



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

Caracterización clínica y detección de arteriosclerosis subclínica en sujetos con hiperalfalipoproteinemia extrema



Javier Espíldora-Hernández^{a,b,*}, Tania Díaz-Antonio^c, Jesús Olmedo-Llanes^d,
Jesús Zarzuela León^e, José Rioja^{e,b}, Pedro Valdivielso^{a,b,e},
Miguel Ángel Sánchez-Chaparro^{a,b,e} y María José Ariza^{b,e}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b Laboratorio de Lípidos y Arteriosclerosis, Centro de Investigaciones Médico Sanitarias (CIMES), Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA-Plataforma Bionand), Universidad de Málaga, Málaga, España

^c Servicio de Radiodiagnóstico., Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital de Antequera, Málaga, España

^e Departamento de Medicina y Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

Recibido el 7 de febrero de 2024; aceptado el 20 de marzo de 2024

Disponible en Internet el 2 de mayo de 2024

PALABRAS CLAVE

Hiperalfalipoproteinemia extrema;
Colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad);
Arteriosclerosis subclínica;
Riesgo vascular

Resumen

Introducción y objetivos: La asociación entre niveles de colesterol HDL (c-HDL) y muerte por enfermedad cardiovascular sigue un patrón en forma de U, aumentando en los extremos. El objetivo de nuestro estudio fue caracterizar clínica y analíticamente a un grupo de sujetos con hiperalfalipoproteinemia extrema (HAE), así como analizar la presencia de arteriosclerosis subclínica.

Material y métodos: Se reclutaron 53 casos con HAE, 24 mujeres (c-HDL > 135 mg/dl) y 29 hombres (c-HDL > 116 mg/dl). Se realizó una historia clínica detallada y se recogieron cuestionarios de adherencia a dieta mediterránea y actividad física. Se realizaron ecografías carotídeas para detectar la presencia de arteriosclerosis subclínica.

Resultados: El factor de riesgo vascular (FRCV) más prevalente fue la dislipidemia (64%), sin diferencias significativas entre hombres y mujeres, al contrario que la hipertensión (21% en mujeres versus 55% en hombres, $p=0,01$) y otros FRCV, por ejemplo, la diabetes. El 7% de la serie presentó enfermedad cardiovascular previa, las mujeres tuvieron más elevado que los hombres el colesterol LDL ($p=0,002$) y el c-HDL (sin diferencias significativas). Se detectó placa en un 53% de casos, siendo más prevalente en hombres. Los pacientes con placa fueron más mayores, bebían más alcohol y fueron más fumadores ($p<0,05$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javierespildora@gmail.com (J. Espíldora-Hernández).

Conclusiones: Los hombres presentaron mayor prevalencia de FRCV que las mujeres, salvo la dislipidemia. Hubo arteriosclerosis subclínica en más de la mitad de la serie. La edad, el consumo de alcohol y el tabaquismo se asociaron independientemente con la presencia de placa, sin embargo nuestros datos no muestran una influencia significativa de los niveles de c-HDL.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

KEYWORDS

Extreme hyperalphalipoproteinemia;
HDL (high-density lipoproteins) cholesterol;
Subclinical atherosclerosis;
Vascular risk

Clinical characterization and detection of subclinical atherosclerosis in subjects with extreme hyperalphalipoproteinemia

Abstract

Introduction and objectives: The association between HDL cholesterol (HDL-C) levels and death from cardiovascular disease follows a U-shaped pattern, increasing at the extremes. The objective of the study was to characterize a sample of subjects with extreme hyperalphalipoproteinemia (HAE).

Material and methods: 53 cases with HAE were recruited, 24 women (HDL-C > 135 mg/dL) and 29 men (HDL-C > 116 mg/dL). A detailed medical history was taken and questionnaires on adherence to the Mediterranean diet and physical activity were collected. Carotid ultrasounds were performed to detect the presence of subclinical atherosclerosis.

Results: The most prevalent cardiovascular risk factor (CVRF) was dyslipidemia (64%) with no significant differences between men and women, unlike hypertension (21% in women, versus 55% in men, $p=0.01$) and others CVRF, for example, diabetes. 7% of the series had previous cardiovascular disease, women had higher LDL cholesterol ($p=0.002$) and HDL-C than men (without significant differences). Plaque was detected in 53% of cases, being more prevalent in men. Patients with plaque were older, drank more alcohol and smoked more ($p<0.05$).

Conclusions: Men had a higher prevalence of CVRF than women, except for dyslipidemia. Subclinical atherosclerosis occurred in more than half of the series. Age, alcohol consumption and smoking were independently associated with the presence of plaque, however, our data do not show a significant influence of HDL-C levels.

© 2024 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Introducción y objetivos

La relación entre niveles bajos de colesterol HDL (c-HDL) y riesgo cardiovascular es conocida desde hace décadas y está incorporada a las ecuaciones de riesgo y guías de práctica clínica^{1,2}. Los niveles elevados de c-HDL se han venido considerando protectores para la enfermedad cardiovascular, sin embargo diferentes estudios contradicen este concepto. Por ejemplo, no se ha podido demostrar un efecto de reducción de los eventos cardiovasculares con terapias dirigidas a elevar la concentración de c-HDL^{3,4}. En 2017, en población natural de Dinamarca, se publicó que concentraciones muy elevadas de c-HDL (> 135 mg/dL para mujeres y > 116 mg/dL en hombres), consideradas hiperalfalipoproteinemia extrema (HAE), aumentaban el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares con una hazard ratio de 2,53 (IC 95%: 1,24-5,18) y 2,89 (IC 95%: 1,33-6,24) en hombres y mujeres, respectivamente. La asociación entre niveles de c-HDL y muerte por enfermedad cardiovascular es por tanto en U, aumentando considerablemente en los extremos bajos o altos⁵.

En la concentración de c-HDL están implicados factores genéticos. Variantes patogénicas en los genes *cholesteryl ester transfer protein*, *scavenger receptor B1* y *hepatic*

lipase provocan hiperalfalipoproteinemia⁶. Por otro lado, se ha descrito que dicha concentración no tiene relación con la funcionalidad de las partículas de HDL⁷. Dichas partículas presentan una gran complejidad en su composición, y su función iría más allá del transporte reverso de colesterol. De hecho, sería dicha funcionalidad la que tendría relación con el desarrollo de arteriosclerosis⁷.

La literatura sobre el perfil clínico de los pacientes con hiperalfalipoproteinemia es muy escasa^{8,9}, y más aún sobre los casos con HAE, condición de la que no se conoce la prevalencia. Además, no existen recomendaciones específicas sobre cómo abordar clínicamente a estos pacientes, aunque una revisión sobre dislipidemias raras de la EAS sugiere evaluar su riesgo cardiovascular y efectuar las medidas preventivas necesarias¹⁰.

Por otra parte, se ha objetivado arteriosclerosis subclínica en poblaciones con niveles elevados de c-HDL. En las mujeres se ha observado que la etapa menopáusica modifica la asociación del c-HDL con la calcificación arterial coronaria (CAC). En concreto, una concentración más alta de c-HDL y un menor tamaño de las partículas se ha asociado a una probabilidad aproximadamente 2 veces mayor de presencia de CAC en menopausia tardía, no así en la temprana¹¹. También se ha descrito que valores elevados de c-HDL confieren un

56% más de riesgo de progresión de la placa arteriosclerótica carotídea en un seguimiento de 5 años¹².

El objetivo de nuestro estudio es caracterizar clínica y analíticamente a un grupo de sujetos con HAE, así como analizar la presencia de arteriosclerosis subclínica.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo observacional en el que se analizan 53 sujetos incluidos prospectivamente por HAE entre junio de 2021 y octubre de 2023. Fueron estudiados en la Unidad de Lípidos del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga y el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Antequeruela, desde atención primaria (AP) y hospitalaria (AH). Dichos casos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: ser mayor de 18 años, firmar el consentimiento informado y haber presentado, en alguna ocasión, niveles de c-HDL > 116 mg/dl en el caso de los hombres y superiores a 136 mg/dl en las mujeres. El estudio nace en el contexto de una beca otorgada por la Fundación Española de Arteriosclerosis (beca FEA 2020 clínico epidemiológico).

Registro de datos clínicos

En la visita de los pacientes se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, antecedentes familiares y personales de enfermedad cardiovascular (ECV) o de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), comorbilidades, consumo de alcohol y tabaco, tratamiento con estrógenos (anticoncepción o sustitutorio), otros tratamientos recibidos, peso, talla, índice de masa corporal, perímetro de cintura y niveles de presión arterial. Dada la influencia en los niveles de c-HDL se cumplimentaron cuestionarios de adherencia a dieta mediterránea¹³ y de actividad física¹⁴.

Obtención de datos de imagen

Se midió el grosor íntimo-medial y la presencia de placa arteriosclerótica en ambas arterias carótidas con un ecógrafo Philips EPIQ-Elite, usando criterios predefinidos en el estudio PESA: protrusión luminal > 0,5 mm y/o espesor íntimo-medial > 50% respecto a zona adyacente y/o espesor > 1,5 mm entre la adventicia media y la luz intimal¹⁵.

Obtención de datos analíticos

En muestras de sangre extraídas por punción venosa cubital tras 12 horas de ayuno se analizaron los siguientes parámetros: hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, perfiles renal y hepático, colesterol total, c-LDL y c-HDL, triglicéridos, lipoproteína (a) y ApoA-I, utilizando los autoanalizadores de los hospitales de procedencia de los pacientes.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa IBM SPSS 26.0. Se calculó la potencia estadística para el tamaño muestral conseguido

con el programa OpenEpi (estadísticas epidemiológicas de código abierto para salud pública. Disponible en: <https://www.openepi.com/Menu/OE.Menu.htm>). Las variables cuantitativas se muestran como la media $\pm$ desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico) cuando no siguen la normalidad tras contrastar su distribución con la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables cualitativas se muestran como n (%). Para conocer si existían diferencias significativas entre sexos o entre pacientes con y sin placa, las variables cuantitativas se compararon mediante las pruebas «t» de Student o U de Mann Whitney y la prueba Chi cuadrado o test de Fisher para las variables cualitativas. Se elaboró un modelo de regresión logística binaria por pasos hacia delante «Wald» para la asociación de las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante con la presencia o no de placa, además de otras variables con repercusión conocida en la arteriosclerosis subclínica. Se consideró la significación estadística cuando $p < 0,05$.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Provincial de Málaga (código 1895-N-20; resolución del 24/09/2020). Se han seguido las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y la normativa sobre confidencialidad y protección de datos personales, así como las normas de buena práctica clínica. Todos los sujetos incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado.

Resultados

Características generales

Se reclutaron 53 sujetos (24 mujeres y 29 hombres) con una media de edad de $57 \pm 9,6$ años, 19 casos procedían de AP y 22 de AH. Las características clínicas y antropométricas aparecen recogidas en la [tabla 1](#). Los sujetos presentaron valores de perímetro de cintura e índice de masa corporal dentro de la normalidad y mayores en los hombres que en las mujeres. Entre los factores de riesgo cardiovascular se observó que un 40% de los sujetos tenían hipertensión arterial, más prevalente en los hombres y con presiones arteriales significativamente más elevadas que las mujeres. La diabetes solo se observó en los varones (21%). Más de la mitad de los sujetos estudiados presentó dislipidemia (principalmente hipercolesterolemia: 45%), siendo más frecuente en las mujeres que en los hombres, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. La mayoría de pacientes con dislipidemia tenía tratamiento hipolipemiante (mayoritariamente estatinas: 55%), con menos frecuencia en mujeres, igualmente sin diferencias significativas. Los antecedentes familiares y personales de ECV se observaron en un 7% de los casos y, aun sin diferencias significativas, un 25% de las mujeres tenían ECV previa frente a un solo paciente varón. La presencia de al menos una comorbilidad se observó en un 74% (9 casos con hepatopatías, 6 con enfermedades autoinmunes, 5 con tiropatías, 5 nefropatías, 4 neumopatías y 3 con neoplasias).

Prácticamente la mitad de los pacientes consumía alcohol de forma moderada (con mayor frecuencia en hombres;

Tabla 1 Características clínicas y antropométricas de los sujetos estudiados

Variable	Total	Mujeres (n = 24)	Hombres (n = 29)	p
Edad (años) ^a	57,0 ± 9,6	55,8 ± 9,3	58,0 ± 9,9	NS
PC (cm) ^a	88,3 ± 16,1	80,1 ± 12,5	94,8 ± 15,7	< 0,001
IMC (kg/m ²) ^a	23,2 ± 4,3	22,1 ± 3,3	24,1 ± 4,9	0,05
PAS (mm Hg) ^b	131 (119-148)	120 (109-137)	132 (124-160)	0,03
PAD (mm Hg) ^b	79 (70-88)	74 (67-83)	85 (74-94)	0,02
HTA ^c	21 (40%)	5 (21%)	16 (55%)	0,01
DM ^c	6 (11%)	0 (0%)	6 (21%)	0,03
Dislipidemia ^c	34 (64%)	18 (75%)	16 (55%)	NS
Tto. hipolipemiente ^c	20 (38%)	8 (33%)	12 (41%)	NS
ECV precoz familiares ^c	7 (13%)	2 (8%)	5 (17%)	NS
ECV pacientes ^c	7 (13%)	6 (25%)	1 (4%)	NS
Comorbilidades ^c	39 (74%)	17 (71%)	22 (76%)	NS
Consumo de alcohol ^c	25 (49%)	7 (29%)	18 (67%)	0,01
UBE/día ^b	0 (0-2)	0 (0-1)	2 (0-3)	0,003
Consumo de tabaco ^c	18 (34%)	7 (29%)	11 (38%)	NS
N.º cigarrillos/día ^b	0,0 (0,0-10)	0 (0-9)	0,0 (0,0-10)	NS
Años de consumo ^b	0,0 (0,0-20)	0,0 (0,0-20)	0,0 (0,0-25)	NS
Adherencia dieta ^c	10 (18,9%)	6 (25%)	4 (13,8%)	NS
Nivel de actividad física ^c				NS
Baja	13 (22%)	5 (22%)	8 (31%)	
Moderada	20 (41%)	10 (43%)	10 (38%)	
Alta	16 (33%)	8 (35%)	8 (31%)	

Dislipemia: concentración de colesterol de LDL > 116mg/dl y/o de triglicéridos > 150 mg/dl y/o tratamiento hipolipemiente previo.

ECV: enfermedad cardiovascular; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; NS: diferencias no significativas con un valor p > 0,100; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PC: perímetro de cintura; UBE: unidad de bebida estándar. Se consideró enfermedad cardiovascular precoz cuando apareció en hombres antes de los 55 años y en mujeres antes de los 65.

^a Media ± desviación estándar.

^b Mediana (rango intercuartílico).

^c Número de pacientes (porcentaje respecto del total, mujeres u hombres respectivamente).

67%) y un 34% tabaco. La adherencia a la dieta mediterránea fue muy baja (19%), sobre todo en hombres, aunque sin diferencias estadísticamente significativas respecto de las mujeres. Finalmente, la mayoría de los sujetos practicaba una actividad física moderada o alta, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Características analíticas

Como se observa en la [tabla 2](#), las concentraciones de glucosa, los valores de HbA1C y los niveles de triglicéridos no fueron elevados. La glucemia sí fue más alta en los hombres, donde hubo 6 sujetos diabéticos ([tabla 1](#)), que en mujeres. Según lo esperado al tratarse de sujetos con HAE, el colesterol total y el c-HDL es elevado y mayor en mujeres que en hombres, con diferencias significativas entre ambos sexos en el caso del colesterol total. De forma coherente con la mayor prevalencia de dislipidemia en mujeres ([tabla 1](#)), estas tuvieron unas cifras más elevadas de colesterol de LDL de apolipoproteína B que los hombres. Los valores de c-HDL máximo estuvieron en concordancia con el punto de corte para la definición de HAE y sin diferencias significativas entre hombre y mujeres, tampoco para el c-HDL mínimo registrado en la historia clínica de los sujetos (analíticas anteriores al reclutamiento).

Características ecográficas

Según muestra la [tabla 3](#) los valores de GIM estuvieron dentro de la normalidad¹⁵ y fueron similares en mujeres y hombres. Es importante destacar que hubo una tendencia estadística por la mayor prevalencia de placas en la arteria carótida izquierda en los hombres que en las mujeres. Estas diferencias alcanzaron la significación estadística cuando se analizó la presencia de placas en los 2 territorios, siendo el doble de frecuente en hombres que en mujeres.

En la [tabla 4](#) se muestran las variables para las que se encontraron diferencias significativas entre pacientes con y sin placa. Tal como se observó anteriormente, hubo mayor porcentaje de hombres que de mujeres en los casos con placa. La edad fue significativamente mayor en estos, así como la frecuencia de consumo de alcohol y el volumen y de consumo de tabaco, la cantidad y años de consumo, tenían una presión arterial sistólica más alta, menor HDL máximo y mayor grosor íntimo medial. El análisis multivariante mostró una asociación significativa con la presencia de arteriosclerosis subclínica de la edad de los pacientes, el consumo de alcohol y el consumo de tabaco ([tabla 5](#)).

Discusión

En este estudio se describen las características clínicas, analíticas y radiológicas de un grupo de pacientes con

Tabla 2 Datos analíticos (mg/dl)

Variable	Total	Mujeres	Hombres	Valor p
Glucosa ^a	93,0 (84,0-104)	90,0 (80,0-98,3)	96,5 (84,3-112)	0,047
Triglicéridos ^a	73 (55-99)	78,0 (62,3-107,3)	68,0 (53,5-95,5)	NS
Colesterol total ^a	232 ± 55,3	269 ± 43,3	227 ± 37,3	< 0,001
LDL ^a	109 ± 41,8	127 ± 47,3	93,2 ± 29,3	0,002
Colesterol no HDL ^b	124 ± 45,0	145 ± 44	107 ± 37	NS
c-HDL ^a	116 (91,0-135)	121 (75,0-138)	109 (75,0-128)	NS
c-HDL mínimo ^c	96,0 (57,0-116)	97 (70-119)	95 (46-113)	NS
c-HDL máximo ^c	138 (126-149)	146 (139-156)	127 (122-133)	NS
Apolipoproteína A1 ^a	270 ± 64,0	280 ± 62,3	262 ± 65,1	NS
Apolipoproteína B ^a	94 ± 29	106 ± 30,0	83,4 ± 22,7	0,002
Lipoproteína(a) ^a	35,6 ± 40,3	35,1 ± 41,0	36,0 ± 40,4	NS

^a Valores obtenidos de las analíticas de rutina de los hospitales de procedencia al reclutamiento.

^b Valor calculado.

^c Datos recogidos retrospectivamente de la historia clínica de los pacientes.

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NS: diferencias no significativas con un valor p > 0,100.

Tabla 3 Datos radiológicos

Variable	Total	Mujeres (n = 24)	Hombres (n = 27) ^a	p
GIM ACD (mm)	0,70 (0,56-0,80)	0,70 (0,55-0,70)	0,75 (0,56 - 0,80)	NS
GIM ACI (mm)	0,65 (0,60-0,80)	0,65 (0,52-0,70)	0,79 (0,60 - 0,85)	NS
Placa ACD ^b	23 (45%)	8 (33%)	15 (56%)	NS
Placa ACI ^b	22 (43%)	7 (29%)	15 (56%)	0,058
Placa ^{b,c}	27 (53%)	9 (38%)	18 (67%)	0,037

GIM ACD: grosor íntimo medial arteria carótida derecha; GIM ACI: grosor íntimo medial arteria carótida izquierda; NS: diferencias no significativas con un valor p < 0,05.

^a Dos pacientes sin pruebas radiológicas.

^b Las variables Placa ACD, Placa ACI y Placa se expresan como número de sujetos y porcentaje entre paréntesis.

^c Presencia de placa en una o ambas carótidas.

Tabla 4 Variables con diferencias significativas entre pacientes con y sin placas

Variable	Sin placa (n = 24)	Con placa (n = 27) ^a	Valor p
Sexo^b			0,037
Mujeres	15 (62,5%)	9 (33,3%)	
Hombres	9 (37,5%)	18 (66,7%)	
Edad	51,7 ± 8,89	61,3 ± 8,17	0,0001
PAS	121 (109-135)	135 (124-161)	0,010
Consumo de alcohol	4 (25,0%)	18 (72%)	0,001
UBE/día	0 (0-0)	2,0 (0,0-3,5)	0,001
Consumo de tabaco^b	5 (28,8%)	12 (44,4%)	0,026
N.º cigarrillos/día	0 (0-0)	3,0 (0-10)	0,012
Años de consumo	0 (0-0)	0,0 (0,0-40)	0,025
c-HDL máximo	143 (136-153)	132 (122-141)	0,013
GIM CD (mm)	0,60 (0,51-0,60)	0,73 (0,65-0,80)	0,011
GIM CI (mm)	0,60 (0,51-0,70)	0,80 (0,60-0,86)	0,024

GIM ACD: grosor íntimo medial arteria carótida derecha; GIM ACI: grosor íntimo medial arteria carótida izquierda.

^a Dos pacientes sin pruebas radiológicas.

^b Las variables sexo y consumo de tabaco se expresan como número de sujetos y porcentaje entre paréntesis.

HAE. Teniendo en cuenta el escaso conocimiento que actualmente existe del perfil clínico de los pacientes con HAE, este trabajo ofrece información relevante sobre la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, eventos

cardiovasculares y arteriosclerosis subclínica que presentan estos pacientes.

Está bien documentada la relación en forma de U entre enfermedad cardiovascular y los niveles de c-HDL. La

Tabla 5 Modelo de regresión lineal para la asociación de covariables con la presencia de arteriosclerosis subclínica

Variable	Coefficiente β	IC 95%	p
Edad	1,204	1,066-1,361	0,003
Consumo de alcohol	5,901	1,138-30,597	0,034
Consumo de tabaco	10,215	1,384-75,411	0,023

Covariables: sexo, presión arterial sistólica, n.º de cigarrillos/día, años de consumo de tabaco, c-HDL máximo, grosor íntimo medial de la carótida izquierda y derecha, colesterol de LDL a la inclusión en el estudio y diabetes.

primera observación de relación inversa entre dichos niveles y enfermedad coronaria procede de los años 50¹⁶. Posteriormente, en la década de 1970, numerosos estudios vinieron a confirmar este hallazgo⁷. La incidencia de enfermedad cardiovascular en sujetos con hiperalfalipoproteinemia se ha documentado en diversos estudios de cohortes¹⁷. En nuestra muestra llama la atención que el 25% de las mujeres tuvieran una ECV previa (6/24, [tabla 1](#)) mientras que tan solo un varón presentó dicho antecedente, a pesar de haber una mayor incidencia de FRCV en los hombres. Esto puede explicarse, al menos en parte, por una mayor prevalencia de dislipidemia (y menos tratamiento hipolipidemiante) en las mujeres, lo opuesto a lo observado en población laboral¹⁸.

Respecto a la relación entre cáncer y niveles de c-HDL hay trabajos que demuestran un aumento de la incidencia de neoplasias en personas con niveles bajos por pérdida del efecto antiinflamatorio y alteración en la síntesis de hormonas esteroideas^{19,20}. Sin embargo, otros estudios han demostrado una asociación entre niveles elevados de c-HDL y cáncer de mama²¹. En nuestra muestra tan solo 3 sujetos presentaron neoplasias.

En nuestra muestra hubo una escasa adherencia a dieta mediterránea, tanto en hombres como en mujeres, datos que son similares a encuestas poblacionales previas²². Este hallazgo pone de manifiesto la necesidad de un abordaje transversal de los pacientes para la promoción de hábitos dietéticos saludables, cuyo impacto en la salud ha sido ampliamente demostrado²³. Por otra parte, esta baja adherencia a la dieta mediterránea contrasta con el porcentaje relativamente elevado de pacientes que manifiestan realizar una actividad física moderada o alta.

Los datos analíticos de los casos no revelan ningún dato relevante, más allá del c-HDL máximo alcanzado, puesto que define el punto de cohorte para HAE. Las mujeres presentaron mayores cifras de c-LDL, lo que es coherente con la mayor prevalencia de dislipidemia y con menos tratamiento hipolipidemiante en estas respecto de los hombres y con la mayor proporción de ECV previa. Respecto a la glucemia fue más elevada en los varones, de hecho solo hubo pacientes diabéticos entre ellos. Se ha descrito cómo la hiperglucemia podría potenciar el riesgo cardiovascular en sujetos con HAE²⁴ por un mecanismo que va más allá de la propia diabetes como factor de riesgo clásico; la hiperglucemia afectaría a la composición de las partículas de HDL alterando su funcionalidad²⁵.

Uno de los hallazgos más relevantes de nuestro trabajo es la detección de placa arteriosclerótica en un número considerable de pacientes. Esta fue más frecuente en varones, con mayor índice de masa corporal y perímetro de

cintura que las mujeres, factores predisponentes conocidos de arteriosclerosis subclínica²⁶. En nuestra serie los sujetos con placa tuvieron unos niveles de c-HDL máximo menores que aquellos sin placa (por la mayor prevalencia de hombres, con niveles de c-HDL más bajos), aun siendo elevados si lo comparamos con la media poblacional española²⁷. De hecho, los niveles de c-HDL de nuestros pacientes al reclutamiento ([tabla 2](#)) son similares a los utilizados en un estudio reciente que analiza el impacto de valores elevados (c-HDL > 79 mg/dl en hombres y > 99 mg/dl en mujeres) en la mortalidad cardiovascular²⁸.

La presencia de arteriosclerosis subclínica respecto de los niveles de c-HDL también presenta un patrón de curva en forma de «U», si bien esto se ha demostrado valorando su presencia con la calcificación en arterias coronarias en un estudio con 6.000 participantes²⁹. Al ser menos coste-efectivo que la ecografía carotídea, no se pudo plantear en nuestros pacientes.

En nuestro estudio la edad y el consumo de tabaco, es decir, FRCV clásicos, mostraron una asociación con la arteriosclerosis subclínica, independientemente de otros factores de riesgo. El consumo de alcohol también se asoció con la presencia de placa en el análisis multivariante. La asociación entre el consumo de alcohol y la enfermedad cardiovascular es controvertida³⁰. Está menos estudiada la asociación con la arteriosclerosis subclínica. Nuestros resultados sugieren un efecto perjudicial del consumo moderado de alcohol reportado por los pacientes, al contrario que el trabajo de Laguzzi et al. realizado en sujetos de alto riesgo cardiovascular³¹. La forma de valorar el consumo y el perfil de los sujetos estudiados puede explicar estas discrepancias. Además, nuestro estudio tiene un tamaño muestral limitado, por lo que estos resultados deben ser confirmados con estudios adicionales.

Este estudio no está exento de limitaciones. Se trata de un estudio preliminar en el que no se ha alcanzado el tamaño muestral previsto. En consecuencia, la potencia estadística ha sido baja para la mayoría de variables contrastadas. Únicamente las diferencias de edad entre los pacientes con y sin placa alcanzaron un 96% de potencia estadística, sin embargo sería necesario estudiar un total de 96 pacientes (con equilibrio entre hombres y mujeres) para conseguir una potencia del 80% para el contraste de las diferencias de prevalencia de arteriosclerosis subclínica entre hombres y mujeres. Esta limitación en el reclutamiento puede ser consecuencia de un probable infradiagnóstico de la HAE en nuestro medio.

Por otro lado, parece claro que existe un sesgo de selección; los casos estudiados no son sujetos sanos, sino pacientes que acuden al hospital o al centro de salud, por lo que los hallazgos descritos no pueden generalizarse. En este sentido, el estudio de un grupo control sí permitiría poner de manifiesto las características realmente distintivas de los sujetos con HAE y plantear un abordaje clínico específico para estos pacientes que, actualmente, habría que dirigir al manejo de los factores de riesgo y comorbilidades que presentan.

Finalmente, no se han analizado aún otras variables con influencia en la funcionalidad de las partículas de HDL como la actividad PON1o la presencia de variantes genéticas que modulan la concentración de c-HDL.

Conclusiones

En nuestro estudio los hombres presentaron mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que las mujeres, salvo la dislipidemia. Hubo arteriosclerosis subclínica en más de la mitad de la serie, siendo más frecuente en los hombres. La edad de los pacientes, el volumen de alcohol consumido y el consumo de tabaco se asociaron, independientemente de otras covariables, con la presencia de placa en alguno de los territorios explorados, sin embargo nuestros datos no muestran una influencia significativa de los niveles de c-HDL.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por una beca de la Fundación Española de Arteriosclerosis (FEA) para la investigación Clínico-Epidemiológica, referencia BICE05-2020, concedida en el primer Encuentro Virtual de la Sociedad Española de Arteriosclerosis en 2020.

Contribución de los autores

Todos los autores han hecho contribuciones esenciales en la concepción, diseño del estudio, la adquisición, análisis y/o la interpretación de los datos. Todos los autores han hecho una revisión crítica del borrador del artículo y han aprobado la versión definitiva que se presenta.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses relacionados con los resultados mostrados en este trabajo.

Bibliografía

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–337, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
3. März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A, et al. HDL cholesterol: Reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:663–75, <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-017-1106-1>.
4. Rosales C, Gillard BK, Xu B, Gotto AM, Pownall HJ. Revisiting reverse cholesterol transport in the context of high-density lipoprotein free cholesterol bioavailability. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2019;15:47–54, <http://dx.doi.org/10.14797/mdcj-15-1-47>.
5. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: Two prospective cohort studies. *Eur Heart J*. 2017;2478–86, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx163>.
6. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, Arca M, Averna M, Binder CJ, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: A European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet*

- Diabetes Endocrinol*. 2020;8:50–67, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30264-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30264-5).
7. Von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT, Catapano AL. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J*. 2023;44:1394–407, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac605>.
8. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Vázquez Rico I, Sáenz Soubrier S, Sánchez Ramos JL, Reposo Maestre JA, et al. [Hyperalphalipoproteinemias and medical advice in primary care. Changes of the lipid pattern]. *Aten Primaria*. 1998;21:617–21.
9. Hirano KI, Nagasaka H, Kobayashi K, Yamaguchi S, Suzuki A, Toda T, et al. Disease-associated marked hyperalphalipoproteinemia. *Molecular Gen Metabolism Rep*. 2014;1:264–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2014.06.001>.
10. Dron JS, Wang J, Low-Kam C, Khetarpal SA, Robinson JF, McIntyre AD, et al. Polygenic determinants in extremes of high-density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res*. 2017;58:2162–70, <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.M079822>.
11. El Khoudary SR, Nasr A, Matthews KA, Orchard TJ, Brooks MM, Billheimer J, et al. Associations of HDL metrics with coronary artery calcium score and density among women traversing menopause. *J Lipid Res*. 2021;62:100098, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100098>.
12. Qi Y, Fan J, Liu J, Wang W, Wang M, Sun J, et al. Cholesterol-overloaded HDL particles are independently associated with progression of carotid atherosclerosis in a cardiovascular disease-free population: A community-based cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:355–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.019>.
13. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Retraction and republication: Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–90, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1806491>.
14. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Med Sci Sports Exercise*. 2003;35:1381–95, <http://dx.doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>.
15. Espíldora-Hernández J, Díaz-Antonio T, Baena-Espinar J, Alonso-Calderón I, Rioja J, Alba-Conejo E, et al. Subclinical arteriosclerosis is associated with common vascular risk factors in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Med*. 2020;9:971, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9040971>.
16. Gofman JW, Glazier F, Tamplin A, Strisower B, de Lalla O. Lipoproteins, coronary heart disease, and atherosclerosis. *Physiol Rev*. 1954;34:589–607, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.1954.34.3.589>.
17. Razavi AC, Jain V, Grandhi GR, Patel P, Karagiannis A, Patel N, et al. Does elevated high-density lipoprotein cholesterol protect against cardiovascular disease? *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2023;1–12, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgad406>.
18. Ariza MJ, Sánchez-Chaparro M-Á, Barón FJ, Hornos AM, Calvo-Bonacho E, Rioja J, et al. Additive effects of LPL, APOA5 and APOE variant combinations on triglyceride levels and hypertriglyceridemia: Results of the ICA-RIA genetic sub-study. *BMC Medical Genet*. 2010;11:66, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-11-66>.
19. Ganjali S, Ricciuti B, Pirro M, Butler AE, Atkin SL, Banach M, et al. High-density lipoprotein components and functionality in cancer: State-of-the-art. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30:12–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2018.10.004>.
20. Tan M, Yang S, Xu X. High-density lipoprotein cholesterol and carcinogenesis. *Trends Endocrinol Metab*. 2023;34:303–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2023.02.009>.
21. Samadi S, Ghayour-Mobarhan M, Mohamadpour A, Farjani Z, Tabadkani M, Hosseinnia M, et al. High-density lipoprotein functionality and breast cancer: A potential

- therapeutic target. *J Cell Biochem.* 2019;120:5756–65, <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.27862>.
22. Cobo-Cuenca AI, Garrido-Miguel M, Soriano-Cano A, Ferri-Morales A, Martínez-Vizcaíno V, Martín-Espinosa NM. Adherence to the Mediterranean diet and its association with body composition and physical fitness in Spanish University Students. *Nutrients.* 2019;11, <http://dx.doi.org/10.3390/nu11112830>.
23. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2022;399:1876–85, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00122-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00122-2).
24. Ishibashi T, Kaneko H, Matsuoka S, Suzuki Y, Ueno K, Ohno R, et al. HDL cholesterol and clinical outcomes in diabetes mellitus. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30:646–53, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwad029>.
25. He Y, Ronseim GE, Tang C, Jarvik GP, Davidson WS, Kothari V, et al. Diabetes impairs cellular cholesterol efflux from ABCA1 to small HDL particles. *Circ Res.* 2020;127:1198–210, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317178>.
26. Gabriela AT, Lorena C, Vasile N, Olimpia PI, Claudia LC, Dan TR, et al. Risk factors of subclinical atherosclerosis in obesity and overweight. *J Pakistan Med Assoc.* 2020;70:840–4, <http://dx.doi.org/10.5455/JPMA.12075>.
27. Gómez-Jerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A, et al. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (dieta y riesgo de enfermedad cardiovascular). *Med Clí (Barc).* 1999;113:730–5.
28. Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, Sun YV, Quyyumi AA. Very high high-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular mortality. *Am J Cardiol.* 2023;120–1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.10.050>.
29. Sandesara PB, Mehta A, O'Neal WT, Mohamed Kelli H, Sat-hiyakumar V, Martin SS, et al. Association of elevated high-density lipoprotein cholesterol and particle concentration with coronary artery calcium: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020:e010473, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.010473>.
30. Roerecke M. Alcohol's impact on the cardiovascular system. *Nutrients.* 2021;13:1–10, <http://dx.doi.org/10.3390/nu13103419>.
31. Laguzzi F, Baldassarre D, Veglia F, Strawbridge RJ, Humphries SE, Rauramaa R, et al. Alcohol consumption in relation to carotid subclinical atherosclerosis and its progression: Results from a European longitudinal multicentre study. *Eur J Nutr.* 2021;60:123–34, <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-020-02220-5>.