

50 años de avances en cardiopatía isquémica e hipercolesterolemia: la revolución continúa

Importancia de la medicina traslacional: mecanismos del beneficio del tratamiento de las dislipemias y su implicación en la reducción de la placa

Mónica Domenech^{a,b}, Ramón Estruch^{a,b}, Raúl Moreno^c y Manuel Anguita Sánchez^{d,*}

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBER OBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^dServicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Palabras clave:

Medicina traslacional
Hiperlipemias
Placa aterosclerótica

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de morbimortalidad en el mundo occidental. Entre los principales factores de riesgo de estas enfermedades están las hiperlipemias, entre ellas la hipercolesterolemia y la dislipemia aterogénica. Los tratamientos habituales de la hipercolesterolemia incluyen los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), los inhibidores de la NPC1L1 (ezetimiba), los fitosteroles, la menacolina K, los sequestradores de las sales biliares y los inhibidores de la PCSK9. Los fármacos hipolipemiantes en desarrollo son los inhibidores de la proteína transportadora del colesterol esterificado (CETP), los oligonucleótidos antisentido y los inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos. La relación entre hiperlipemia y aterosclerosis está bien documentada. Un fenómeno clave en la evolución de la aterosclerosis coronaria es el remodelado positivo, descrito por Glagov hace más de 3 décadas, que consiste en el incremento del diámetro de la arteria a medida que progresa la placa de ateroma y aumenta su volumen, de modo que se atenúa la reducción de la luz vascular que tendría lugar como consecuencia del crecimiento de la placa de ateroma. Así, solo en fases muy finales, cuando el aumento del diámetro del vaso no es capaz de compensar el crecimiento de la placa de ateroma, tendrían lugar la reducción del flujo coronario y las consecuencias clínicas de esta. En este artículo se revisan los mecanismos de acción de los fármacos hipolipemiantes y la implicación de controlar las concentraciones lipídicas en la regresión de la placa aterosclerótica.

Importance of Translational Medicine: Mechanisms of Benefit of Treatment of Dyslipidaemia, and Implications for Plaque Reversal

ABSTRACT

Cardiovascular disease continues to be the most common cause of morbidity and mortality in western countries. Hyperlipidaemia, including hypercholesterolemia and atherogenic dyslipidaemia, is one of the main risk factors for atherosclerotic heart disease. Routine therapies for hypercholesterolaemia include HMG-CoA reductase inhibitors (statins), NPC1L1 inhibitors (ezetimibe), phytosterols, menacholyne K, bile salt sequestrants and PCSK9 inhibitors. New drugs under development are CETP inhibitors, antisense oligonucleotides and inhibitors of microsomal triglyceride transfer protein. The association between hyperlipidaemia and atherosclerosis is well documented. Arterial wall remodelling, described by Glagov more than 3 decades ago, is a key phenomenon in coronary artery atherosclerosis. When atherosclerotic plaque increases, artery diameter also increases to compensate lumen reduction. It is only in the final stage of the process, when the increase in diameter is unable to compensate for plaque growth, that clinical ischaemia develops. In this article, we review the mechanisms of action of drugs used for the treatment of dyslipidaemia, and the role of lipid level control in plaque reversal.

Keywords:

Translational medicine
Hyperlipidaemia
Atherosclerotic plaque

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Av. Menéndez Pidal s/n, 14004 Córdoba, España.
Correo electrónico: m.anguita.sanchez@hotmail.com (M. Anguita Sánchez).

Abreviaturas

CEPT: proteína transportadora del colesterol esterificado
 ECV: enfermedad cardiovascular
 EIC: ecografía intracoronaria
 HMG-CoA: hidroximetilglutaril coenzima A
 NPC1L1: Niemann-Pick C1 Like 1
 PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo^{1,2}, de ahí que la mayoría de los gobiernos³ y las sociedades científicas⁴⁻⁶ recomienden intensificar los esfuerzos para prevenirlas y tratarlas con todas las armas disponibles, como una dieta saludable, realizar más actividad física y evitar conductas de riesgo como el tabaquismo, y el uso racional de los tratamientos farmacológicos. Entre los principales factores de riesgo de las ECV, las dislipemias —especialmente la hipercolesterolemia y la dislipemia aterogénica— tienen un papel muy importante. El principal transporte plasmático de colesterol es el unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), que es muy aterogénico, ya que existe una estrecha correlación entre cLDL y riesgo cardiovascular⁷⁻⁹. En cambio, la dislipemia aterogénica se caracteriza por un incremento de la concentración de triglicéridos y disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)¹⁰. La concentración plasmática de triglicéridos también se asocia con aterosclerosis, pero su relación con la incidencia de ECV es más débil¹¹. También concentraciones bajas de cHDL se asocian con mayor riesgo de ECV¹², al igual que la concentración de apolipoproteína B, y la relación apolipoproteína B/apolipoproteína A y lipoproteína (a)¹³.

La aterosclerosis, uno de cuyos principales factores de riesgo es la hiperlipemia, es una enfermedad progresiva cuyo comienzo tiene lugar, en general, a partir de la segunda década de la vida, con la aparición de estrías grasas y disfunción endotelial. A partir de la tercera década, se originan las placas de ateroma propiamente dichas, que pueden progresar más o menos rápidamente, parcialmente en relación con roturas y sus complicaciones. Las manifestaciones clínicas tienen lugar cuando las placas de ateroma producen un grado importante de obstrucción de la luz vascular (cardiopatía isquémica estable) o cuando una placa sufre una complicación aguda con la aparición de fenómenos trombóticos intracoronarios (síndromes coronarios agudos)¹⁴. Un fenómeno clave en la evolución de la aterosclerosis coronaria es el remodelado positivo, descrito por Glagov hace más de 3 décadas. Básicamente, consiste en que, a medida que progresa la placa de ateroma y aumenta su volumen, también se incrementa el diámetro de la arteria coronaria, de modo tal que compensa la reducción de la luz vascular que tendría lugar como consecuencia del crecimiento de la placa de ateroma. Así, solo en fases muy finales, cuando el incremento del diámetro del vaso no es capaz de compensar el crecimiento de la placa, tendrían lugar la reducción del flujo coronario y sus consecuencias clínicas¹⁵.

A continuación se expone una revisión del papel y los mecanismos de la dieta, la actividad física y los fármacos en el tratamiento de las hiperlipemias, así como la implicación del control lipídico en la reducción de la placa y la trascendencia de este fenómeno para nuestros pacientes.

DIETA Y EJERCICIO FÍSICO EN LAS HIPERLIPEMIAS

Los 2 patrones dietéticos más estudiados por sus efectos en el sistema cardiovascular son la dieta mediterránea^{16,17} y la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)¹⁸. Ambas abundan en frutas,

verduras, frutos secos, legumbres, cereales integrales y pescado, y restringen la carne roja, los productos cárnicos procesados, los cereales refinados y los azúcares añadidos. La dieta mediterránea incluye además otros 2 alimentos clave, el aceite de oliva y el vino, consumido con moderación; y la dieta DASH, una reducción en el consumo de sal. Estas dietas han mostrado un efecto reductor del riesgo vascular al mejorar el perfil lipídico, además de mejorar otros factores de riesgo como la hipertensión arterial y el metabolismo de la glucosa, entre otros.

La vida sedentaria es otro de los principales factores de riesgo vascular. También está demostrado que la actividad física regular y el ejercicio físico reducen el riesgo de complicaciones cardiovasculares de las personas sanas, los individuos con riesgo vascular y los pacientes que ya han sufrido una complicación cardiovascular¹⁹. Se ha demostrado que el ejercicio aeróbico aporta beneficios en el perfil lipídico al aumentar la actividad de la lipoproteinlipasa extrahepática, que reduce la cifra de triglicéridos, y disminuir la actividad de la enzima CETP, que da lugar a un aumento del cHDL, en especial de la subfracción 2, que es la que provee mayor protección contra eventos cardiovasculares²⁰.

FÁRMACOS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS HIPERCOLESTEROLEMIAS

Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas)

Las estatinas son los fármacos de elección en el tratamiento tanto de la hipercolesterolemia como de la dislipemia aterogénica. Su eficacia clínica se ha demostrado en varios metanálisis²¹, de ahí que incluso la última guía de la *American Heart Association* recomiende administrarlas a todos los pacientes con riesgo vascular⁴. Debe remarcar que las estatinas aumentan la incidencia de diabetes²², además de otros efectos secundarios, por lo que su empleo generalizado es actualmente objeto de debate. Su principal efecto hipolipemiente se debe a una inhibición de la enzima que cataliza la conversión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) a mevalonato, un metabolito clave en la síntesis del colesterol. Su bloqueo se debe a la gran similitud entre estos fármacos y la HMG-CoA. Además, las estatinas mejoran la función endotelial, estabilizan la placa de ateroma y previenen la formación de trombos²³.

Inhibidores de NPC1L1 (ezetimiba)

La ezetimiba es un inhibidor del receptor de la NPC1L1 (*N-terminal Niemann-Pick C1-like protein 1*) que se localiza en la cara luminal de los enterocitos y se encarga de la captación de colesterol. En monoterapia puede reducir las cifras de cLDL en un 18%²⁴ y el estudio IMPROVE-IT ha demostrado que reduce en un 6,4% la incidencia de complicaciones cardiovasculares en los pacientes tratados²⁵.

Fitoesteroles

Los esteroides de las plantas como el sitosterol y el campesterol están presentes en una dieta saludable en cantidades que se aproximan a los 0,5 g/día. No obstante, si se consume entre 1,8 y 2 g/día de estas sustancias se puede reducir el cLDL en un 10%²⁶. Este efecto se atribuye a una interacción intestinal competitiva entre el colesterol de la dieta y estos productos. Por desgracia, no hay datos sobre sus posibles efectos reductores de eventos cardiovasculares.

Menacolina K (arroz rojo)

La menacolina K es una sustancia natural que se halla en algunas especies de levaduras como *Monascus purpureus*, que tiene una estructura similar a la de la lovastatina. Su efecto es similar al de este

fármaco y reduce el cLDL en un 33%²⁷, pero sin producir los efectos secundarios observados con las estatinas.

Resinas secuestradoras de ácidos biliares

La colestiramina, el colestipol y el colesvelam inhiben la circulación enterohepática de los ácidos biliares y forman complejos insolubles con estos ácidos, que se excretan con las heces. Pueden llegar a reducir el cLDL en un 15-30%. El problema es que suelen dar lugar a molestos efectos secundarios y a altas dosis inhiben la absorción intestinal de otros nutrientes, como las vitaminas liposolubles²⁸.

Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)

El alirocumab y el evolocumab son una nueva familia de fármacos muy útiles en el tratamiento de las hipercolesterolemias. La proteína PCSK9 se une a los receptores de LDL, incrementa su degradación y reduce la eliminación de partículas de LDL. De esta forma, modula las concentraciones plasmáticas de colesterol. Los inhibidores de la PCSK9 anulan la acción de esta proteína, con lo que facilitan el trabajo de los receptores de LDL y, por consiguiente, disminuyen la cantidad de colesterol en sangre. Estos fármacos imitan lo que ocurre en los casos de mutación del gen *PCSK9*, que se relaciona con cifras de cLDL bajas. Con estos anticuerpos se puede llegar a reducir el cLDL a 25 mg/dl. Los ensayos clínicos realizados hasta ahora también indican una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares²⁹.

FÁRMACOS COMÚNMENTE UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS

Agonistas PPAR- α (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*)

Los fibratos son uno de los fármacos más útiles en el tratamiento de las dislipemias aterogénicas y las hipertrigliceridemias, ya que reducen las cifras de triglicéridos y colesterol no cHDL, junto con un incremento de las concentraciones de cHDL y apolipoproteína AI. No obstante, a pesar de su amplia utilización, todavía hay controversia sobre su eficacia clínica. Dos estudios aleatorizados han demostrado una reducción

de eventos cardiovasculares con el gemfibrozilo, mientras que el bezafibrato y el fenofibrato no han mostrado esta eficacia³⁰⁻³⁴.

Ácidos grasos omega-3

Los omega-3 son ácidos grasos poliinsaturados. El aceite de pescado y la combinación de ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA) son muy útiles para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, especialmente la asociada con dislipemia aterogénica o diabetes^{35,36}. Sin embargo, los estudios realizados no han demostrado su eficacia en la prevención de eventos cardiovasculares ni en la reducción de la mortalidad³⁷.

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

En las últimas décadas ha habido grandes avances en la elucidación de los mecanismos implicados en la regulación del metabolismo de los lípidos plasmáticos, conocimientos que han permitido sentar las bases del desarrollo de nuevas estrategias de regulación lipídica. Así, por ejemplo, el descubrimiento del receptor de LDL condujo a descubrir la proteína de la unión al elemento-1 regulador de esteroles implicada en la transcripción de dichos receptores y encargada de regular las concentraciones de colesterol celular³⁸⁻⁴¹. Similar ha sido el desarrollo de los nuevos anticuerpos totalmente humanizados, alirocumab y evolocumab, contra la PCSK9. A continuación se describen las vías emergentes más relevantes y las potenciales dianas terapéuticas implicadas en la regulación lipídica (tabla).

Inhibidores de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP)

El mecanismo de acción de los inhibidores se basa en la supresión de la función de esta proteína, que conduce a un aumento del cHDL acompañado de una reducción de la concentración de triglicéridos y cLDL. En condiciones normales, la CETP media la transferencia de ésteres de colesterol del cHDL a la apolipoproteína B-100, que da lugar a una reducción del cHDL⁴². En personas con deficiencia de CETP, se observaron cifras de cHDL significativamente más altas⁴³, por lo que la inhibición de la CEPT se convirtió en una atractiva diana tera-

Tabla
Mecanismo de acción de las terapias hipolipemiantes

Clase farmacológica	Mecanismo de acción	Efecto en lipoproteínas
Estatinas	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	↓cLDL y TGC
Ezetimiba	Inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol	↓cLDL
Resinas	Intercambio iónico intestinal	↓cLDL
Ácidos grasos omega-3	Disminuyen la producción hepática de VLDL	↓TGC
Fibratos	Agonistas de PPAR α	↓TGC y ↑cHDL
iPCSK9	Inhibe la unión de PCSK9 al receptor de LDL	↓cLDL y ↓Lp(a)
Inhibidores de CETP	Reducción de CEPT	↓cLDL y TGC y ↓cHDL
Oligonucleótidos antisentido ApoB	Reducen la producción hepática de ApoB-100	↓cLDL (ApoB) y ↓Lp(a)
Oligonucleótidos antisentido ApoC-III	Reducen la producción hepática de ApoC-III	↓ApoC-III y ↓TGC
Oligonucleótidos antisentido Lp(a)	Reducen la producción hepática de Lp(a)	↓Lp(a)
Inhibidores de MPT	Disrupción de la síntesis de lipoproteínas en el intestino y hepático	↓cLDL y TGC
Ácido bempedoico	Bloquea la adenosina trifosfato citrato liasa (ACL) y activa la adenosina monofosfato-activado proteincinasa (AMPK)	↓cLDL y ↓Lp(a) y ↓PCR ₂
Inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa	Inhiben la síntesis de TGC	↓TGC
Inhibidores ACAT	Frenan la acumulación de EC en macrófagos	↓VLDL

ACAT: enzima acil-CoA colesterol aciltransferasa; ApoB: apolipoproteína B; ApoC: apolipoproteína C; CEPT: proteína transportadora de colesterol esterificado; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; LP(a): lipoproteína (a); MPT: proteína de transferencia de triglicéridos microsomal; PCR₂: proteína C reactiva ultrasensible; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; PPAR α : receptor activado de proliferación de peroxisomas alfa; TGC: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

péutica. Sin embargo, los datos obtenidos de los ensayos clínicos con 3 inhibidores de la CEPT, tordetrapib, dalcetrapib y evacetrapib, han resultado fallidos⁴⁴⁻⁴⁶. El anacetrapib es un nuevo inhibidor de la CEPT oralmente activo cuyos resultados de eficacia y seguridad en el ensayo DEFINE muestran un incremento sustancial de cHDL y apolipoproteína A1 (el 138 y el 45% respectivamente) y reducciones de cLDL, apolipoproteína B y lipoproteína (a) (el 40, el 21 y el 36%)⁴⁷, si bien un estudio posterior realizado en pacientes con hipercolesterolemia familiar (REALIZE) mostró una reducción más discreta de los valores de cLDL⁴⁸. El estudio REVEAL es un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que evalúa la eficacia y la seguridad de la adición de anacetrapib 100 mg/día frente a atorvastatina, y sus resultados se esperan para finales de 2017.

Los paradójicos resultados de los estudios previamente comentados, con incremento del cHDL y ausencia de reducción de la mortalidad cardiovascular, resaltan la controversia sobre el verdadero papel de la concentración de cHDL en el desarrollo de la aterosclerosis. Es posible que la funcionalidad de la partícula de HDL tenga un papel aún más importante que la concentración misma. La capacidad de flujo de cHDL es la capacidad que tienen estas partículas de aceptar colesterol de los macrófagos, lo cual es un paso fundamental en el transporte inverso del colesterol y se convierte en un nuevo biomarcador que refleja la funcionalidad de las partículas de HDL⁴⁹. En este sentido, los resultados recientes con un potente inhibidor de la CEPT hacen que el TA-8995 se posicione como una de las estrategias más prometedoras de futuro⁵⁰.

Oligonucleótidos antisentido

Esta clase farmacológica basa su mecanismo de acción en un oligonucleótido antisentido diseñado para unirse a una secuencia específica de bases del ARN mensajero de la apolipoproteína B 100⁵¹ e imitar los efectos de una mutación natural. Como resultado, se produce una inhibición en la síntesis hepática de esta apolipoproteína que es crucial en la producción de las LDL y otras lipoproteínas aterogénicas⁵². Actualmente se investigan 2 de estos fármacos, el mipomersén^{53,54} y el volanesorsén^{55,56}. Otros proyectos de investigación, como el oligonucleótido antisentido contra Lp (a) y la proteína similar a la angiopoyetina 3 (ISISANGPTL3RX), han completado con éxito los ensayos clínicos de fase I y actualmente se encuentran en fase II⁵⁷.

Inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos

El mecanismo de acción de estos inhibidores se basa en interrumpir la síntesis de lipoproteínas en el intestino y el hígado, lo que conduce a una reducción sustancial del cLDL (50%) y los triglicéridos (65%)⁵⁸. La *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) aprobaron la utilización de la lomitapida para el tratamiento de la hipercolesterolemia homocigótica, y su efecto en la dislipemia aterogénica es prometedor⁵⁹, aunque con graves efectos secundarios, que incluyen cirrosis⁶⁰. Se están diseñando fármacos que eviten esta hepatotoxicidad⁶¹.

Otras terapias emergentes

El ácido bempedoico es un compuesto novedoso que actúa simultáneamente sobre 2 enzimas hepáticas, la adenosina trifosfato citrato liasa y la adenosina monofosfato-activado proteincinasa, reduce la producción de ácidos grasos e incrementa la oxidación beta de los ácidos grasos saturados, con efectos en el cLDL y la lipoproteína (a)⁶². Este nuevo grupo terapéutico, de alta eficacia en quienes no toleran las estatinas, tiene la ventaja de administrarse en 1 comprimido oral al día. Otros fármacos novedosos, como los inhibidores de la diaciltransferasa, los inhibidores de la enzima acil-CoA colesterol aciltransferasa (avasimiba y eflucimiba), los inhibidores de la escua-

leno sintetasa, miméticos de la hormona tiroidea, los inhibidores de la fosfolipasa 2, u otros fármacos que aumentan el cHDL por otros mecanismos, se presentan en la tabla 1⁶⁴⁻⁶⁷.

IMPLICACIÓN DE LA REDUCCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN LIPÍDICA EN LA PROGRESIÓN/REGRESIÓN DE LA PLACA ATEROESCLERÓTICA. MÉTODOS DE ESTUDIO

Vistos los numerosos y efectivos fármacos existentes para el tratamiento de la hiperlipemia, y la relación de esta con la ECV aterosclerótica, es importante conocer no solo la eficacia clínica de estas intervenciones terapéuticas (tratada en otro artículo de este suplemento), sino también su efecto patogénico, en la base del problema, que es el crecimiento, la progresión y la estabilidad de la placa de ateroma. La angiografía coronaria con contraste y el análisis coronario cuantitativo fueron la herramienta original para cuantificar la progresión o la regresión de la aterosclerosis coronaria. Su uso se basaba en la premisa de que las mediciones seriadas del diámetro luminal mínimo en un segmento dado, teniendo en cuenta el diámetro de referencia adyacente, permitiría cuantificar el grado de progresión o regresión de la aterosclerosis coronaria, y habitualmente se considera significativas las modificaciones $\geq 0,4$ mm en el diámetro luminal mínimo durante el seguimiento^{68,69}. Este método tiene algunas limitaciones, como la frecuente visualización de calidad insuficiente, la necesidad de utilizar siempre la misma proyección porque permite solo una visión bidimensional en estenosis excéntricas, la dependencia de una calibración y medición precisas, la variabilidad intraobservador e interobservadores, y que se considere normal el segmento adyacente, cuando también puede presentar cierto grado de aterosclerosis y, por lo tanto, no ser válido para cuantificar el grado de enfermedad en la estenosis observada en la angiografía. Sin embargo, la limitación más importante es que solo permite la visualización de la luz coronaria, por lo que subestima el grado de aterosclerosis coronaria.

La ecografía intracoronaria (EIC) es un catéter que presenta en su porción distal un transductor de ultrasonidos de alta frecuencia y se introduce en la arteria coronaria a través de una guía. Evalúa no solo la luz coronaria, sino también su pared, por lo que permite detectar grados precoces de aterosclerosis coronaria y cuantificar fenómenos como el remodelado del vaso, por lo que ofrece una información mucho más precisa y fiable que la angiografía⁷⁰. Por otra parte, permite evaluar el tipo de composición de la placa (fibrosa, calcificada, etc.), la presencia de trombo, la disección y otros hallazgos. La EIC permite cuantificar, en una sección transversal del vaso, su área (delimitada desde el punto de vista práctico por la EEM), el área de la luz y, como resultado de estas 2 mediciones, el área de la placa y el porcentaje de reducción de la luz⁷¹. Utilizando programas informáticos, se puede integrar los valores obtenidos en cada uno de los cortes transversales y, por lo tanto, cuantificar el volumen de la placa de ateroma y el porcentaje de volumen de ateroma respecto al volumen del vaso⁷² con la siguiente fórmula:

$$\text{TAV (mm}^3\text{)} = \sum (\text{EEM}_{\text{área}} - \text{Lumen}_{\text{área}})$$

$$\begin{aligned} \text{TAVNorm (mm}^3\text{)} &= \frac{\sum (\text{EEM}_{\text{área}} - \text{Lumen}_{\text{área}})}{\text{Número de secciones en} \\ &\quad \text{retirada} \times \text{mediana de secciones} \\ &\quad \text{de la población del estudio}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{PAV (\%)} &= \frac{\sum (\text{EEM}_{\text{área}} - \text{Lumen}_{\text{área}})}{\sum (\text{EEM}_{\text{área}})} \times 100 \end{aligned}$$

En la figura se muestra una imagen de ecografía intracoronaria en la que se ilustran estos cálculos. Tomar estas medidas mediante EIC



Figura. Imagen de ecografía intracoronaria que muestra, en un corte transversal, un área del vaso (línea amarilla) de 13,05 mm² y un área luminal mínima de 3,9 mm² (línea roja). Estos datos suponen un área de placa en dicho nivel del 70%. Estos datos de un número determinado de cortes transversales permiten realizar cálculos volumétricos. La diferencia entre estos cálculos en 2 momentos diferentes permite cuantificar la progresión o regresión de la placa de ateroma en un segmento coronario dado.

en el mismo segmento coronario en momentos diferentes permite evaluar el cambio de volumen de la placa de ateroma y, con ello, su progresión o regresión.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA CUANTIFICACIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA

Medición de la placa de ateroma comparada con estudios con parámetros clínicos

En cuanto a las potenciales implicaciones clínicas del estudio de la cuantificación de la placa de ateroma, y de su progresión o regresión, se puede pensar que tiene varias limitaciones. En primer lugar, requiere técnicas invasivas. Segundo, los eventos clínicos no solo dependen del grado de progresión de la aterosclerosis. A pesar de que las estatinas reducen la incidencia de eventos cardiovasculares, el efecto en el volumen de la placa de ateroma no ha estado tan claro, por lo que se ha pensado que el efecto beneficioso de estas reside sobre todo en una estabilización de las placas de ateroma (reducción del núcleo lipídico y aumento de la capa fibrosa), más que en una reducción de su volumen («paradoja angiográfica»). Tercero, aunque el volumen de la placa de ateroma puede ser importante, también puede serlo su composición. La EIC, además de cuantificar el volumen de la placa de ateroma, puede evaluar su composición. Finalmente, muchos fármacos mejoran el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica sin que se produzca regresión de la placa de ateroma.

A pesar de estas consideraciones, los estudios de regresión de placa presentan ventajas importantes. Hay que tener en cuenta que actualmente, para demostrar una reducción de eventos clínicos «duros» con nuevos fármacos, se precisa un número de pacientes cada vez mayor y un seguimiento más largo, dado que los pacientes del grupo control (sometidos a un control de los factores de riesgo cardiovascular cada vez mejor) presentan un pronóstico cada vez mejor. La evolución de la gravedad de la placa de ateroma puede ser un parámetro de valoración indirecto y, además, servir de base para la realización de estudios de mayor envergadura con parámetros de valoración clínicos. La EIC mejora mucho la precisión y reduce mucho la variabilidad, y por ello el número de pacientes necesario para objetivar diferencias significativas se reduce en comparación con la angiografía. Así, la EIC actualmente permite realizar estudios para evaluar la posibilidad de reducción de la aterosclerosis con diferentes fármacos.

Importancia pronóstica de la placa de ateroma

A pesar de los grandes avances en el tratamiento de la enfermedad coronaria, las recidivas después de un evento coronario son frecuentes, y el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria está relacionado con el grado de gravedad de la aterosclerosis. En el estudio PROSPECT, se realizó EIC en las arterias coronarias principales de 697 pacientes con síndrome coronario agudo tratados mediante intervencionismo percutáneo⁷³. Las incidencias a 3 años de eventos relacionados con la lesión culpable inicial, con otra lesión y de origen indeterminado fueron del 12,9, el 11,6 y el 2,7% respectivamente. Es decir, que aproximadamente 1 de cada 8 pacientes sufrió 1 evento no relacionado con la lesión culpable en 3 años. Los factores asociados con una mayor incidencia de eventos relacionados con lesiones inicialmente no culpables fueron la diabetes en tratamiento con insulina, el intervencionismo previo y 3 características derivadas del estudio con EIC: una carga de placa $\geq 70\%$, un área luminal mínima $\leq 4,0$ mm² y fibroateroma de cápsula fina⁷³. En el ATHEROREMO-IVUS, se dio seguimiento clínico durante 1 año a 581 pacientes con cardiopatía isquémica a los que se realizó EIC de una arteria no culpable. Los 3 hallazgos de la EIC con valor pronóstico en el estudio PROSPECT también se asociaron de manera significativa con una mayor tasa de eventos⁷⁴. En el estudio SATURN se realizó EIC en situación basal y a los 24 meses a 1.039 pacientes aleatorizados a rosuvastatina o atorvastatina. La incidencia de eventos cardiovasculares a los 2 años tuvo una clara relación con el porcentaje basal de volumen de la placa de ateroma, de aproximadamente el 6% en los pacientes en el primer cuartil de este parámetro y aproximadamente el 12% en el cuarto cuartil⁷⁵.

Es decir, los pacientes que tienen mayor carga de aterosclerosis coronaria presentan peor pronóstico a largo plazo, con mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Además de las potenciales implicaciones clínicas de fármacos que puedan reducir la placa de ateroma de pacientes que ya han tenido un evento coronario (prevención secundaria), hay que tener en cuenta que, en general, cuando se manifiesta clínicamente, la enfermedad coronaria ya se encuentra en estadios muy avanzados. Por ello, los potenciales beneficios de la reducción de la placa de ateroma con medidas farmacológicas podrían tener implicaciones en la prevención primaria, es decir, en retrasar la aparición de manifestaciones clínicas en pacientes con factores de riesgo cardiovascular pero todavía asintomáticos.

Influencia de la regresión de la placa en la evolución clínica

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, es lógico pensar que los fármacos que consigan frenar e incluso revertir la aterosclerosis pueden asociarse con una mejora de los parámetros clínicos. En un estudio con solo 86 pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea a los que se realizó EIC en lesiones no culpables en situación basal y a los 6 meses, se realizó un seguimiento clínico posterior hasta 4,8 años⁷⁶. Aquellos con progresión de la placa de ateroma presentaron una incidencia de eventos cardiovasculares significativamente superior que los pacientes que habían presentado una regresión de la placa⁷⁶. En un metanálisis que incluyó 6 estudios aleatorizados (4.137 pacientes) en los que se realizó EIC en situación basal y en el seguimiento, la progresión media del volumen de placa de ateroma fue +0,3% a pesar de que se redujeron de manera significativa las cifras de cLDL (de 100,7 a 89,9 mg/dl), y la incidencia de eventos clínicos fue del 19,9%⁷⁷. En este estudio, como en otros anteriormente descritos, los pacientes con mayor carga basal de ateroma tuvieron mayor incidencia de eventos cardiovasculares. Además, los pacientes que sufrieron eventos cardiovasculares habían tenido mayor progresión de la placa de ateroma⁷⁷.

Un estudio que claramente ilustra las implicaciones clínicas de la regresión de la placa de ateroma utilizó, a pesar de sus limitaciones en comparación con la EIC, la angiografía coronaria⁷⁸. Se realizó coronariografía en situación basal y a los 2 años a 605 pacientes. Definiendo

progresión como una disminución $\geq 0,2$ mm y regresión como un aumento $\geq 0,2$ mm del diámetro luminal mínimo entre ambos estudios angiográficos, hubo regresión en el 8,8% de los pacientes y progresión en el 13,2% (en el 78% no hubo progresión ni regresión). Se realizó un seguimiento a los 8 años, y la mortalidad era del 37,5, el 25,2 y el 8,9% de los pacientes con progresión, sin modificación y con regresión respectivamente ($p = 0,0025$)⁷⁸.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN LA REGRESIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA

Regresión de la placa con estatinas

La reducción del cLDL con estatinas se asocia con una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares. El efecto de estos fármacos en la progresión de la aterosclerosis coronaria, sin embargo, ha tardado más en establecerse y no está aún claro. Con algunas terapias agresivas no farmacológicas, la reducción del cLDL se asoció con un retraso en la evolución de la aterosclerosis⁷⁹. Entre los fármacos, las estatinas son las más estudiadas para producir regresión de la aterosclerosis coronaria. En varios estudios de regresión de ateroma con estatinas, se ha observado que el tratamiento intensivo con estos fármacos es capaz de reducir la progresión de la aterosclerosis en comparación con las dosis estándar de estos fármacos. La mayor parte de los estudios se han realizado con EIC. No obstante, en el REGRESS⁸⁰, realizado hace más de 20 años, se utilizó la angiografía en 885 varones aleatorizados a pravastatina o placebo. En ambos grupos, el diámetro luminal mínimo se redujo tras 24 meses, pero esta reducción fue menor en los pacientes asignados a pravastatina. Otros estudios realizados también con angiografía han corroborado que el tratamiento con estatinas disminuye la progresión de la aterosclerosis⁸¹.

Ya con EIC, los estudios se han destinado especialmente a comparar 2 tratamientos hipolipemiantes diferentes, uno más agresivo que otro. En el REVERSAL, el tratamiento intensivo con atorvastatina 80 mg/día en comparación con pravastatina 40 mg/día no solo redujo más las cifras de cLDL, sino que evitó que progresara la aterosclerosis evaluada mediante EIC (en los pacientes tratados con pravastatina, sin embargo, hubo un aumento del volumen de la placa de ateroma del 2,7% en 18 meses)⁸². En el SATURN, se comparó la rosuvastatina (40 mg/día) y la atorvastatina (80 mg/día) durante 24 meses en 1.039 pacientes con cardiopatía isquémica estable. Con ambos, se produjo regresión de ateroma en la mayoría de los pacientes (el 69% con rosuvastatina y el 63% con atorvastatina; $p = 0,07$). La rosuvastatina se asoció con valores de cLDL medios más bajos al final del seguimiento (63 frente a 70 mg/dl con atorvastatina; $p < 0,001$), pero el parámetro primario de valoración (reducción del porcentaje de volumen de ateroma) no alcanzó diferencias significativas (el $-0,99$ y el $-1,22\%$ con rosuvastatina y atorvastatina respectivamente; $p = 0,17$). No obstante, la reducción del volumen total de ateroma fue mayor con rosuvastatina ($-6,39$ frente a $-4,42$ μ l con atorvastatina; $p = 0,01$)⁸³.

No todos los estudios han mostrado que un tratamiento más intensivo con estatinas se asocia con efectos favorables en el volumen de la placa de ateroma. No obstante, en un metanálisis de 8 estudios aleatorizados, con un total de 1.881 pacientes en tratamiento intensivo con estatinas (atorvastatina 80 mg/día o rosuvastatina 40 mg/día), se observó una relación significativa entre el grado de reducción de la concentración de cLDL y el cambio en el volumen de la placa de ateroma y el porcentaje de volumen de placa de ateroma mediante EIC.

Regresión de la placa con los inhibidores de la PCSK9

En cualquier caso, en los estudios citados y en los incluidos en el metanálisis, se evaluó cómo actúa sobre la placa de ateroma una reducción de la concentración de cLDL de hasta 60 mg/dl, sin explorar el efecto de reducciones más marcadas. Desde hace poco se cuenta con un nuevo grupo de fármacos (los inhibidores de la PCSK9), más

potentes que las estatinas en la reducción del cLDL, que han obtenido cifras de hasta 20-30 mg/dl. De hecho, el grado de reducción del cLDL obtenido con estos fármacos es drástico, y se consigue una reducción adicional del cLDL superior al 50% cuando se combinan con dosis altas de estatinas^{84,85}. Esto ocurre con los 2 fármacos de este grupo disponibles en nuestro medio (evolocumab y alirocumab), pero en el caso concreto del evolocumab, además se ha demostrado (estudio GLAGOV) que esta reducción adicional del cLDL produce regresión de la placa de ateroma⁸⁶. En el estudio FOURIER, además, se ha demostrado que este fármaco reduce la incidencia de eventos cardiovasculares²⁹.

En cuanto a la regresión de la placa, el estudio GLAGOV se diseñó con la hipótesis de que la reducción del cLDL con una inyección subcutánea mensual de 420 mg de evolocumab podría reducir significativamente el porcentaje de volumen de la placa de ateroma coronario tras un tratamiento de 78 semanas en pacientes que ya se encontraban en tratamiento con estatinas⁸⁶. Básicamente, los pacientes tenían lesiones coronarias no significativas en la angiografía y cLDL ≥ 80 mg/dl o 60-80 mg/dl en presencia de factores de riesgo adicionales tras un periodo de estabilización y optimización del tratamiento con estatinas durante 4 semanas. A estos pacientes, se les realizó EIC en la angiografía basal y 78 semanas después. Se incluyó a 970 pacientes, y tras el seguimiento los valores de cLDL fueron 93 y 36,6 mg/dl en pacientes asignados a placebo y evolocumab respectivamente ($p < 0,001$). El parámetro primario de valoración fue el cambio en el porcentaje de volumen de la placa de ateroma, que fue el $+0,05\%$ con estatinas y el $-0,95\%$ con estatinas y evolocumab ($p < 0,001$). Por otra parte, el porcentaje de pacientes con regresión de la placa tras el periodo de tratamiento fue superior con evolocumab (el 64,3 frente al 47,3%; $p < 0,001$). Hay dos aspectos importantes, por una parte, que el grado de reducción del volumen de la placa fue mayor en los pacientes en que mayor reducción de cLDL se consiguió; por otra, que en los pacientes con cLDL basal < 70 mg/dl también se consiguió una reducción significativa del porcentaje de volumen de la placa (el $-0,35$ y el $-1,97\%$ con placebo y evolocumab respectivamente; $p < 0,001$). Este grupo, por otra parte, también tuvo una mayor proporción de pacientes con regresión de la placa (el 48 y el 81,2% con placebo y evolocumab respectivamente; $p < 0,001$). El tratamiento con evolocumab no se asoció con una mayor tasa de eventos adversos hepáticos, musculares, neurológicos o del metabolismo hidrocarbonado.

CONCLUSIONES

El tratamiento de los trastornos lipídicos resulta fundamental en la reducción del riesgo vascular de los pacientes con ECV. Cuando la dieta y la actividad física resultan ineficaces en la prevención y el tratamiento de estos trastornos, debe recurrirse a los tratamientos farmacológicos. Los problemas principales de estos tratamientos son la falta de eficacia en reducir los eventos cardiovasculares en algunos de ellos y en otros, los efectos secundarios, las vías de administración o el coste. Actualmente se están desarrollando nuevos fármacos que actuarían en diferentes vías del metabolismo lipídico, por lo que es probable que en los próximos años se asista a un nuevo *boom* de fármacos hipolipemiantes, similar al vivido con los antidiabéticos orales. La reducción de la concentración de cLDL se ha asociado con un efecto de reducción de la placa, más marcado con los fármacos que más reducen el cLDL, como se ha visto en el estudio GLAGOV con evolocumab. Además de reducir significativamente los eventos clínicos, añadir evolocumab a un tratamiento óptimo con estatinas consigue una reducción adicional de la placa de ateroma coronario. Esto, lógicamente, abre una nueva era en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.

FINANCIACIÓN

Esta publicación ha sido financiada por Amgen. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en ella corresponden exclu-

sivamente a sus autores. Amgen declina cualquier responsabilidad sobre el contenido de la misma.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;380:2224-2260.
- US Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013;310:591-608.
- USDA Dietary Guidelines for Americans 2015. Washington: Department of Health and Human Services. United States. Department of Agriculture. Disponible en: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>. Consultado 7 May 2017.
- Stone PN, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Heart Association Task Force on Practice Guidelines Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23 Suppl 2:S1-86.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:939.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Research Group Trial. *Arch Intern Med*. 1992;152:1490-1500.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomized trials. *Lancet*. 2012;380:581-590.
- Ascaso JF, Millan F, Hernández-Mijares A, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29:86-91.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115:450-458.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-1361.
- Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006;259:481-492.
- Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89:2462-2478.
- Glagov S, Weisenberg EM, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-1375.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1-11.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-1290.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.
- Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010;33:e147-167.
- Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167:999-1008.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;8:S17-29.
- Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-2564.
- Mazón P. Del concepto de estatina de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. *Rev Esp Cardiol*. 2015;15:22-27.
- Davis HR, Veltri EP. Zeltia: inhibition of Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) to reduce intestinal cholesterol absorption and treat hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2007;14:99-108.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
- Gylling H, Plat J, Turley S, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232:346-360.
- Burke FM. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17:495.
- Jones MR, Nwose OM. Role of closovelam in combination lipid-lowering therapy. *Am J Cardiovasc Drugs Dev Interv*. 2013;13:315-323.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722. Available from: <http://www.nejm.org/toc/nejm/376/18/>.
- Lee W-S, Kim J. Peroxisome proliferator-activated receptors and the heart: lessons from the past and future directions. *PPAR Res*. 2015;2015:271983.
- 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*. 1987;317:1237-1245.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for 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*. 1999;341:410-418.
- The Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:21-27.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-1574.
- Davidson MH, Johnson J, Rooney MW, Kyle ML, Kling DF. A novel omega-3 free fatty acid formulation has dramatically improved bioavailability during a low-fat diet compared with omega-3-acid ethyl esters: the ECLIPSE study. *J Clin Lipidol*. 2012;6:573-584.
- Brinton EA, Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ, Braeckman RA, Soni PN. Effects of icosapent ethyl on lipid and inflammatory parameters in patients with diabetes mellitus-2, residual elevated triglycerides (200-500 mg/dl) and on statin therapy at LDL-C goal: the ANCHOR study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:100.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;363:2015-2026.
- Kuivenhoven JA, Hegele RA. Mining the genome for lipid genes. *Biochem Biophys Acta*. 2014;1842:1993-2009.
- Noto D, Cefalù AB, Averna MR. Beyond statins: new lipid lowering strategies to reduce cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:414.
- Goldstein JL, Brown MS. History of discovery: the LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:431-438.
- Brown AJ, Sun L, Feramisco JD, Brown MS, Goldstein JL. Cholesterol addition to ER membranes alters conformation of SCAP, the SREBP escort protein that regulates cholesterol metabolism. *Mol Cell*. 2002;10:237-245.
- Kingwell BA, Chapman MJ, Kontush A, Miller NE. HDL-targeted therapies: progress, failures and future. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:445-464.
- Koizumi J, Inazu A, Yagi K, et al. Serum lipoprotein lipid concentration and composition in homozygous and heterozygous patients with cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Atherosclerosis*. 1991;90:189-96.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-2122.
- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089-2099.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Barter PJ, et al. Assessment of the clinical effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition with evacetrapib in patients at high-risk for vascular outcomes: rationale and design of the ACCELERATE trial. *Am Heart J*. 2015;170:1061-1069.
- Brinton EA, Kher U, Shah S, et al. Effects of anacetrapib on plasma lipids in specific patient subgroups in the DEFINE (Determining the Efficacy and Tolerability of CETP INhibition with AnacEtrapib) trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9:65-71.
- Kastelein JJP, Besseling J, Shah S, et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2015;385:2153-2161.
- Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371:2383-2393.
- Van Capelleve JC, Kastelein JJ, Zwinderman AH, et al. Effects of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, TA-8995, on cholesterol efflux capacity and high-density lipoprotein particle subclasses. *J Clin Lipidol*. 2016;10:1137-1144.
- Bennett CF, Swayze EE. RNA targeting therapeutics: molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:259-293.
- Davis RA. Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1440:1-31.
- Stein EA, Dufour R, Gagne, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2012;126:2283-2292.
- A study of the safety and efficacy of two different regimens of mipomersen in patients with familial hypercholesterolemia and inadequately controlled low-density lipoprotein cholesterol (FOCUS FH). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01475825>.

55. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371:2200-2206.
56. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2015;373:438-447.
57. Brandt TA, Lee RG, Digenio A, et al. ISISANGPTL3RX, an antisense inhibitor to angiopoietin-like 3, reduces plasma lipid levels in mouse models and in healthy human volunteers. *Atherosclerosis.* 2015;241:e30-31.
58. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013;381:40-46.
59. Stefanutti C, Julius U. Treatment of primary hypertriglyceridemia states -general approach and the role of extracorporeal methods. *Atheroscler Suppl.* 2015;18:85-94.
60. Roeters van Lennep J, Averna M, Alonso R. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: experiences with lomitapide. *J Clin Lipidol.* 2015;9:607-617.
61. Aggarwal D, West KL, Zern TL, Shrestha S, Vergara-Jimenez M, Fernandez ML. JTT-130, a microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor lowers plasma triglycerides and LDL cholesterol concentrations without increasing hepatic triglycerides in guinea pigs. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5:30.
62. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RAK, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54:134-151.
63. Nikolic D, Mikhailidis DP, Davidson MH, Rizzo M, Banach M. ETC-1002: a future option for lipid disorders? *Atherosclerosis.* 2014;237:705-710.
64. King AJ, Segreti JA, Larson KJ, et al. Diacylglycerol acyltransferase 1 inhibition lowers serum triglycerides in the Zucker fatty rat and the hyperlipidemic hamster. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;330:526-531.
65. López-Farre AJ, Sacristán D, Zamorano-León JJ, San-Martín N, Macaya C. Inhibition of Acyl-CoA cholesterol acyltransferase by F12511 (Eflucimibe): Could it be a new antiatherosclerotic therapeutic? Eflucimibe (F12511). *Cardiovasc Drug Rev.* 2008;26:65-74.
66. Nicholls SJ, Gordon A, Johansson J, et al. Efficacy and safety of a novel oral inducer of apolipoprotein A-I synthesis in statin-treated patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1111-1119.
67. Waksman R, Torguson R, Kent KM, et al. A first-in-man, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and feasibility of autologous delipidated high-density lipoprotein plasma infusion in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2727-2735.
68. Lansky AJ, Desai K, Leon MB. Quantitative coronary angiography in regression trials: a review of methodologic considerations, endpoint selection, and limitations. *Am J Cardiol.* 2002;89 Suppl 1:4-9.
69. Berry C, L'Allier P, Gregoire J, et al. Comparison of intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography for the assessment of coronary artery disease progression. *Circulation.* 2007;115:1851-1857.
70. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation.* 2001;103:604-616.
71. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1478-1492.
72. Böse D, Von Birgelen C, Erbel R. Intravascular ultrasound for the evaluation of therapies targeting coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:925-932.
73. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:226-235.
74. Battes LC, Cheng JM, Oemrawsingh RM, et al. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: results from the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis.* 2014;236:18-24.
75. Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Coronary atheroma volume and cardiovascular events during maximally intensive statin therapy. *Eur Heart J.* 2013;34:3182-3190.
76. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Plaque regression determined by intravascular ultrasound predicts long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18:231-239.
77. Nicholls S, Hsu A, Wolski K, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2399-2407.
78. Ndrepepa G, Iijima R, Kufner S, et al. Association of progression or regression of coronary artery atherosclerosis with long-term prognosis. *Am Heart J.* 2016;177:9-16.
79. Matxuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:220-227.
80. Jukema JW, Bruschke AV, Van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation.* 1995;91:2528-2540.
81. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, et al; MARS Research Group. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med.* 1993;119:969-976.
82. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al; REVERSAL investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1071-1080.
83. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-2087.
84. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500-1509.
85. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489-1499.
86. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:2373-2384.