Rev Esp Cardiol Supl. 2020;**20(D)**:2-7

Revisión del tratamiento con hipolipemiantes

Papel de los lípidos en la ateroesclerosis

Fernando Civeira[a,b,c], Victoria Marco-Benedí[a,b] y Ana Cenarro[a,b]

[a] *Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Zaragoza, España*
[b] *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España*
[c] *Departamento de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España*

Palabras clave:
cLDL
Lipoproteína(a)
Hipercolesterolemia familiar
Ateroesclerosis

RESUMEN

En los últimos años se ha demostrado que la concentración en sangre de las partículas que contienen apolipoproteína B, muy especialmente las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la lipoproteína(a) [Lp(a)], no es un factor de riesgo asociado con la enfermedad cardiovascular, sino un factor etiológico de primera magnitud. Los estudios observacionales prospectivos, los estudios de aleatorización mendeliana, los modelos animales de arterioesclerosis manipulando genes relacionados con los lípidos, enfermedades genéticas humanas, como la hipercolesterolemia familiar monogénica o las altas concentraciones de Lp(a), y los estudios de intervención con hipolipemiantes nos han dado una incuestionable evidencia al respecto. En el presente artículo se repasa esta evidencia, así como los principales mecanismos patogénicos que hacen del colesterol unido a LDL (cLDL) una de las principales causas de la enfermedad cardiovascular ateromatosa.

The role of lipids in atherosclerosis

Keywords:
LDL cholesterol
Lipoprotein(a)
Familial hypercholesterolemia
Atherosclerosis

ABSTRACT

In recent years, it has been shown that the circulating level of particles containing apolipoprotein B, especially low-density lipoproteins (LDLs) and lipoprotein(a), is not a risk factor for cardiovascular disease but is instead a major etiological factor. Indisputable evidence has come from prospective observational studies, Mendelian randomization studies, animal models of arteriosclerosis involving the manipulation of lipid-related genes, human genetic diseases (e.g. monogenic familial hypercholesterolemia and hypercholesterolemia associated with an elevated lipoprotein(a) concentration), and interventional studies with lipid-lowering agents. This article reviews these findings and summarizes current understanding of the principle pathogenic mechanisms that make LDL cholesterol one of the main causes of atherosclerotic cardiovascular disease.

FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS QUE CONTIENEN APOLIPOPROTEÍNA B

Todas las lipoproteínas plasmáticas que contienen apolipoproteína (apo) B son de origen hepático e incluyen las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y sus remanentes, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteína (a) [Lp(a)]. La apoB es una glucoproteína de gran tamaño, con una masa molecular de unos 550 kDa, que contiene 4.536 aminoácidos y rodea superficialmente las lipoproteínas, lo que les da estructura y solubilidad en un medio hidrófilo y favorece su catabolismo al ser ligando del receptor de las LDL en la superficie celular[1]. La apoB tiene 2 aspectos diferenciales con respecto a otras apolipoproteínas: solo hay una molécula de apoB por lipoproteína y no se transfiere de una lipoproteína a otra. De este modo, la concentración plasmática de apoB es fiel reflejo del número total de lipoproteínas del individuo, con la excepción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que no contienen apoB.

El origen de las lipoproteínas que contienen apoB son las VLDL. Las VLDL son lipoproteínas de síntesis hepática, precursoras de las LDL, y participan en el transporte de los lípidos de síntesis endógena. Son ricas en triglicéridos (TG), que supone el 55% de la masa total de la lipoproteína frente al 10-15% de colesterol. Contienen apoB y pequeñas cantidades de otras apolipoproteínas, como CII, CIII y apoE. Los TG de las VLDL se sintetizan en el hígado, y los ácidos grasos (AG) requeridos en su síntesis proceden de la síntesis *de novo,* usando glucosa como sustrato, o de la lipolisis de TG en el tejido adiposo por acción de la lipasa sensible a hormonas. La enzima diacilglicerol-acil-transferasa (DGAT) cataliza la formación de triglicéridos desde diacilglicerol y acetil-CoA y la enzima MTP (proteína transferidora microsomal) es esencial para la lipidación de apoB. Estas VLDL migran a la membrana basal del hepatocito, donde por exocitosis se liberan a los sinusoides, y finalmente a la circulación sistémica. Cuando las VLDL llegan al plasma, intercambian colesterol esterificado con las HDL y reciben de estas apoC y apoE. Al poseer apoC-II, son un sustrato adecuado para la acción de la lipoproteinlipasa, liberando AG y glicerol. Tras la hidrolisis de los TG, se distorsiona la superficie de las VLDL, y se liberan fosfolípidos y apoC, que se incorporan a las HDL. Finalmente, la partícula queda libre y convertida en una partícula enriquecida pro-

*Autor para correspondencia: Unidad de Lípidos, Hospital Universitario Miguel Servet, Avda. Isabel La Católica 1-3, 50009 Zaragoza, España.
Correo electrónico: civeira@unizar.es (F. Civeira).

1131-3587/ © 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

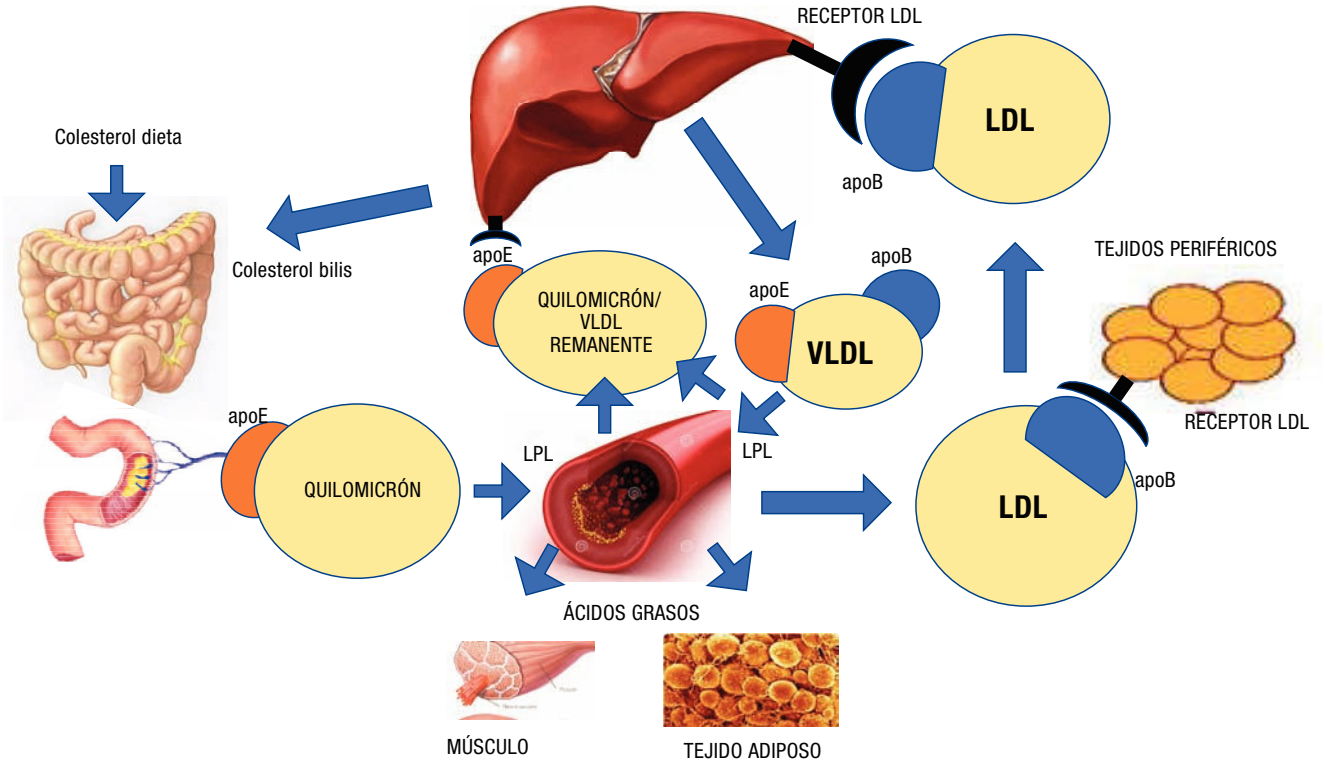

Figura. Esquema del metabolismo del colesterol. apoB: apolipoproteína B; apoE: apolipoproteína E; LPL: lipoproteinlipasa; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad. Figura de elaboración propia.

porcionalmente en colesterol y apoE, denominada VLDL remanente (VLDLr), conocida también como IDL. Esta partícula puede ser captada de nuevo por el hepatocito mediante el receptor de las LDL o ser metabolizada a LDL por la acción de la lipasa hepática (figura 1)[2].

Las LDL son el principal transportador de colesterol en su forma esterificada. Las LDL contienen un 60-70% del colesterol total (CT) plasmático, por lo que son las principales transportadoras de colesterol, cuya eliminación del plasma depende del receptor de LDL, que reconoce la única apo que portan, la apoB. Cada partícula de LDL transporta aproximadamente 1.500 moléculas de ésteres de colesterol. Las LDL son las lipoproteínas con mayor potencial aterogénico y, por ende, la principal diana de tratamiento en las hipercolesterolemias. Las LDL se eliminan del plasma mediante diferentes mecanismos que dependen del tipo celular. El órgano cuantitativamente más importante en cuanto a la captación de las LDL plasmáticas es el hígado, seguido del intestino, las glándulas esteroidogénicas y los macrófagos[3]. El hígado y las suprarrenales captan las LDL por mediación del receptor de LDL, mientras que el intestino y los macrófagos emplean mecanismos adicionales. Los macrófagos, además del receptor de apoB, disponen de otros que reconocen a las LDL modificadas, que van a ser clave para explicar el inicio y la progresión de las lesiones arterioescleróticas.

Valores normales de cLDL

La evidencia de la relación lineal positiva entre la concentración del cLDL y la enfermedad cardiovascular es muy abundante y se ha revisado recientemente[4]. Sin embargo, los estudios sobre la relación entre la mortalidad total y las concentraciones de colesterol total y cLDL es mucho menor y es menos consistente. Sin duda, esta es una información muy relevante, ya que nuestro objetivo terapéutico no es solo disminuir un tipo concreto de enfermedades, sino mejorar la salud y la supervivencia de la población en su conjunto.

Los estudios epidemiológicos observacionales muestran una curva en J en la asociación del colesterol y el cLDL con la mortalidad total[5]. Es decir, las concentraciones más bajas, colesterol total < 150 mg/dl y cLDL < 100 mg/dl, se acompañan de aumento de mortalidad total, especialmente por cáncer y otras afecciones crónicas, como enfermedades hepáticas, neurológicas y broncopulmonares. Sin embargo, el riesgo aumentado asociado con hipocolesterolemia tiende a disminuir conforme la duración del seguimiento es mayor, lo cual indica que el aumento de mortalidad no cardiovascular asociado con concentraciones bajas muy probamente sea consecuencia de la enfermedad y no su causa[6]. Recientemente, el estudio de Framingham ha publicado un estudio de seguimiento de su cohorte durante 35 años y ha resuelto en gran parte esta controversia[7]. Analizando no solo una medición aislada al comienzo del seguimiento, sino estudiando perfiles con múltiples determinaciones durante el seguimiento, comprueban que el concepto de «cuanto más bajo mejor» es cierto y que los pacientes que mantienen concentraciones de colesterol total < 160 mg/dl y de cLDL < 90 mg/dl son los de menor mortalidad a largo plazo, y no se evidencia ninguna curva en J[7].

Estos resultados son totalmente congruentes con otros estudios epidemiológicos de cohortes a largo plazo. En el clásico estudio MRFIT durante un promedio de 12 años, se estudió a 350.977 varones de 35 a 57 años y se identificaron 21.499 muertes durante el seguimiento. La asociación inversa entre la concentración sérica de colesterol y la mayoría de los cánceres y otra mortalidad no cardiovascular fue evidente tras periodos cortos, pero se fue debilitando con un seguimiento creciente. En este estudio, los sujetos con cifras de colesterol total < 120 mg/dl fueron los que alcanzaron una mayor supervivencia por todas las causas a largo plazo[8]. Resultados semejantes se obtuvieron en el estudio Whitehall, en el que el estado de salud en el momento del examen y la posición socioeconómica se relacionaron con la concentración de colesterol: los sujetos con empleos más bajos, con enfermedad al inicio del estudio, con antecedentes de una inexplicable pérdida de peso reciente o que habían enviudado tenían cifras basales de colesterol más bajas. Estas asociaciones explicaron en gran medida las relaciones entre la concentración de colesterol y la mortalidad no cardiovascular. Concluyen

que las asociaciones inversas entre la concentración de colesterol en plasma y la mortalidad por ciertas causas de muerte observadas en estudios de cohorte podrían deberse a que los participantes con cifras de colesterol bajas poseen otras características que los colocan en un alto riesgo de muerte[9].

Otras 3 fuentes de datos nos indican que mantener concentraciones bajas de cLDL a lo largo de la vida aporte beneficios en la prevención cardiovascular sin acompañarse de efectos adversos cardiovasculares: los estudios de intervención con hipolipemiantes, los estudios de aleatorización mendeliana con variantes genéticas que se acompañan de cLDL bajo y, por último, enfermedades genéticas monogénicas, como la hipobetalipoproteinemia familiar, con concentraciones muy bajas de cLDL a lo largo de la vida. En el metanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists'* (CTT) no se identificaron efectos adversos en la incidencia de cáncer o enfermedad no cardiovascular estudiando datos individuales de 174.000 sujetos incluidos en ensayos clínicos con estatinas, y la reducción del cLDL se acompañó de una reducción de la mortalidad total[10]. Los resultados de los estudios de aleatorización mendeliana indican que una predisposición genética a valores altos de cLDL contribuye a la mortalidad total durante toda la vida, incluso en los más ancianos, y que un perfil de riesgo genético de cLDL beneficioso está asociado con la longevidad familiar[11]. Por último, la hipobetalipoproteinemia, un síndrome clínico autosómico codominante producido por mutaciones en el gen que codifica la apoB, que impiden su síntesis completa, se caracteriza por concentraciones muy bajas de colesterol en sangre al imposibilitarse la síntesis normal de VLDL y se acompaña de un aumento de la esperanza de vida de los sujetos portadores[12].

Se puede concluir este apartado diciendo que, si se define como concentración de cLDL normal aquella que se asocia con mejor calidad y cantidad de vida, aunque se desconoce cuál es la cifra exacta, se puede intuir de la información actual que se encuentra bien por debajo de 90 mg/dl.

Historia de la relación entre el colesterol y la ateroesclerosis

Recientemente, los premios Nobel de Medicina del año 1985, los profesores Joseph Goldstein y Michael Brown resumieron la historia del colesterol y la arterioesclerosis en una revisión publicada en la revista *Cell*[13]. La tabla 1 recoge los hitos más importantes de esa historia, llena de nombres ilustres y acontecimientos científicos de primera magnitud.

En opinión de los autores, hay varios acontecimientos en esta historia que sobresalen del resto y merecen ser destacados. El primero en 1910, cuando el químico alemán Adolf Windaus encontró que las placas de ateroma de aortas humanas contenían 25 veces más colesterol que las aortas normales. Poco después, en 1913, Nikolaj Anitschkow, un patólogo ruso, dando a conejos una dieta con grandes cantidades de colesterol, reprodujo las lesiones vasculares[14]. No fue hasta 1954 cuando John Gofman, utilizando la recién desarrollada técnica de la ultracentrifugación para separar las lipoproteínas, identificó que las LDL se encontraban aumentadas en sujetos que habían tenido un infarto de miocardio y dio pie al estudio de estas lipoproteínas en otros ensayos, estableciendo de manera clara la relación entre la concentración del cLDL y la enfermedad coronaria[15]. El primer gran estudio que demuestra el beneficio de la reducción del cLDL en la aparición de eventos cardiovasculares se publicó en 1984. El estudio LRC-CPPT, multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego, probó la eficacia de la colestiramina para reducir el riesgo de enfermedad coronaria en 3.806 varones asintomáticos de mediana edad con hipercolesterolemia primaria[16]. Los hallazgos del LRC-CPPT mostraron por primera vez que reducir el colesterol total al reducir el cLDL puede disminuir la incidencia de morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria de los varones con alto riesgo debido a las altas concentraciones de cLDL. Por último, el descubrimiento de las estatinas en 1976 por Akira Endo, quien identificó el primer inhibidor de la HMG CoA reductasa, la lovastatina, y dio pie al desarrollo de las estatinas, que han cambiado el pronóstico de la enfermedad para millones de sujetos en todo el mundo[17].

Tabla 1
Historia del colesterol y la enfermedad cardiovascular

Primera mitad del siglo xx: la era del colesterol	
1910	Las placas ateroescleróticas humanas contienen colesterol
1913	La dieta rica en colesterol causa ateroesclerosis en conejos
1938	Se describe la hipercolesterolemia familiar
1950	Se dilucida la vía biosintética del colesterol
1951	Las dietas altas en grasas aumentan el colesterol plasmático en humanos
1953	Concepto de factor de riesgo
Segunda mitad del siglo xx: la era del LDL	
1955	Se identifica el cLDL como factor de riesgo de enfermedad coronaria
1973	Descripción del receptor de las LDL
1976	Descubrimiento de los inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas)
1984	La reducción del cLDL reduce la incidencia de enfermedad coronaria
1985	Recomendación de reducir el cLDL del *National Cholesterol Education Program* (NCEP)
1987	Primera estatina (lovastatina) aprobada para uso humano
1994	Las estatinas disminuyen los infartos de miocardio y prolongan la vida
2006	Se descubre la PCSK9: regulador de los receptores de las LDL

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.
Tabla elaborada con datos de Goldstein et al.[13].

Estudios epidemiológicos

En las últimas décadas, la asociación de la concentración de cLDL con la enfermedad cardiovascular se ha confirmado en múltiples estudios prospectivos en diferentes países y diversos metanálisis. El mayor de ellos es del grupo *Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC)[18]. Este grupo de trabajo estudió los datos individuales de 302.430 personas sin enfermedad vascular al inicio del seguimiento procedentes de 68 estudios prospectivos durante los cuales hubo 8.857 infartos de miocardio no mortales, 3.928 muertes coronarias y 2.534 ictus isquémicos. El total del seguimiento fue de 2,79 millones de personas-año. Las razones de riesgo (HR) ajustadas por otros factores de riesgo fueron semejantes para el colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y para el cLDL. Por cada desviación estándar, HR = 1,5 (intervalo de confianza del 95%, 1,38-1,62)[18].

Resultados semejantes se obtuvieron en el metanálisis realizado por el grupo *Prospective Studies Collaboration* que incluía datos de 61 estudios prospectivos observacionales de casi 900.000 sujetos libres de enfermedad cardiovascular al inicio del seguimiento, en su mayor parte de Europa y América del Norte, aunque en este caso se estudió la concentración de colesterol total[19].

Más recientemente, los estudios epidemiológicos observacionales se han revisado para la elaboración de las recomendaciones del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) para la valoración del riesgo cardiovascular[20]. El grupo de trabajo que elaboró las recomendaciones utilizó los mejores datos disponibles de cohortes de adultos de base comunitaria, con valoración de muerte por cardiopatía coronaria, infarto de miocardio no mortal e ictus mortal o no mortal. Se incluyeron cohortes con al menos 12 años de seguimiento. Las cohortes incluyeron a los participantes del estudio ARIC, estudio de salud cardiovascular, CARDIA, y los estudios de Framingham *Original* y *Offspring*. Los resultados muestran una relación lineal entre las concentraciones de colesterol total y cLDL con la

enfermedad cardiovascular con una intensidad semejante a la descrita en el metanálisis de la ERFC[18].

Hipercolesterolemia familiar

La existencia de modelos naturales de enfermedad supone una confirmación científica de gran importancia en la conexión entre el cLDL y la arterioesclerosis. Todas las enfermedades genéticas que provocan aumento del cLDL cursan con aumento de la arterioesclerosis, pero la hipercolesterolemia familiar (HF) es un ejemplo paradigmático. La HF es una de las enfermedades genéticas más comunes en el mundo. La prevalencia estimada de heterocigotos HF (HeHF) es 1/200-350 personas y es incluso mayor en áreas con cierto aislamiento genético[21]. Nuestro grupo ha analizado recientemente la prevalencia de HF en nuestra población y se ha estimado en 1/282 sujetos de la población general[22]. Los sujetos con HF se caracterizan por una concentración plasmática de cLDL muy alta, con patrón de transmisión autosómico codominante, xantomas de tendones y alto riesgo de enfermedad coronaria prematura. La mayoría de los casos de HF son causados por mutaciones de pérdida de función en los genes que codifican el receptor de partículas de LDL *(LDLR)* y la apolipoproteína B (apoB)[21], pero también por mutaciones de ganancia de función en los genes que codifican la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) o apolipoproteína E (apoE)[23]. Los sujetos homocigotos casi indefectiblemente contraen enfermedad coronaria sintomática antes de los 20 años y los heterocigotos no tratados tienen un riesgo de cardiopatía coronaria hasta 5 veces mayor que la población general y aumento de la mortalidad en edades precoces de la vida con un incremento de hasta 100 veces de enfermedad coronaria en adultos jóvenes. Este alto riesgo de cardiopatía coronaria reduce la esperanza de vida de 20 años a los varones y 12 años a las mujeres con HeHF[24].

La reducción de cLDL, especialmente con los inhibidores de la metil-glutaril-CoA reductasa o estatinas, ha sido un hito para las personas que sufren de HF. Desde finales de la década de los ochenta, este fármaco, a veces combinado con ezetimiba, ha reducido sustancialmente o incluso normalizado las concentraciones de cLDL en la HeHF, y la historia natural de la enfermedad se ha modificado. Los xantomas tendinosos en todas las series actuales son cada vez menos frecuentes y, lo que es más importante, diferentes estudios de Reino Unido[25], Noruega[26], Dinamarca[27] y Países Bajos[28] indican que, aunque la enfermedad cardiovascular sigue siendo significativamente mayor, el tratamiento reductor del cLDL en la HeHF ha mejorado sustancialmente la enfermedad coronaria en los últimos años. Datos del registro de dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis apoyan esta tendencia favorable, y los sujetos con HeHF que empiezan temprano en la vida un tratamiento hipolipemiante efectivo consiguen estar exentos de complicaciones cardiovasculares y en ellos la incidencia de enfermedad cardiovascular es muy semejante a la de la población general[29]. La HF es, por lo tanto, una evidencia irrefutable del papel etiológico del cLDL en la arterioesclerosis y una confirmación más del beneficio clínico de la reducción del cLDL.

Estudios de aleatorización mendeliana

En los últimos años, los estudios de aleatorización mendeliana combinando la variación interindividual del cLDL de origen genético con la enfermedad cardiovascular han confirmado el papel etiológico del cLDL en la arterioesclerosis y han ayudado a conocer el impacto poblacional que pueden tener pequeñas variaciones de cLDL[4]. Al incorporar la aleatorización en la distribución de los diferentes alelos, ya que se distribuyen al azar en el momento de la concepción, ayudan a establecer causalidad entre el fenotipo influido por los alelos estudiados, en este caso el cLDL, y una afección determinada como la enfermedad coronaria.

La aleatorización mendeliana ha demostrado de este modo que la asociación entre la concentración de cLDL y la enfermedad coronaria es continua, lineal y dependiente de la dosis, es decir, cuanto mayor es el cLDL mayor es el riesgo, y cuanto mayor número de alelos están asociados con aumento del cLDL, mayor es el riesgo de enfermedad coronaria. En una revisión reciente de Ference et al.[30] que incluyó a más de 300.000 sujetos y más de 80.000 eventos coronarios, se establece que, por cada reducción del cLDL a lo largo de la vida de 0,35 mmol/l, unos 13 mg/dl, la incidencia de enfermedad cardiovascular se reduce un 21%. Estos datos deben hacer pensar en el enorme impacto que las reducciones de la concentración de cLDL, incluso pequeñas, pero aplicadas a toda la población desde edades tempranas de la vida, podrían tener en la prevención cardiovascular. La otra cara de la moneda es la prevención secundaria, en la que es necesario reducir los eventos cardiovasculares en el corto plazo, ya que el riesgo de recurrencia es muy alto. Los estudios de aleatorización mendeliana confirman que se precisan reducciones del cLDL intensas, habitualmente > 50%, si se quiere un impacto con relevancia clínica[30].

La lipoproteína(a), un subtipo de LDL con especial aterogenicidad

La Lp(a) es una lipoproteína descubierta en 1963 por Kare Berg como un subtipo de las LDL. La diferencia fundamental entre las partículas de LDL y las partículas de Lp(a) radica en la presencia de una apolipoproteína adicional, denominada apo(a), que se une de forma covalente a la apoB de las LDL y le confiere unas propiedades metabólicas diferentes[31]. La apo(a) está codificada por el gen *LPA,* que se cree deriva del gen del plasminógeno y con el que tiene importantes similitudes. Sin embargo, la proteína codificada por *LPA* carece de varios dominios del plasminógeno, como el dominio donde radica su actividad de hidrolisis de la fibrina. La apo(a) contiene 10 subtipos diferentes del dominio del plasminógeno denominado kringle IV (KIV). Este nombre deriva de su parecido con un famoso bollo danés. Una característica de la apo(a) es que contiene un número variable de copias del subtipo 2 del KIV. Este número de variables hace que el tamaño de la proteína apo(a) sea cambie mucho entre sujetos. Además, el tamaño de la proteína es inversamente proporcional a su concentración plasmática. Las proteínas más grandes, es decir, con mayor número de copias del KIV-2, tendrán concentraciones de Lp(a) muy inferiores que los sujetos con un número de copias del KIV-2 menor[32]. La concentración de Lp(a) varía entre sujetos de 0 a 400 mg/dl, lo que hace de la Lp(a) una de las proteínas plasmáticas, diferentes de las proteínas de fase aguda, con mayores diferencias de concentración entre sujetos. Aunque la función de la Lp(a) es desconocida, sí que está bien establecido que es un factor independiente del riesgo de enfermedad cardiovascular, especialmente cuando la concentración es > 50 mg/dl[33]. El mecanismo aterogénico de la Lp(a) no está totalmente establecido, pero se ha relacionado con su capacidad de aportar el colesterol que transporta al espacio subendotelial. Además de los componentes aterogénicos de las LDL, la Lp(a) contiene apo(a), que favorece la inflamación y la trombosis en la placa por el alto contenido en fosfolípidos oxidados que transporta la Lp(a) y por la acción antifibrinolítica de la apo(a)[34].

Mecanismos patogénicos de las LDL en el desarrollo de la arterioesclerosis

Aunque todavía existen muchos procesos biológicos desconocidos en la patogenia de la arterioesclerosis, sí que conocemos algunos de los mecanismos de formación de la placa y la implicación del cLDL en este proceso. El fenómeno inicial es el paso de lipoproteínas que contienen apoB al espacio subendotelial. Para ello hace falta una concentración mínima de partículas de VLDL pequeñas, partículas remanentes, LDL y Lp(a), que son las capaces, por su tamaño < 70 nm, de atravesar al espacio subendotelial. Este proceso de infiltración de la pared arterial por lipoproteínas aterogénicas depende de

factores relacionados con las partículas y factores dependientes de la propia pared[35]. Aunque con grandes variaciones interindividuales, la concentración en sangre es directamente proporcional a la internalización de las partículas, por lo que se cree que el paso de las LDL y otras lipoproteínas aterogénicas se produce por filtración pasiva, es decir, según su tamaño y su número a uno y otro lado de la capa de la íntima[36]. En los últimos años se ha comprobado que este proceso es más complejo y se complementa por un fenómeno de transcitosis o transporte transcelular que permite el paso de lipoproteínas desde el espacio vascular al subendotelial, es decir, desde un dominio de membrana a otro distinto, mediante la formación de vesículas, combinando endocitosis y exocitosis. Este requiere que la célula endotelial reconozca la partícula lipídica con receptores específicos, como el receptor de las LDL o SR-B1[37]. Ciertos tipos de lipoproteínas, como los remanentes, las LDL pequeñas y densas y la Lp(a), tendrían especial afinidad para este proceso de transcitosis. Por otro lado, todas las situaciones que provocan cambios en la expresión de moléculas en la superficie endotelial, y generan lo que se conoce como disfunción endotelial, favorecerán ambos mecanismos de infiltración de la pared por lipoproteínas.

Una vez que atraviesan la íntima, la acumulación en el espacio subintimal es un fenómeno clave en las fases iniciales de la arterioesclerosis. La retención en la íntima está mediada por la interacción de los aminoácidos arginina y lisina de la apoB de las lipoproteínas con los proteoglicanos de la pared arterial[38]. Las zonas arteriales con mayor concentración de proteoglicanos, como las zonas de bifurcaciones arteriales donde se produce mayor hiperplasia intimal y mayor acumulación de células musculares, serán las zonas más proclives a la acumulación.

El siguiente proceso es la reacción inflamatoria asociada con la retención de lípidos en el espacio subintimal. Borén et al.[39], en una revisión reciente de un panel de expertos de la *European Atherosclerosis Society* , dividen este proceso en las siguientes etapas:

1. Agregación o modificación de las lipoproteínas. Un fenómeno frecuente es la oxidación de los lípidos que contienen por la liberación de especies reactivas de oxígeno liberadas por células endoteliales activadas o macrófagos.
2. Formación de células espumosas derivadas de macrófagos tras la captación fagocítica de partículas de lipoproteínas agregadas o modificadas.
3. Liberación de lípidos proinflamatorios como fosfolípidos oxidados o sus fragmentos por parte de las células espumosas.
4. Formación de depósitos extracelulares de lípidos modificados, especialmente cristales de colesterol, tras la desnaturalización de partículas lipídicas.
5. Inducción de una respuesta inmunitaria innata por los lípidos modificados, con el reclutamiento de células inflamatorias como macrófagos, neutrófilos, linfocitos y células dendríticas, que promueven la inflamación local con liberación de citocinas proinflamatorias y la muerte celular, lo cual contribuye a la formación del núcleo necrótico de la placa.
6. Inducción de una respuesta inmunitaria adaptativa, con la activación de células T específicas de determinados antígenos que favorecerían un mayor reclutamiento de células inflamatorias y perpetuarían la inflamación y la muerte celular. El reclutamiento incluiría células musculares lisas capaces de fagocitar lípidos modificados y formar nuevas células espumosas.
7. Perpetuación de la respuesta inflamatoria por eferocitosis ineficiente. La eferocitosis es un proceso que garantiza la resolución de las respuestas inflamatorias y por el cual células moribundas/muertas se eliminan por células fagocíticas. El efecto de la eferocitosis es que las células moribundas/muertas se eliminen antes de que se rompa la integridad de su membrana y su contenido de enzimas tóxicas, productos oxidantes y otros componentes intracelulares proinflamatorios se vierta al espacio extracelular[40].

CONCLUSIONES

La evidencia que demuestra que el cLDL es un factor etiológico de la arterioesclerosis es incuestionable y deriva de múltiples estudios observacionales prospectivos, estudios de aleatorización mendeliana, enfermedades genéticas humanas como la HF y estudios de intervención con fármacos que reducen el cLDL[4]. Su mecanismo aterogénico radica en su capacidad de retención y acumulación en el espacio subendotelial, que genera un proceso inflamatorio local que es la génesis de la placa arterioesclerótica.

CONFLICTO DE INTERESES

F. Civeira declara haber recibido financiación para estudios de Amgen, Sanofi, MSD y Ferrer. V. Marco-Benedí y A. Cenarro declaran no tener ningún conflicto de intereses.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Revisión del tratamiento con hipolipemiantes», que ha sido patrocinado por Sanofi.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dominiczak MH, Caslake MJ. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem*. 2011;48:498-515.
2. Shelness GS, Sellers JA. Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12:151-157.
3. Yu XH, Zhang DW, Zheng XL, Tang CK. Cholesterol transport system: An integrated cholesterol transport model involved in atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2019;73: 65-91.
4. 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*. 2017;38:2459-2472.
5. Schatzkin A, Hoover RN, Taylor PR, et al. Site-specific analysis of total serum cholesterol and incident cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer Res*. 1988;48:452-458.
6. Epstein FH. Low serum cholesterol, cancer and other noncardiovascular disorders. *Atherosclerosis*. 1992;94:1-12.
7. Duncan MS, Vasan RS, Xanthakis V. Trajectories of blood lipid concentrations over the adult life course and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: observations from the Framingham study over 35 years. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011433.
8. 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 Trial Research Group. *Arch Intern Med*. 1992;152: 1490-1500.
9. Smith GD, Shipley MJ, Marmot MG, Rose G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *JAMA*. 1992;267:70-76.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-1405.
11. Postmus I, Deelen J, Sedaghat S, et al. LDL cholesterol still a problem in old age? A Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2015;44:604-612.
12. Glueck CJ, Kelley W, Gupta A, Fontaine RN, Wang P, Gartside PS. Prospective 10-year evaluation of hypobetalipoproteinemia in a cohort of 772 firefighters and cross-sectional evaluation of hypocholesterolemia in 1,479 men in the National Health and Nutrition Examination Survey I. *Metabolism*. 1997;46:625-633.
13. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161:161-172.
14. Anitschkow N, Chalatow S. Ueber experimentelle cholesterinsteatose und ihre bedeutung für die entstehung einiger pathologischer prozesse. *Zentralbl Allg Pathol Anat*. 1913;24:1-9.
15. Gofman JW, Delalla O, Glazier F, et al. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. *J Clin Lipidol*. 2007;1:104-141.
16. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251:351-364.
17. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett*. 1976;72:323-326.
18. Emerging Risk Factors Collaboration, Danesh J, Erqou S, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol*. 2007;22:839-869.

19. 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.* 2007;370:1829-1839.
20. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA.* 2014;311:1406-1415.
21. Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2004;173:55-68.
22. Lamiquiz-Moneo I, Civeira F, Mateo-Gallego R, et al. Diagnostic yield of sequencing familial hypercholesterolemia genes in subjects with primary hypercholesterolemia. *Rev Esp Cardiol.* 2020 Jul 11. https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.06.003.
23. Cenarro A, Etxebarria A, de Castro-Orós I, et al. The p.Leu167del mutation in *APOE* gene causes autosomal dominant hypercholesterolemia by down-regulation of LDL receptor expression in hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101: 2113-2121.
24. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34:3478-3490.
25. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis.* 1999;142:105-112.
26. Mundal L, Igland J, Ose L, et al. Cardiovascular disease mortality in patients with genetically verified familial hypercholesterolemia in Norway during 1992-2013. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:137-144.
27. Kjærgaard KA, Christiansen MK, Schmidt M, Olsen MS, Jensen HK. Long-term cardiovascular risk in heterozygous familial hypercholesterolemia relatives identified by cascade screening. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005435.
28. Besseling J, Hovingh GK, Huijgen R, Kastelein JJP, Hutten BA. Statins in familial hypercholesterolemia: consequences for coronary artery disease and all-cause mortality [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1607]. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:252-260.
29. Perez-Calahorra S, Laclaustra M, Marco-Benedí V, et al. Effect of lipid-lowering treatment in cardiovascular disease prevalence in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2019;284:245-252.
30. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in *NPC1L1, HMGCR,* or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1552-1261.
31. McCormick SPA, Schneider WJ. Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors. *Pathology.* 2019;51:155-164.
32. Yeang C, Gordts PLSM, Tsimikas S. Novel lipoprotein(a) catabolism pathway via apolipoprotein(a) recycling: adding the plasminogen receptor PlgRKT to the list. *Circ Res.* 2017;120:1050-1052.
33. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;82:57U-66U.
34. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs HH. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest.* 1992;90:52-60.
35. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature.* 2002;417:750-754.
36. Huang L, Chambliss KL, Gao X, et al. SR-B1 drives endothelial cell LDL transcytosis via DOCK4 to promote atherosclerosis. *Nature.* 2019;569:565-569.
37. Mahley RW, Huang Y. Atherogenic remnant lipoproteins: role for proteoglycans in trapping, transferring, and internalizing. *J Clin Invest.* 2007;117:94-98.
38. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation.* 2007;116:1832-1844.
39. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020 Feb 13;ehz962. doi:10.1093/eurheartj/ehz962.
40. Vandivier RW, Henson PM, Douglas IS. Burying the dead: the impact of failed apoptotic cell removal (efferocytosis) on chronic inflammatory lung disease. *Chest.* 2006;129:1673-1682.