
- La depresión es más frecuente y severa en las mujeres que en los hombres y duplica el riesgo de un evento cardiovascular.
- Diversos estudios han mostrado que distintas **situaciones clínicas durante** la gestación se asocian a un mayor riesgo cardiometabólico, como es el caso de la diabetes gestacional y la preeclampsia que está asociada a mayor riesgo de HTA y ECVA en las próximas cuatro décadas de edad. De hecho, estudios prospectivos, utilizando monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) luego de 6 a 12 semanas postparto, mostraron una alta frecuencia de HTA ambulatoria sostenida, nocturna y enmascarada. Estos hallazgos contribuyen a identificar a la mujer que debe ser incluida en un programa de manejo de FRCV.
- La menarquia/menopausia temprana se ha encontrado asociada a mayor riesgo de ECVA.

En resumen:

- Los FRCV muestran una asociación continua con el riesgo sin un umbral límite para la enfermedad.
- Raras veces están presentes de manera aislada y la existencia de varios de ellos es más la regla que la excepción, especialmente después de la quinta década de vida.
- La sumatoria de ellos incrementa el RCVG de manera exponencial.
- La obesidad, por la confluencia de varias alteraciones y el incremento en la población, es quizás el más complejo y difícil de controlar y/o erradicar.

La carga del síndrome metabólico (SMet) representa:

- Un riesgo dos veces mayor de ECVA y de cinco veces para diabetes tipo 2 (DM2).
- A mayor número de componentes del SMet, mayor es el riesgo de ECVA.
- En algunas personas, el riesgo puede ser mayor y en un plazo más corto.

2. Riesgo Cardiovascular Global (RCVG) y sus implicaciones clínicas

El RCVG evalúa todos los factores de riesgo presentes (Figura 1.2) y con ello:

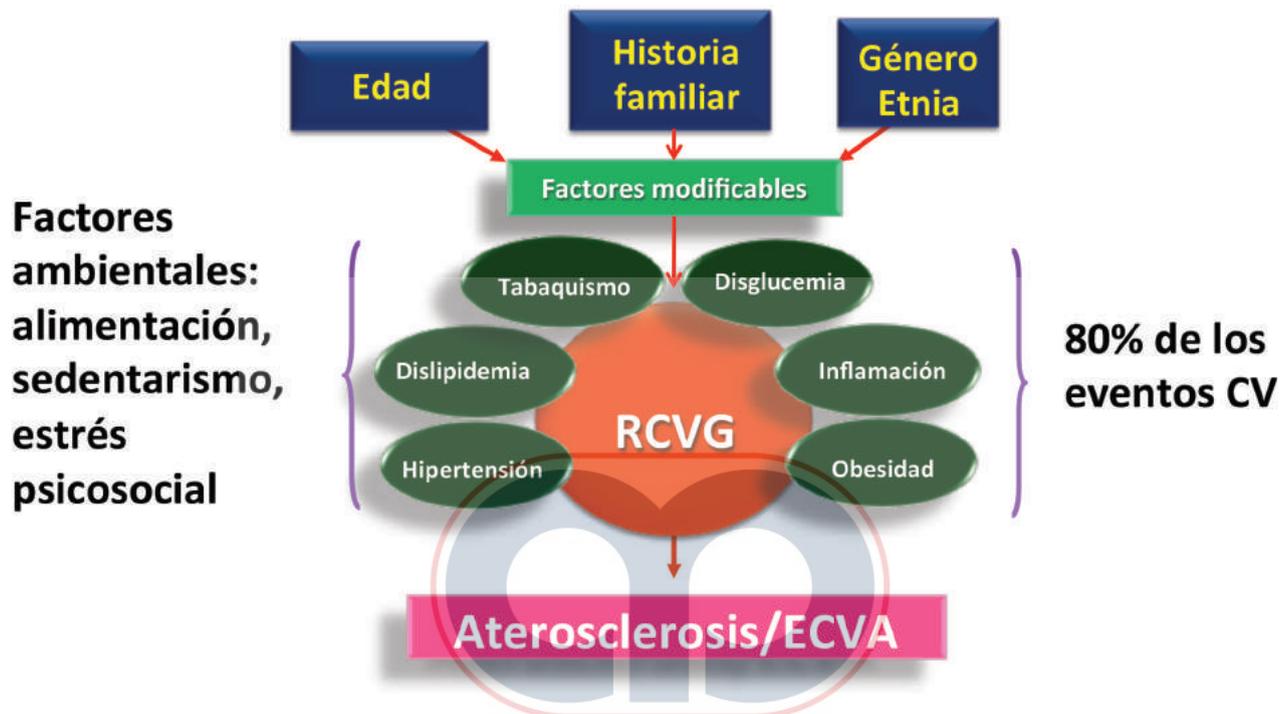


Figura 1.2: Perspectiva del riesgo CV global

AMOLCA
PARA UNA PRÁCTICA EXITOSA

- Es posible predecir la probabilidad de desarrollo de un evento cardio o cerebrovascular futuro.
- Permite determinar la necesidad de tratamiento del individuo junto a las metas a las cuales debe alcanzarse en cada caso.
- Contribuye a priorizar el tratamiento de los factores de riesgo presentes.
- Ayuda a comprometer al paciente a la observancia del tratamiento al conocer su situación de riesgo.

En consecuencia, la decisión terapéutica no debe estar basada en un sólo factor de riesgo moderadamente elevado sino en el contexto del RCVG. En tal sentido:

- La prevención primordial (impedir la aparición de los factores de riesgo) y la prevención primaria (evitar la enfermedad) representan aspectos muy importantes de la cardiología preventiva actual.
- La prevención secundaria, diseñada para los sujetos que habían sufrido un infarto del miocardio, en la actualidad engloba a aquellos con EVC o EAP.

- Reconociendo que los pacientes con DM2 tienen un pronóstico tan serio como el de la ECVA, estas estrategias se han diversificado para incluir, además de los ya mencionados, a aquellos pacientes en situación de alto riesgo de EAC, como son los que poseen múltiples factores de riesgo (probabilidad >20% de sufrir un evento cardiovascular en los próximos diez años) y aquellos con enfermedad renal.

El objetivo de la pesquisa se centra en el grupo de riesgo intermedio, el cual presenta la mayor proporción de acontecimientos cardiovasculares, y se insiste en la búsqueda de nuevas estrategias de despistaje de la aterosclerosis a escala poblacional para identificar al “paciente vulnerable” mediante marcadores biológicos y pruebas imagenológicas no invasivas (sensibles pero costosas) que permitan incrementar la efectividad en la prevención primaria de la ECVA.

Varios estudios han demostrado que el manejo convencional de la dislipidemia deja a los pacientes en una situación inaceptablemente alta de riesgo cardiovascular y de otras complicaciones, debido al control subóptimo de las fracciones lipídicas aterogénicas y en la deficiente atención de otros factores de riesgo coexistentes que contribuyen al RCVG. Estos hallazgos demandan un cambio de paradigma a “manejo integral del riesgo cardiovascular”, en lugar de tratamiento aislado de la dislipidemia.

2.1 Escalas para el cálculo del RCVG

Se conocen varias escalas o algoritmos para la determinación del RCVG de acuerdo con la población evaluada. Sin embargo, ninguna de ellas es perfecta o alguna superior o mejor que otra.

Entre dichas escalas sobresalen:

- El método conocido como el algoritmo de Framingham y aceptado por el Tercer Panel de Educación del Adulto (NCEP ATP III).
- *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE), de origen europeo con dos escalas: una para los países de alto riesgo, en general los nórdicos; y otra para los de riesgo bajo, los de la cuenca del Mediterráneo.
- La escala de Reynolds que incluye dos variables (antecedentes familiares y la proteína C reactiva ultrasensible, PCRus), también disponible en versión electrónica: <http://www.reynolds-riskscore.org>.
- Algoritmo ASCVD del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA): www.cvriskcalculator.com.

En general, en todas estas escalas o algoritmos se hace una determinación aproximada de la probabilidad de sufrir un evento cardio o cerebrovascular en los próximos diez años.

A sabiendas que el riesgo cardiovascular de diversas poblaciones será diferente, las tablas no deberían utilizarse de manera indiscriminada o generalizada. Sin embargo, debido a que no se tiene una escala propia para la población de LATAM, se hace necesario utilizar las ya existentes (definidas para otras poblaciones), siempre y cuando el médico se familiarice con una de ellas y la utilice de forma racional.

Según la escala de Framingham (Tabla 2), dependiendo de la posibilidad de muerte en los siguientes diez años, se reconocen cuatro categorías:

- Baja: riesgo <10%
- Intermedia: riesgo entre 10% a 20%
- Alta: >20%
- Muy alta: >20%

En la escala SCORE, debido a que se trata de morbilidad cardiovascular, el riesgo alto será cuando éste sea mayor al 5%.

Así, la evaluación global permite cuantificar el riesgo de cada paciente y determinar el tratamiento integral de los factores presentes, priorizando su atención y estableciendo las metas a las cuales es preciso llegar para modificar el riesgo de manera importante. La estimación del RCVG debe ser obligatoria en la evaluación de todos los pacientes que acudan a la consulta médica, excepto en aquellos con ECVA establecida (cardíaca, vascular cerebral o periférica) y, muy especialmente, en la categoría de pacientes con más de dos factores, donde se hace indispensable la estimación del RCVG a 10 años mediante las tablas de predicción de Framingham (Tabla 1.2).

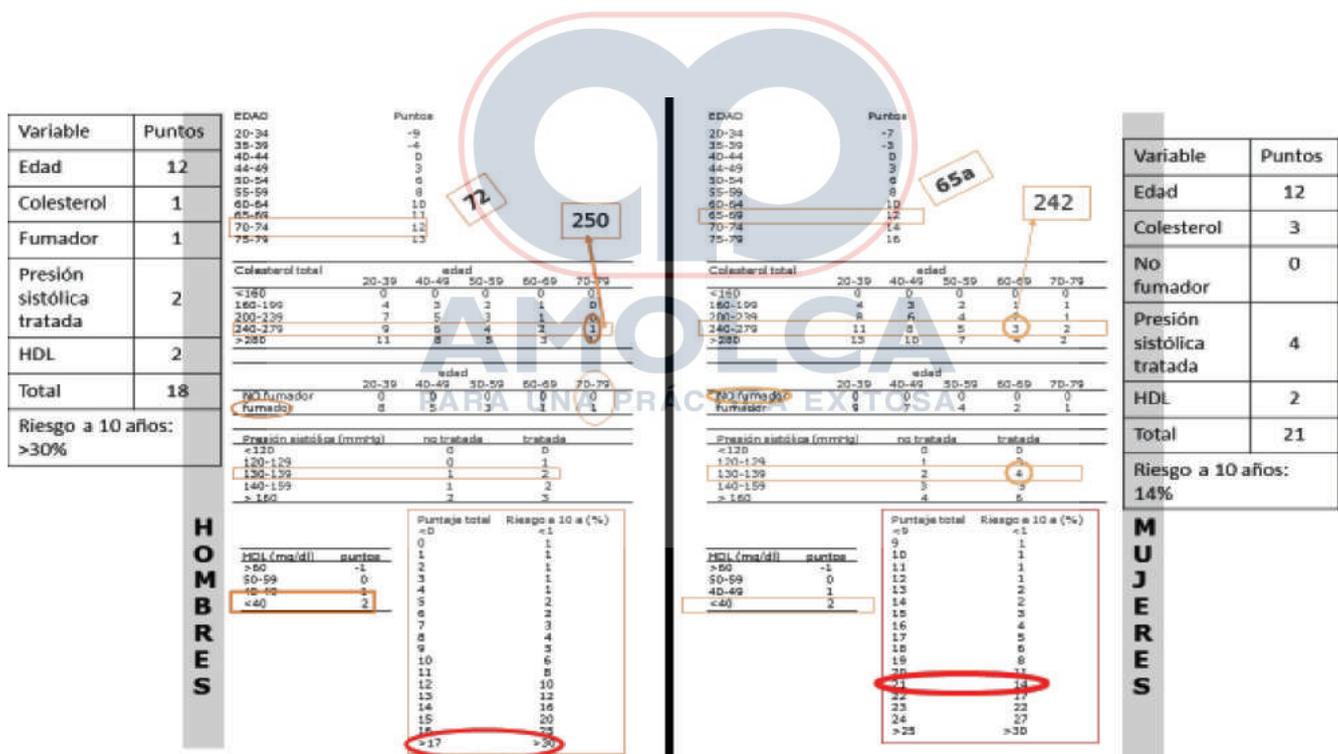


Tabla 1.2: Score de Framingham para el cálculo del RCVG

Dicho algoritmo toma en cuenta la edad, colesterol total, ser o no fumador, cifras de C-HDL y la presión arterial sistólica. Hay que destacar que este algoritmo subestima el riesgo al no tener en cuenta algunas variables como obesidad, proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), antecedentes familiares, etc. Sin embargo, su versatilidad, facilidad de ejecución y confiabilidad (toma uno o dos minutos realizar dicho cálculo) sobrepasa con creces cualquier defecto en su contenido.

2.2 Pautas europeas

Las tablas SCORE fueron desarrolladas por las sociedades científicas europeas y están basadas en estudios de cohortes, que ha permitido la valoración del riesgo de un evento vascular a 10 años. Se han creado tablas separadas para regiones de alto y bajo riesgo en Europa con prioridades clínicas más explícitas y menos énfasis en los términos “prevención primaria” y “prevención secundaria”, ya que el riesgo como tal es un continuo a lo largo de la vida (las personas asintomáticas pueden tener evidencia de ECVA tras un examen más detenido).

Contempla las siguientes categorías:

- **Riesgo muy alto:** Enfermedad cardiovascular establecida, DM2 con lesión de órgano diana como proteinuria o con un factor de riesgo grave asociado como tabaquismo, hipertensión o dislipemia, insuficiencia renal crónica grave (tasa de filtración glomerular, tasa de filtración glomerular [TFG] <30 ml/min/1,73 m²) o riesgo cardiovascular a 10 años $\geq 10\%$.
- **Riesgo alto:** Elevación marcada de un factor de riesgo, como colesterol >310 mg/dL (por ejemplo, hipercolesterolemia familiar) o presión arterial $\geq 180/110$ mmHg, DM2 no incluida en la categoría de riesgo muy alto (teniendo en cuenta que las personas jóvenes con DM1 pueden tener riesgo bajo o moderado), insuficiencia renal crónica moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m²) o riesgo cardiovascular a 10 años $\geq 5\%$ y $<10\%$.
- **Riesgo moderado o bajo:** Riesgo cardiovascular a 10 años $<5\%$.

¿Por qué calcular numéricamente el riesgo, si la evaluación subjetiva permite hacer una estimación? En general, el riesgo evaluado de tal forma tiende a ser subestimado. En algunos pacientes la presencia de riesgo alto es obvia, como aquellos con ECVA establecida o pacientes con elevación exagerada de varios factores de riesgo; pero en los pacientes con riesgo bajo o intermedio se hace necesaria la estimación más aproximada para ser empleada como una guía de observación de la respuesta al tratamiento y de la adherencia al mismo.

Otra razón válida es que el RCVG puede cambiar en el transcurso de la vida: se incrementa con la edad, pero se reduce con la modificación de las variables alteradas, lo cual permite instruir al paciente y hacerlo más consciente de su problema y convencerlo de la necesidad del cumplimiento de las indicaciones realizadas.

Existen factores adicionales como la hipertrofia ventricular izquierda, presencia de albuminuria, falla renal (la evaluación del RCVG debe completarse con la estimación de la función renal por la depuración de creatinina calculada por cualquiera de las ecuaciones disponibles para cálculo electrónico en www.senefro.com), frecuencia cardíaca elevada en reposo (por encima de 70 latidos por minuto) o la evidencia de compromiso vascular manifestado por el aumento del grosor íntima-media que, aunque no se incluyen en el cálculo del riesgo cardiovascular, permiten identificar pacientes con un riesgo mayor de lo esperado y son de pesquisa obligada en todo paciente, independiente de su estatus de RCVG.

Otros factores de riesgo conocidos como emergentes no son de utilidad en el cálculo del RCVG, debido a que su papel no está claramente definido y no deben medirse de manera rutinaria como es el caso de la lipoproteína (a), fibrinógeno y homocisteína. Una excepción es la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), cuya medición puede ayudar a tomar decisiones en pacientes con

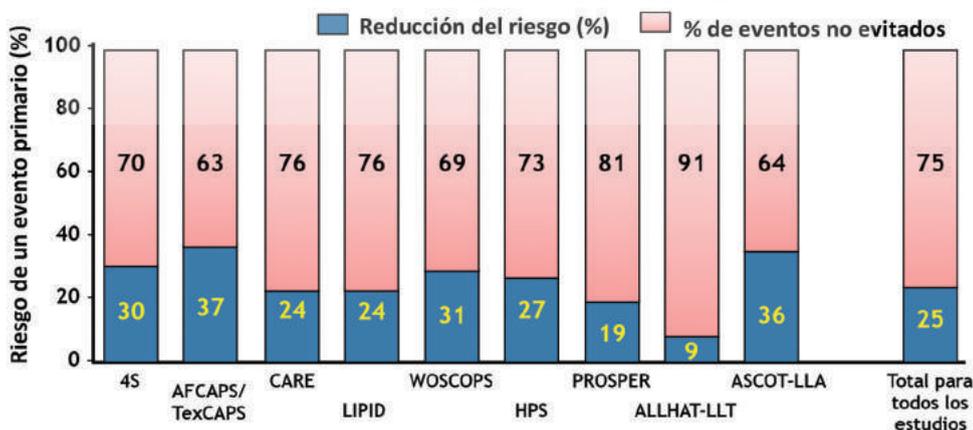
riesgo intermedio y tiene las ventajas de ser determinada por un método ampliamente disponible, de bajo costo, con pocas variaciones biológicas e indicadora de un peor pronóstico cuando su cifra se encuentra por encima de 2 mg/L.

Comentario

Un aspecto que se debe tener en cuenta es que las categorías de riesgo definidas en las pautas vigentes no tienen límites estrictos y usualmente reflejan un riesgo inferior al real. Un claro ejemplo está en que los pacientes con EAP sintomática como manifestación inicial de ECVA tienen el riesgo mayor de eventos CV subsiguientes: uno de cada seis pacientes morirá y uno de cada ocho experimentará un evento CV mayor dentro del año. Comparado con los pacientes que sobreviven un IAM, los pacientes con EAP tienen un riesgo de mortalidad dentro del año significativamente mayor (21,1% vs 13,2%) y muestran un riesgo CV comparable (16,6% vs 18,3%). Además, muchos pacientes en la población con EAP primaria no reciben terapia de prevención secundaria con fármacos recomendados en las guías, a pesar de haber sido diagnosticados en un ambiente hospitalario de primera categoría.

3. Riesgo residual

Los estudios realizados con fármacos hipolipemiantes, especialmente estatinas, mostraron que un descenso de un milimol/litro (mmol/L) o 38,7 mg/dL en los valores de colesterol, unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), se acompañaba de una reducción del 25% al 30% de los eventos cardiovasculares, lo cual señala un éxito terapéutico innegable. Pero, asimismo y a pesar de tal efectividad, muchos pacientes continúan presentando eventos cardiovasculares. En otras palabras, mantienen un riesgo cardiovascular elevado, lo cual se ha bautizado como riesgo residual (RR), que se define como el exceso de riesgo que persiste en el paciente con ECVA a pesar del control óptimo de los FRCV, principalmente el descenso del C-LDL (Figura 1.3).



Las reducciones en el riesgo se refieren a los puntos finales de cada estudio

4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; CARE: Cholesterol And Recurrent Events; LIPID: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; WOSCOPS: West Of Scotland Coronary Prevention Study; HPS: Heart Protection Study; PROSPER: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; ALLHAT-LLT: American Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial; ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm

Figura 1.3: Reducción en el riesgo de un evento coronario mayor y riesgo residual en los principales estudios con estatinas

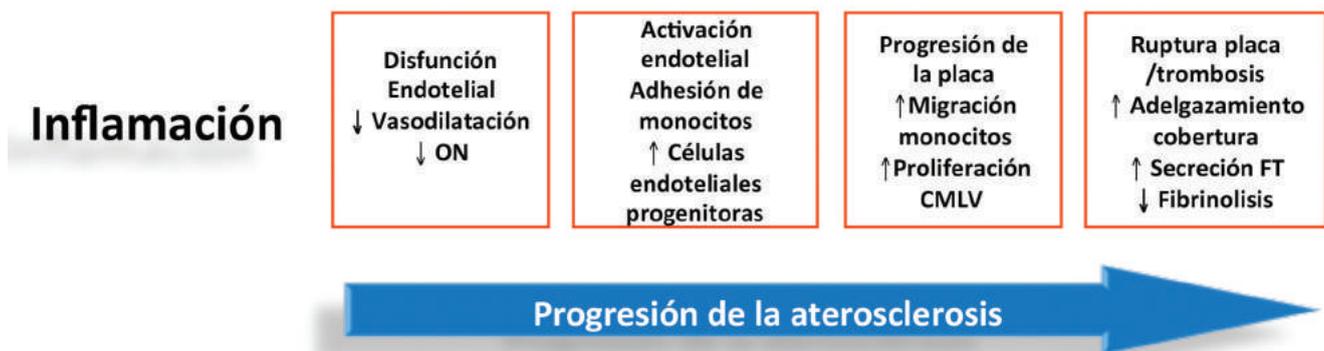
Por tanto, el concepto de riesgo residual se derivó de los ensayos clínicos, sobre todo los realizados con estatinas, surgiendo, por tanto, el debate de tratar otros componentes del perfil lipídico no relacionados al C-LDL, como la hipoalfalipoproteinemia (C-HDL bajo), la hipertrigliceridemia o la dislipidemia aterogénica. En muchos de estos casos se requiere reforzar el cumplimiento de los cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV) y la combinación de fármacos hipolipemiantes, centrándose en las estatinas con fibratos (feno o ciprofibrato).

Sin embargo, debe resaltarse la reducción en el riesgo residual cuando se emplean estatinas con mayor poder hipolipemiante. En los primeros estudios, utilizando pravastatina el riesgo residual se encontraba alrededor del 76%, mientras que con rosuvastatina tal porcentaje se redujo a 56% en la cohorte global de estudio JUPITER y a 35% en aquellos pacientes que lograron una cifra de LDL-C inferior a 50 mg/dL. Por lo tanto, la reducción intensiva del C-LDL contribuye notablemente a un menor riesgo residual.

4. Inflamación y aterosclerosis

Las evidencias, tanto experimentales como clínicas, acumuladas en la última década corroboran el protagonismo de la inflamación en todas las fases del proceso aterosclerótico: desde su comienzo y progresión hasta las complicaciones clínicas (Figura 1.4).

Las células endoteliales, linfocitos, células del músculo liso vascular, monocitos y macrófagos, todas ellas están involucradas en la patogénesis de la aterosclerosis desde la temprana formación de células espumosas hasta la placa avanzada. La activación inicial del endotelio resulta en incremento en su permeabilidad a las lipoproteínas y en la regulación al alza de los receptores de adhesión y



ON: óxido nítrico; PCR: Proteína C Reactiva; CMLV: Células del músculo Liso Vascular, FT: Factor Tisular

Figura 1.4: La inflamación y su participación en todas las etapas de la aterosclerosis

facilita el depósito de lípidos en el espacio subendotelial a partir de lipoproteínas constituidas por la apolipoproteína B (apoB).

La activación endotelial favorece el reclutamiento de monocitos circulantes provenientes de la médula ósea o del bazo. La adhesión de los monocitos depende de la regulación al alza de varias moléculas de adhesión celular (selectinas, integrinas, inmunoglobulinas que actúan como ligandos) dispuestas en la superficie luminal del endotelio; seguido por la expresión de las citoquinas, con lo cual se facilita el proceso de transmigración. Los monocitos terminan diferenciándose en macrófagos con distintos fenotipos funcionales. Estas células activadas *capturan* las moléculas de lipoproteínas ricas en apoB por diferentes procesos como fagocitosis, pinocitosis y captación por *receptores basureros*. Como este proceso no es autolimitado, el macrófago se carga de lipoproteínas hasta que se transforma en célula espumosa y finalmente estalla, liberando lipoproteínas oxidadas, factores mitogénicos que inducen la proliferación de las células del músculo liso vascular, radicales libres y proteasas que favorecen mayor inflamación y agresión endotelial.

En suma, todos estos fenómenos llevarán a la constitución de una placa, la cual puede ser fibromuscular (placa fibrosa), con tendencia a la calcificación, o bien fibrolipídica (placa ateromatosa), con tendencia a la fisura y ruptura. Una mayor actividad inflamatoria resulta en debilitamiento de la armazón de tejido conectivo de la cubierta fibrosa de la placa e inicia el camino para su ruptura y eventual trombosis. Esta mayor actividad inflamatoria se debe a la presencia de macrófagos y, en menor grado, a la de los linfocitos T. Los primeros pueden producir, dentro de la placa, una serie de proteasas específicas (metaloproteasas como las colagenasas, gelatinasas, estromelisin), con destrucción proteolítica de la matriz de tejido conectivo en ciertas zonas que –con mucha probabilidad– serán los futuros puntos de ruptura de la placa y desencadenamiento del evento clínico (Figura 1.5).

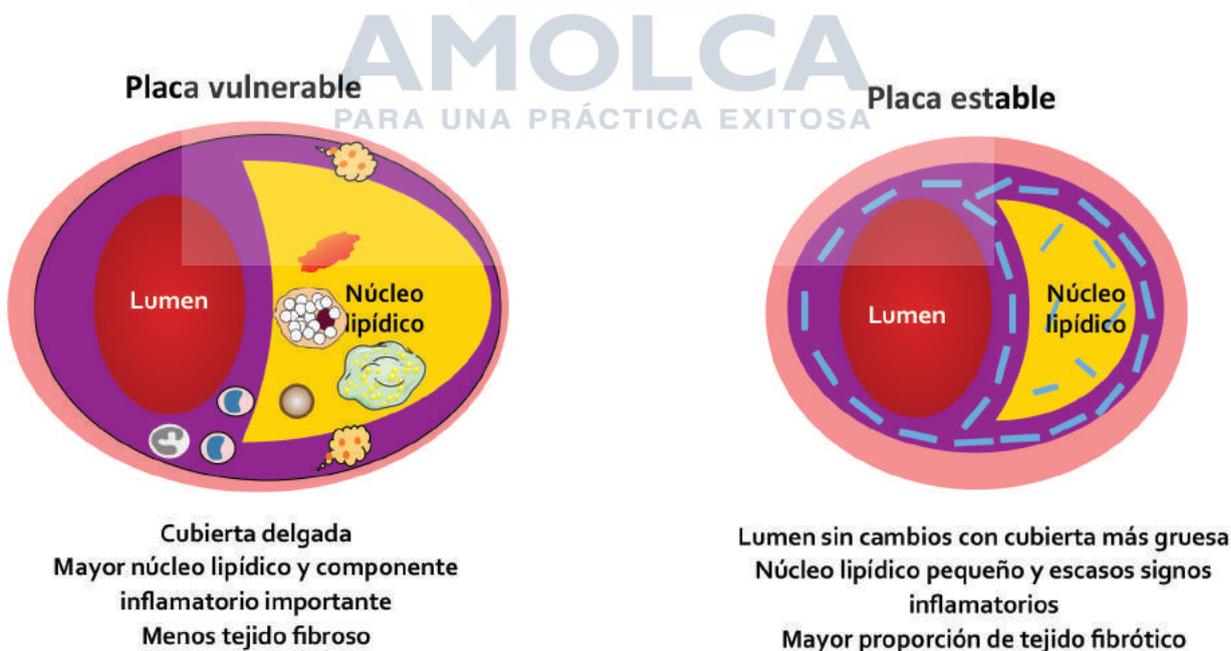


Figura 1.5: Diferenciación entre la placa aterosclerótica vulnerable y la estable

Estos conceptos abrieron la ruta a nuevas consideraciones para menoscabar el riesgo cardiovascular con intervenciones diseñadas a modular la inflamación vascular y los datos recientes muestran que los pacientes con niveles bajo de C-LDL, pero con valores elevados de marcadores inflamatorios como la PCRus, continúan con un estatus elevado de riesgo cardiovascular.

Más recientemente, estas presunciones se vieron comprobadas en un estudio clínico realizado con canakinumab, anticuerpo monoclonal inhibidor de la interleuquina 1- β , donde se obtuvieron cambios en la PCRus y C-LDL dependientes de la dosis empleada. En el subgrupo que alcanzó descenso de la PCRus por debajo de 2 mg/L, en el contexto de no disminución del C-LDL, ocurrió una reducción del riesgo de eventos coronarios mayores del 25% y del 31% en la mortalidad cardiovascular y mortalidad total. De allí la importancia de la determinación de la PCRus y seguimiento de su comportamiento en respuesta al tratamiento hipolipemiante.

5. Justificación de la prevención cardiovascular

Numerosas razones provenientes de múltiples investigaciones obligan la práctica de la prevención cardiovascular como una estrategia imprescindible en la práctica asistencial:

- a. La ECVA es la principal causa de mortalidad en el mundo, con cifras que continúan aumentando en los países con economías en vías de desarrollo.
- b. Es la causa principal de discapacidad que representa un drenaje inmenso de recursos económicos para la sociedad en general.
- c. Posee un largo período de desarrollo, asintomático e ignorado en su mayor parte, lo que hace que en muchas ocasiones su debut sea con un acontecimiento grave como el infarto agudo de miocardio o un ictus. De hecho, la muerte por causa cardiovascular y el ictus discapacitante usualmente ocurren de manera súbita y sin aviso (Figura 1.6).
- d. En una amenaza estrechamente ligada a la forma en cómo vivimos y, en consecuencia, su aparición puede ser prevenida o retardada.
- e. Se puede evitar ya que el control de los factores de riesgo modificables y/o su erradicación conllevan a un descenso sustancial en el riesgo de padecer la enfermedad.

En resumen, la estimación del RCVG permite priorizar la prevención primaria de las ECV hacia los mejores candidatos, por ello debe exigirse la máxima confiabilidad y precisión posibles a este procedimiento.

Las guías clínicas para el control de la ECVA tienen un impacto no sólo en el individuo en riesgo sino en el conjunto de la población, ya que muchas actitudes individuales están determinadas por la visión del problema sanitario que tiene la comunidad. Las intervenciones con mayor beneficio cardiovascular, como la correcta elección de componentes saludables en la dieta, abandonar el consumo de tabaco, realizar ejercicio regular o perder peso, dependen de la voluntad individual y del estímulo comunitario y/o comunicacional.

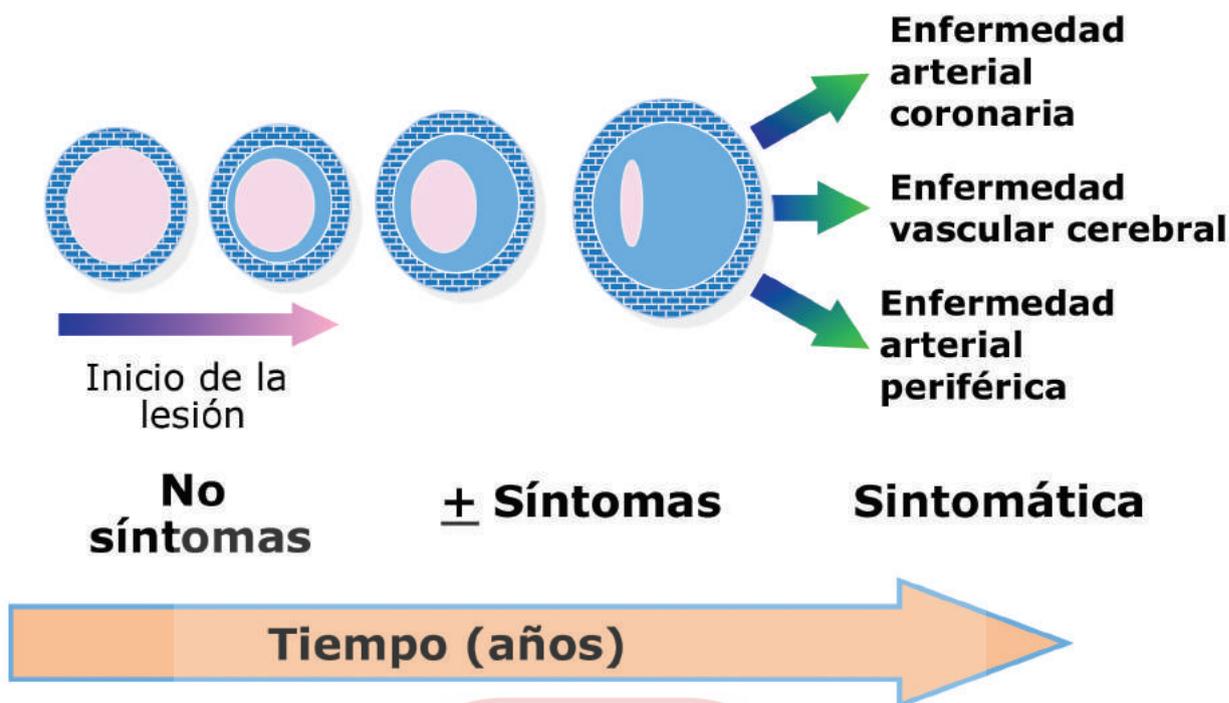


Figura 1.6: Curso evolutivo y expresión clínica de la aterosclerosis

6. Salud dental

Desde hace varios años, ha surgido un nuevo paradigma para promover una integración más estrecha en los sistemas del cuidado de la salud, especialmente en el área de la salud bucal. Estos cambios están sustentados en la concepción de que una boca sana es esencial para una vida sana, incluyendo masticación apropiada, comunicación, estética y confort.

La carencia de educación sobre salud bucal a los pacientes con ECVA, con factores de riesgo, diabéticos y ancianos, ofrece una oportunidad para mejorar el cuidado y los potenciales desenlaces. A pesar de la ausencia de una evidencia sólida que vincule la salud oral deficiente con la ECVA, se impone que tanto médicos como enfermeras dispongan del tiempo necesario para estimular en los pacientes el cuidado de la boca y la vigilancia regular por el odontólogo o higienista dental.

La enfermedad periodontal (EP) se define por la destrucción crónica de los tejidos que rodean y sujetan a los dientes en los maxilares y cuyo resultado final es la pérdida de los dientes. La progresión de la enfermedad consiste en un proceso inflamatorio crónico de los tejidos periodontales de causa infecciosa que conduce a la inflamación sistémica. Es preciso utilizar técnicas de diagnóstico microbiano, que no sólo evalúen la presencia o ausencia de bacterias, sino la carga de patógenos específicos que permita relacionar la cantidad de estas bacterias en la boca, con su exposición sistémica y con el consecuente proceso inflamatorio sistémico.

Existe un consenso entre los expertos de que la posible relación entre las bacterias residentes en las bolsas periodontales y la formación de placas de ateroma sería más por la influencia de la inflamación sistémica que por la posible translocación de las bacterias por la sangre e infiltración de las paredes vasculares.

En cuanto a si la infección podría favorecer la progresión de la aterosclerosis, la evidencia de los estudios epidemiológicos muestra que las infecciones en general aumentan el riesgo. Sin embargo, la vía de la inflamación sistémica es hoy la causa más aceptada. La cuestión es si el estado inflamatorio local de los tejidos periodontales es suficiente para causar la inflamación sistémica. No obstante, se acepta que la enfermedad periodontal es un marcador de riesgo de ECVA independiente de los factores mayores de riesgo y por tanto amerita de su control y/o erradicación.

Comentarios

Uno de los aspectos más importantes para la prevención primordial y primaria de las enfermedades cardiovasculares está relacionado al conocimiento del problema por parte de la población en general. Diversas encuestas internacionales han demostrado que existe un elevado porcentaje de personas que desconocen su nivel de riesgo cardiovascular y mucho más sus cifras de fracciones lipídicas o presión arterial. En otros casos, peor aún, el médico se niega a comunicarlas como es debido y lo obliga la ética y moral médica. Por esto se hace cada vez más perentorio una mayor educación de la población sobre las estrategias para la promoción de la salud.

No hay que olvidar que la carga ejercida sobre los estratos sociales de bajos recursos es superior que en los demás estratos con mayor prevalencia de los factores de riesgo, en la incidencia de la ECVA y con mortalidad más elevada por estas causas. Precisamente, estos son los estratos que reciben una menor atención e información sobre los problemas de salud y menos recursos por parte del estado.

Las numerosas publicaciones provenientes de los estudios epidemiológicos y de observación claramente sustentan el gran beneficio de controlar o erradicar los factores mayores de riesgo cardiovascular, especialmente en aquellos pacientes de riesgo intermedio por su condición de mayor probabilidad de un evento clínico. Por supuesto, esto también debe cumplirse en aquellos con riesgo alto teniendo en cuenta que estos pacientes son portadores de enfermedad coronaria o su equivalente.

La evaluación global del riesgo permite cuantificar el riesgo individual de cada paciente y determinar el tratamiento integral de los factores de riesgo presentes, priorizando su atención y estableciendo las metas a las cuales es preciso llegar para impactar sobre el riesgo de manera significativa.

7. Mensajes clave

- El carácter multifactorial de la aterosclerosis: toda expresión de vida se halla parcialmente controlada tanto por la genética como el ambiente. En la aterosclerosis ambos factores están íntimamente vinculados.
- La educación del paciente y de la población es fundamental para alcanzar la meta terapéutica de la disminución del riesgo cardiovascular.

- La estimación del RCVG es una herramienta sumamente útil, tanto para el médico como para el paciente, ya que señala el camino a seguir con la intensidad del tratamiento.
- Los regímenes de tratamiento tienen que estar acoplados a las necesidades y la condición clínica de cada paciente, además de ser lo suficientemente estrictos e intensivos como para garantizar una cobertura terapéutica adecuada y la reducción del RCVG.
- La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria de evolución crónica, caracterizada por la formación de placas, depósitos de LDL y una serie de células modificadas como los macrófagos, las plaquetas y las células del músculo liso vascular.
- Una placa vulnerable se puede transformar en estable al reducir su contenido lipídico y el componente inflamatorio gracias al tratamiento con hipolipemiantes. Lo contrario es casi imposible ya que no lo permite el tejido que conforma su armazón (fibras de colágeno y calcio).

Lecturas recomendadas

- Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007;115(9):1067-74.
- Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Ayçaguer LC, et al; CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121:58-65; doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.038.
- **Escobedo J, Schargrodsky H, Champagne B, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:52; doi:10.1186/1475-2840-8-52.
- Vinueza R, Boissonnet CP, Acevedo M, Uriza F, Benitez FJ, Silva H, Schargrodsky H, Champagne B, Wilson E; CARMELA Study Investigators. Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study. *Prev Med*. 2010 Mar;50(3):106-11; doi: 10.1016/j.jpmed.2009.12.011.
- **American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Supl 1): S86-S104; doi: 10.2337/dc18-S009.
- **Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1947.
- **Ridker PM, Paynter NP, Rifai N et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118:2243-51; 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251.
- Arocha Rodulfo JI, Mendoza Mujica I, Ponte Negretti CI. La frecuencia cardíaca como factor y marcador de riesgo cardiovascular. *Avances Cardiol* 2015;35(2):104-119.
- **Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al, for the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
- **Lopez-Jaramillo P, Lahera V, Lopez-Lopez J. Epidemic of cardiometabolic diseases: a Latin American point of view. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2011;5(2):119-31. doi: 10.1177/1753944711403189.
- **Salazar J, Martínez MS, Chávez M et al. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:605810. doi: 10.1155/2014/605810.
- **The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40; doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.

- **Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Aug;2(8):634-47; doi:10.1016/S2213-8587(14)70102-0.
- **Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25 suppl 2): S1-S45; doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- **Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016;37:2315-81; doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Disponible en español en *Rev Esp Cardiol.* 2016 Oct;69(10):939. doi: 10.1016/j.rec.2016.09.009.
- **Catapano AN, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemia. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058; doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.
- Ruparelia N, Chai JT, Fisher EA, Choudhury RP. Inflammatory processes in cardiovascular Disease: a route to targeted therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(3):133-144. doi: 10.1038/nrcardio.2016.185.
- **Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T et al. Sex differences in cardiovascular disease - Impact on care and outcomes. *Front Neuroendocrinol.* 2017 Jul;46:46-70. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.04.001. **Interesante revisión actualizada sobre las diferencias en la presentación y curso clínico de la ECVA en hombres y mujeres.**
- **Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I, Klinge B, Flyvbjerg A, Nielsen CH, Hansen PR. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J Oral Microbiol.* 2017;9(1):1332710. doi: 10.1080/20002297.2017.1332710. **Artículo de revisión que discute la relación entre diversas patologías y la enfermedad periodontal.**

AMOLCA
PARA UNA PRÁCTICA EXITOSA

Capítulo 2

Colesterol y lipoproteínas

Introducción.....	21
1. Metabolismo del colesterol.....	21
1.1 Balance del colesterol.....	23
1.2 Ciclo enterohepático del colesterol.....	24
1.3 Ciclo del receptor de LDL (RLDL) y papel de la PCSK9.....	24
1.4 Papel de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9).....	26
2. Fracciones lipídicas.....	26
2.1 Apolipoproteínas (apo).....	26
2.2 Fracciones lipídicas.....	27
2.2.1 Colesterol total.....	28
2.2.2 Triglicéridos (TG).....	32
2.2.3 Lipoproteína(a) [Lp(a)].....	33
2.3 Lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG) y remanentes.....	34
3. Colesterol no-HDL.....	34
4. Mensajes clave.....	37
Lecturas recomendadas.....	37

“... los conejos alimentados con una dieta rica en colesterol desarrollaron lesiones ateromatosas en asociación con una gran elevación del colesterol sanguíneo”.

Nikolai N. Anitschkow, 1913

Padre de la hipótesis lipídica de la aterosclerosis

Introducción

La historia natural de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) se inicia en las primeras décadas de la vida y su progresión, más o menos, está condicionada por los factores genéticos y ambientales, originando la manifestación clínica más temprana o tarde y más o menos severa.

En numerosos estudios, tanto de imágenes como de necropsia, se ha puesto de manifiesto la existencia de ECVA avanzada en adultos menores de 50 años; comprobándose así que puede afectar a 1 de cada 6 sujetos aparentemente sano, razón por la cual cobran valor los esfuerzos dirigidos a la prevención cardiovascular desde temprana edad.

En el año de 1913, el patólogo ruso Nicolai Anitschkow propuso la hipótesis lipídica del origen de la aterosclerosis gracias a sus estudios en animales. Su aceptación por la comunidad médica apenas tuvo lugar más de 50 años después, bajo el fuego cruzado de interesantes controversias, unas a favor y otras en contra.

1. Metabolismo del colesterol

En la síntesis del colesterol se conocen dos fuentes principales (Figura 2.1):

- **La exógena:** Dependiente de la alimentación con una ingesta promedio de 300 a 500 mg diarios de colesterol y 100 mg de triglicéridos con los alimentos. Estos se mezclan en la luz intestinal con más de 900 mg de colesterol biliar. Esta vía implica diversas conversiones y acciones enzimáticas resumidas a continuación:
 - Las grasas son moléculas grandes e insolubles en agua, por lo que no pueden atravesar la barrera intestinal. Las sales biliares actúan sobre ellas, transformándolas en micelas o

partículas más pequeñas. Las lipasas pancreática e intestinales actúan sobre las micelas, desdoblándolas en ácidos grasos y colesterol que entran a la célula de la pared del intestino.

- Allí se convierten en ésteres de colesterol y triglicéridos que se reúnen en los quilomicrones. Estos se secretan a la circulación periférica a través del conducto linfático.
 - En los capilares del tejido adiposo y muscular, los quilomicrones son hidrolizados por la lipasa lipoproteica (LLP), produciendo ácidos grasos libres que sirven como fuente de energía o son acumulados y remanentes.
 - Los quilomicrones son captados rápidamente por el hígado, donde son metabolizados y transformados en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteína(a) [Lp(a)].
- **La endógena:** Casi todos los tejidos pueden sintetizar colesterol, pero la mayor parte de esta síntesis en el adulto ocurre en el hígado, intestino y sistema nervioso central. Es un proceso sumamente complejo a partir de la transformación de la hidroximetilglutaril Coenzima A (HMG CoA) a mevalonato por la acción de la enzima HMG CoA reductasa. El mevalonato, en transformaciones sucesivas, originará colesterol (Figura 2.2).

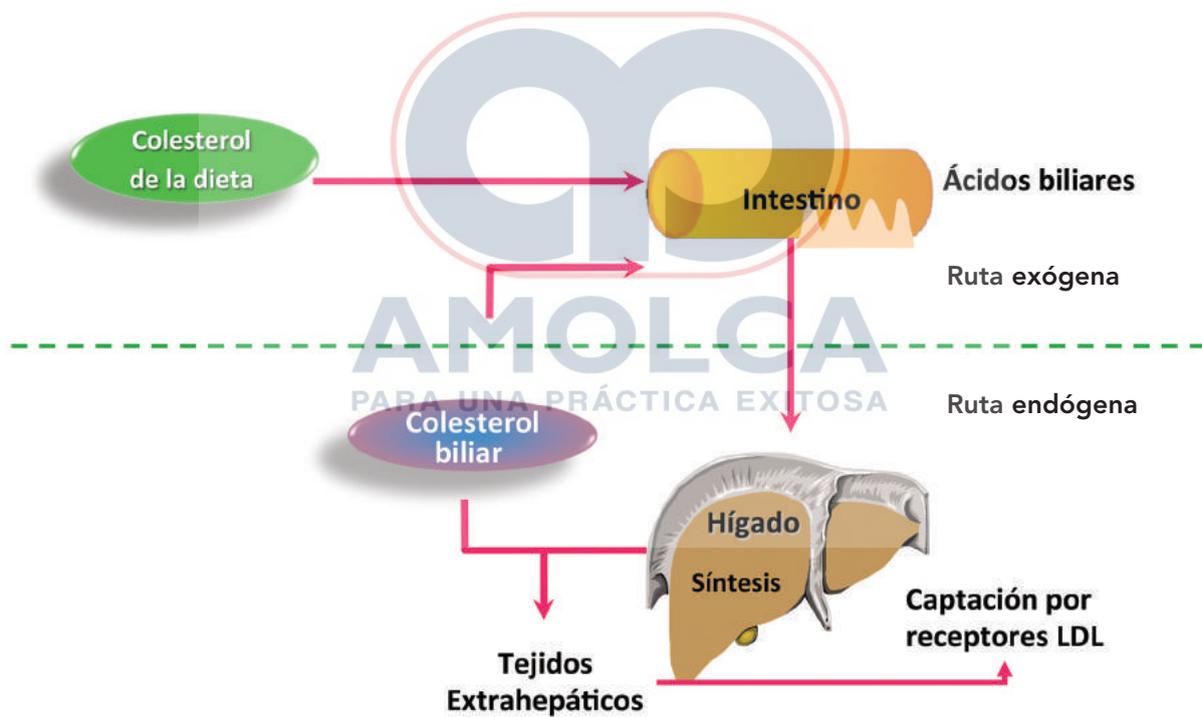


Figura 2.1: Ruta exógena y endógena del metabolismo del colesterol



Figura 2.2: Síntesis del colesterol a partir de la acetil coenzima A

1.1 Balance del colesterol

Cerca de 500 a 1400 mg/día entran a los depósitos de colesterol provenientes de la síntesis (500 a 1000 mg) y de la dieta (hasta 500 mg diarios). Sin embargo, esta cantidad cambia muy poco debido a que el ingreso del colesterol está balanceado con su salida vía excreción por bilis/heces, piel, síntesis de hormonas esteroideas, etc.

El hígado juega un papel protagónico en modular el colesterol de todas las fuentes y en regular los niveles plasmáticos del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). El contenido hepático del colesterol es derivado de la biosíntesis local y de los remanentes de quilomicrones y lipoproteínas, y este proceso está regulado por la HMG CoA reductasa, la cual cataliza la producción de ácido mevalónico a partir de HMG CoA y representa el blanco terapéutico de las estatinas. El colesterol producido por el hígado es secretado bien en la bilis o incorporado en las lipoproteínas (fundamentalmente VLDL) y secretado al plasma.

La absorción intestinal de colesterol representa la otra ruta de mayor entrada del colesterol al organismo e influye en la concentración del C-LDL. Es de notar cómo una gran parte del colesterol absorbido proviene de la reabsorción del excretado a través de la bilis mientras que el exceso es eliminado por las heces.

1.2 Ciclo enterohepático del colesterol

En los seres humanos, el colesterol se obtiene de la síntesis hepática (~400 mg/día), de la síntesis extrahepática (~300 mg/día) y de la absorción intestinal –circulación enterohepática de los ácidos biliares– (~800 a 1200 mg/día) (Figura 2.3), por la contribución del colesterol como componente de los alimentos (colesterol exógeno) y de las sales biliares (endógeno). De la primera fuente, cerca de 200 mg/día son absorbidos y transportados al hígado cuando la ingesta alimenticia se mantiene entre 300 y 500 mg de colesterol por día.

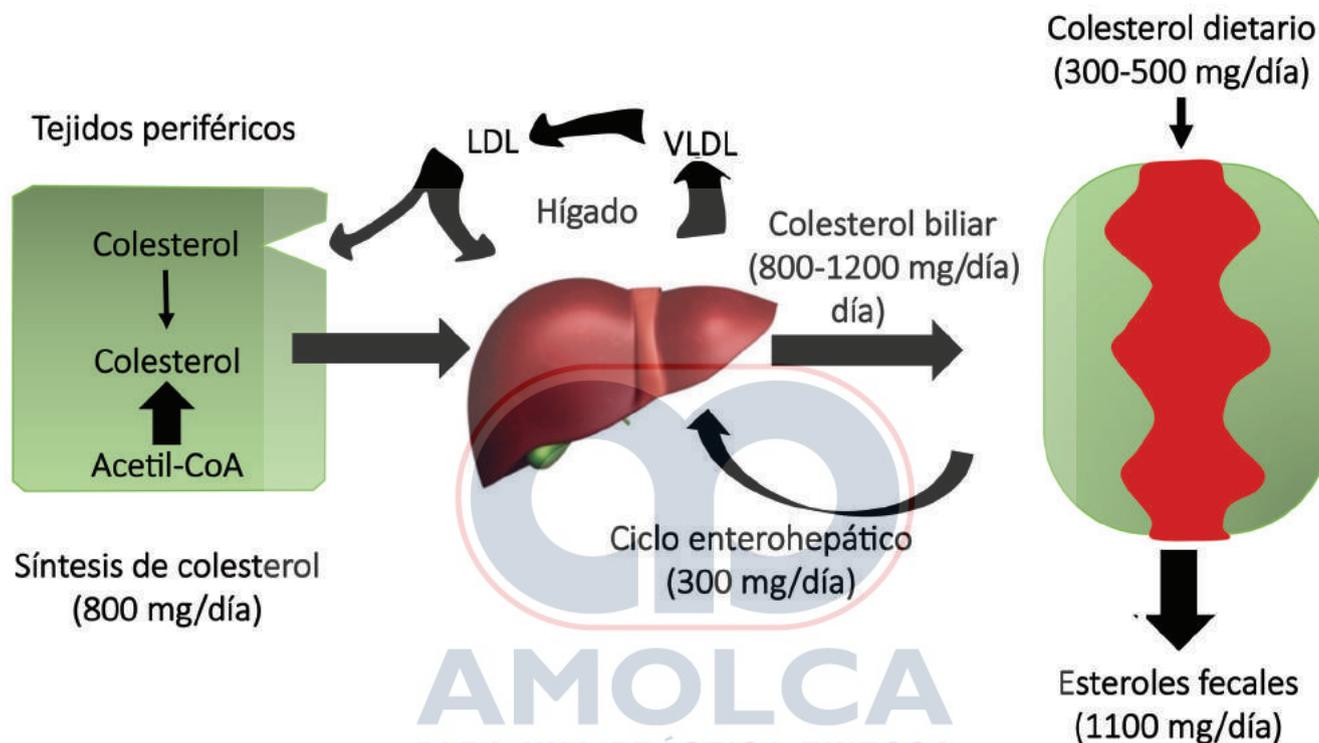


Figura 2.3: Ciclo enterohepático del colesterol

El colesterol proveniente de la dieta o sales biliares entra al intestino delgado donde es emulsificado por las sales biliares para formar micelas lipídicas mixtas (colesterol micelar). Bajo esta forma, los lípidos se absorben por los enterocitos y, una vez dentro de las células epiteliales, se esterifican y ensamblan para formar quilomicrones, los cuales son secretados en el conducto linfático y posteriormente en la sangre, para alcanzar el hígado bajo la forma de quilomicrones y VLDL.

1.3 Ciclo del receptor de LDL (RLDL) y papel de la PCSK9

El proceso por el cual las células captan las partículas de LDL se denomina endocitosis mediada por un receptor y representa un modelo molecular de captación celular de muchas moléculas circulantes que comprende cuatro etapas:

- La apo B100 de una partícula de LDL se une a la proteína receptora específica de la membrana plasmática de las células hepáticas. Estos receptores plasmáticos se localizan en áreas denominadas vesículas revestidas, las cuales contienen una proteína denominada clatrina.

- Tras la interacción entre el LDL circulante y la proteína receptora, el complejo formado (receptor↔LDL) difunde al citosol por endocitosis, esto es que la membrana plasmática se invagina, fusionándose para formar una vesícula endocítica.
- Estas vesículas endocíticas se fusionan con los lisosomas (vesículas con un amplio bagaje de enzimas catalíticas). El componente proteico de la LDL se hidroliza hasta aminoácidos libres. Los ésteres de colesterol de la LDL se hidrolizan y el receptor de LDL se recupera y regresa íntegro a la membrana plasmática para seguir transportando partículas LDL, cerrando así el ciclo, el cual dura aproximadamente 10 minutos.
- El colesterol no esterificado que se libera se reutiliza para la biosíntesis de membrana celular. Pero también puede re-esterificarse para almacenarse en el interior celular.

Ahora bien, la síntesis del RLDL está sujeta a autorregulación y, cuando aumenta la cantidad de colesterol dentro de la célula, ésta deja de sintetizar nuevos receptores de membrana para captar partículas LDL. De esta manera se limita la acumulación de colesterol en el interior de la célula (Figura 2.4).

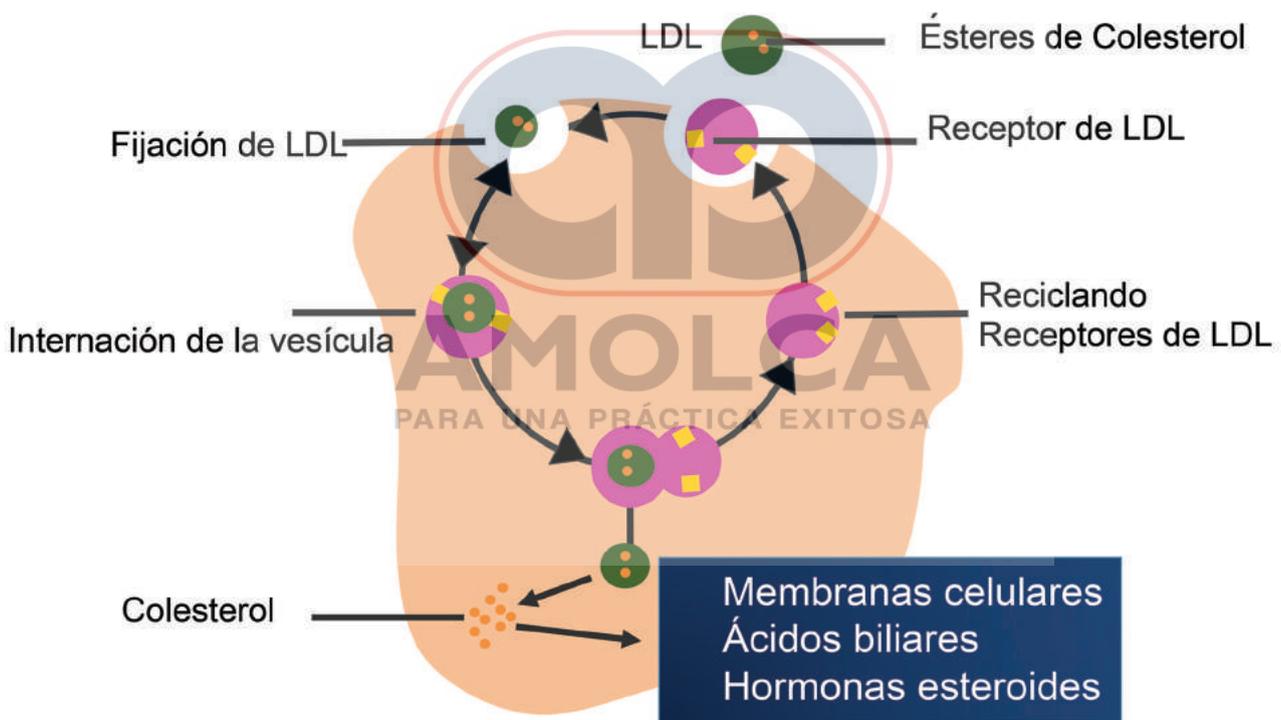


Figura 2.4: Ciclo del receptor de C-LDL

Por consiguiente, una mutación en un locus único de uno de los exones que forma parte del gen que codifica la síntesis del receptor para LDL (heterocigosis para esa mutación) da lugar a valores elevados, pero no extremos, del colesterol plasmático (~300mg/dL). En la condición de homocigosis (mutación de los dos locus genéticos), la colesterolemia alcanza valores superiores a los 600 mg/dL, condiciones que se denominan hipercolesterolemia familiar hetero u homocigota, respectivamente.

1.4 Papel de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9)

Se trata de una proteína segregada por los hepatocitos que participa en la regulación de los receptores de las LDL. La PCSK9 y su función en el metabolismo de las LDL se describieron por primera vez en el año 2003. La PCSK9 se une al complejo receptor de las LDL y provoca la degradación del mismo junto con su ligando, de modo que se elimina el reciclaje del receptor. En el mismo año, se descubrieron e investigaron mutaciones del gen PCSK9. El análisis del ADN de pacientes con hipercolesterolemia autosómica dominante mostró mutaciones que provocan la sobreexpresión de PCSK9. Como consecuencia, se encuentran disponibles pocos receptores para LDL, de modo que las células pueden captar únicamente un poco de C-LDL, resultando en una marcada elevación en la concentración plasmática de C-LDL y en mayor prevalencia de ECVA a temprana edad.

Por el contrario, se conocen portadores de PCSK9 con una mutación de “pérdida de función natural” los cuales presentan cifras de C-LDL más bajas y un riesgo también muy bajo de ECVA.

El descubrimiento del PCSK9 impulsó la novedosa investigación en la creación de anticuerpos monoclonales, con lo cual se cuenta con dos nuevos fármacos denominados inhibidores de la PCSK9 y descritos ampliamente en el capítulo 10.

2. Fracciones lipídicas

Los trastornos del metabolismo lipídico son frecuentes en la práctica clínica diaria y constituyen uno de los factores mayores de riesgo cardiovascular con una relación gradual y positiva. En este escenario hay que contemplar tres grandes grupos de actores:

- Apolipoproteínas, usualmente no cuantificadas en el perfil lipídico de laboratorio por ser muy laboriosa su determinación.
- Las fracciones lipídicas, usualmente reportadas en los exámenes de laboratorio y conocidas como lipoproteínas de alta densidad (HDL), de baja densidad (LDL), de densidad intermedia (IDL), de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos (TG).
- Otras fracciones no informadas en las determinaciones habituales de laboratorio constituidas por los quilomicrones y los remanentes.

2.1 Apolipoproteínas (apo)

Estos compuestos son los transportadores de las fracciones lipídicas. Su ensamblaje, secreción, transporte y depuración son elementos esenciales en el metabolismo, siendo las más conocidas:

- **Apo A-I:** Es el principal componente de las HDL, representando entre el 70-80% de su masa proteica, lo cual se traduce en un factor primordial en el mantenimiento de la integridad de las HDL.
- **Apo A-II:** Representa el segundo compuesto de mayor proporción en las partículas de HDL (10 al 15%). No se conoce por completo su función.

- **Apo (a):** Está compuesta por la combinación de la fracción apo B de la LDL con la apo A, formando otra fracción aterogénica denominada lipoproteína (a) [Lp(a)].
- **Apo B-48:** Como componente de los quilomicrones, es necesaria para el ensamblaje y secreción de esta lipoproteína en el intestino. También forma parte de los remanentes y de las VLDL.
- **Apo B-100:** Es la más grande de las apo y principal componente de la VLDL (30%), IDL (60%) y LDL (95%), siendo así la partícula aterogénica por excelencia. Junto con la apoE, son los ligando del receptor de LDL. Los niveles de apo B-100 se correlacionan muy bien con los valores del colesterol no-HDL.
- **Apo C:** Es una familia integrada por tres compuestos con distintos papeles metabólicos, todas ellas sintetizadas en el hígado y siendo la apo C-III la más importante por sus nexos con otras fracciones lipídicas (VLDL y TG).
- **Apo E:** Forma parte de todas las lipoproteínas y aparentemente regula la remoción de remanentes de lipoproteínas del plasma. De ella se han descrito tres alelos, siendo el alelo E-4 considerado como el principal gen susceptible relacionado a la aparición precoz de la enfermedad de Alzheimer.

2.2 Fracciones lipídicas

Son los componentes tradicionales del perfil lipídico: se determinan en los laboratorios clínicos y generalmente expresan el estatus o comportamiento de las apolipoproteínas, las cuales poseen elementos básicos fundamentales en diferente proporción según su función, como fosfolípidos, colesterol libre, la apolipoproteína correspondiente, triglicéridos y ésteres de colesterol (Figura 2.5).

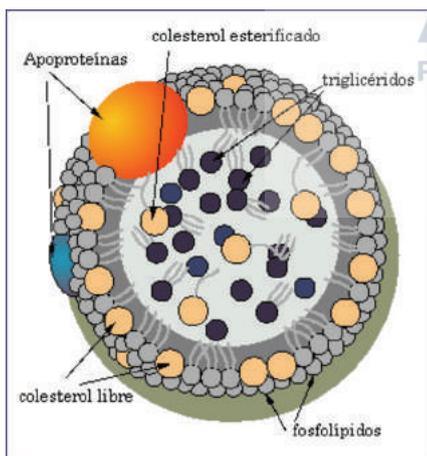
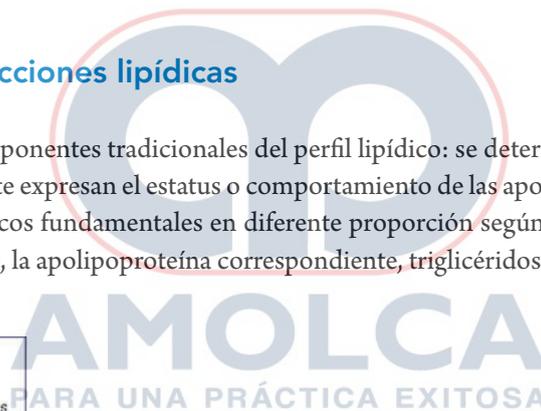


Figura 2.5.

● apoB
C: Colesterol; TG: Triglicéridos



Las lipoproteínas que contienen apoB son aterogénicas. En las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), la apolipoproteína presente es la apo A-I y funciona como antiaterogénica y, por tanto, confiere cierta protección contra la ECVA.

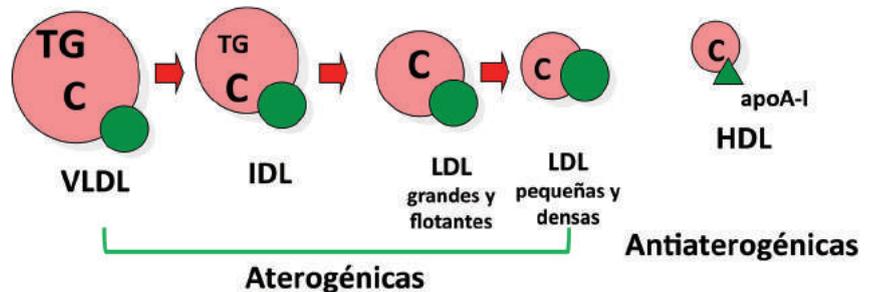


Figura 2.5: Estructura y composición de las diversas lipoproteínas

2.2.1 Colesterol total

Sin lugar a dudas, existe un vínculo estrecho entre la hipercolesterolemia y la ECVA. Sin embargo, su utilización como única variable para la estratificación de riesgo es limitada debido al escaso poder de predicción, por ser una sumatoria de todas las fracciones lipídicas. Es necesario destacar que cada una de estas partículas tiene un tamaño, composición y densidad distintas (Figura 2.6) que hacen posible su identificación en análisis especializados como la electroforesis o la resonancia magnética.

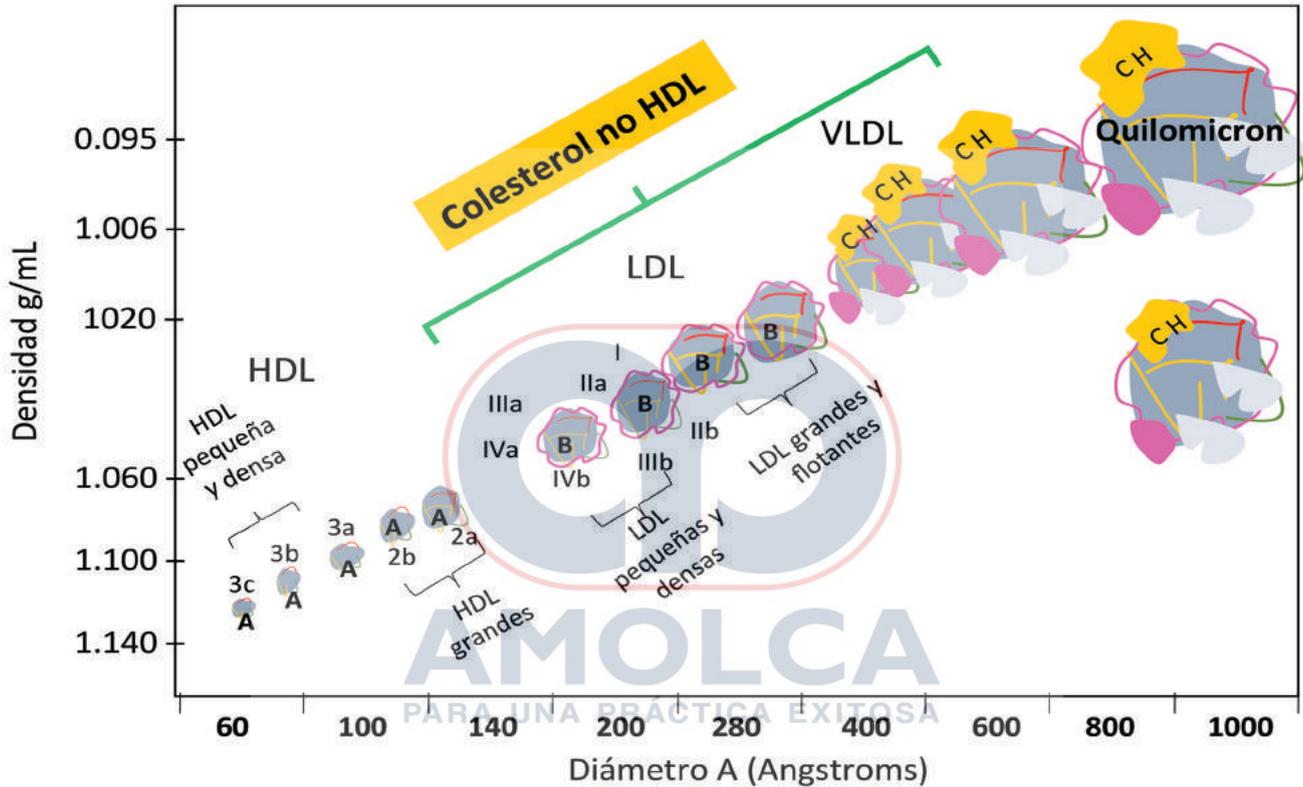


Figura 2.6: Espectro de las lipoproteínas según su tamaño y densidad

La importancia de las lipoproteínas está determinada por la proporción unida a las lipoproteínas aterogénicas o antiaterogénicas:

- **Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL):** Esta fracción es la más abundante y responsable de, aproximadamente, el 70% de las cifras de colesterol circulante en ayunas y sus valores elevados están en estrecha relación con la ECVA, especialmente la enfermedad arterial coronaria (EAC). El C-LDL es el foco u objetivo principal del tratamiento de las dislipidemias, mientras que el C-HDL y TG se catalogan como objetivos secundarios. Las cifras metas de C-LDL para deslindar las distintas categorías de riesgo CV, son las siguientes:
 - a. Riesgo muy alto de ECVA: la meta es alcanzar valores de C-LDL por debajo de 70 mg/dL. Si tal valor no puede ser logrado, el objetivo será una reducción mayor del 50% en el C-LDL.

- b. Riesgo alto: la meta es menos de 70 mg/dL.
- c. Riesgo intermedio: la cifra meta es <100 mg/dL.
- d. Riesgo bajo: la cifra meta es <130 mg/dL.

Generalmente, el valor del C-LDL es calculado a partir de la fórmula de Friedewald en la muestra de sangre obtenida en ayunas según la siguiente ecuación:

$$\text{LDL} = \text{Colesterol total [CT]} \text{ menos } (\text{HDL} + \text{TG}/5)$$

Sin embargo, es necesario tener en cuenta que dicha fórmula subestima el valor de C-LDL, cuando:

- Concentración de TG es superior a 400 mg/dL.
- En caso de concurrencia de C-LDL por debajo de 1,8 mmol/L (<70 mg/dL) y TG >2,3 mmol/L (>200 mg/dL).
- Si el sujeto no cumplió con el lapso correspondiente de ayuno.
- Disbetalipoproteinemia familiar (hiperlipoproteinemia tipo III).

Razón por la cual, en ciertos casos (pacientes con diabetes, ECVA y grupos de alto riesgo con TG >2,3mmol/L [200 mg/dL] y C-LDL reportado por la fórmula de Friedwald <1,8mmol/L [<70 mg/dL]), se recomienda el cálculo del colesterol no-HDL y/o determinación directa del C-LDL o de apo B, ya que estos pacientes son los más necesitados de una cuidadosa y fiel determinación del C-LDL para evitar falsos positivos en el logro de la meta.

- **Modificaciones en las LDL:** Bajo diversas circunstancias (pacientes con TG elevados, obesos, fumadores, diabéticos), las partículas de VLDL permiten la formación de partículas de LDL más pequeñas y densas las cuales muestran gran facilidad para pasar hacia la íntima, en comparación con las partículas de LDL primitivas, grandes y flotantes. También son oxidadas más rápidamente y retenidas en la íntima y no son reconocidas por el receptor hepático de LDL, razones que sustentan su mayor poder aterogénico; este hecho es de particular relevancia con las partículas de HDL que, cuando son pequeñas, se reduce su capacidad funcional y se transforman en proaterogénica (Figura 2.7).

En general, los hipolipemiantes favorecen la transformación de las LDL pequeñas y densas en grandes y flotantes y, sin lugar a dudas, mejoran el perfil lipídico del paciente (Figura 2.8).

- **Colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL):** Desde hace más de medio siglo se conoce la relación inversa entre cifras baja de C-HDL (hipoalfalipoproteinemia) y EAC. Sin embargo, las partículas de HDL poseen diferentes densidades y tamaño, lo cual determina su capacidad de transporte reverso del colesterol (TRC) como se ha podido definir por espectroscopia con resonancia magnética y confirmar lo siguiente:
 - a. Las partículas de mayor tamaño corresponden a la subclase HDL₂ y con una relación inversa con la ECVA. Son menos densas y ricas en lípidos en razón a su papel fundamental en el TRC.

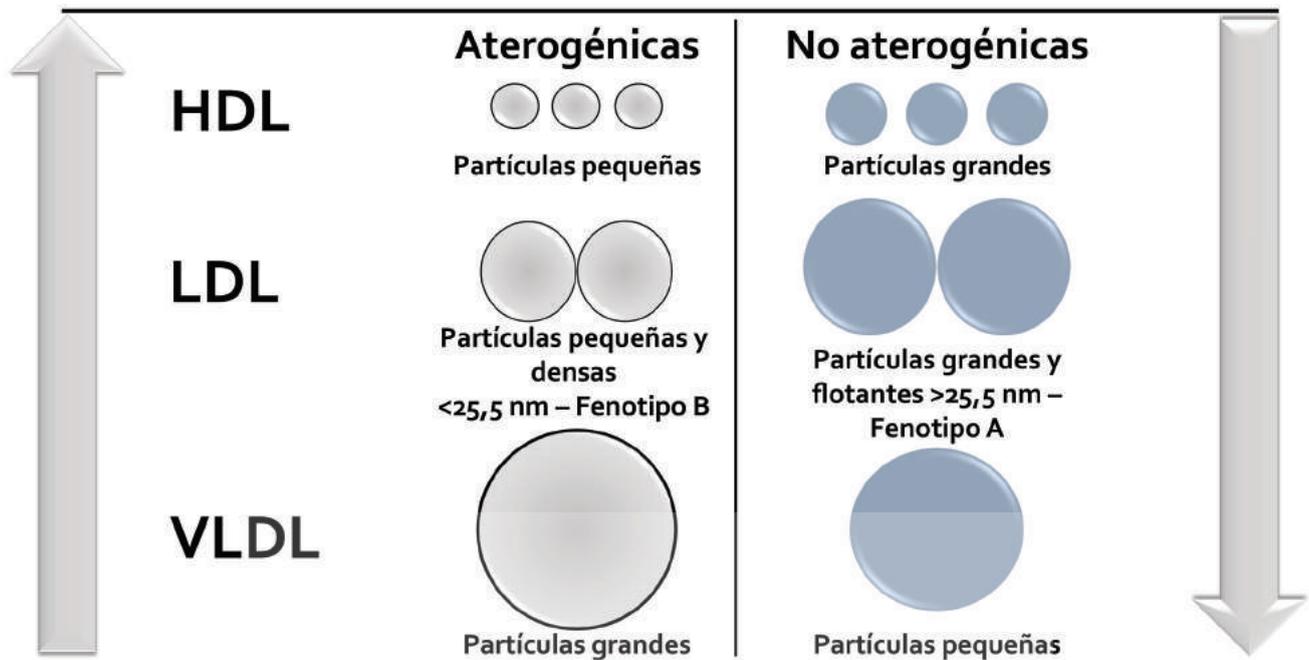


Figura 2.7: Relación del tamaño (densidad) de las lipoproteínas con su potencial aterogénico

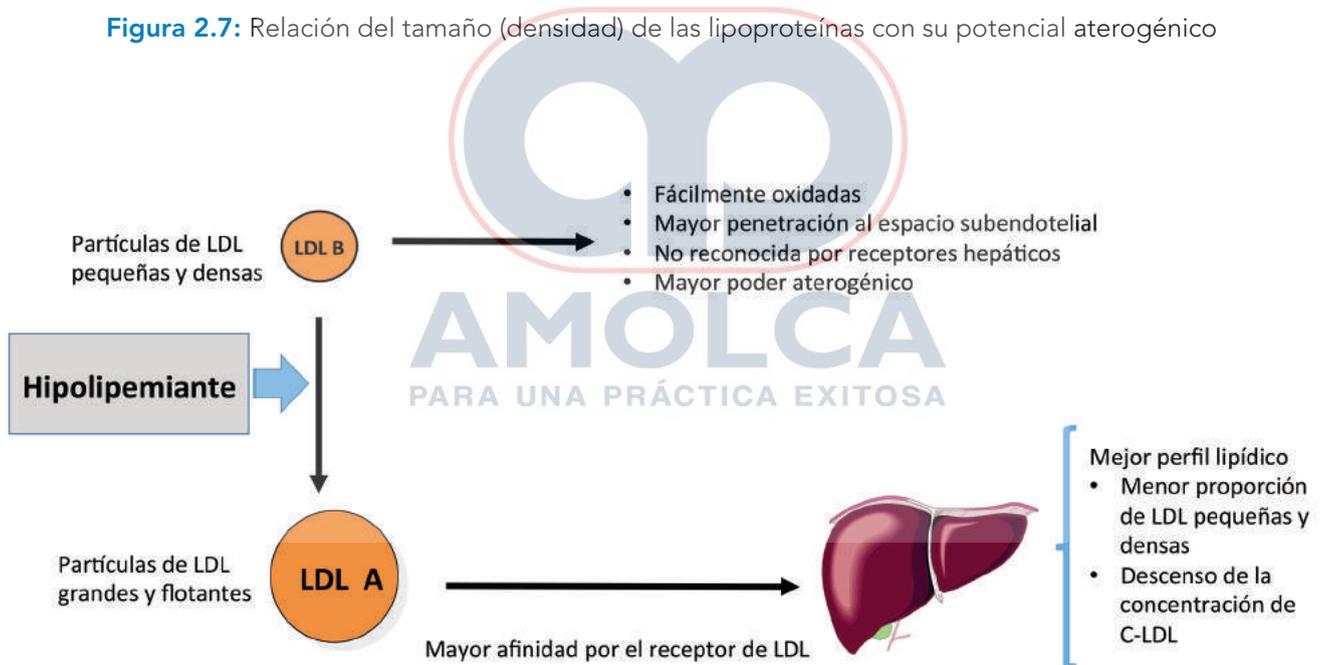


Figura 2.8: Modificación cuantitativa y cualitativa de las partículas de LDL

- Las pequeñas se identifican con la subclase HDL₃, que mantienen una relación positiva con la prevalencia de ECVA por ser más densas y de bajo contenido lipídico.
- Existe una forma precursora, denominada prebeta-1 HDL, compuesta casi en su totalidad por apo A-I y el resto por fosfolípidos y representa uno de los primeros eslabones en el TRC.

En la mayoría de las personas, los niveles de HDL₃ se mantienen relativamente constantes; mientras que los de HDL₂ cambian ampliamente y son los responsables de la variabilidad individual del nivel total del C-HDL y, subsecuentemente, del riesgo asociado de ECVA.

- **HDL y ateroprotección:** Las partículas de HDL protegen contra la aterosclerosis al remover el exceso de colesterol de los macrófagos por vías que involucran al transporte reverso de colesterol (Figura 2.9), adicionalmente inhiben la oxidación lipídica, restauran la función endotelial, ejercen funciones antiinflamatorias y antiapoptótica en modelos animales.

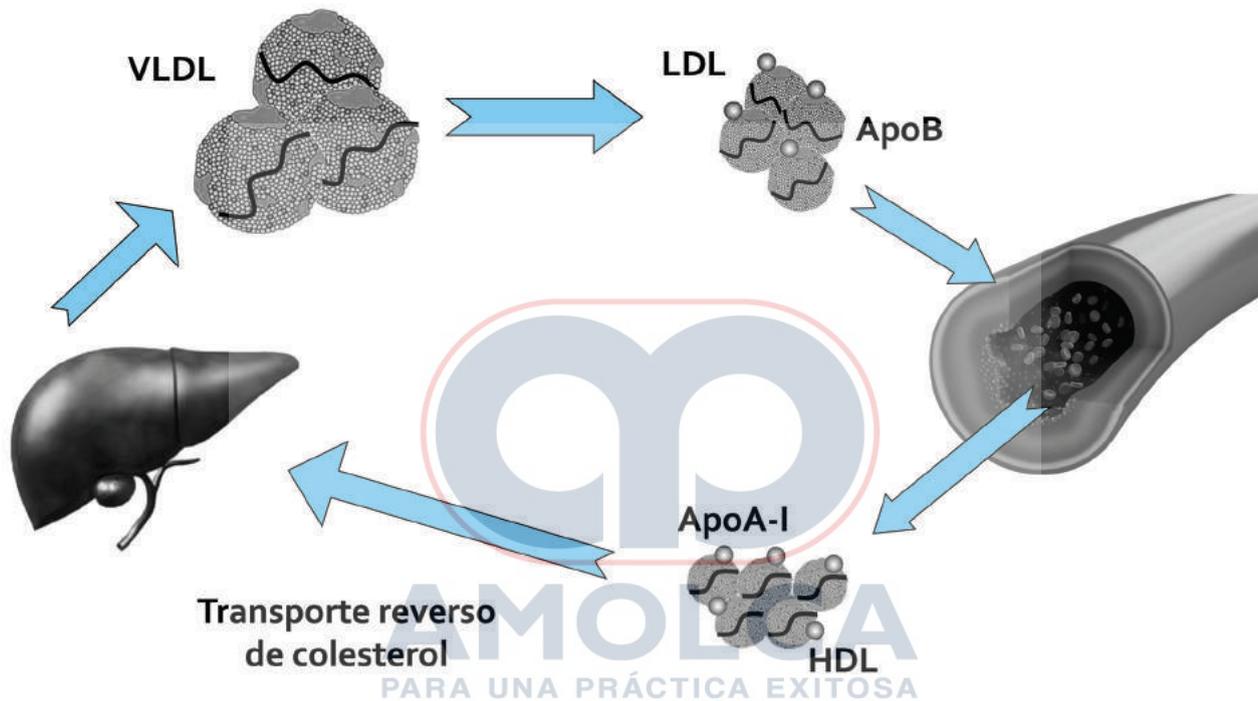


Figura 2.9: Transporte reverso del colesterol

Tales propiedades pueden contribuir de forma considerable a la capacidad de las partículas de HDL de inhibir la aterosclerosis. Se ha propuesto que la inflamación sistémica y vascular convierten a las HDL en una forma disfuncional con deterioro en sus efectos antiaterogénicos. Una pérdida en las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, quizás en combinación con una tendencia hacia las propiedades proinflamatorias, puede ser otro importante componente en la transformación disfuncional de las partículas de HDL. La mieloperoxidasa, una enzima proinflamatoria, induce modificaciones oxidativas tanto en la apo A-I como en HDL. En consecuencia, en la práctica clínica, la comprensión de las características disfuncionales de la HDL o de la apo A-I puede orientar hacia nuevos abordajes diagnósticos y terapéuticos.

Las causas de la hipoalfalipoproteinemia o C-HDL bajo se agrupan bajo dos categorías principales: primarias y secundarias (Tabla 2.1).

Tabla 2.1: Causas de hipoalfalipoproteinemia

Primarias (genética)	Secundarias
<ul style="list-style-type: none"> • Aislada • Mutaciones gen apo A-I • Enfermedad de Tangier • Mutaciones en <ul style="list-style-type: none"> ○ Deficiencia en la LLP ○ Deficiencia Apo C-II ○ Deficiencia en LCAT • Polimorfismo CETP 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrigliceridemia • Disglucemia: Diabetes mellitus, prediabetes, síndrome metabólico • Nefropatía (insuficiencia renal) • Enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide) • Inactividad física • Tabaquismo • Dieta alta en hidratos de carbono • Obesidad • Fármacos: Betabloqueadores, diuréticos, andrógenos, Progestágenos, probutol.

LLP: Lipasa lipoproteica o lipoprotein lipasa; LCAT: Lecitín colesterol aciltransferasa; CETP: Proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

Entre las condiciones de la vida diaria que conducen a incrementar los niveles de C- HDL, se cuentan:

- Pérdida de peso (en los obesos): 2% a 3%
- Ejercicio $\geq 10\%$
- Restricción de la ingesta de alcohol: 5% a 15%
- Cesación tabáquica: 5% a 10%.

Del mismo modo, la no observancia de las medidas anteriores contribuye a reducir la concentración plasmática de C-HDL y a deteriorar su capacidad funcional en el TRC.

El concepto de elevar los niveles de C-HDL para la prevención de eventos cardiovasculares está en discusión, visto que los estudios clínicos con diversas clases terapéuticas que consecuentemente elevan de forma importante la concentración del C-HDL han fallado en reducir el riesgo de eventos clínicos.

2.2.2 Triglicéridos (TG)

El rol de esta fracción como determinante de ECVA es motivo de grandes controversias y, en la actualidad, se acepta su papel debido a que alteran el metabolismo de las LDL y HDL, incrementando el poder aterogénico de las primeras y reduciendo la capacidad funcional o potencial antiaterogénico de las segundas, modificando la homeostasis de la coagulación y favoreciendo la resistencia a la insulina (Figura 2.10).

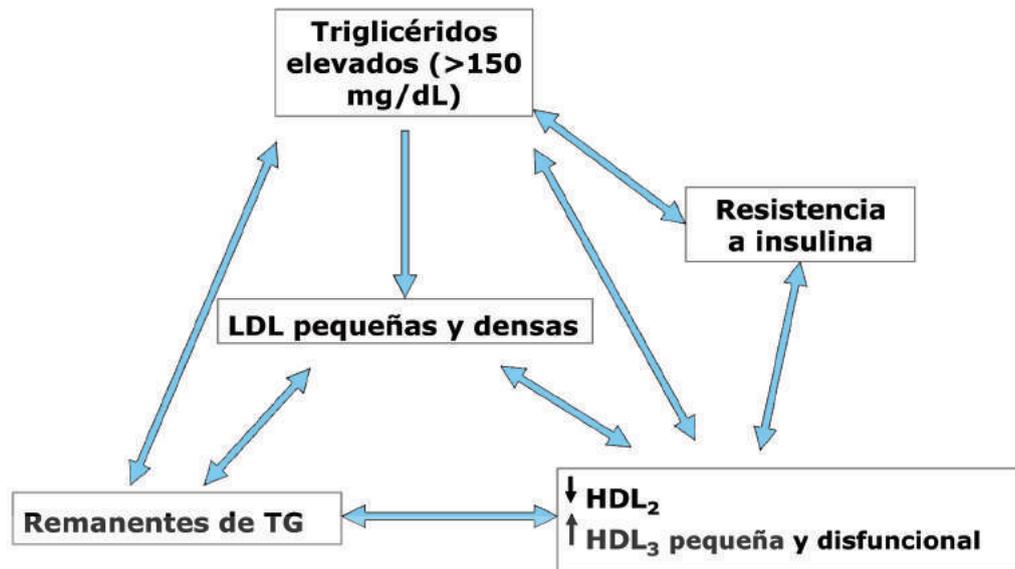


Figura 2.10: Impacto de la hipertrigliceridemia sobre las otras fracciones lipídicas

Al incrementarse los niveles de VLDL (por ejemplo, cuando la cifra de TG es >150 mg/dL) se favorece el intercambio de lípidos: se transfiere TG de las VLDL a las LDL y HDL y ésteres de colesterol en el sentido contrario, con lo cual hay una mayor formación de remanentes de TG. Por otro lado, las LDL enriquecidas con TG pueden ser hidrolizadas, vía lipasa hepática, en partículas pequeñas y densas con alto poder aterogénico por ser más fácilmente oxidables que las LDL grandes y flotantes; no son reconocidas por los receptores hepáticos de LDL y se incorporan con mayor velocidad a la matriz extracelular en la placa de ateroma. En general, los hipolipemiantes favorecen la transformación de las LDL pequeñas y densas en grandes y flotantes.

El modesto incremento en los valores de TG durante la ingesta normal de comida, junto con la reciente demostración de la alta capacidad predictiva de eventos cardiovascular por la determinación de TG en no ayunas, sugieren la posibilidad que la medición de TG en no ayunas, más que su determinación en ayunas, sean utilizados para la estimación del riesgo cardiovascular.

2.2.3 Lipoproteína(a) [Lp(a)]

Esta fracción lipídica es un complejo polimórfico, aunque estructuralmente similar a la LDL. Aunque conocida desde hace más de 50 años, recientemente ha re-emergido como foco principal de investigación debido a que nuevos hallazgos de investigaciones en genética, epidemiología y estudios clínicos han suministrado evidencia incontrovertible como FRCV. Sin embargo, existen muchos vacíos en los procesos mecanísticos que gobiernan su patobiología y metabolismo, así como su compleja estructura representa el mayor obstáculo para su segura cuantificación además de requerir de un método estandarizado y universalmente aceptado para su determinación.

Mientras que una cifra elevada (mayor de 50 mg/dL) de Lp(a) predice un mayor riesgo, hasta el momento no hay evidencia que reducir su concentración se traslade a una disminución del riesgo de un evento clínico.

2.3 Lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG) y remanentes

Las LPRTG incluyen quilomicrones, VLDL e IDL. Su principal contenido proteico proviene de la apo B. En estado de ayunas, solamente la VLDL e IDL están presentes en el plasma; mientras que quilomicrones, VLDL y sus remanentes circulan en condiciones de no ayunas.

Estas LPRTG son sometidas a hidrólisis vascular por la enzima lipasa lipoproteica (LLP) en el músculo, tejido adiposo, corazón y otros tejidos, transformándose en los principales proveedores de ácidos grasos libres para genera energía o ser acumulados. Con la lipólisis, los quilomicrones y VLDL son depletados de TG y enriquecidos con colesterol, resultando en la formación de remanentes de quilomicrones y remanentes de VLDL. La proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) es la mediadora en la transferencia e intercambio entre HDL y LPRTG. Durante este proceso, los ésteres de colesterol se transfieren de las HDL a las LPRTG y los TG se mueven de las LPRTG hacia las HDL. Ya que la mayoría de las células pueden degradar TG y no muchas tienen la capacidad de hacerlo con el colesterol. De allí la importancia de estas LPRTG, porque se convierten en transportadoras de colesterol (Figura 2.11).

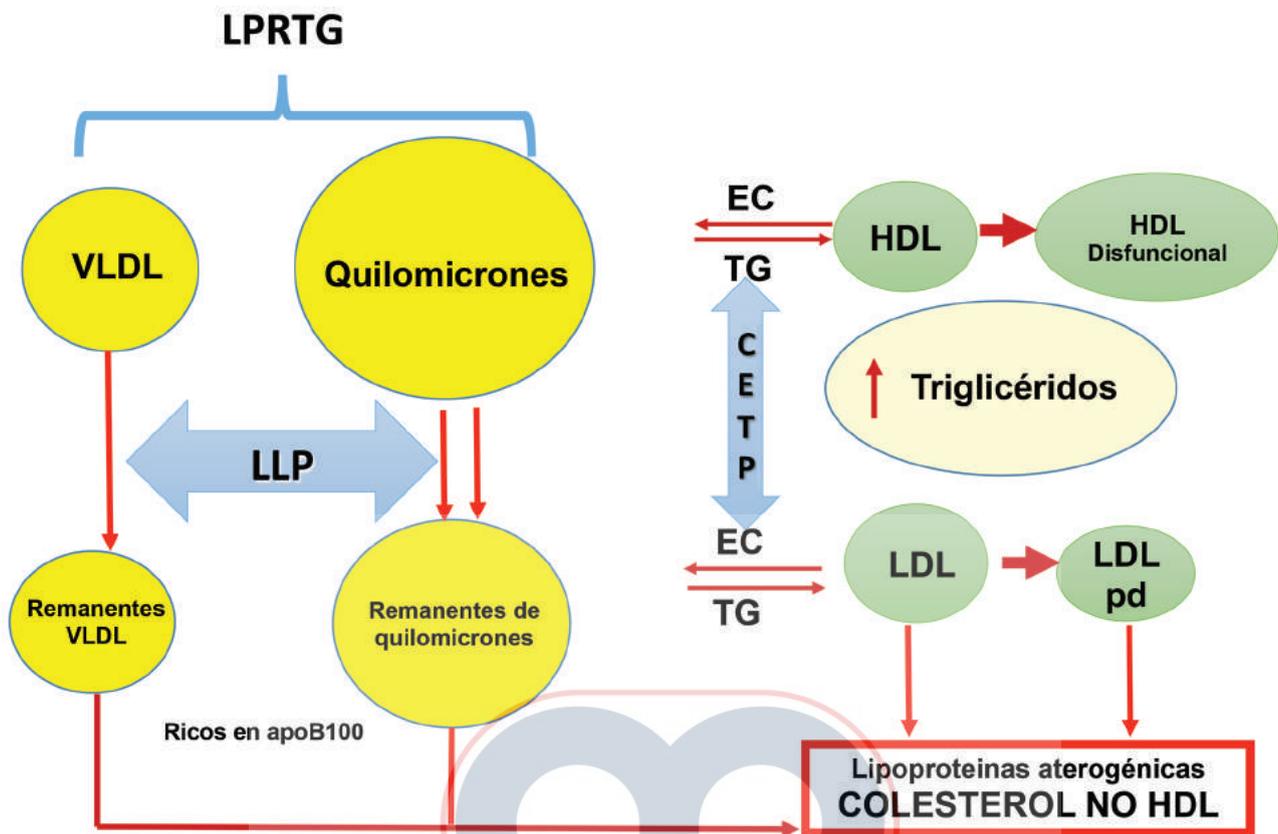
Los remanentes se generan cuando los quilomicrones y partículas de VLDL son catabolizadas durante la hidrólisis de TG por la LLP y enriquecidas concomitantemente por ésteres de colesterol por la acción de la CETP. Razón por lo cual las cifras elevadas de TG representan un marcador de remanentes ricos en colesterol, los cuales tienen la capacidad de penetrar la íntima arterial y despertar microinflamación vascular y formación de células espumosas y progresión del proceso aterosclerótico. De hecho, por su gran tamaño, los remanentes cargan más colesterol por partículas que las LDL, en el orden de 40 veces más. Por otro lado, no necesitan ser modificadas/oxidadas para ser aterogénicas y captadas por los macrófagos.

3. Colesterol no-HDL

Tradicionalmente, el C-LDL es reportado como un valor calculado a partir de la ecuación de Friedewald, basada en el supuesto que la concentración de VLDL es igual a la quinta parte del nivel de TG en plasma. Antes se han descrito las posibles fuentes de error con el uso de esta fórmula.

Una desventaja del empleo de la cifra de C-LDL es que no incluye a las LPRTG altamente aterogénicas VLDL, IDL y la Lp(a). Por consiguiente, sólo existen dos variables que dan una orientación más fidedigna en cuanto a la concentración de las lipoproteínas aterogénicas:

- a. La determinación de la apo B, ya que solo hay una molécula de ella en cada partícula de lipoproteína y su concentración es también una medida del número de partículas.
- b. Colesterol no-HDL (producto de la sustracción de la cifra de HDL del colesterol total. Figura 2.12) señala la concentración de lipoproteínas aterogénicas.



Cortesía del Dr. Carlos I Ponte N

Figura 2.11: Lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG) y generación de remanentes con modificaciones en HDL y LDL. El incremento de la concentración de quilomicrones (QM) y de VLDL hace que aumente su tiempo de residencia en el plasma y que, bajo la acción de la LLP, se generen sus remanentes. Esto ocasiona que se produzca un intercambio aumentado de TG y CE entre las LPRTG y las partículas de C-HDL y C-LDL por la acción de la CETP, generando HDL disfuncional y LDL pequeñas y densas (LDL pd) respectivamente. Los remanentes de QM, VLDL, LDL y LDLpd son todos parte del *pool* de las proteínas aterogénicas englobadas en el colesterol no-HDL. Abreviaturas como en el texto.

Se ha aceptado la medición de la concentración de apo B y del colesterol no HDL como patrones de referencia más fieles para la estimación del riesgo. No obstante, como fue mencionado, la cuantificación de la apo B en la práctica clínica diaria no es posible por su elevado costo y técnicas complejas.

En vista que existe una tendencia preocupante en el incremento de la prevalencia de la HTG (especialmente en LATAM) y con la finalidad de evaluar con mayor seguridad el riesgo coronario en los pacientes con TG elevados, la determinación del colesterol no-HDL se ha establecido como una meta secundaria de tratamiento en los pacientes con TG por encima de 150 mg/dL. En resumen, el C no-HDL presenta las siguientes ventajas:

- Excelente correlación con la concentración de apo B.
- No es necesario el ayuno.

Lipoproteínas plasmáticas

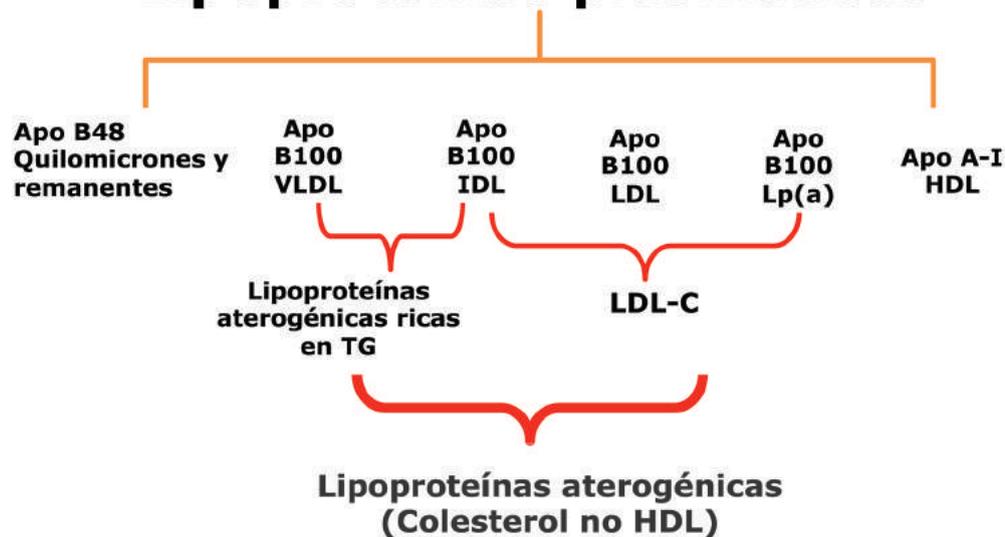


Figura 2.12: Colesterol no-HDL y fracciones lipídicas

- Fácil de calcular: colesterol no HDL = colesterol total - HDL.
- No se requiere de la determinación de triglicéridos y esto significa una reducción en el costo del examen.

Las pautas internacionales han establecido que las cifras metas para el colesterol no-HDL no deben superar en más de 30 mg/dL a las establecidas para el C-LDL según la categoría de riesgo (Tabla 2.2).

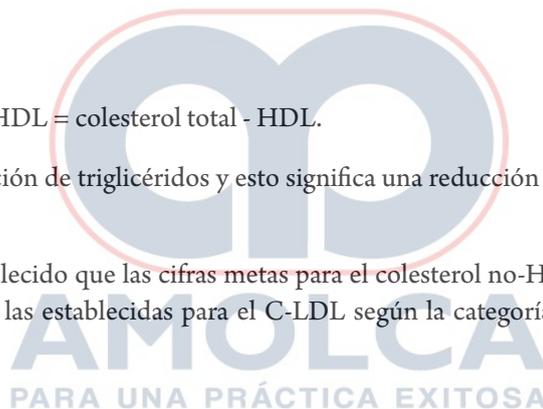


Tabla 2.2: Metas de C-LDL y C no-HDL (mg/dL) según las categoría de riesgo

Categoría de riesgo	Pautas ACC/AHA		Pautas europeas	
	C-LDL	C no-HDL	C-LDL	C no-HDL
Bajo	≤ 130	≤ 160	≤ 115	≤ 145
Intermedio	≤ 100	≤ 130	≤ 115	≤ 145
Alto	≤ 70	≤ 100	≤ 100	≤ 130
Muy alto	≤ 70	≤ 100	≤ 70	≤ 100

Tanto la apo B como el C no-HDL han demostrado ser marcadores más seguros del riesgo cardiovascular que la misma concentración de C-LDL, tiene una aceptación universal y está considerado como de un valor superior al C-LDL cuando la concentración de TG está elevada, aunque sea en grado moderado.

4. Mensajes clave

- Las LPRTG son fundamentales para la generación de remanentes y modificaciones cualitativas en HDL y LDL.
- Las partículas de LDL pequeñas y densas poseen propiedades fisicoquímicas que favorecen su potencial aterogénico: fácil penetración al endotelio, mayor tiempo de residencia en plasma al no ser reconocida ni atrapada por el receptor de las LDL nativas y más fácilmente oxidadas.
- Tanto la apo B como el C no-HDL han demostrado ser marcadores más seguros del riesgo cardiovascular que la misma concentración de C-LDL; tienen una aceptación universal.
- El C no-HDL es una expresión confiable del potencial aterogénico del plasma y no requiere de ayunas para su determinación.
- La determinación en ayunas de los lípidos ofrece una información de gran valor clínico, pero en otras situaciones la determinación en no ayunas puede ser suficiente. Para estimar el riesgo inicial de ECVA en un paciente sin tratamiento, la determinación del colesterol total y C-HDL en o no ayunas provee la información necesaria, ya que con estos dos parámetros se calcula el colesterol no-HDL que es indicativo de las fracción aterogénicas.

Lecturas recomendadas

- **Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014 Aug 21;35(32):2146-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehu274. **Reciente revisión documentada de consenso sobre la trascendencia de la hipercolesterolemia familiar.**
- **Graham IM, Catapano AL, Wong ND. Current guidelines on prevention with a focus on dyslipidemias. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Apr;7(Suppl 1):S4-S10. **Este artículo es un excelente resumen de la evidencia disponible para ayudar al profesional de la salud en seleccionar la mejor estrategia terapéutica posible adaptada a pacientes individuales, teniendo en cuenta la relación riesgo/beneficio.**
- **Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058; doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
- **Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol*. 2016 Oct;69(10):939. Versión en español de la sexta edición de las guías europeas de enfermedad cardiovascular. Acceso libre en <http://www.revespcardiol.org/en/linkresolver/2016-european-guidelines-on-cardiovascular/90459731/>
- Arocha Rodulfo JI, Ponte Negretti CI, Ablan Candia F. Triglicéridos en ayunas y posprandiales, y su contribución al estudio del riesgo cardiometabólico. *Clin Invest Arterioscl* 2009;21:290-97.
- Verbeek R, Hovingh GK, Boekholdt SM. Non-high-density lipoprotein cholesterol: current status as cardiovascular marker. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(6):502-10; doi:10.1097/MOL.000000000000237. **Revisión actualizada concluyendo que la evidencia existente sustenta el valor superior del C no-HDL sobre el C-LDL en la estimación del riesgo cardiovascular.**
- **Von Eckardstein A, Rohrer L. HDLs in crises. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(3):264-73. doi: 10.1097/MOL.000000000000294. **Revisión actualizada sobre las acciones del C-HDL.**
- **März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol*. 2017 Sep;106(9):663-675. doi:10.1007/s00392-017-1106-1. **Como lo menciona su título, es una revisión de la relevancia clínica del HDL y su importancia.**

- Berglund L, Brunzell J, Goldberg A, Goldberg I, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AFH. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969–89.
- **Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2016 May 6;12:171-83; doi: 10.2147/VHRM.S104369.
- **Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2017 Dec 6;16(1):233; doi: 10.1186/s12944-017-0625-0.
- **Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1273042. doi: 10.1155/2017/1273042. **La revisión resume la generación y participación de las partículas pequeñas y densas de LDL en la aterosclerosis.**
- **Han SH, Nicholls SJ, Sakuma I, Zhao D, Koh KK. Hypertriglyceridemia and Cardiovascular Diseases: Revisited. *Korean Circ J*. 2016 Mar;46(2):135-44. doi:10.4070/kcj.2016.46.2.135. **Excelente revisión sobre el papel de la hipertrigliceridemia en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.**
- **Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J. Lipid Res*. 2016. 57: 1953–1975; doi: 10.1194/jlr.R071233. **Excelente y detallada revisión sobre el papel actual de la Lp(a).**
- Jialal I, Gounden V. Reporting LDL-cholesterol levels in the era of intensive lipid management: a clarion call. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(10):1447-1449. doi: 10.1515/cclm-2017-0639. **Interesante revisión actualizada por llamar la atención sobre los riesgos posibles de la fórmula de Friedewald para el cálculo del C-LDL.**
- Driver SL, Martin SS, Gluckman TJ, Clary JM, Blumenthal RS, Stone NJ. Fasting or Nonfasting Lipid Measurements: It Depends on the Question. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 15;67(10):1227-1234. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.047. **Este artículo revisa los escenarios clínicos en los cuales la determinación en ayunas de los lípidos ofrece una información de gran valor clínico, pero en otros, la determinación en no ayunas puede ser suficiente. Para determinar el riesgo inicial de ECVA en un paciente sin tratamiento, la determinación del colesterol total y C-HDL en ayuna o no ayunas provee la información necesaria.**