

Revista Argentina de  
**LÍPIDOS**

Volumen 6 - Número 2 | AÑO 2022

Documento de posición de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL)  
sobre la lipoproteína (a) o Lp(a)

*Dr. Pablo Corral, Dr. Juan P. Nogueira, Dra. Laura Schreier, Dra. Gabriela Berg,  
Dr. Walter Masson, Dr. Carlos Aguilar Salinas, Dr. Rodrigo Alonso, Dr. Santiago Lynch,  
Dr. Augusto Lavalle Cobo*

Tratamiento de las dislipemias en pacientes con síndromes  
coronarios agudos

*Dr. Alan Sigal y Dr. Juan Pablo Costabel*

Inflamación y enfermedad cardiovascular

*Dr. Alberto Lorenzatti*

# 2

Volumen 6  
Año 2022

Revista de la Sociedad Argentina de  
**LÍPIDOS**

## COMITÉ EDITORIAL

---

*Directores*

Nogueira, Juan Patricio  
Masson, Walter

*Directores asociados*

Berg, Gabriela  
Corral, Pablo  
Elikir, Gerardo  
Graffigna, Mabel

*Comité editorial*

Araujo, María Beatriz  
Aimone, Daniel  
Bañares, Virginia  
Brites, Fernando  
Barchuk, Magali  
Cafferata, Alberto  
Closs, Cecilia  
Cuartas, Silvina  
Lorenzatti, Alberto  
Lozada, Alfredo  
Pérez Torre, Mariel  
Rivas, Juan Carlos  
Schreier, Laura  
Siniawski, Daniel  
Zago, Valeria

*Editores internacionales*

Alonso, Rodrigo (Chile)  
Badimon, Juan José (EE. UU.)  
Cuevas, Ada (Chile)  
Santos, Raúl (Brasil)  
Valero, René (Francia)  
Verges, Bruno (Francia)

**Revista Argentina de Lípidos**

Vol. 6 N° 2, Año 2022

**Propietario Editor Responsable**

Sociedad Argentina de Lípidos

**Directores**

Nogueira, Juan Patricio  
Masson, Walter

**Domicilio legal**

Ambrosio Olmos 820, (X5000JGQ)  
Ciudad de Córdoba, Argentina  
Tel.: 351-400-0000  
E-mail: info@lipidos.org.ar

**ISSN**

2545-837X

**Edición:** Octubre 2022

Ciudad de Córdoba

**Editada por**

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

La veracidad de la información sometida y de los datos es responsabilidad exclusiva de los autores y podría no expresar opinión o información alguna de IVAX Argentina S.A. o las empresas pertenecientes al mismo grupo. Este es un medio informativo sólo para los profesionales de la salud. Los datos presentados son meramente informativos, por lo que no deberán ser utilizados para fines diagnósticos ni terapéuticos. Distribución gratuita en Argentina.

# Índice

---

COMENTARIO DEL EDITOR	37	<b>Dr. Walter Masson</b>
ARTÍCULO ORIGINAL	39	<b>Documento de posición de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre la lipoproteína (a) o Lp(a)</b> <i>Dr. Pablo Corral, Dr. Juan P. Nogueira, Dra. Laura Schreier, Dra. Gabriela Berg, Dr. Walter Masson, Dr. Carlos Aguilar Salinas, Rodrigo Alonso, Dr. Santiago Lynch, Dr. Augusto Lavalle Cobo</i>
REVISIÓN	50	<b>Tratamiento de las dislipemias en pacientes con síndromes coronarios agudos</b> <i>Dr. Alan Sigal y Dr. Juan Pablo Costabel</i>
ENTREVISTA CON EXPERTOS	62	<b>Inflamación y enfermedad cardiovascular</b> <i>Dr. Alberto Lorenzatti</i>
CARTAS AL EDITOR	67	

## Estimados Lectores

---

En este segundo número de la sexta edición de la *Revista Argentina de Lípidos* abordamos diferentes temas relacionados con la lipidología.

En primer lugar, destaco la presentación de un documento de posición sobre la lipoproteína (a). En los últimos años ha surgido muchísima información sobre esta lipoproteína en particular; en consecuencia, considero relevante para los lectores poder acceder a este material. Este documento cuenta con la participación de destacados expertos nacionales e internacionales, que han analizado con gran rigurosidad científica los diferentes aspectos relacionados con la lipoproteína (a), respondiendo a 10 preguntas claves sobre el tema. Felicito a los autores por el análisis actualizado y meticuloso, como también por tratar de destacar constantemente la aplicabilidad clínica de cada respuesta. Asimismo, destaco que el presente documento es el primero en su estilo redactado en español.

En segundo lugar, revisamos un tema apasionante, como el tratamiento lipídico luego de un síndrome coronario agudo. Nuevamente, los autores analizan con mucha precisión la información disponible y las principales recomendaciones actuales sobre este tema, brindando al lector una excelente revisión.

En tercer lugar, continuamos con la sección “entrevistas con expertos”, inaugurada este año. En esta sección, un experto contesta, en forma breve, 5 preguntas sobre algún tema de interés actual, dando a los lectores una oportunidad inmejorable de acceder a una “puesta al día” sobre temas complejos, pero de una forma amena y práctica. En esta oportunidad, entrevistamos al Dr. Lorenzatti sobre inflamación y riesgo cardiovascular, con una descripción del papel que cumplen los lípidos en este escenario y un análisis de cuáles son las perspectivas para el futuro.

Les deseo que disfruten de la lectura de este nuevo número de la RAL.

**Dr. Walter Masson**  
*MD/PhD*  
*Director de la RAL*



# Documento de posición de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) sobre la lipoproteína (a) o Lp(a)

Dr. Pablo Corral<sup>1</sup>, Dr. Juan P. Nogueira<sup>2</sup>, Dra. Laura Schreier<sup>3</sup>, Dra. Gabriela Berg<sup>3</sup>, Dr. Walter Masson<sup>4</sup>, Dr. Carlos Aguilar Salinas<sup>5</sup>, Dr. Rodrigo Alonso<sup>6</sup>, Dr. Santiago Lynch<sup>7</sup>, Dr. Augusto Lavalle Cobo<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Universidad FASTA, Departamento Investigación, Mar del Plata, Argentina

<sup>2</sup> Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo (CIENM), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina

<sup>3</sup> Facultad de Farmacia y Bioquímica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Universidad de Buenos Aires. INFIBIOC-UBA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Dirección de Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

<sup>6</sup> Centro Avanzado Medicina Metabólica y Nutrición, Santiago de Chile, Chile

<sup>7</sup> Instituto Cardiovascular San Isidro, Sanatorio Las Lomas, San Isidro, Argentina

<sup>8</sup> Sanatorio Finochietto, Clínica OCMI, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

## INTRODUCCIÓN

La lipoproteína (a) o Lp(a) es una partícula similar a la lipoproteína de baja densidad (LDL) unida a la Apo(a). Su valor se determina de forma genética y las medidas higiénico-dietarias no varían su nivel plasmático. La medición de esta lipoproteína se expresa en nmol/l. Se requiere que esta determinación se realice a toda persona al menos una vez en la vida. Los valores superiores a 100-125 nmol/l se han asociados con aumento de la incidencia de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y estenosis valvular aórtica. A la fecha, no existe un tratamiento farmacológico específico para el aumento de la concentración de Lp(a), pero están en curso diferentes compuestos específicamente diseñados a tal fin.

## ¿QUÉ ES LA Lp(a)?

La Lp(a) es una lipoproteína compuesta por una partícula similar a las LDL en la que la apolipoproteína B100 (ApoB100) se une de manera covalente por un solo enlace disulfuro a la Apo(a), que es el componente distintivo de la Lp(a). Por razones etiológicas y fisiológicas desconocidas, la Apo(a) ha evolucionado del gen del plasminógeno a través de procesos de duplicación y remodelación a lo largo de los milenios.<sup>1</sup> El plasminógeno contiene 5 estructuras denominadas *kringles* (KI a

KV) y un dominio de proteasa. El plasminógeno es una proenzima que se convierte en la enzima fibrinolítica plasmina por activadores del plasminógeno, como la uroquinasa y el activador tisular activador del plasminógeno, ya sea de forma endógena o iatrogénica. La Apo(a) carece de los KI, KII y KIII del plasminógeno, pero en su lugar contiene 10 subtipos del KIV (KIV<sub>1</sub>-KIV<sub>10</sub>), un copia del KV y un dominio proteasa inactivo. A su vez, los KIV<sub>1</sub> y KIV<sub>3-10</sub> están presentes en una copia y es en el *kringle* IV tipo 2 (KIV<sub>2</sub>) donde subyace la clave de la partícula de Lp(a), ya que puede variar en el número de copias o repeticiones.<sup>2, 3</sup> Las repeticiones del KIV<sub>2</sub> en la Apo(a) conducen a la heterogeneidad del tamaño de la isoforma de Lp(a), que van de 2 a más de 40 repeticiones, con un considerable polimorfismo de tamaño (200-800 kDa). La isoforma de apoyo más grande descrita hasta ahora tiene 52-54 repeticiones de KIV<sub>2</sub>. Esta variabilidad de tamaño es un fenómeno único, ya que otras lipoproteínas suelen tener masas constantes.

Existe una correlación inversa entre el tamaño de la isoforma y la concentración plasmática de Lp(a); la isoforma más pequeña contribuye a una mayor producción y concentración de Apo(a) que la isoforma más grande. Esta relación se produce porque la Apo(a) de tamaño pequeño resulta en una tasa mayor de producción y secreción por parte del

hígado, lo que conduce a una mayor concentración de Lp(a).<sup>4</sup>

El fenotipo del número de dominios *kringle* en cada individuo depende de la información genética heredada de cada progenitor. Otros determinantes del número de dominios *kringle* son los polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP), que son variantes de un nucleótido que puede modificar la expresión o regulación génica o la estructura/función del producto del gen. Más del 80% de los individuos porta 2 isoformas de apoyo de diferentes tamaños, cada una heredada de un progenitor. Por ejemplo, un individuo puede portar 2 isoformas pequeñas, una pequeña y una grande, o 2 isoformas grandes, con niveles plasmáticos de Lp(a) determinados por la producción neta de Apo(a) en cada isoforma, con la mayor contribución en general impulsada por la isoforma pequeña. Los niveles plasmáticos de Lp(a) en gran medida están determinados genéticamente. Los estudios familiares revelaron una estimación de heredabilidad de concentraciones de Lp(a) de aproximadamente el 90%. El gen que contiene el 90% del control de los niveles de Apo(a) es el gen *LPA*, que se encuentra en las posiciones 26 y 27 del brazo largo del cromosoma 6 (6q26-27). De hecho, el gen *LPA* es uno de los factores de riesgos monogénicos más potentes de enfermedad cardiovascular (ECV), independientemente de la raza.<sup>5</sup> No existe otro rasgo cuantitativo que esté tan influenciado por las diferencias de secuencia en un solo *locus* como es el del *LPA*. Este gen es responsable de la heterogeneidad sustancial de tamaño de las isoformas de Apo(a), que está asociada con el número variable de copias (repeticiones) de *KIV*<sub>2</sub>. La Lp(a) es, por lo tanto, la lipoproteína con mayor control genético conocida.

### ¿CÓMO SE MIDE LA Lp(a)?

Dada la heterogeneidad de las partículas de Lp(a), debido principalmente a sus isoformas de diferentes tamaños, se realizan importantes esfuerzos en el mundo por armonizar su determinación entre los laboratorios clínicos, ya que aún no ha sido posible la total estandarización de los métodos para acercarnos al valor verdadero de Lp(a) que conduzca a una clasificación correcta de riesgo cardiovascular.<sup>6</sup> La determinación de Lp(a) puede realizarse tanto en suero como en plasma, y es indistinto obtener las muestras en condiciones de

ayuno o sin él. Se recomienda su proceso analítico con la muestra sin congelamiento previo, solo refrigerada no más de 3 días.

Existe una variedad de métodos inmunológicos como ELISA, nefelometría y turbidimetría. Los ensayos disponibles informan la concentración de Lp(a) en mg/dl o en nmol/l y muestran diferente grado de sesgo, dependiente de las isoformas. El grupo de trabajo de estandarización de métodos de la *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCCCLM) se abocó, en las últimas dos décadas, a seleccionar y caracterizar materiales de referencia que se utilizaron para brindar exactitud a los fabricantes de reactivos.<sup>7</sup> El desafío principal para garantizar exactitud en la medida de esta lipoproteína tan compleja es tener en cuenta las siguientes condiciones:

- 1) Seleccionar un método que demuestre trazabilidad con el método de referencia ELISA que utiliza anticuerpos monoclonales para capturar Apo(a) de distintas isoformas presentes en la muestra a analizar.
- 2) Contar con calibradores con concentraciones asignadas en nmol/l y trazabilidad con el material de referencia aceptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)/IFCCCLM con el fin de minimizar los desvíos causados por la heterogeneidad de la Lp(a).
- 3) Alcanzar un método sólido y preciso que presente la certificación de cumplimiento con el protocolo de estandarización que controlan los *Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research Laboratories* (NLMDRL).<sup>8</sup>

La expresión de los resultados en nmol/l, así como las unidades del calibrador, garantizan la comparación con los NLMDRL y tienen la ventaja de indicar el número de partículas, de manera independiente de la masa medida en mg/dl, que comprende las proporciones de los distintos componentes de la partícula.<sup>8</sup> De hecho, la misma LDL que conforma la Lp(a) varía en su tamaño y composición, además de las variaciones de tamaño de Apo(a), lo que conduce a múltiples combinaciones de estructuras de Lp(a).



La Lp(a) es una de las lipoproteínas aterogénicas con ApoB100 que posee tamaño y densidad semejantes a la LDL, por lo cual constituye una “interferencia” en la cuantificación del colesterol asociado con LDL (LDLc) por cualquiera de los métodos que se utilicen, como estimación por cálculos, medida analítica y aun por el método de referencia que es la beta cuantificación por ultracentrifugación. Esto produce un error de sobreestimación del LDLc que es significativo cuando la Lp(a) es alta, ya que aporta colesterol a la medida del LDLc. La corrección que suele usarse para restar la contribución de Lp(a)c al LDLc y estimar el valor verdadero del LDLc, no es recomendable, porque la proporción del 30% de la masa de Lp(a) como estimador del Lp(a)c es muy variable y, además, el cálculo implica la conversión de nmol/l a mg/dl, que es imprecisa.<sup>9</sup> Recientemente, se ha diseñado un ensayo promisorio y validado que permite medir el Lp(a)c, de donde surge que la contribución del Lp(a)c al LDLc es, en promedio, de 17 mg/dl en sujetos con Lp(a) elevada, lo cual es clínicamente relevante.<sup>10</sup> Además, actualmente existen métodos directos para el LDLc en mejoras constantes para reducir considerablemente la interferencia de la Lp(a), como Kyowa Medex, controlado por los *Centers for Disease Control and Prevention* y ampliamente disponible.

En conclusión, para la medida de la Lp(a) se recomienda un ensayo inmunoquímico que minimice el efecto de las isoformas de tamaño, calibrado por material de referencia de OMS/IFCCLM e informado en nmol/l. La expresión universal en nmol/l constituirá una oportunidad de estandarización y armonización de los métodos para medir la Lp(a).

### ¿EN QUIÉN SE MIDE LA Lp(a)?

El incremento de la Lp(a) se reconoce como un potenciador del riesgo cardiovascular<sup>11</sup> y su medida es de gran utilidad para optimizar la clasificación de riesgo. En individuos con Lp(a) muy elevada, conocer el nivel permitió reclasificar el riesgo en una categoría mayor, en aproximadamente un tercio de los sujetos en prevención primaria y en más de la mitad de los pacientes en prevención secundaria.<sup>12</sup>

Dado que los niveles de Lp(a) en general están determinados genéticamente, es habitual que

permanezcan estables a lo largo de la vida. Medir la Lp(a) una sola vez en la vida sería suficiente para la mayoría de los individuos, a menos que surja alguna causa secundaria que modifique sus niveles o como seguimiento de alguna medida terapéutica para su descenso. Desde el punto de vista de la rentabilidad y en línea con las normas europeas de la *European Cardiology Society (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)*,<sup>13</sup> coincidimos en recomendar la medida de Lp(a) en todos los individuos, dado que, además de mejorar la evaluación del riesgo, permitirá la detección de otros familiares portadores de Lp(a) elevada para tomar medidas preventivas.

Más allá de la necesidad de una evaluación de rutina de la Lp(a) y acorde con las recomendaciones recientes de la *National Lipid Association (NLA)*, la decisión de medir la Lp(a) debe enfocarse principalmente en pacientes con ECV ateroesclerótica prematura (< 55 años en hombres y < 65 años en mujeres) también teniendo en cuenta los demás miembros de la familia.<sup>14</sup> Asimismo, se sugiere medir la Lp(a) en pacientes con estenosis valvular aórtica, dado que se ha demostrado bien la acción exacerbante de la Lp(a) sobre la patogénesis de esta valvulopatía. También, debe medirse en pacientes con hipercolesterolemia grave (LDLc  $\geq$  190 mg/dl) con sospecha o confirmación de hipercolesterolemia familiar, dado que la coexistencia de estas condiciones con Lp(a) elevada agrava el pronóstico y la gravedad de la ECV.<sup>15</sup> En el mismo sentido, la medida de la Lp(a) debería, además, enfocarse en los sujetos con otras dislipidemias, como la hiperlipidemia familiar combinada o la disbetalipoproteinemia. También, se debe tener en cuenta la cuantificación de Lp(a) en pacientes en tratamiento con estatinas que mantienen un “aparente” LDLc elevado, es decir que no responden al tratamiento, ya que puede adjudicarse al incremento de la Lp(a), que aporta colesterol a la medida del LDLc.

La concentración de Lp(a) debe utilizarse como una herramienta que colabora en la decisión clínica de indicar tratamiento con estatinas en pacientes de 40 a 75 años con riesgo intermedio.<sup>11</sup>

A pesar de la demostrada relación entre la Lp(a) elevada y el claro incremento de riesgo de ECV ateroesclerótica y estenosis valvular aórtica, la problemática actual reside en que la gran mayoría

de los individuos en el mundo permanece sin identificación con respecto al nivel de Lp(a) y, por ende, no recibe indicaciones terapéuticas adecuadas. Por lo tanto, la incorporación de la Lp(a) en el perfil lipídico al menos una vez en la vida de cada individuo y, eventualmente, en los algoritmos para estratificar el riesgo cardiovascular, permitiría la detección de los portadores de Lp(a) elevada y una clasificación más precisa.

### ¿CUÁL ES EL VALOR DE CORTE PARA DEFINIR EL AUMENTO DEL RIESGO ASOCIADO CON LA Lp(a)?

Los niveles de Lp(a) están determinados genéticamente y persisten estables a lo largo de la vida del individuo, sin verse afectados de manera significativa por los hábitos de alimentación, actividad física, inflamación crónica (es un reactante de fase aguda) o el envejecimiento. No obstante, las concentraciones plasmáticas de Lp(a) difieren entre las etnias y son mayores en la población africana que en las personas hispanas, asiáticas y europeas.<sup>16</sup>

Los niveles de Lp(a) no siguen una distribución normal, sino que su concentración está desplazada hacia la izquierda y la mayoría de la población (70%) tiene niveles inferiores a 30 mg/dl, con una cola hacia los niveles más altos. Se observa gran variabilidad interindividual, que fluctúa entre < 1 y > 250 mg/dl.<sup>17</sup>

Los niveles elevados de Lp(a) han demostrado ser un factor de riesgo para ECV, especialmente infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) y estenosis valvular aórtica.<sup>16-18</sup> Los estudios de casos y controles han mostrado que el riesgo de infarto de miocardio es un 75% mayor cuando los niveles de Lp(a) son superiores a 30 mg/dl. Los metanálisis que incluyeron estudios epidemiológicos en prevención primaria han mostrado que la asociación de Lp(a) con el riesgo de enfermedad coronaria es continua y curvilínea, sin verificarse claramente un nivel umbral, aunque se acelera con niveles > 24 mg/dl.<sup>19</sup> La asociación con el ACV isquémico ajustado por edad y sexo es algo más débil. En un estudio, que incluyó 7 ensayos prospectivos de 5 países europeos, el cociente de riesgo (*hazard ratio* [HR]) para eventos coronarios graves ajustado por otros factores de riesgo fue de 1.3 con niveles de Lp(a) sobre el percentil 66 (14.1 mg/dl), y de 1.49 con niveles por

encima del percentil 90 (43.5 mg/dl). Además, los estudios de aleatorización mendeliana y análisis genómicos mostraron una relación más fuerte y lineal. En el *Copenhagen City Heart Study*, el HR para infarto de miocardio ajustado por múltiples factores fue de 1.6 para los niveles de Lp(a) entre 30 y 76 mg/dl (percentil 67-89) y de 1.9 para los niveles de Lp(a) sobre 77 mg/dl.<sup>19</sup> En los estudios de asociación genómica, la relación de probabilidades (*odds ratio*) para enfermedad coronaria fue de 1.73 y 4.87 para la presencia de una o 2 variantes en el gen *LPA*, respectivamente. Los niveles plasmáticos de Lp(a) para una variante fueron cercanos a 70 mg/dl y 110 mg/dl para la presencia de 2 variantes.<sup>20</sup>

En la estenosis valvular aórtica, el riesgo es significativamente superior con niveles de Lp(a) > 40-60 mg/dl. El análisis del estudio ASTRONOMER, diseñado para evaluar el papel de la rosuvastatina en la progresión de la estenosis aórtica, mostró que los pacientes con Lp(a) en el tercil superior ( $\geq 58.5$  mg/dl) tuvieron una progresión más rápida que aquellos con niveles menores. En el estudio de Copenhague, el HR de estenosis valvular aórtica con ajuste multivariable en la población general fue de 1.6 para los niveles de Lp(a) entre el percentil 67 y 89, correspondiente a la mediana de los niveles de Lp(a) de 40 mg/dl (IQR: 30-51).<sup>19</sup> Con la información disponible, las distintas sociedades científicas han sugerido diferentes valores de Lp(a) que se asocian con mayor riesgo cardiovascular. La EAS y *Heart UK* sugieren que el riesgo de Lp(a) es significativo con niveles de 50 mg/dl (100-125 nmol/l), que corresponden al percentil 80 de la población europea, tanto en pacientes con ECV o diabetes mellitus o en la población general.<sup>16</sup> Sin embargo, este nivel umbral pasa por alto el riesgo observado en poblaciones en prevención primaria con niveles entre 25 y 50 mg/dl. La *Canadian Cardiovascular Society* sugiere un valor de corte > 30 mg/dl y la normas de la *American Heart Association/American College of Cardiology* de 2018 definen como factor potenciador del riesgo un nivel de Lp(a) de 50 mg/dl.<sup>17</sup>

### ¿EN QUIÉNES DEBE REPETIRSE LA MEDICIÓN DE LA Lp(a)?

Pese a que la recomendación actual es realizar la medición de Lp(a) una vez en la vida, en determinadas situaciones no genéticas debería repetirse la

medición de la Lp(a).<sup>23</sup> Es importante conocerlas y corregir estas causas secundarias, si es posible. En la insuficiencia renal crónica (IRC), los niveles séricos de Lp(a) aumentan con la caída del índice de filtrado glomerular; esto se observa en pacientes con isoformas grandes de apoB. En el síndrome nefrótico y en pacientes en diálisis peritoneal también se detecta este aumento de la Lp(a), pero a diferencia de la IRC se da en todas las isoformas de Apo(a). Por el contrario, el trasplante renal y la hemodiálisis disminuirían los valores de Lp(a) a su estado basal.<sup>24</sup>

Los niveles de Lp(a) se encuentran habitualmente disminuidos en pacientes con cirrosis hepática y hepatitis viral; esto se debe al papel fundamental que desempeña el hígado en el metabolismo lipídico y a que las concentraciones de Lp(a) se relacionan de manera directa con la síntesis hepática de Apo(a).<sup>25</sup>

En pacientes con hipotiroidismo no controlado, el reemplazo con hormona tiroidea se acompañó del descenso de los niveles séricos de Lp(a), al igual que ocurre con su perfil lipídico.<sup>26</sup> Los niveles de Lp(a) en pacientes posmenopáusicas se encuentran elevados en comparación con aquellas premenopáusicas, lo que aumenta el riesgo aterosclerótico. La terapia de reemplazo hormonal ha demostrado la reducción de estos niveles en este grupo de pacientes.<sup>27</sup>

### Recomendaciones

Una medición de Lp(a) en la vida es suficiente para determinar el riesgo cardiovascular de los pacientes.

En pacientes con IRC, cirrosis hepática y hepatitis viral, hipotiroidismo no controlado, mujeres posmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo hormonal o ante la implementación de un tratamiento farmacológico específico para disminuir los niveles séricos de Lp(a), para evaluar la respuesta al tratamiento podría ser útil repetir su medición; estas causas secundarias de elevación de la Lp(a) deben tenerse en cuenta y corregirse.

### ¿QUÉ EVIDENCIA EXISTE ENTRE EL AUMENTO DE LA Lp(a) Y LA ECV ATROSCLERÓTICA?

Dada la estructura de la Lp(a), similar a la LDL, era lógico que en algún momento surgiera la

hipótesis de si existe alguna relación entre los niveles elevados de la Lp(a) y el riesgo de presentar ECV aterosclerótica. Si bien en los últimos años ha crecido el interés por este tópico, la relación entre la Lp(a) y la ECV se describió hace casi 50 años. En un estudio realizado en Finlandia se demostró que los pacientes con enfermedad coronaria tenían valores más elevados de Lp(a) que aquellos sin ECV.<sup>28</sup> Si bien el estudio en cuestión incluyó muy pocos pacientes, los estudios de observación más grandes, como el que evaluó a 460 506 participantes del proyecto BioBank del Reino Unido, demostraron la misma relación tanto en pacientes con ECV como en aquellos en prevención primaria. Más aún, este último estudio mostró una relación lineal entre los valores de Lp(a) y el riesgo de presentar ECV.<sup>29</sup> Apoyando la relación lineal entre los valores más elevados de Lp(a) y el mayor riesgo de ECV aterosclerótica, un estudio de casos y controles realizado en los Países Bajos mostró que, en comparación con los pacientes con niveles de Lp(a) menores que el percentil 20 (7 nmol/l), aquellos con cifras de Lp(a) por encima del percentil 99 (459.6 nmol/l) presentaban un OR de 2.64 para la aparición de ECV aterosclerótica y de 3.39 para infarto de miocardio.<sup>30</sup> En lo que respecta a los estudios de asociación, también existe información proveniente de ensayos de aleatorización mendeliana y estudios de asociación del genoma completo que también refuerzan la relación entre los niveles elevados de Lp(a) y la aparición de ECV aterosclerótica.<sup>31</sup> Un punto importante para destacar es que no todas las isoformas de Lp(a) parecen tener el mismo riesgo de ECV aterosclerótica; lo más importante con respecto a esto es la menor presencia de repeticiones de *kringle IV* tipo 2.

Se encuentran en curso estudios que evalúan el tratamiento directo sobre los niveles de Lp(a) en caso de obtenerse beneficios en términos de la reducción de los eventos cardiovasculares; así, quedaría cerrada la relación de causalidad de la ECV aterosclerótica.

El mecanismo propuesto, por el cual la Lp(a) participa en la génesis de la aterosclerosis, es variado e incluye el contenido de colesterol (en similitud con la partícula de LDL), la mediación en las respuestas inflamatorias reguladas por su contenido en fosfolípidos oxidados y, a partir

de la similitud estructural entre la Apo(a) y el plasminógeno, también estarían involucrados los fenómenos protrombóticos.<sup>32</sup>

En resumen, existe información proveniente de estudios genéticos y clínicos de observación que muestran una asociación entre los niveles elevados de Lp(a) y el riesgo de presentar ECV aterosclerótica. En consecuencia, este documento sugiere incorporar a esta lipoproteína como una variable más para identificar a los pacientes que tengan alto riesgo de presentar un evento cardiovascular aterosclerótico.

### ¿QUÉ EVIDENCIA EXISTE ENTRE EL AUMENTO DE LA Lp(a) Y LA ESTENOSIS AÓRTICA?

La estenosis valvular aórtica se asocia con la reducción progresiva del orificio valvular y de la movilidad de las valvas, lo que conduce a la disminución de la capacidad de eyección de sangre desde el corazón hacia la aorta y, consecuentemente, a todo el organismo. La estenosis valvular aórtica es la valvulopatía más frecuente, en tanto que la degeneración cálcica es la causa adquirida más común.

En conjunto, la información sugiere que los lípidos podrían desempeñar un papel en la fisiopatología de la estenosis valvular aórtica. Dentro de las válvulas aórticas estenóticas se ha observado una acumulación de partículas de LDL convencionales, LDL oxidadas y fosfolípidos oxidados. El principal transportador plasmático de fosfolípidos oxidados es la Lp(a). Estos fosfolípidos modificados promueven la mineralización y la calcificación valvular a través de la regulación positiva de las especies reactivas de oxígeno y de las citoquinas inflamatorias liberadas por los macrófagos. Además, dentro de la válvula, la fosfolipasa A2 asociada con las lipoproteínas utiliza fosfolípidos oxidados para generar lisofosfatidilcolina, una enzima que *in vitro* ha demostrado un efecto sobre la mineralización. Asimismo, se han propuesto otros mecanismos no relacionados con los fosfolípidos oxidados: la Lp(a) aumenta significativamente la actividad de la fosfatasa alcalina, la liberación de fosfato, los depósitos de calcio, la hidroxiapatita, la apoptosis celular, la formación de vesículas en la matriz

extracelular y la fosforilación de ciertas proteínas involucradas en la transducción de señales.<sup>33</sup>

La calcificación es uno de los procesos más relevantes que determina la progresión de la estenosis de la válvula aórtica y, en consecuencia, su pronóstico. Un estudio genómico reveló que ciertos polimorfismos en el *locus* del gen de Lp(a) se asociaron con mayor riesgo de calcificación valvular aórtica.<sup>34</sup> Asimismo, varios estudios de observación han relacionado los niveles elevados de Lp(a) y la calcificación aórtica.<sup>35</sup> También, algunos informes, provenientes en su mayoría de estudios de cohorte, han demostrado que los niveles elevados de Lp(a) constituyen un factor de riesgo independiente para la progresión de la estenosis valvular aórtica o la aparición de eventos clínicos relacionados, como la internación por insuficiencia cardíaca, el reemplazo valvular quirúrgico o la muerte.<sup>36,37</sup> Dichos estudios incluyeron sujetos diferentes, desde individuos pertenecientes a la población general hasta pacientes con hipercolesterolemia familiar o algún grado de estenosis valvular aórtica previa. El mayor riesgo de eventos clínicos relacionados con la estenosis valvular aórtica se observó en los pacientes con valores de Lp(a) más altos, en un rango entre un 70% y alrededor de 3 veces más riesgo, a pesar de efectuar un ajuste por los factores tradicionales de riesgo.

Hasta la fecha, no existen tratamientos clínicos eficaces para la estenosis valvular aórtica. La información proveniente de los ensayos clínicos mostró que la terapia hipolipemiente basada en estatinas no se asoció con la reducción de los eventos relacionados con la estenosis aórtica calcificada. Sin embargo, las estatinas son ineficaces o, incluso, pueden aumentar los niveles séricos de Lp(a). Además, los inhibidores de la PCSK9 reducen los niveles de Lp(a); recientemente, un estudio sugirió que estos fármacos podrían disminuir la tasa de progresión de la estenosis valvular aórtica.

Están en curso terapias nuevas para reducir los niveles de Lp(a). Sin embargo, su papel potencial en el tratamiento de la estenosis valvular aórtica deberá demostrarse en ensayos clínicos futuros.

En resumen, la información proveniente de estudios genéticos y clínicos de observación muestra una

asociación entre los niveles elevados de Lp(a), la calcificación valvular aórtica y los eventos clínicos relacionados con esta enfermedad. En consecuencia, este documento sugiere incorporar a esta lipoproteína como marcador pronóstico de la enfermedad valvular aórtica.

### **¿CON QUÉ HERRAMIENTAS CONTAMOS HOY EN DÍA PARA TRATAR ESPECÍFICAMENTE EL AUMENTO DE LA Lp(a)? ¿QUÉ EFECTOS TIENEN LOS DIFERENTES FÁRMACOS –EN ESPECIAL, LOS HIPOLIPEMIANTE– DISPONIBLES SOBRE LOS NIVELES DE Lp(a)?**

En principio, debemos mencionar que actualmente no existe una terapia farmacológica específica aprobada para el descenso de la Lp(a). Además, las diferentes estrategias hipolipemiantes y los fármacos no hipolipemiantes también ejercen efectos.

Las terapias hipolipemiantes “clásicas” han demostrado un impacto mínimo sobre los valores de la Lp(a).<sup>38</sup> Las estatinas ejercen un efecto neutro o un aumento del 10% al 20% en los valores de Lp(a); esta elevación tiene un significado clínico desconocido.<sup>39</sup> Los fibratos y el ezetimibe poseen un neutro efecto en relación con la Lp(a).<sup>38</sup> Los inhibidores de la PCSK9 logran un descenso variable, que llega a un 25% de disminución en los valores basales de Lp(a); en el subgrupo con valores > 120 nmol/l de esta lipoproteína, el descenso porcentual es más marcado y el impacto clínico, en función de la reducción de los eventos cardiovasculares, parece significativo.<sup>40</sup> La niacina logra un descenso del 20% a 40% de la Lp(a), sin evidencia de impacto o beneficio clínico.<sup>38</sup> El mipomersen, un oligonucleótido antisentido contra la ApoB, ha demostrado un descenso del 25% de la Lp(a), aunque su impacto clínico se desconoce.<sup>38</sup> Finalmente, dentro de las terapias hipolipemiantes, la aféresis de la Lp(a) ha demostrado disminuir el valor de esta lipoproteína entre 20% y 90%, demostrando un beneficio clínico en un subgrupo determinado; la invasividad, el acceso y el costo hacen de esta terapia una herramienta limitada en la práctica diaria.<sup>41</sup>

Diferentes fármacos no hipolipemiantes han demostrado modificar los valores de la Lp(a);

debemos mencionar los estrógenos, con un descenso del 20%, e informes en referencia a la disminución de hasta el 20% con aspirina. Ninguno de estos dos agentes ha demostrado beneficio clínico en pacientes con elevación de la Lp(a) y actualmente no se utilizan en este contexto.<sup>42</sup>

### **¿CUÁL ES LA MAGNITUD NECESARIA CALCULADA DE DESCENSO DE LA Lp(a) PARA OBTENER UN BENEFICIO CLÍNICO POTENCIAL?**

La información disponible no es suficiente para identificar la concentración de la Lp(a) requerida para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares. Para ello, se requieren estudios controlados que verifiquen un número suficiente de eventos de interés. En principio, el mecanismo principal de acción debe ser el decremento de la concentración de Lp(a). No existe un fármaco aprobado con estas características. Sin embargo, en un estudio en progreso, que ha finalizado el período de inclusión, el criterio principal de valoración es la reducción del número de eventos cardiovasculares. El *HORIZON trial* (ClinicalTrials.gov NCT04023552) inició en 2020 con el empleo de AKCEA-APO(a)-LRx (pelacarsen, un oligonucleótido antisentido dirigido contra LPA). El pelacarsen disminuye la Lp(a) en 80% su valor basal. También se están evaluando 2 fármacos que interfieren con el ARN de LPA (olpasiran y SLN360), pero en otras fases clínicas; se espera que cuenten con estudios similares a HORIZON a mediano plazo.

Como alternativa se han hecho análisis de intervenciones con fármacos hipolipemiantes que modifican la concentración de Lp(a), sin que ello sea su mecanismo principal de acción (como las estatinas, los inhibidores de PCSK9, los inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol, la aféresis y la niacina). Los informes brindan conclusiones contradictorias debido a la heterogeneidad de las poblaciones; además, un porcentaje alto de los participantes tiene concentraciones bajas de Lp(a). Asimismo, la diversidad de los métodos de medición de la Lp(a), la dificultad para aislar el efecto de la intervención sobre el Lp(a)c y que la contribución de la Lp(a) ocurra principalmente en la aterosclerosis prematura interfieren con la validez de las

conclusiones. Mientras que algunos autores afirman que la Lp(a) no es un objetivo terapéutico,<sup>44</sup> otros señalan que, en participantes con Lp(a) alta (> 50 mg/dl, > 120 nmol/l), se observó una reducción de 15% en la incidencia de eventos cardiovasculares por cada decremento de 25 nmol/l (7 mg/dl) de la Lp(a) (estudio FOURIER).<sup>45</sup> La reducción porcentual del riesgo fue similar entre los distintos estratos de concentración de Lp(a). La reducción del riesgo absoluto fue significativa solo cuando la Lp(a) estaba elevada.

En un estudio de observación se estimó que una reducción de 55 mg/dl (116 nmol/l) de la concentración de Lp(a) resulta en la disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares, equiparable a un cambio de 39 mg/dl (1 mmol/l) en el LDLc (-22%).<sup>46</sup> Un cambio de tal magnitud en la Lp(a) no es factible con las terapias disponibles, excepto por la aféresis, los oligonucleótidos antisentido y los inhibidores del ARN dirigidos contra LPA. Una limitante de este informe es que la magnitud de reducción se estimó de un análisis de regresión; no es comparable el impacto de alcanzar una concentración de Lp(a) a causa de una intervención que tenga la misma concentración en forma espontánea.

Un estudio de regresión mendeliana informó que se necesita una reducción absoluta de 101.5 mg/dl en la Lp(a) para obtener el mismo beneficio que una disminución de 38.67 mg/dl (1 mmol/l) del LDLc.<sup>47</sup> En suma, no existe información suficiente para recomendar una meta (expresada como disminución relativa o absoluta) en la concentración de Lp(a) para la prevención cardiovascular. Probablemente, se requiere un decremento inalcanzable con las alternativas disponibles. Solo los casos con Lp(a) alta podrían tener una disminución significativa en el número de eventos.

### **¿QUÉ ESTUDIOS SE ENCUENTRAN EN MARCHA PARA EVALUAR TERAPIAS ESPECÍFICAS PARA EL AUMENTO DE LA Lp(a)?**

Diferentes estrategias se encuentran actualmente testeando fármacos con efecto directo para disminuir los niveles de Lp(a).

En primer lugar, debemos mencionar al pelacarsen, un oligonucleótido antisentido de segunda generación que ha demostrado descender los niveles de Lp(a) hasta en un 80%.<sup>48</sup> El estudio HORIZON, en fase III, aleatorizado y controlado, evaluará 80 mg de pelacarsen administrados por vía subcutánea frente a placebo, en aplicación mensual (*Assessing the Impact of Lipoprotein[a] Lowering with TQJ230 on Major Cardiovascular Events in Patients with CVD*, trial NCT04023552). Este estudio está en marcha en pacientes en prevención secundaria, con valores de Lp(a) > 70 mg/dl o > 175 nmol/l con el objetivo principal de disminuir los eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ACV isquémico y necesidad urgente de revascularización miocárdica). Se planea una duración de 4.25 años, con un número de eventos cercanos a los 1000, y su conclusión en 2024.<sup>49</sup>

La segunda estrategia en marcha es el olpasiran (AMG890), que utiliza otra metodología de terapia con oligonucleótidos; en este caso, una molécula pequeña de interferencia al ARN (siRNA), que en estudios en fase II (NCT04270760) demostró una reducción en los valores de Lp(a) del 70% al 95%, dependiendo del valor basal y la dosis utilizada.<sup>50, 51</sup>

Finalmente, el compuesto denominado SLN360, un siRNA, se encuentra en curso en *Silence Therapeutics*, en fase I.<sup>52</sup>

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, et al. NHLBI Working Group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 71(2):177-192, 2018.
2. White AL, Rainwater DL, Hixson JE, Estlack LE, Lanford RE. Intracellular processing of Apo(a) in primary baboon hepatocytes. *Chem Phys Lipids* 67-68:123-133, 1994.
3. Dieplinger H, Utermann G. The seventh myth of lipoprotein(a): where and how is it assembled? *Curr Opin Lipidol* 10(3):275-283, 1999.
4. Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, et al. Lipoprotein(a) is cleared from the plasma

- primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein(a). *J Lipid Res* 46(12):2681-2691, 2005.
5. Atkinson RA, Williams RJ. Solution structure of the kringle 4 domain from human plasminogen by <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance spectroscopy and distance geometry. *J Mol Biol* 212(3):541-552, 1990.
  6. López G, Schreier L. Armonización del estudio de lípidos en el laboratorio clínico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 53(4):459-468, 2019.
  7. Dati F, Tate JR, Marcovina SM, Steinmetz A. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. IFCC Working Group for Lipoprotein(a) assay standardization. First WHO/IFCC international reference reagent for lipoprotein(a) for immunoassay-Lp(a) SRM 2B. *Clin Chem Lab Med* 42(6):670-676, 2004.
  8. Cegla J, France M, Marcovina SM, Neely RDG. Lp(a): When and how to measure it. *Ann Clin Biochem* 58(1):16-21, Jan 2021.
  9. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, et al. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein (a) isoform size. *J Clin Lipidol* 12:1313-1323, 2018.
  10. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. Novel method for quantification of lipoprotein(a)-cholesterol: implications for improving accuracy of LDL-C measurements. *J Lipid Res* 62:100053, 2021.
  11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 73(24):e285-e350, Jun 25 2019.
  12. Nurmohamed NS, Kaiser Y, Schuitema PCE, Ibrahim S, Nierman M, Fischer JC, et al. Finding very high lipoprotein(a): the need for routine assessment. *Eur J Prev Cardiol* zwab167, Oct 11 2021.
  13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41(1):111-188, Jan 1 2020.
  14. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, Orringer CE. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 13(3):374-392, May-Jun 2019.
  15. Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of measuring lipoprotein(a) during cascade testing for familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 73(9):1029-1039, Mar 12 2019.
  16. Nordestgaard B, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts G, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 31:2844-2853, 2010.
  17. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 57(11):1953-1975, 2016.
  18. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 302:412-423, 2009.
  19. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a). Diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 69:692-711, 2017.
  20. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 361:2518-2528, 2009.
  21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 41(1):111-188, 2020.
  22. Trinder M, Parachuri K, Haidermota S, et al. Repeat measures of lipoprotein(a) molar concentration and cardiovascular risk. *Journal of The American College of Cardiology* 79(7):617-628, 2022.

23. Cegla J, Neely RDG, France M, Ferns G, Byrne CD, Halcox J, et al. HEART UK consensus statement on lipoprotein(a): A call to action. For the HEART UK Medical, Scientific and Research Committee. *Atherosclerosis* 291:62-70, 2019.
24. Kronenberg F. Causes and consequences of lipoprotein(a) abnormalities in kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 18(2):234-237, 2014.
25. Tietge UJ, Boker KH, Bahr MJ, Weinberg S, Pichlmayr R, Schmidt HH, Manns MP. Lipid parameters predicting liver function in patients with cirrhosis and after liver transplantation. *Hepatology* 45:2255-2260, 1998.
26. Murase T, Arimoto S, Okubo M, Morinaga S. Significant reduction of elevated serum lipoprotein(a) concentrations during levothyroxine-replacement therapy in a hypothyroid patient. *J Clin Lipidol* 6(4):388-391, 2012.
27. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 99:27-36, 2017.
28. Berg K, Dahlen G, Frick MH. Lp(a) lipoprotein and pre-beta1-lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* 6:230-235, 1974.
29. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41(1):465-474, 2021.
30. Patel AP, Wang (汪敏先) M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 41(1):465-474, 2021.
31. Larsson SC, Gill D, Mason AM, et al. Lipoprotein(a) in Alzheimer, atherosclerotic, cerebrovascular, thrombotic, and valvular disease: Mendelian randomization investigation. *Circulation* 141(22):1826-1828, 2020.
32. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidised phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 134:611-624, 2016.
33. Yu B, Hafiane A, Thanassoulis G, Ott L, Filwood N, Cerruti M, et al. Lipoprotein(a) induces human aortic valve interstitial cell calcification. *JACC Basic Transl Sci* 2(4):358-371, 2017.
34. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 368(6):503-512, 2013.
35. Guddeti RR, Patil S, Ahmed A, Sharma A, Aboeata A, Lavie CJ, et al. Lipoprotein(a) and calcific aortic valve stenosis: A systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 63(4):496-502, 2020.
36. Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Díaz-Díaz JL, Muñoz-Grijalvo O, Zambón D, et al. Lipoprotein(a), LDL-cholesterol, and hypertension: predictors of the need for aortic valve replacement in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 42(22):2201-2211, 2021.
37. Zheng KH, Arsenault BJ, Kaiser Y, Khaw KT, Wareham NJ, Stroes ESG, et al. ApoB/apoA-I ratio and Lp(a) associations with aortic valve stenosis incidence: insights from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Heart Assoc* 8(16):e013020, 2019.
38. Tsimikas S, Moriarty PM, Stroes ES. Emerging RNA therapeutics to lower blood levels of Lp(a): JACC Focus Seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol* 77(12):1576-1589, 2021.
39. Virani SS, Koschinsky ML, Maher L, et al. Global think tank on the clinical considerations and management of lipoprotein(a): The top questions and answers regarding what clinicians need to know. *Prog Cardiovasc Dis*, 2022.
40. Handhale A, Viljoen A, Wierzbicki AS. Elevated lipoprotein(a): background, current insights and future potential therapies. *Vasc Health Risk Manag* 17:527-542, 2021.
41. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezhov MV. Therapeutic apheresis for management of Lp(a) hyperlipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep* 22(11):68, 2020.



42. Rehberger Likozar A, Zavrtanik M, Šebešljen M. Lipoprotein(a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options. *Ann Med* 52(5):162-177, 2020.
43. Korneva VA, Kuznetsova TY, Julius U. Modern approaches to lower lipoprotein(a) concentrations and consequences for cardiovascular diseases. *Biomedicines* 9(9):1271, Sep 20 2021.
44. Boffa MB, Stranges S, Klar N, Moriarty PM, Watts GF, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and secondary prevention of atherothrombotic events: A critical appraisal. *J Clin Lipidol* 12:1358-1366, 2018.
45. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. 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* 40(1):255-266, Jan 2020.
46. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 139(12):1483-1492, Mar 19 2019.
47. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF, 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* 3(7):619-627, Jul 1 2018.
48. Swerdlow DI, Rider DA, Yavari A, Wikström Lindholm M, Campion GV, Nissen SE. Treatment and prevention of lipoprotein(a)-mediated cardiovascular disease: the emerging potential of RNA interference therapeutics. *Cardiovasc Res* 118(5):1218-1231, 2022.
49. Assessing the Impact of Lipoprotein(a) Lowering with Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular Events in Patients with CVD (Lp[a]HORIZON) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 13 May 2022 [7 Jul 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552?term=pelacarsen&draw=2&rank=4>.
50. Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, et al. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a). *Nat Med* 28(1):96-103, 2022.
51. Olpasiran Trials of Cardiovascular Events And Lipoprotein(a) Reduction - DOSE Finding Study [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 12 Jan 2022 [7 Jul 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04270760?term=NCT04270760&draw=2&rank=1>.
52. Rider D, Swerdlow D, Eisermann M, Loeffler K, Hauptmann J, Morrison E, et al. Abstract 14720: pre-clinical safety assessment of SLN360, a novel short interfering ribonucleic acid targeting LPA. *Circulation* 142:A14720, 2020.

# Tratamiento de las dislipidemias en pacientes con síndromes coronarios agudos

## Treatment of dyslipidemias in acute coronary syndrome patients

Dr. Alan Sigal<sup>1</sup> y Dr. Juan Pablo Costabel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

### Resumen

Los pacientes con síndrome coronario agudo tienen riesgo elevado de presentar eventos adversos cardiovasculares a corto y largo plazo. Gran parte de este riesgo involucra el perfil lipídico de estos pacientes. Este trabajo revisó la incidencia de dislipidemias en pacientes con síndrome coronario agudo, que no debe faltar en la evaluación bioquímica, las herramientas disponibles en la actualidad para tratarlas y las perspectivas futuras.

**PALABRAS CLAVE:** síndromes coronarios, dislipidemias, unidad coronaria.

### Abstract

Patients with acute coronary syndrome are at high risk of suffering adverse cardiovascular events in the short and long term. Much of this risk involves the lipid profile of these patients. In this paper we will review the incidence of dyslipidemia in patients with an acute coronary syndrome, what should not be missing in their biochemical evaluation, the tools we have to treat them, and future perspectives.

**KEYWORDS:** coronary syndromes, dyslipidemias, coronary care unit.

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos lipídicos representan uno de los principales factores de riesgo para presentar un síndrome coronario agudo (SCA). No solo esto, sino que luego de haber tenido un cuadro de este tipo, el tratamiento correcto de las dislipidemias se vuelve crucial, ya que reduce significativamente el riesgo cardiovascular (CV), mientras que el control insuficiente expone a los pacientes a una mayor posibilidad de presentar eventos CV, con alta morbimortalidad.

## PARÁMETROS QUE DEBEN MEDIRSE

### Colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc)

Los valores elevados de LDLc se asocian de manera directa con el riesgo de presentar eventos CV,<sup>1</sup>

vinculado con mayor concentración plasmática de estas partículas, mayor tendencia a acumularse dentro de la íntima vascular,<sup>2</sup> lo que constituye el componente principal de la progresión de la aterosclerosis. Entre muchos de los estudios genéticos y epidemiológicos disponibles, 2 grandes cohortes (300 000 y 600 000 pacientes, respectivamente) han demostrado de manera inequívoca una relación logarítmica directa entre las concentraciones de LDLc y el riesgo de eventos CV.<sup>3,4</sup> Los ensayos de aleatorización mendeliana<sup>5</sup> han confirmado esto de manera constante.

### Colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc)

Los primeros estudios epidemiológicos demostraron de manera congruente una relación lineal e inversa entre los niveles de HDLc y los eventos CV.<sup>4</sup> Cada aumento de 1 mg/dl en los

niveles de HDLc se asoció con una reducción del 3% al 4% en la mortalidad CV,<sup>6</sup> lo que indica que alcanzar niveles altos de HDLc podría reducir el riesgo de eventos CV.

El HDLc promueve la salida de colesterol de las células espumosas de los macrófagos en los vasos ateromatosos y, así, reduce la carga de colesterol y la inflamación impulsada por los macrófagos. En modelos experimentales se ha demostrado que la administración de formas de HDL recombinantes, con baja concentración de lípidos, produjo la regresión de la aterosclerosis coronaria en pacientes con SCA.

En los últimos años, varios estudios genéticos y epidemiológicos han sugerido que los niveles de HDLc podrían no predecir los resultados CV en todas las poblaciones, en tanto han informado asociaciones inversas, con una meseta o, incluso, una curva en forma de U, por lo que los niveles muy altos de HDLc parecen relacionarse con mayor riesgo CV. Ko y col. hallaron que los pacientes con niveles de HDLc muy bajos (< 50 mg/dl en mujeres y < 40 mg/dl en hombres) o extremadamente altos (> 80 a 90 mg/dl) enfrentaron mayor riesgo de muerte respecto de aquellos con niveles de HDLc en rangos intermedios.<sup>7</sup> Sin embargo, Yang y col. recientemente presentaron información sólida que respaldó el vínculo protector entre el HDLc y el riesgo CV clínico. En un estudio que incluyó a 343 687 sujetos de una cohorte nacional a gran escala, sometidos a exámenes de salud de rutina, los investigadores informaron que los menores niveles de HDLc se relacionaron estrechamente con mayor riesgo de mortalidad y eventos CV, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV), mientras que los niveles extremadamente altos de HDLc no se asociaron con resultados adversos.<sup>8</sup> En particular, en cuanto a la mortalidad CV y el infarto agudo de miocardio, el menor riesgo se observó en el extremo superior de los niveles de HDLc.

La complejidad de la relación entre el HDLc y los eventos CV podría estar relacionada con la presencia de genes protectores o deletéreos desde el punto de vista CV, así como por el hecho de que las subpartículas de HDL podrían no desempeñar el mismo papel en la aterosclerosis.

## *Triglicéridos (TG)*

La hipertrigliceridemia se vincula con aumento del riesgo CV.<sup>9</sup> Sin embargo, aún se discute si la asociación se da por los TG en sí o por la totalidad de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (ApoB), que se puede estimar con la medición del colesterol no asociado con HDL (no HDLc).<sup>4</sup> Debe tenerse en cuenta que los TG están distribuidos en diversas lipoproteínas y que estas varían su densidad (relación masa/volumen), contenido de colesterol, TG, fosfolípidos y proteínas.

El incremento de los TG puede deberse al aumento de los quilomicrones séricos, lo que no favorece la aterogénesis y se vincula principalmente con riesgo de pancreatitis aguda. En cambio, en los pacientes con síndrome metabólico y resistencia a la insulina, el aumento suele deberse a la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en TG, que conducen al incremento de las LDL pequeñas y densas, extremadamente aterogénicas. Este espectro también se asocia con la reducción de las HDL, lo que dificulta su capacidad de extraer colesterol de los tejidos.<sup>10</sup>

Por lo tanto, la hipertrigliceridemia sola no aumenta el riesgo de eventos CV, pero su incremento en asociación con otras alteraciones de las lipoproteínas, como la reducción del HDLc, configura un perfil que sí es aterogénico.

## *No HDLc*

El no HDLc es una forma de calcular todas las lipoproteínas que contienen ApoB. Se estima restando el HDLc al colesterol total. Su importancia radica en que incluye a las moléculas de colesterol de densidad intermedia (IDLc) y baja (VLDLc); esta última es altamente aterogénica. Diferentes estudios han comparado su utilidad y se halló que esta es similar o, incluso, superior a la medición del LDLc en cuanto a la estimación del riesgo CV.<sup>11-13</sup>

## *Lipoproteína (a) (Lp[a])*

La Lp(a) es una lipoproteína plasmática que consiste en una partícula de LDL, rica en colesterol; una molécula de apolipoproteína B100 (ApoB100) y una proteína adicional, la apolipoproteína (a), unidas mediante un enlace de disulfuro. Su importancia

radica en que, por su tamaño pequeño, puede atravesar libremente la barrera endotelial y, así, contribuir al proceso de aterosclerosis. Además, se asocia con efectos procoagulantes, por su similitud con el plasminógeno, y efectos proinflamatorios.<sup>14</sup>

Su elevación constituye un factor de riesgo para la enfermedad aterosclerótica, aunque no tan fuerte como el LDLc. Sin embargo, una exposición prolongada<sup>15</sup> a altos valores de Lp(a) se relaciona fuertemente con mayor riesgo de presentar esta enfermedad.

### **ApoB**

La ApoB (ApoB100 y, en menor medida, ApoB48)<sup>16</sup> es una molécula que acompaña a todas las moléculas de LDL, VLDL, IDL y TG. Por lo tanto, su concentración plasmática representa la totalidad de las partículas aterogénicas que pueden depositarse en la pared arterial y contribuir al proceso aterosclerótico. Como mencionamos previamente, es similar al cálculo del no HDLc, aunque existen dudas<sup>17</sup> acerca de si la medición directa de la ApoB aporta valor pronóstico adicional. Algunos ensayos<sup>18,19</sup> demostraron que la medición de ApoB es mejor predictor de eventos que el no HDLc, mientras que otros trabajos no encontraron diferencias.<sup>20</sup> Sin embargo, a nivel individual, en un mismo nivel de ApoB, los valores de LDLc y no HDLc pueden variar en rangos muy amplios, incluso del percentil 25 al 75. Por lo tanto, en determinadas situaciones existe discordancia: por ejemplo, en un paciente los valores de ApoB pueden indicar alto riesgo, mientras que los de LDLc o no HDLc parecen implicar lo opuesto. Los análisis poblacionales han demostrado que la discordancia en estos grupos puede conllevar casi la mitad de la población y, por lo tanto, no son datos despreciables. El análisis de estos grupos muestra de forma sistemática y constante que la ApoB es un mejor predictor de riesgo CV que el no HDLc e, incluso, que el LDLc.<sup>21</sup>

### **ApoA**

La ApoA recubre las moléculas del HDLc y, por lo tanto, su nivel se asocia de forma inversa con el riesgo CV. Los ensayos que evaluaron el valor del agregado de esta medición al perfil analítico habitual

hallaron un aumento leve, no significativo, en la capacidad predictiva del modelo para enfermedad CV, aunque sin capacidad de reclasificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo. Un estudio poblacional sugirió que el agregado de esta medición solo serviría para prevenir un evento por cada 4500 pacientes en 10 años.<sup>22</sup> Por el momento, no parece agregar valor al perfil lipídico mencionado previamente.

## **BENEFICIOS DE LA REDUCCIÓN DE LOS LÍPIDOS**

### **LDLc**

La reducción del LDLc se relaciona directamente con la disminución del riesgo de presentar eventos CV: por cada 38 mg/dl de LDLc que se reducen, disminuye un 10% la mortalidad total, un 20% la mortalidad de origen coronario, un 23% el riesgo de eventos coronarios y un 22% el riesgo de eventos CV graves.<sup>23</sup> Es el objetivo terapéutico principal en pacientes con SCA y, por ello, las normas recomiendan reducciones cada vez más significativas.

### **HDLc**

Los principales ensayos clínicos, que utilizaron distintos enfoques terapéuticos para aumentar los niveles de HDLc, han informado resultados poco alentadores. Los ensayos con niacina no mostraron beneficios y lo mismo ha ocurrido con los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). El dalcetrapib (DAL-OUTCOMES), el evacetrapib (ACCELERATE) o el nacetrapib (REVEAL) no lograron reducir el riesgo CV a pesar de casi duplicar el valor del HDLc.<sup>24-26</sup>

### **TG**

Existen varios estudios de intervención dirigidos a la reducción del riesgo CV mediante el tratamiento de la hipertrigliceridemia, principalmente con fibratos.<sup>27-30</sup> Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en ninguno de ellos el criterio de inclusión tuvo en cuenta la concentración sérica de los TG. El HHS demostró una reducción significativa de los eventos CV con el uso de gemfibrozil, mediante la reducción del 30% de los TG, sin modificar el

LDLc, en pacientes en prevención secundaria. En el resto de los estudios no se observaron beneficios. Un metanálisis de todos estos estudios encontró una reducción significativa del 35% de los eventos al dividir a los sujetos con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia del resto.<sup>31</sup>

Teniendo en cuenta que la elevación aislada de los TG no constituye un factor de riesgo, pero sí lo es la elevación asociada con valores altos de LDLc o reducidos de HDLc, los pacientes con este perfil lipídico, aun si reciben tratamiento con estatinas, podrían beneficiarse de recibir un esquema destinado no solo a reducir la concentración de TG, sino a corregir las alteraciones potencialmente aterogénicas de las otras lipoproteínas. Los trabajos realizados con ácidos omega-3 purificados (REDUCE-IT), que incluyeron a pacientes con riesgo CV elevado, LDLc controlado con estatinas y TG elevados, mostraron beneficios en términos de la reducción de los eventos duros.

### *Lp(a)*

Los ensayos aleatorizados de tratamientos para disminuir la Lp(a) hasta ahora no demostraron la reducción del riesgo CV. Sin embargo, un subanálisis reciente del FOURIER demostró una disminución del 26% de su valor con el uso de inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), además de la disminución del riesgo CV, independientemente de la lograda con la reducción del LDLc en pacientes con Lp(a) en el cuartil más alto.<sup>32</sup> Por lo tanto, los investigadores señalaron que el posible beneficio de reducir la Lp(a) se verifica en pacientes con valores muy elevados, en los cuales se logra una disminución significativa.

## **PREVALENCIA DE TRASTORNOS LIPÍDICOS EN ESTOS PACIENTES**

La prevalencia de trastornos lipídicos en pacientes que cursan un SCA es difícil de estimar y definir. En líneas generales, se tiende a considerar que todos los pacientes con un SCA tienen dislipidemia, entendida como un trastorno al menos funcional o morfológico. Sin embargo, en no todos los pacientes se observa la alteración de los niveles plasmáticos de colesterol. En el estudio INTERHEART, por ejemplo, la prevalencia de dislipidemia, definida

por la alteración en la relación ApoB/ApoA1, alcanzó el 57%.<sup>33</sup> Otro análisis de 14 ensayos clínicos encontró una prevalencia de hiperlipidemia de aproximadamente el 35%.<sup>34</sup>

## **TERAPIAS DISPONIBLES PARA LA REDUCCIÓN DE LOS LÍPIDOS**

Las herramientas farmacológicas con las que contamos para la reducción de los lípidos, con beneficios probados sobre la salud CV en la prevención secundaria, son las siguientes:

### *Estatinas*

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa constituyen el pilar en el tratamiento de las dislipidemias posterior a un SCA. Los estudios como el CARE, el 4S, el LIPID o el HPS, ya hace muchos años demostraron la reducción de los eventos lograda con estatinas.<sup>35-38</sup> Los metanálisis del CTT han demostrado de forma inequívoca que la reducción del LDLc, lograda con estatinas en la prevención secundaria, disminuye significativamente la aparición de eventos CV graves. A su vez, estos mismos ensayos han dejado en claro que el uso de estatinas con mayor intensidad es todavía más beneficioso; por ejemplo, las estatinas de tercera generación, principalmente rosuvastatina y atorvastatina.<sup>39</sup> Además, las estatinas poseen otros efectos beneficiosos, independientes de la reducción del LDLc, denominados “pleiotrópicos”,<sup>40</sup> como la mejoría en la función endotelial, la fibrinólisis endógena y la disminución de la vasoconstricción asociada con endotelina-1.

### *Ezetimibe*

El ezetimibe es un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol, mediante la inhibición de la proteína NPC1L1. Su uso agregado a las estatinas disminuye el LDLc un 20% a 25% por encima de lo logrado con estatinas en monoterapia.<sup>41,42</sup> No solo eso, sino que en ensayos aleatorizados se ha demostrado una mayor reducción de los eventos CV con su uso. El estudio IMPROVE-IT aleatorizó a más de 18 000 pacientes luego de un SCA para recibir 40 mg de simvastatina más ezetimibe o placebo.<sup>43</sup> El agregado de ezetimibe en estos pacientes redujo el LDLc de 69 mg/dl a 53 mg/dl,

en promedio, y la combinación de eventos adversos CV de forma significativa. Las normas de práctica clínica recomiendan el agregado de ezetimibe al tratamiento con estatinas de alta intensidad cuando no se cumplen los objetivos terapéuticos (70 mg/dl o 55 mg/dl, según la guía).<sup>44, 45</sup>

### *iPCSK9*

La PCSK9 es una proteína que se expresa en el exterior celular de los hepatocitos. Su función es unirse y endocitar a los receptores de LDLc. Una mayor cantidad de PCSK9 reducirá la cantidad de receptores de LDLc disponibles, con lo cual se producirá menor reabsorción hepática de LDLc y, consecuentemente, aumentará su volumen circulante.<sup>46</sup> Este objetivo terapéutico comenzó a tomar relevancia en 2003 al demostrarse que las mutaciones en los genes que la codifican se asocian con ciertas formas de hipercolesterolemia familiar.<sup>47</sup> Posteriormente, otros estudios genéticos demostraron que los pacientes que portaban alelos de pérdida de función de la PCSK9 presentaban niveles menores de LDLc y menor riesgo CV.<sup>48</sup> A raíz de estos hallazgos, se crearon múltiples anticuerpos monoclonales dirigidos a inhibir a esta proteína, denominados, en conjunto, iPCSK9. De todos estos, dos se encuentran actualmente disponibles: el alirocumab y el evolocumab. Vale aclarar que un tercero, el bococizumab, se discontinuó dado que generaba resistencia a su efecto por la generación de anticuerpos contra la molécula con el paso del tiempo, dado que no es un anticuerpo 100% humano, como los dos mencionados previamente.<sup>49</sup>

El estudio FOURIER aleatorizó a más de 27 000 pacientes con enfermedad CV aterosclerótica establecida para recibir 140 mg de evolocumab cada 2 semanas, por vía subcutánea, o placebo. El LDLc se redujo, en promedio, un 59%, y alcanzó valores de 30 mg/dl.<sup>50</sup> El criterio principal de valoración de muerte CV, infarto, ACV, hospitalizaciones por angina inestable o revascularizaciones se redujo un 15%, de forma estadísticamente significativa, a expensas de una disminución en los infartos, los ACV isquémicos y las revascularizaciones.

El estudio ODDYSEY-OUTCOMES hizo lo propio con más de 18 000 pacientes con antecedentes de

SCA en el año anterior, con alirocumab.<sup>51</sup> El criterio principal de valoración, igual que en el FOURIER, pero sin revascularizaciones, se redujo también un 15%. El beneficio mayor se observó en pacientes con valores de LDLc > 100 mg/dl antes del inicio del tratamiento con la molécula en estudio.

Inicialmente existió preocupación por los niveles bajos de LDLc alcanzados con estas moléculas, principalmente por un riesgo percibido de deterioro cognitivo. Para analizar esta hipótesis se realizó el estudio EBBINGHAUS, en un subgrupo de pacientes del FOURIER.<sup>52</sup> De manera prospectiva se analizó la función cognitiva de estos pacientes mediante el cuestionario CANTAB. En un promedio de seguimiento de 19 meses no se observaron diferencias entre los pacientes que recibieron iPCSK9 y los asignados a placebo. Un metanálisis de 2019 demostró que los iPCSK9 reducen significativamente la incidencia de ACV e infarto agudo de miocardio, sin disminuir la mortalidad total o CV. No se observó el aumento de los efectos adversos en comparación con placebo.<sup>53</sup>

### *Omega-3*

El etilo de icosapento es un éster etílico del ácido eicosapentaenoico (EPA) del ácido graso omega-3. Estos ácidos grasos se han utilizado como moléculas para disminuir los TG, aunque en ensayos aleatorizados, con distintas formulaciones, hasta ahora no demostraron un beneficio CV.<sup>54</sup> Esto cambió con el estudio REDUCE-IT, que utilizó una dosis mayor (4 g) y una formulación con etilo de icosapento altamente purificado, en lugar de formulaciones mixtas que también incluían ácido docosahexaenoico (DHA).<sup>55</sup> En este ensayo, los pacientes con enfermedad CV aterosclerótica establecida o diabetes, factores de riesgo, hipertrigliceridemia (135 a 499 mg/dl) y LDLc de 41 a 100 mg/dl, tratados con estatinas, fueron aleatorizados a EPA o placebo. El criterio principal de valoración se redujo un 25% y la mortalidad por causa cardiovascular, un 20%. El 70% de los pacientes incluidos estaba en prevención secundaria. También se produjo una reducción del 6.6% en el LDLc, además de la disminución de los TG. El estudio EVAPORATE demostró, además, que su uso redujo un 17% el volumen de la placa aterosclerótica coronaria medida por tomografía y la progresión.<sup>56</sup>

Por el contrario, el estudio STRENGTH,<sup>57</sup> con una formulación mixta de EPA y DHA, también en dosis de 4 g diarios, no demostró beneficios en una población similar. Las diferencias tal vez se puedan explicar por los menores niveles de EPA circulantes, producto de la formulación utilizada. Otros investigadores postulan que las diferencias están en el placebo empleado. En el caso del ensayo REDUCE-IT, el aceite mineral utilizado como placebo (a diferencia del aceite de maíz usado en el STRENGHT) aumentó significativamente los valores de marcadores inflamatorios como interleuquina (IL) 6, Lp-PLA2, hs-CRP e IL-beta, por lo que el beneficio del EPA podría estar magnificado por un perjuicio del grupo placebo.<sup>58</sup> Otro estudio no encontró diferencias en el volumen de la placa aterosclerótica en el grupo de aceite mineral en comparación con otro grupo placebo del estudio GARLIC 5, por lo que aún se debate sobre esta hipótesis.<sup>59</sup>

En definitiva, las altas dosis de EPA parecen ejercer un beneficio en la reducción del riesgo residual en pacientes con hipertrigliceridemia en prevención secundaria, así como en el volumen de la placa aterosclerótica.

### Inclisiran

La PCSK9 es un objetivo de muchísimo interés para las terapias hipolipemiantes. Así como su función se puede inhibir mediante la administración quincenal de iPCSK9, también han surgido formas de actuar en forma más precoz, inhibiendo su síntesis. El inclisiran es un ARN pequeño de interferencia que inhibe la síntesis hepática de PCSK9. Se ha demostrado su potencia para reducir el LDLc en pacientes con enfermedad CV establecida y LDLc elevado (> 70 mg/dl) a pesar de recibir tratamiento con estatinas, como sucedió en el estudio ORION-11, en el que el LDLc se redujo más de un 50%.<sup>60</sup> Sin embargo, aún no contamos con información de la reducción de los eventos CV (el estudio ORION-4 se encuentra en curso al momento de escribir este artículo<sup>61</sup>), pero resultaría difícil de explicar que una reducción importante del LDLc no esté acompañada por la disminución de los eventos, dado que ya se ha observado la caída del riesgo lineal con el descenso del LDLc. Además, a diferencia de los iPCSK9, su administración es cada

6 meses, en lugar de cada 15 días, lo que facilitaría mucho su uso. Debido a esto, la *Food and Drug Administration* (FDA) ya ha autorizado su uso en los EE. UU. para los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota o enfermedad CV establecida que no cumplen las metas del LDLc a pesar de recibir tratamiento con estatinas.<sup>62</sup>

### Ácido bempedoico

Es una prodroga para administración oral que se convierte a su metabolito activo en los hepatocitos y actúa inhibiendo una enzima clave del proceso de la síntesis hepática de colesterol. El estudio CLEAR demostró una reducción del LDLc, de aproximadamente el 20%, en pacientes con enfermedad CV aterosclerótica establecida o hipercolesterolemia familiar heterocigota, que persistían con valores altos de LDLc a pesar de recibir tratamiento con estatinas.<sup>63</sup> Al igual que el inclisiran, aún no contamos con información sobre la reducción de los eventos CV (estudio CLEAR-OUTCOMES, en curso<sup>64</sup>), pero la FDA aún no autorizó su uso.<sup>65</sup> Es importante destacar que los pacientes con SCA fueron excluidos de estos ensayos, por lo que, por el momento, en lo inmediato posterior a un evento, no tendrían indicación.

## VALORES OBJETIVO DE LOS LÍPIDOS

Recientemente, el consenso internacional señalaba que el objetivo mínimo de LDLc, luego de un SCA, era < 70 mg/dl.<sup>66</sup> Sin embargo, los ensayos que evaluaron los iPCSK9 que reducen el colesterol aún más siguen mostrando una relación directa entre el descenso del LDLc y la disminución de los eventos CV, por lo que no parece existir un punto a partir del cual se produce daño por la disminución del LDLc. A partir de estos datos, las últimas normas europeas volvieron aún más estricto el objetivo:<sup>45</sup> LDLc < 55 mg/dl en todos los pacientes en prevención secundaria y < 40 mg/dl en los pacientes con 2 eventos o más en el plazo de 2 años.

En relación con el resto del perfil lipídico, no existen objetivos claros en comparación con lo que ocurre con el LDLc. En el caso de las dislipemias mixtas y si tenemos en cuenta los resultados del estudio REDUCE-IT, los TG deberían estar por debajo de 135 mg/dl.

En el caso de la Lp(a), cuanto más bajo esté su nivel, mejor; lo contrario ocurre para el HDLc, aunque no tenemos valores específicos de corte para guiarnos. Para la Lp(a), un estudio sugiere que en pacientes en prevención secundaria haría falta un descenso de al menos 50 mg/dl para obtener un beneficio en la reducción de los eventos CV graves, pero esto aún no se ha trasladado a las guías de práctica clínica.<sup>67</sup>

## ¿CON QUÉ VELOCIDAD DEBE LOGRARSE LA REDUCCIÓN DE LOS LÍPIDOS?

El 60% de los eventos CV luego de un SCA se producen en los 3 primeros meses y la mayor parte de estos eventos se relaciona con los accidentes de las placas que estaban vulnerables.<sup>68</sup> Las características de las placas pueden modificarse con la terapia hipolipemiente.

Luego de un SCA y en el momento del alta, los pacientes deben recibir estatinas de alta intensidad y se debe considerar el agregado de ezetimibe, sobre todo en aquellos con LDLc muy elevado al comienzo o en aquellos que ya recibían estatinas. Un estudio que incluyó pacientes luego de un SCA de muy alto riesgo, con valores de LDLc > 116 mg/dl, evaluó la aleatorización a evolocumab frente a placebo desde el momento del alta, junto con 40 mg de atorvastatina y 10 mg de ezetimibe. Se observó una reducción significativa del LDLc (22 mg/dl frente a 48 mg/dl) y de los eventos adversos CV graves luego de un seguimiento de 3 meses (24.6% frente a 8.8%), lo que acentuó la hipótesis de que el control intensivo y precoz es fundamental en estos pacientes.

Luego del evento, a las 4 a 6 semanas, se debe realizar un control del perfil lipídico y, en caso de no conseguir un descenso > 50% del LDLc o de no cumplir los objetivos terapéuticos, el tratamiento se debe escalar y volver a evaluar en 4 a 6 semanas.<sup>69</sup>

Es importante vencer la inercia terapéutica que muchas veces perjudica a estos pacientes. Un estudio de 1000 pacientes efectuado en la Argentina en prevención secundaria demostró que apenas un 58% de los participantes recibía estatinas en dosis altas, y que el cumplimiento de las metas terapéuticas fue de solo el 30% si se utilizaban los criterios de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) o de un 16% si se usaban los de la *European*

*Society of Cardiology* (ESC). El ezetimibe también fue subutilizado, en apenas un 3% de los pacientes.<sup>70</sup> Las causas más frecuentes de discontinuación de las estatinas en dosis adecuadas incluyen las miopatías, pero también muchos pacientes nunca tienen un control adecuado de su perfil lipídico luego del evento; además, tampoco se indica un tratamiento intensivo. Entonces, es importante tener presente siempre estos objetivos y realizar un chequeo periódico para que las metas se cumplan y tomar las medidas necesarias para lograrlas.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Existen múltiples estudios que están evaluando nuevas estrategias terapéuticas para los pacientes con dislipidemia. A continuación, resumimos las principales:

### *ApoA1 purificada*

Al momento de escribir esta revisión, se encuentra en curso el ensayo en fase III AEGIS-II, que evalúa la reducción de eventos CV graves con el uso de CSL112 en pacientes luego de un infarto agudo de miocardio.<sup>71</sup> Esta molécula es una ApoA1 humana, purificada y reconstituida, con gran capacidad para aumentar el eflujo de colesterol. En el ensayo, luego del infarto agudo de miocardio, los pacientes reciben una dosis por semana, durante 4 semanas, iniciando antes del quinto día del evento, con el objetivo de lograr concentraciones muy altas de HDLc durante el período más vulnerable de los pacientes con SCA y reducir los eventos duros.

### *Proteína 3 similar a la angiopoyetina (ANGPTL3)*

La ANGPTL3 inhibe la hidrólisis de TG por la lipoproteinlipasa. El evinacumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a inhibir esta molécula, que produjo una marcada reducción de los TG y, también, del LDLc, aun en la hipercolesterolemia familiar homocigota.<sup>72</sup> No contamos aún con ensayos que demuestren la reducción de los eventos adversos CV con esta molécula, tampoco en el escenario del SCA.

El oligonucleótido antisentido dirigido a inhibir la síntesis de la enzima ANGPTL3, denominado



AKCEA-ANGPTL3-LRx (ASO), se probó en un ensayo clínico en fase I en el que los participantes recibieron hasta 80 mg en una dosis única o hasta 60 mg semanales. Después de 6 semanas de tratamiento se observó una reducción de los niveles de TG, LDLc y ApoB. Recientemente, también se completó un estudio en fase II en pacientes con hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de hígado graso no alcohólico (NCT03371355). Se logró el criterio principal de valoración, que fue la reducción significativa del nivel de TG. En la misma línea se probó un silenciador siRNA, denominado ARO-ANG3, en un ensayo en fase I/II (NCT03747224) en voluntarios sanos y sujetos dislipidémicos, con buenos resultados.

### Lp(a)

Se encuentra en curso el ensayo Lp(a)HORIZON que evalúa la reducción de eventos CV graves con el uso de la molécula TQJ230 mediante la reducción dirigida de la Lp(a).<sup>73</sup> IONIS-Apo(a)LRx es un nucleótido antisentido de segunda generación, modificado con N-acetilgalactosamina, diseñado para tener absorción alta y selectiva por parte de los hepatocitos. En un estudio en fase I, los sujetos fueron asignados al azar a una dosis única de 10 mg a 120 mg o dosis múltiples de 10 mg, 20 mg o 40 mg de IONIS-Apo(a)LRx, por vía subcutánea. A los 30 días de la administración de la dosis única se notó una reducción significativa de la Lp(a) en todos los grupos. Se observaron reducciones de la Lp(a) del 66%, 80% y 92% en los grupos de 10 mg, 20 mg y 4 mg, respectivamente.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de las dislipidemias en el contexto de los SCA ha cambiado mucho en los últimos años, y pretende hacerlo aún más en los venideros. Afortunadamente, es un área en la que la optimización de los tratamientos tendrá un impacto precoz en la mejoría de la cantidad y la calidad de vida de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, 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* 38(32):2459-2472, Aug 2017.

2. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 161:161-172, 2015.

3. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 307:2499-2506, 2012.

4. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 370(9602):1829-1839, 2007.

5. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 60:2631-2639, 2012.

6. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 79:8-15, 1989.

7. Ko D, Alter DA, Guo H, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART study. *J Am Coll Cardiol* 68(19):2073-2083, Nov 2016.

8. Yang Y, Han K, Park SH, Kim MK, Yoon K, Lee SH. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of myocardial infarction, stroke, and cause-specific mortality: a nationwide cohort study in Korea. *J Lipid Atheroscler* 10(1):74-87, Jan 2021.

9. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 81:7B-12B, 1998.

10. Carranza-Madrigal J. Triglicéridos y riesgo cardiovascular. *Med Int Méx* 33(4):511-514, Jul 2017.

11. Frost PH, Havel, RJ. Rationale for use of non-high density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol* 81:26B-31B, 1998.
12. Cui Y, Blumenthal S, Flaws JA, et al. Non-high density cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Inter Med* 161:1413-1419, 2001.
13. Rywik S, Manolio T, Pajak A, et al. Association of lipids and lipoprotein level with total mortality and mortality caused by cardiovascular and cancer diseases (Poland and United States Collaborative Study on Cardiovascular Epidemiology). *Am J Cardio* 84(5):540-548, Sep 1999.
14. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 134(8):611-624, 2016.
15. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al; PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 361:2518-2528, 2009.
16. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 43(9):1363-1379, 2002.
17. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease. A narrative review. *JAMA Cardiol* 4(12):1287-1295, 2019.
18. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis* 225(2):444-449, 2012.
19. Pencina MJ, D'Agostino RB, Zdrojewski T, et al. Apolipoprotein B improves risk assessment of future coronary heart disease in the Framingham Heart Study beyond LDLc and non-HDLc. *Eur J Prev Cardiol* 22(10):1321-1327, 2015.
20. Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease: data from UK Biobank. *Circulation* 140(7):542-552, 2019.
21. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, et al. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. *JAMA* 318(10):947-956, 2017.
22. The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 307(23):2499-2506, 2012.
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDLc cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376(9753):1670-1681, 2010.
24. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al; dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 367:2089-2099, 2012.
25. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 376:1933-1942, 2017.
26. HPS/TIMI/REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 377:1217-1227, 2017.
27. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol* 6(1):9-20, 2011.
28. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 366:1849-1861, 2005.
29. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317:1237-1245, 1987.

30. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 341(6):410-418, Aug 1999.
31. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 363(7):692-694, 2010.
32. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. Insights from the FOURIER trial. *Circulation* 139:1483-1492, 2019.
33. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:937-952, 2004.
34. Khot UM, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 290(7):898-904, 2003.
35. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *New Engl J Med* 335:1001-1009, 1996.
36. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383-1389, 1994.
37. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New Engl J Med* 339(19):1349-1357, Nov 1998.
38. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7-22, 2002.
39. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, Holdgate G, McCormick A, et al. Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 87:28B-32B, 2001.
40. Laio JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:89-118, 2005.
41. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 93:1487-1494, 2004.
42. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atheroscl* 223(2):251-261, Aug 2012.
43. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372:2387-2397, 2015.
44. Virani SS, Smith JR SC, Stone NJ, Grundy SM. Secondary prevention for atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 141:1121-1123, 2020.
45. Collet JT, Thiele H, Barbatto E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 42:1289-1367, 2021.
46. Cunningham D, Danley D, Geoghegan K, et al. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia. *Nat Struct Mol Biol* 14:413-419, 2007.
47. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 34:154-156, 2003.
48. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 354:1264-1272, 2006.
49. Ridker P, Tardif JC, Amarenco P, for the SPIRE Investigators, et al. Lipid-reduction variability and

antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 376:1517-1526, 2017.

50. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 376:1713-1722, 2017.

51. Schwartz GG, Steg G, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 379:2097-2107, 2018.

52. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 377:633-643, 2017.

53. Casula M, Olmastroni E, Bocallari MT, Tragni E, Pirillo A, Capatano A. Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacol Res* 143:143-150, May 2019.

54. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 367:309-318, 2012.

55. Bhatt DL, Steg G, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380:11-22, 2019.

56. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *European Heart Journal* 41:3925-3932, 2020.

57. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk. The STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 324(22):2268-2280, 2020.

58. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, et al. Effects of randomized treatment with icosapent ethyl and a mineral oil comparator on interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, c-reactive protein, oxidized low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy. *Circulation* 146(5):372-379, Aug 2022.

59. Lakshmanan S, Shekar C, Kinninger A, et al. Comparison of mineral oil and non-mineral oil placebo on coronary plaque progression by coronary computed tomography angiography. *Cardiovascular Research* 116:479-482, 2020.

60. Ray KK, Scott Wright PR, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 382:1507-1519, 2020.

61. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION-4) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 15 Oct 2018 [2 Ago 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>.

62. FDA approves add-on therapy to lower cholesterol among certain high-risk adults [Internet]. *FDA.gov*; 22 Dic 2021 [2 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults>.

63. Ray KK, Bays HE, Capatano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 380:1022-1032, 2019.

64. Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo (CLEAR Outcomes) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 15 Dic 2016 [2 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406>.

65. FDA Approves Bempedoic Acid for Treatment of Adults With HeFH or Established ASCVD [Internet]. *ACC.org*; 24 Feb 2020 [2 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/24/10/09/fda-approves-bempedoic-acid-for-treatment-of-adults-with-hefh-or-established-ascvd>.

66. Trivi M, Costabel JP, Spennato M, et al. Consenso síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST-2020. *Rev Argent Cardiol* 88:6, 2020.

67. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, Varbo A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a)-

lowering by 50 mg/dl (105 nmol/l) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 40:255-266, 2020.

68. Stone SS, Serrao GW, Mehran R, et al. Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Cardiovascular Interventions* 7:543-551, 2014.

69. Mach F, Baigent C, Capatano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 41(1):111-188, Jan 2020.

70. Sigal AR, Antonioli M, Lopez Santi P, Aquino N, Lerech E, Botto F. Uso de agentes

hipolipemiantes y cumplimiento de metas terapéuticas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol* 89:390-396, 2021.

71. Study to Investigate CSL112 in Subjects With Acute Coronary Syndrome (AEGIS-II) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 22 Mar 2018 [2 Ago 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03473223?term=AEGIS&recrs=a&type=Int&draw=2&rank=3>.

72. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 377(3):211-221, 2017.

73. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 382(3):244-255, 2020.

# Inflamación y enfermedad cardiovascular

## *Inflammation and cardiovascular disease*

Dr. Alberto Lorenzatti<sup>1</sup>

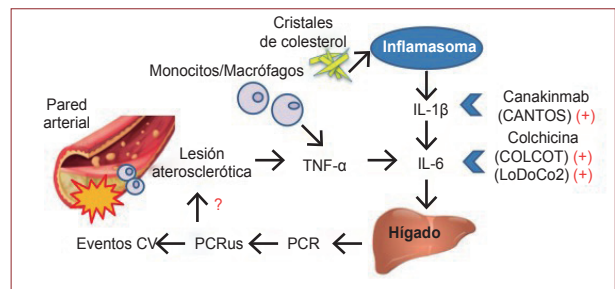
<sup>1</sup> Médico cardiólogo y experto en lípidos. Codirector del Instituto Médico DAMIC y Fundación Rusculleda de Investigación en Medicina, Córdoba, Argentina

### ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

Clásicamente, la aterosclerosis fue considerada una enfermedad degenerativa causada exclusivamente por la acumulación de colesterol en la íntima arterial. Así, la idea de la aterosclerosis como una enfermedad dependiente de los lípidos ha dominado el campo de las enfermedades cardiovasculares (ECV) durante muchos años. Sin embargo, en las últimas décadas, el concepto de aterogénesis ha cambiado debido a que nueva evidencia vincula a la aterosclerosis con un proceso de inflamación crónica de bajo grado en la pared vascular.

Hoy se reconoce que, en la aterosclerosis, la inflamación se inicia y evoluciona en respuesta a la acumulación de colesterol en la íntima de las arterias grandes y medianas. Sin embargo, los nuevos conocimientos sobre la inmunidad innata han cambiado la comprensión de los acontecimientos que impulsan la inflamación, modificando así varios conceptos relativos a la patogénesis, dejando en claro que las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas desempeñan un papel fundamental en el inicio, la progresión y las consecuencias clínicas de la enfermedad aterosclerótica.<sup>1</sup> De hecho, una de las etapas iniciales implica la activación de las células endoteliales y el reclutamiento de las células inflamatorias en la pared del vaso, lo que da lugar a una amplia gama de macrófagos derivados de monocitos, entre otras células y citoquinas proinflamatorias.<sup>2</sup>

Recientemente, se ha identificado otro factor dentro de las placas ateroscleróticas, los cristales de colesterol, como una señal endógena de peligro que inicia una respuesta inflamatoria a



**Figura 1.** EL NLRP3 “inflammasoma” ha sido identificado como la conexión entre la inflamación y el metabolismo del colesterol en la aterosclerosis.

Fuente: Lorenzatti A, Servato ML. Role of Anti-inflammatory Interventions in Coronary Artery Disease: Understanding the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). Eur Cardiol. 13(1):38-41, Ago 2018.

CV, cardiovascular; PCRus, proteína C-reactiva ultrasensible; PCR proteína C-reactiva; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa; IL-1 $\beta$ , interleuquina 1 $\beta$ ; IL-6, interleuquina 6; CANTOS, Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study; COLCOT, Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial; LoDoCo2, Low-Dose Colchicine 2 trial.

través de la estimulación del *caspase-1-activating NOD-like receptor, pyrin domain containing-3* (NLRP3) o inflammasoma.<sup>3</sup> Debido a la retención de lipoproteínas en la pared de los vasos, la acumulación de colesterol puede dar lugar a la formación de cristales, que son absorbidos por los macrófagos y provocan una reacción inflamatoria a través de la activación del inflammasoma NLRP3, lo que conduce a una cascada de respuestas inmunitarias. Por lo tanto, los cristales de colesterol pueden ser un factor iniciador o de exacerbación de la aterosclerosis al inducir lesiones celulares y apoptosis.<sup>4</sup> La función principal del NLRP3 es detectar la noxa y transmitir la señal, lo que da lugar a la escisión proteolítica (vía caspasa-1) y a la maduración de la prointerleuquina (IL) 1beta, como IL-1beta y, asimismo, la IL-18 bioactiva, lo

como IL-1beta y, asimismo, la IL-18 bioactiva, lo que en última instancia conduce a un aumento de la producción de otras citoquinas inflamatorias. A continuación, la IL-1beta y la IL-6, entre otros mediadores inflamatorios sistémicos como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), se liberan a la circulación, lo que conduce a la producción hepática de proteína C-reactiva (PCR).<sup>5</sup> El inflamasoma NLRP3 ha surgido ahora como un vínculo entre la inflamación y el metabolismo del colesterol en la aterosclerosis.

### **¿QUÉ UTILIDAD CLÍNICA TIENE LA MEDICIÓN DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS?**

Se han identificado numerosos biomarcadores asociados con inflamación como objetivos para estimar el grado de inflamación y el riesgo cardiovascular. La PCR es uno de los biomarcadores más estudiados y establecidos para eventos cardiovasculares. Sin embargo, la respuesta de la PCR se desencadena por muchos trastornos no relacionados con la ECV, lo que interfiere en su aplicabilidad clínica.

La PCR es un reactante de fase aguda que se produce principalmente en el hígado durante los episodios de inflamación o infección aguda. La PCR también se detecta en los sitios de inflamación o lesión. Sin embargo, los niveles de PCR producidos en la enfermedad vascular son muy bajos, por lo que ha cobrado gran importancia la determinación de la PCR ultrasensible (PCRus).

La combinación de PCRus y el puntaje de riesgo de Framingham ha demostrado una mayor precisión predictiva que la obtenida por cualquiera de las dos medidas por separado.<sup>6</sup> Sin embargo, hay que prestar atención a la escasa especificidad de este marcador biológico.

Otros biomarcadores de relevancia son la IL-6 y el TNF-alfa, miembros de la familia de las citoquinas inflamatorias liberadas por las células musculares lisas, las células endoteliales, los monocitos, los macrófagos, etc., que han demostrado estar fuertemente implicados en la aterosclerosis. Al igual que la PCR, estos biomarcadores se asocian con el riesgo de eventos cardiovasculares.<sup>7</sup> A

diferencia de la PCR, la IL-6 y el TNF-alfa se hallan limitados en su disponibilidad para la práctica clínica, sus mediciones no se realizan de rutina y no se encuentran disponibles en todos los laboratorios.

Si bien los biomarcadores de inflamación constituyen una herramienta muy importante, tanto para determinar inflamación como para predecir riesgo, por su baja especificidad las guías no recomiendan su uso rutinario.

Es así como el reciente Consenso Latinoamericano para el manejo del Riesgo Residual Cardiometabólico no recomienda medir la inflamación de rutina con la PCRus para disminuir el riesgo cardiovascular residual, asignándole una indicación III A.<sup>8</sup>

### **¿QUÉ EFECTO TIENE LA INFLAMACIÓN SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO?**

El efecto, al contrario de lo que se podría imaginar, podríamos definirlo en algún sentido como paradójico. Se observa con frecuencia dicho efecto en pacientes con procesos inflamatorios crónicos, como la artritis reumatoidea (AR) activa, con niveles más bajos de colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), aunque también de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), en comparación con individuos sin AR. Este patrón también se refleja en las sepsis y otros estados inflamatorios, lo que sugiere que la inflamación sistémica tiene el efecto general de reducir los niveles de lípidos circulantes.<sup>9</sup> En consonancia con estas observaciones, la supresión de la inflamación con terapias biológicas, entre otras, parece elevar los niveles de las fracciones lipídicas en la AR, aunque de forma variable, dependiendo presumiblemente del mecanismo de acción de los diferentes agentes. Como contrapartida, los datos epidemiológicos en pacientes con AR sugieren mayor riesgo de ECV con niveles de colesterol relativamente bajos, un patrón que contrasta con el observado en la población sin AR. Los posibles mecanismos que subyacen a estos cambios lipídicos asociados con la inflamación no se comprenden suficientemente y se requieren más estudios.

Otras investigaciones han demostrado una relación bifásica significativa entre el colesterol total y la PCR y, claramente, una relación lineal e inversa entre el HDLc y la PCR.<sup>10</sup>

En otras condiciones, como la resistencia a la insulina, la obesidad y la diabetes, todas ellas con gran probabilidad de coexistencia con inflamación de grado variable, es más constante la presencia de dislipidemia aterogénica.

La influencia de la inflamación en los niveles plasmáticos de lipoproteína (a) (Lp[a]) es inconstante y los estudios han mostrado aumento, reducción o cambio en la expresión de la Lp(a) y en las concentraciones plasmáticas tras la exposición a estímulos proinflamatorios.<sup>11</sup>

### ¿QUÉ EFECTO TIENEN LOS PRINCIPALES FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTE SOBRE LA INFLAMACIÓN?

Las estatinas se asocian de manera muy constante con un descenso del 35% al 40% de la PCRus.<sup>12</sup> De manera destacable, también el ácido bempedoico, que actúa en la misma vía biosintética del colesterol, produce disminuciones constantes (alrededor del 35% cuando se asocia con ezetimibe) de los niveles de PCRus.<sup>13</sup>

La inhibición de la PCSK9 no parece reducir la PCR, pero tiene algunos efectos promisorios que podrían modular la inflamación en la aterosclerosis, como la inhibición de la afluencia de monocitos a la lesión aterosclerótica. Además, se ha sugerido que la inhibición de la PCSK9 atenúa el estrés oxidativo, potencia la autofagia y modula las células musculares lisas vasculares hacia un fenotipo menos proaterogénico.<sup>14</sup> En conjunto, estos efectos, que no necesariamente se verán reflejados en la PCR, tendrán que probarse en estudios clínicos más amplios.

### ¿QUÉ ANTIINFLAMATORIOS HAN PROBADO REDUCIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR?

El *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study* (CANTOS) aportó pruebas convincentes de que el bloqueo de la vía inflamatoria de la IL-1beta mediante el anticuerpo monoclonal canakinumab reduce los eventos cardiovasculares graves y disminuye significativamente la IL-1beta, la IL-6 y la PCRus, sin afectar los niveles de colesterol. El beneficio aportado está directamente asociado con la magnitud de la disminución de la IL-6 y la

PCRus.<sup>15</sup> Lamentablemente, una limitación para el uso de canakinumab en la enfermedad coronaria fue que se asoció con mayor incidencia de infección fatal; pequeña en proporción, pero significativa desde lo estadístico.<sup>16</sup>

La colchicina también constituye una intervención antiinflamatoria con probados efectos sobre la ECV. La colchicina bloquea la activación del inflammasoma NLRP3, lo que disminuye la secreción de las citoquinas proinflamatorias IL-1beta e IL-18. El estudio *Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial* (COLCOT) incluyó a 4745 pacientes después de un infarto de miocardio que fueron tratados con 0.5 mg diarios de colchicina frente a placebo, durante 2 años. Se observó una reducción del 23% en el criterio principal de valoración del estudio, que incluía el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, el paro cardíaco resucitado, la angina con necesidad de revascularización y la muerte cardiovascular (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.61a 0.96; p = 0.02). La colchicina se asoció con mayores casos de neumonía y trastornos gastrointestinales.<sup>17</sup> Asimismo, el estudio *Low Dose Colchicine 2* (LoCoDo2) aleatorizó a 5522 pacientes con EC crónica estable a 0.5 mg diarios de colchicina frente placebo. Luego de un seguimiento promedio de 2.4 años, el criterio principal de valoración (combinación de eventos cardiovasculares graves y revascularización coronaria) disminuyó un 31% (*hazard ratio* [HR]: 0.69; IC 95%: 0.57-0.83; p < 0.001) en los sujetos que recibieron colchicina.<sup>18</sup>

La información actual apoya el uso de colchicina para la prevención secundaria de la ECV, aunque las desventajas son la potencial toxicidad a largo plazo y las interacciones farmacológicas. Además, aún debe demostrarse de forma inequívoca su beneficio clínico neto, ya que existe preocupación respecto del aumento en la mortalidad no cardiovascular, por lo que se necesitarán más estudios con objetivos de seguridad y eficacia antes de recomendar el uso generalizado de colchicina en la prevención secundaria.

Recientemente, el ziltivekimab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el ligando de la IL-6, redujo marcadamente los biomarcadores de inflamación y la trombosis en pacientes con alto riesgo cardiovascular y enfermedad renal crónica.



El estudio ZEUS se encuentra en pleno desarrollo. Asimismo, se hallan en estudio las intervenciones para inhibir el inflammasoma NLRP3.

Se ha abierto ahora un espectro de posibilidades para explorar nuevas terapias anticitoquinas e inmunomoduladoras para la prevención de la ECV.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(12):1876-1890, 2001.
2. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473(7347):317-325, 2011.
3. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 464(7293):1357-1361, 2010.
4. Lorenzatti AJ, Servato ML. New evidence on the role of inflammation in CVD risk. *Curr Opin Cardiol* 34(4):418-423, 2019.
5. Haneklaus M, O'Neill LA, Coll RC. Modulatory mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome in inflammation: recent developments. *Curr Opin Immunol* 25(1):40-45, 2013.
6. Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 109(11):1349-1353, 2004.
7. Antonopoulos AS, Angelopoulos A, Papanikolaou P, Simantiris S, Oikonomou EK, Vamvakaris K, et al. Biomarkers of vascular inflammation for cardiovascular risk prognostication: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 15(3):460-471, 2022.
8. Ponte-Negretti CI, Wyss FS, Piskorz D, Santos RD, Villar R, Lorenzatti A, et al. Latin American Consensus on management of residual cardiometabolic risk. A consensus paper prepared by the Latin American Academy for the Study of Lipids and Cardiometabolic Risk (ALALIP) endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the International Atherosclerosis Society (IAS), and the Pan-American College of Endothelium (PACE). *Arch Cardiol Mex* 92(1):99-112, 2022.
9. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol* 9(9):513-523, 2013.
10. Johnsson H, Panarelli M, Cameron A, Sattar N. Analysis and modelling of cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol changes across the range of C-reactive protein levels in clinical practice as an aid to better understanding of inflammation-lipid interactions. *Ann Rheum Dis* 73(8):1495-1499, 2014.
11. Pirro M, Bianconi V, Paciullo F, Mannarino MR, Bagaglia F, Sahebkar A. Lipoprotein(a) and inflammation: A dangerous duet leading to endothelial loss of integrity. *Pharmacol Res* 119:178-187, 2017.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359(21):2195-2207, 2008.
13. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 27(6):593-603, 2020.
14. Hovland A, Retterstøl K, Mollnes TE, Halvorsen B, Aukrust P, Lappegård KT. Anti-inflammatory effects of non-statin low-density lipoprotein cholesterol-lowering drugs: an unused potential? *Scand Cardiovasc J* 54(5):274-279, 2020.
15. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 377(12):1119-1131, 2017.
16. Lorenzatti AJ. Anti-inflammatory treatment and cardiovascular outcomes: results of clinical trials. *Eur Cardiol* 16:e15, 2021.

17. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 381(26):2497-2505, 2019.

18. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 383(19):1838-1847, 2020.

**ESTIMADOS EDITORES:**

La entrevista al Dr. Carlos Cuneo sobre la intolerancia a las estatinas, publicada en el primer número de este año de la *Revista Argentina de Lípidos*, merece una lectura profunda. El tema en cuestión tiene una relevancia bien destacada en el artículo, ya que el abandono o la falta de adhesión a estos fármacos tiene repercusión directa en el incremento del riesgo cardiovascular. Las estatinas son una de nuestras herramientas fundamentales en la prevención de los eventos cardiovasculares; también son uno de los grupos de fármacos que más nos cuesta utilizar y que más resistencia genera por parte de los pacientes. La fama precede a las estatinas, y esto no es por su capacidad para reducir los eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o revascularizaciones arteriales), sino por la capacidad de generar molestias musculares. Este prejuicio se evidencia en el estudio SAMSON, donde los pacientes aleatorizados a placebo refieren molestias musculares. Este efecto nocebo se ha identificado en varios estudios y será un obstáculo para el tratamiento óptimo de los pacientes, que emplearán esquemas alternativos, muchas veces insuficientes. La real prevalencia de los síntomas musculares, inferior al 10%, así como los factores de riesgo para miopatía, están bien identificados en la entrevista.

Uno de los temas que se aborda es la dificultad diagnóstica cuando aparecen efectos adversos musculares durante el tratamiento con estatinas. No hay una determinación de laboratorio que nos ayude en estos casos. La elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK) estará vinculada al grado de daño muscular; sin embargo, puede ser normal en muchos pacientes que refieren mialgias. La entrevista destaca nuestra principal herramienta diagnóstica: el interrogatorio. En ese sentido, las preguntas que formulemos al paciente son fundamentales para sospechar causalidad entre el uso de una estatina y la presencia de mialgias. Además, se describe la concentración de CPK que realmente debe alarmarnos, a diferencia de las elevaciones menores (< 4 veces el valor normal), que no deben comprometer el tratamiento. Otros efectos adversos de las estatinas han sido extensamente estudiados. La información que aporta este artículo nos ayuda a tener en claro cómo posicionarnos ante eventuales efectos adversos de estos fármacos y tomar opciones apropiadas de tratamiento. Además, nos ayuda a cumplir uno de nuestros roles más importantes, poder transmitirles con claridad a nuestros pacientes la seguridad del uso de las estatinas.

**BIBLIOGRAFÍA**

Howard J, Wood FS, Finegold JA, et al. Side effect patterns in a

crossover trial of statin, placebo, and no treatments. *J Am Coll Cardiol* 78:1210-1222, 2021.

Mach F, Ray K, Wiklund O, Corsini A, Catapano A, Bruckert E. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence—focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal* 39:2526-2539, 2018.

Moriarty P, Thompson P, Cannon C, Guyton J, Bergeron J, Zieve F, et al. Efficacy and safety of alirocumab in statin-intolerant patients over 3 years: open-label treatment period of the ODYSSEY ALTERNATIVE trial. *J Clin Lip* 14:88-97, 2020.

Nissen S, Stroes E, Dent-Acosta R, Rosenson R, Lehman S, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:1580-1590, 2016.

Rodríguez F, Maron D, Knowles J, Virani S, Lin S, Heidenreich P, et al. Association of statin adherence with mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 4:206-213, 2019.

Stroes E, Thompson P, Corsini A, Vladutiu G, Raal F, Ray K, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society

Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal* 36:1012-1022, 2015.

#### Dr. Gustavo Giunta

*Médico cardiólogo. Profesor adjunto; coordinador de Cardiología, Fundación Favalaro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.*

#### ESTIMADOS EDITORES:

He leído con mucha atención el artículo “Reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad con el uso de ácido bempedoico: metanálisis estratificado según la edad”, del Dr. Masson y col. (2022; vol. 6, N.º 1) y escribo esta carta para hacer algunos comentarios al respecto. Los autores destacan principalmente el hallazgo de que el uso de ácido bempedoico, en comparación con placebo o un grupo control, se asoció con una reducción aproximada del 20% en el nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), independientemente del grupo etario evaluado. Dicho de otra forma, la reducción porcentual del LDLc con el uso de ácido bempedoico fue similar en los grupos de pacientes menores o mayores de 65 años. Considero que es sumamente relevante

conocer la eficacia hipolipemiente en los sujetos de mayor edad de los fármacos que habitualmente utilizamos en la práctica clínica.

Como mencionan los autores, la gran mayoría de los ensayos clínicos excluye a la población más anciana; esto hace que habitualmente debamos “homologar” los resultados observados en poblaciones más jóvenes sin contar con mucha evidencia para hacerlo. Varios análisis de subgrupos de los ensayos clínicos grandes también han brindado información al respecto. Además, por el aumento de la expectativa de vida, la edad promedio de los pacientes que consultan a nuestros centros de salud tiende a elevarse con el correr del tiempo. Por lo tanto, la eficacia de las intervenciones en prevención cardiovascular también debe plantearse en la población mayor de 65 años. En ese contexto, es bienvenida cualquier información que aborde este tópico, más aún si está relacionada con la utilización de fármacos no disponibles en nuestro país, pero que seguramente llegarán en los próximos años.

Finalmente, si bien no fue el objetivo del metanálisis publicado en la revista de la SAL, es

sumamente relevante conocer la eficacia de los fármacos hipolipemiantes en los pacientes de mayor edad y considero digno de mención el esfuerzo realizado con esta investigación para aportar por primera vez datos sobre la acción hipolipemiente del ácido bempedoico, independientemente de la edad.

#### BIBLIOGRAFÍA

Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 396:1637-1643, 2020.

Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet* 396:1644-1652, 2020.

#### Dra. Cecilia Closs

*Médica endocrinóloga. Servicio de Endocrinología, Hospital Central de Formosa; Centro Médico Melián, Formosa, Argentina.*

# Reglamento de publicaciones

---

La Revista Argentina de Lípidos, de publicación semestral, constituye la revista oficial de la Sociedad Argentina de Lípidos. Su principal objetivo es promocionar la investigación de todos los aspectos relacionados con la lipidología entre las diferentes especialidades médicas. En ella se publican artículos científicos originales, editoriales, originales breves, actualizaciones bibliográficas, revisiones, casos clínicos, así como cualquier información relevante para la lipidología y las áreas relacionadas.

Los manuscritos pueden enviarse, en español, a: revistaargentinadelipidos@gmail.com

La Revista Argentina de Lípidos no cobra cargo alguno por costos de procesamiento de los artículos ni por el envío de artículos a los autores.

## SECCIÓN I

### a) Tipo de estudios

**Artículos Originales:** En esta sección se incluirán investigaciones originales en etiología, fisiopatología, patología, epidemiología, aspectos clínicos, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Se considerarán para la publicación estudios transversales, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, ensayos controlados aleatorizados y metanálisis. El artículo deberá tener las siguientes secciones: Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusión. El texto puede tener, como máximo, 3500 palabras, sin incluir la bibliografía y el resumen. Todo artículo original deberá tener un resumen con un máximo de 250 palabras con las siguientes secciones: Introducción y objetivos, Métodos, Resultados, Conclusión. Deberá también tener un resumen en inglés. Se aceptarán un máximo de 30 referencias. Se aceptarán un máximo de seis tablas o figuras.

**Artículos Originales Breves:** En esta sección se aceptan artículos originales con un número restringido de pacientes o muestra. El artículo debe tener los mismos encabezados que los mencionados para los artículos originales. El texto puede tener, como máximo, 1200 palabras, sin incluir la bibliografía y el resumen. Las características del resumen serán similares a las detalladas para los artículos originales. La cantidad máxima de citas será de 12. Las tablas y figuras no pueden ser más de tres en total.

**Casos clínicos:** Para esta sección podrán enviarse casos o serie de casos que por sus características adquieren relevancia académica. Se describirá el caso clínico (texto libre no estructurado), en un máximo de 800 palabras, seguido de una discusión con un máximo de 500 palabras. Se podrán incluir hasta un máximo de tres tablas o figuras y 10 citas para la discusión. No debe incluirse un resumen.

**Editoriales:** Tendrán como referencia alguno de los artículos publicados en el mismo número de la revista. Siempre se encargan por el Comité Editorial. Tendrá un máximo de 1500 palabras y 20 citas bibliográficas. No incluyen tablas o figuras.

**Actualizaciones bibliográficas:** Esta sección solo se desarrollará por invitación del Comité Editorial. Los autores deberán resumir en un máximo de 500 palabras los resultados principales de un artículo científico previamente publicado, seguido de un comentario con un máximo de 500 palabras. Se podrán utilizar hasta seis citas para el comentario.

**Revisiones:** Las revisiones sobre temas actuales que reflejen un progreso en diferentes ámbitos relacionados con la lipidología se solicitarán por parte del Comité Editorial a especialistas reconocidos. Tendrán un máximo de 5000 palabras, 40 citas bibliográficas y seis tablas o figuras. Incluirá un resumen en español y en inglés con un máximo de 250 palabras.

**Cartas al Editor:** Para esta sección se considerarán las cartas relacionadas con artículos publicados en la revista. Las cartas deben recibirse en un plazo de cuatro semanas desde la publicación del artículo. Pueden tener un máximo de 600 palabras, una tabla o una figura, y no más de cinco referencias bibliográficas.

**Artículos Especiales:** El Comité Editorial se reserva la invitación para desarrollar artículos especiales que no encuadren en las categorías anteriormente descritas. La publicación de guías de práctica clínica o artículos de consenso también se incluyen en esta sección.

### b) Duplicación de una publicación

Una publicación duplicada es aquella cuyo material coincide sustancialmente con una publicación previa. La Revista Argentina de Lípidos no recibirá trabajos cuyo contenido se haya publicado previamente, en su totalidad o en parte, o cuyo contenido se haya enviado a otro sitio para publicación. Cuando así suceda, el trabajo presentado será rechazado.

### c) Privacidad de los pacientes

No pueden incluirse en los manuscritos, fotografías u otros detalles que contribuyan a identificar al paciente, a menos que esta información sea indispensable para la publicación, en cuyo caso el paciente o el padre o el tutor, en el caso de menores de edad, deben expresar su consentimiento por escrito.

### d) Autoría

El máximo número de autores será de ocho para los artículos originales y originales breves. En el caso de los casos clínicos, el número máximo de autores será de seis. Asimismo, para las cartas al editor, se aceptarán hasta tres autores. En los artículos enviados por invitación (editoriales, revisiones, artículos especiales), el Comité Editorial se reserva la determinación de la cantidad de autores para cada publicación. Cada autor deberá haber participado suficientemente en el trabajo para estar en condiciones de hacerse responsable públicamente de su contenido. Los participantes que no cumplan con dicho criterio, podrán optar por ser nombrados en los agradecimientos.

## e) Arbitraje

El Comité Editorial de la Revista Argentina de Lípidos evaluará si el trabajo enviado es de interés. En el caso de que así lo fuera, el artículo, sin el nombre de los autores ni del centro/organización participante, se enviará a dos o tres árbitros expertos en el tema, quienes en un plazo máximo de 30 días deberán realizar sus análisis y enviar los comentarios. El trabajo puede ser rechazado o aprobado por ambos revisores; si el artículo necesitara cambios, los comentarios de los árbitros serán enviados al autor responsable para la corrección por sus autores. Los comentarios escritos del árbitro serán anónimos. Los autores deberán enviar la versión corregida acompañada de una carta con las respuestas detalladas a los comentarios de los revisores. Una vez recibida estas correcciones serán reenviadas nuevamente a los árbitros para evaluar o no su aceptación final.

## SECCIÓN II

### PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

#### Carta de presentación

Esta deberá explicar las razones del trabajo, destacando lo novedoso o el interés académico. Deberá incluir el formato en el cual se quiere publicar el artículo. Del mismo modo, aclarar que todos los autores han participado y están de acuerdo con la publicación, que el artículo no fue publicado previamente o se encuentra en proceso de evaluación en otro sitio y, si existieran, los conflictos de intereses.

#### Manuscrito

a) **Cuestiones de estilo:** utilizar como fuentes Arial o Times New Roman 10 o 12; interlineado doble; numerar las hojas.

b) **Unidades de medida:** se empleará el sistema métrico decimal, usando puntos para los decimales. Abreviaturas, siglas o acrónimos: Se evitará su uso en el título y en el resumen. Sólo se emplearán abreviaturas estándar. La primera vez que se empleen irán precedidos por el término completo, salvo que se trate de unidades de medida estándar.

c) **Primera hoja:** Todo manuscrito deberá incluir una primera hoja en la cual figurará el título en español y en inglés. El título debe ser conciso e informativo. A continuación, se enumerarán los autores: nombre y apellidos completos, con los datos de filiación (servicio, hospital, institución, etc.). Finalmente, deberá colocarse en la primera hoja los datos del autor que recibirá la correspondencia: Nombre completo, teléfono, dirección postal y correo electrónico.

d) **Segunda hoja:** En el caso que corresponda, se incluirá un resumen en español, con un máximo de 250 palabras. Deben evitarse las abreviaturas y no deben colocarse citas bibliográficas. El resumen será estructurado (véase Sección I). Al finalizar el resumen, se colocarán entre tres y ocho palabras clave. Estas deberán ser consultadas en el Medical Subject Heading (MeSH) de la National Library of Medicine (disponible en [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi)) o su versión en español, DECS disponible en [www.decs.bvs.br/E/homepagee.htm](http://www.decs.bvs.br/E/homepagee.htm).

e) **Tercera hoja:** Resumen y palabras clave en inglés. Deberá representar fielmente el resumen en español. El máximo número de palabras es 250. Deberá tener los mismos apartados del resumen en español y al final las palabras clave en inglés.

f) **Manuscrito:** A continuación, se desarrollará el manuscrito. Véanse los apartados correspondientes para las publicaciones estructuradas en la Sección I. Al final del texto, podrán colocarse, si los hubiere, los agradecimientos y los conflictos de intereses.

g) **Bibliografía:** Se limitará a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencione en el trabajo, colocándolas en el texto como superíndice. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, se completará con la expresión "et al.". Los títulos de las revistas serán abreviados de acuerdo al Index Medicus (en [www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)). En el caso de capítulos de un libro, se deberá citar: autores, título del capítulo, editores, título del libro, ciudad, editorial y páginas. De utilizarse una cita correspondiente a material electrónico, deberá citarse autores, nombre del artículo, nombre del sitio, año, seguido de la expresión "disponible en:<http://www?>".

h) **Tablas:** Deberán ser presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, según el orden en que sean citadas en el texto. Las tablas no deben duplicar información que ya está presente en el texto principal. Deben poseer un título explicativo y notas aclaratorias al pie. Todas las abreviaturas de la tabla no estandarizadas deben explicarse.

i) **Figuras:** Deben tener buena calidad de definición y ser editables (que permitan corregirse). Serán numeradas correlativamente con una leyenda explicativa en hoja aparte. Los títulos y las explicaciones detalladas se colocan en el texto de las leyendas y no en la ilustración misma. Las figuras o ilustraciones deberán enviarse en archivos aparte. Se recomiendan los formatos TIFF o JPEG, preferentemente, con una resolución no inferior a 300 dpi. Al final del manuscrito, deberá identificarse las leyendas de las figuras.