

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo de revisión

cHDL reevaluado: nuevos conocimientos y nuevo potencial en la farmacología cardiovascular

Rosa Fernández-Olmo^{a,*}, Alberto Cordero^b, Olga González Albarrán^c,
José López Miranda^{d,e,f} y Lina Badimón^{g,h,i}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante, España

^c Servicio de Endocrinología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

^e Instituto Investigación Biomédica de Córdoba, Córdoba, España

^f Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

^g Facultad de Medicina, Universidad de VIC-Universidad Central de Cataluña, Vic, Barcelona, España

^h Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

ⁱ Fundación de Investigación Cardiovascular para la Salud y la Innovación (FICSI), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de noviembre de 2025

Aceptado el 9 de diciembre de 2025

On-line el xxx

Palabras clave:

Enfermedad vascular

ateroesclerótica

cHDL

Disfunción endotelial

Obicetrapib

RESUMEN

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) han sido tradicionalmente consideradas protectoras frente a la enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) debido a su papel en el transporte inverso de colesterol. Sin embargo, estudios recientes han cuestionado la utilidad clínica de los niveles plasmáticos de colesterol unido a HDL (cHDL), y destacan la importancia de su funcionalidad más allá de su cantidad. La evidencia acumulada sugiere que propiedades como su capacidad antioxidante, antiinflamatoria y de eflujo de colesterol podrían ser mejores indicadores de su potencial antiaterogénico. A pesar de los avances, múltiples ensayos clínicos dirigidos a elevar el cHDL han fracasado en reducir eventos cardiovasculares, lo que resalta la necesidad de un enfoque centrado en mejorar la calidad funcional del HDL. En este contexto, nuevos tratamientos como el obicetrapib, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, han mostrado efectos prometedores al mejorar el perfil lipídico y el eflujo de colesterol, sin comprometer la seguridad, planteando una estrategia más eficaz y global para el manejo de la EVA. Este artículo revisa críticamente la evolución del conocimiento sobre HDL, subraya la relevancia de evaluar su funcionalidad como biomarcador y explora las futuras estrategias terapéuticas basadas en este enfoque.

© 2025 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abreviaturas: CEC, capacidad de eflujo de colesterol; CEPT, proteína de transferencia de ésteres de colesterol; cHDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EVA, enfermedad vascular aterosclerótica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariarosafernandezolmo@gmail.com (R. Fernández-Olmo).

URLs: X @MAROSFO @acorderofort @lbadimon @jlopezmir .

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2025.12.004>

2605-1532/© 2025 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Fernández-Olmo R, et al. cHDL reevaluado: nuevos conocimientos y nuevo potencial en la farmacología cardiovascular. REC CardioClinics. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2025.12.004>

HDL-C reassessed: New insights and new potential in cardiovascular pharmacology

A B S T R A C T

Keywords:

Atherosclerotic vascular disease
HDL-C
Endothelial dysfunction
Obicetrapib

High-density lipoproteins (HDL) have traditionally been considered protective against atherosclerotic vascular disease (VAD) due to their role in reverse cholesterol transport. However, recent studies have questioned the clinical utility of plasma levels of HDL-cholesterol (HDL-C), highlighting the importance of their functionality beyond their quantity. Accumulating evidence suggests that properties such as its antioxidant, anti-inflammatory, and cholesterol-efflux capacity could be better indicators of its anti-atherogenic potential. Despite the advances, multiple clinical trials aimed at raising HDL-C have failed to reduce cardiovascular events, highlighting the need for a focused approach to improving HDL functional quality. In this context, new treatments such as Obicetrapib, a cholesteryl ester transfer protein inhibitor, have shown promising effects by improving the lipid profile and cholesterol efflux without compromising safety, proposing a more effective and global strategy for the management of VAD. This article critically reviews the evolution of knowledge about HDL, underlines the relevance of evaluating its functionality as a biomarker, and explores future therapeutic strategies based on this approach.

© 2025 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) han sido durante mucho tiempo un foco de investigación debido a su asociación con la protección de la enfermedad vascular aterosclerótica (EVA). Aunque tradicionalmente se ha considerado al colesterol unido a HDL (cHDL) como factor protector por su papel en el transporte inverso de colesterol y la reducción del riesgo vascular, estudios recientes han desafiado esta visión limitada. La complejidad de las funciones biológicas de las HDL, que abarcan propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras del sistema inmune, revela que su calidad funcional puede ser más relevante que sus niveles cuantitativos en sangre.

En este contexto se considera imprescindible revisar críticamente los avances recientes y sintetizar la evidencia disponible sobre las propiedades funcionales de las partículas HDL, los biomarcadores emergentes basados en su actividad biológica y las estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar su función. Entre estas últimas, destaca una nueva molécula terapéutica, el obicetrapib, que es un nuevo inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), que ha mostrado resultados prometedores tanto en la reducción de lipoproteínas aterogénicas como en la mejora del perfil funcional del HDL, aunque aún se requieren datos basados en eventos clínicos para establecer su verdadero valor terapéutico

HDL y enfermedad vascular

El cHDL se ha considerado tradicionalmente un factor protector en la enfermedad vascular, debido a su importante papel en el transporte del exceso de colesterol, el cual las partículas HDL movilizan colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su excreción, proceso conocido como

transporte reverso del colesterol (TRC).¹ Además, el cHDL parece tener propiedades antiinflamatorias,² antioxidantes³ y antitrombóticas,⁴ que pueden contribuir a sus efectos ateroprotectores.

Desde una perspectiva epidemiológica, los primeros indicios de la relación entre cHDL y la EVA se remontan a 1953, cuando Esko Nikkilä observó que los niveles de cHDL eran significativamente más bajos en individuos con EVA en comparación con controles sanos.⁵ Estudios posteriores en distintos países y poblaciones confirmaron esta asociación inversa, consolidando la idea de que niveles bajos de cHDL se relacionaban con un mayor riesgo cardiovascular.⁶⁻¹¹ En los años 80, varios estudios prospectivos demostraron que incrementos modestos en cHDL se asociaban a reducciones proporcionales del riesgo de enfermedad coronaria¹²: un incremento de 1 mg/dl en cHDL se asociaba con una reducción del 2% en el riesgo de enfermedad coronaria en los varones y del 3% en las mujeres.¹²

Sin embargo, análisis epidemiológicos posteriores identificaron una relación no lineal entre cHDL y riesgo cardiovascular. Diversas cohortes han mostrado una meseta de riesgo a partir de valores alrededor de 40 mg/dl^{13,14} y, en algunos casos, un incremento de eventos en concentraciones muy elevadas, configurando una curva en U. Ejemplos relevantes incluyen 2 grandes cohortes danesas,¹⁵ que evidenciaron un aumento del riesgo tanto en niveles muy bajos como en valores excepcionalmente altos de cHDL, así como un estudio en veteranos estadounidenses que confirmó dicha asociación con la mortalidad total.¹⁶

Los estudios de aleatorización mendeliana aportaron un nuevo enfoque y cuestionaron la causalidad entre los niveles elevados de cHDL y la reducción del riesgo cardiovascular.¹⁷ Variantes genéticas que incrementan cHDL no se asociaron consistentemente con menor incidencia de infarto de miocardio. Asimismo, algunas mutaciones que elevan notablemente el cHDL (por ejemplo, en CETP, ABCA1, LIPC o SCARB1) se

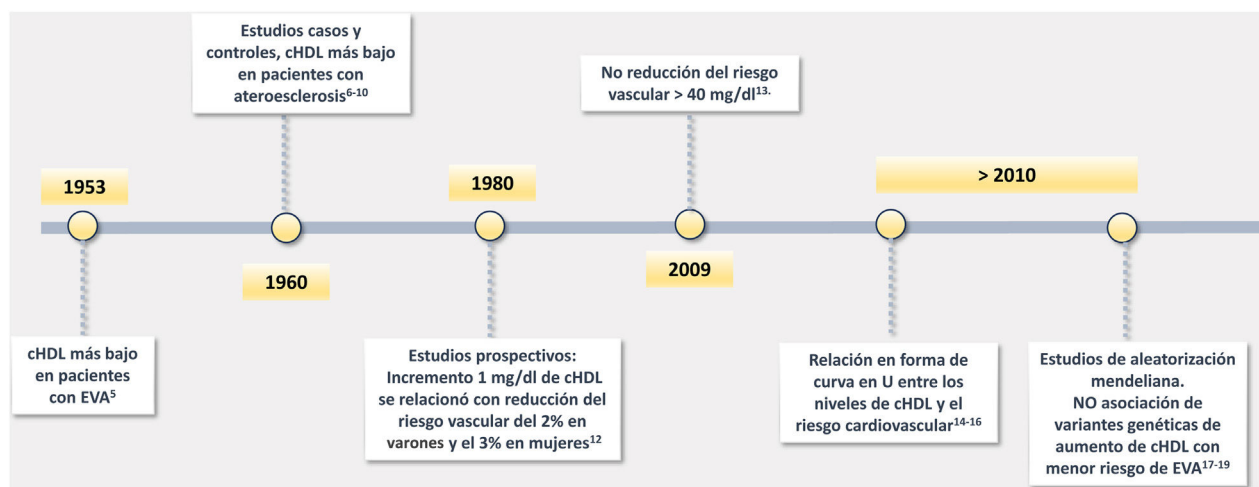


Figura 1 – Línea temporal en la relación entre el cHDL y la enfermedad cardiovascular. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; EVA: enfermedad vascular aterosclerótica. Las referencias bibliográficas mencionadas en esta figura corresponden a: Nikkilä⁵; Brunner et al.⁶; Keys et al.⁷; Barr et al.⁸; Carlson et al.⁹; Durrum et al.¹⁰; Gordon et al.¹²; Di Angelantonio et al.¹³; Wilkins et al.¹⁴; Madsen et al.¹⁵; Bowe et al.¹⁶; Haase et al.¹⁷; Voight et al.¹⁸ y Landmesser et al.¹⁹.

vincularon paradójicamente con mayor riesgo de enfermedad coronaria.^{18,19} Estos hallazgos indican que la cantidad de cHDL no necesariamente refleja su capacidad protectora.

Sin embargo, esta evidencia debe interpretarse con precaución, porque la mayoría de las variantes genéticas asociadas con cHDL también se asocian con cambios direccionales opuestos en triglicéridos, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) o a ambos, lo que dificulta las estimaciones del efecto del cHDL sobre el riesgo de EVA utilizando aleatorización mendeliana.¹⁷⁻¹⁹

Parte de estas discrepancias epidemiológicas puede explicarse por la complejidad intrínseca de las partículas HDL.^{20,21} Su composición, heterogeneidad y grado de funcionalidad están influenciados por numerosos factores metabólicos e inflamatorios, lo que afecta su capacidad para ejercer acciones protectoras,²²⁻²⁴ así como el propio estilo de vida también modula de forma significativa la funcionalidad de HDL.²⁵ Análisis poblacionales como los del UK Biobank indican que los patrones dietéticos y conductuales se reflejan directamente en la calidad de las partículas HDL, lo que podría explicar la asociación entre determinados niveles plasmáticos de cHDL y el riesgo cardiovascular observado en la práctica clínica.²⁵

Estudios recientes muestran que la inflamación sistémica y la elevación de cLDL deterioran la funcionalidad de HDL,^{26,27} favoreciendo la formación de partículas disfuncionales. De hecho, los pacientes con infarto agudo de miocardio presentan partículas HDL menos eficaces para promover el eflujo de colesterol y con propiedades antioxidantes e inflamatorias alteradas.²⁷

En este contexto, resulta evidente que la medición aislada del cHDL aporta información limitada. La complejidad estructural y funcional de las partículas de HDL, junto con su susceptibilidad a alteraciones en estados inflamatorios o metabólicos. Algunos estudios han demostrado que valores elevados de cLDL y la inflamación alteran directamente la funcionalidad de las partículas HDL y se asocian a mayor tamaño del infarto de miocardio en modelos animales.²⁶

Igualmente, los pacientes que presentan un primer infarto agudo de miocardio presentan característicamente partículas de HDL disfuncionales, en comparación con los pacientes sin infarto,²⁷ y el eflujo de colesterol se relaciona inversamente con marcadores de inflamación como la proteína C reactiva o la interleuquina-6.²⁸ Esto ha impulsado un cambio conceptual: pasar de considerar HDL como un simple marcador cuantitativo a evaluar su funcionalidad como indicador más preciso de riesgo cardiovascular (fig. 1).

¿Por qué no hemos podido abordar terapéuticamente las partículas HDL en el control de la enfermedad cardiovascular?

La evidencia disponible demuestra que el simple aumento de las concentraciones plasmáticas de cHDL no se traduce necesariamente en una reducción del riesgo cardiovascular. Este hallazgo, respaldado por múltiples ensayos clínicos y estudios genéticos, ha puesto de manifiesto en la actualidad que la funcionalidad de las partículas HDL es más relevante que su cantidad. Pero numerosos fármacos se desarrollaron con el objetivo de incrementar el cHDL bajo esta hipótesis inicial, obteniendo resultados negativos o insuficientes.

Las iniciativas para lograr un aumento en los niveles plasmáticos de HDL como medida terapéutica, se remontan a las estrategias de infusión de apolipoproteína A-I (apoA-I) Milano. La apoA-I es la apolipoproteína predominante en la partícula HDL, y se escogió apoA-I Milano porque se había identificado con anterioridad en las partículas de HDL de una familia del norte de Italia que pese a presentar valores bajos de cHDL, no desarrollaba enfermedad cardiovascular. El régimen de administración se basó en estudios experimentales pioneros que demostraron regresión de placa inyectando la fracción HDL-VHDL (sin colesterol), rica en apoA-I.²⁹ La infusión de apoA-I Milano se asoció con regresión del volumen de placa, evaluado mediante ecografía intravascular coronaria.³⁰ Sin

Tabla 1 – Resumen de los estudios anteriores a obicetrapib con diana terapéutica en cHDL

Fármaco o estudio	Intervención/tipo de fármaco	Resultado principal
ApoA-I Milano	Infusión de apoA-I funcional (apoA-I Milano)	Regresión del volumen de placa (no comercialización)
Ácido nicotínico + larapiprant	Ácido nicotínico combinado	No mostró beneficio clínico
Dalcetrapib	Inhibidor de CETP	Aumentó el cHDL pero sin beneficio clínico
Anacetrapib	Inhibidor de CETP	Aumentó el cHDL con beneficio clínico poco relevante
Miméticos de HDL (infusión directa)	HDL mimético	Aumentaron el cHDL pero no redujeron la progresión de la aterosclerosis
AEGIS-II ³⁵	Administración de CSL112 (apoA-I humana)	Resultado neutro en el objetivo primario; reducción en mortalidad y reinfarto

apoA-I: apolipoproteína A-I; CETP: proteína de transferencia de ésteres de colesterol; cHDL: colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad.

embargo, el elevado coste de producción de esta apolipoproteína y la necesidad de administración intravenosa impidieron su comercialización.

Posteriormente, el ácido nicotínico, que había demostrado elevar los niveles de cHDL a través de un mecanismo no completamente conocido, fue investigado en combinación con larapiprant para reducir sus efectos secundarios, pero sin embargo, no logró demostrar beneficio clínico.³¹

El conocimiento de la vía metabólica del transporte de colesterol a través de distintas lipoproteínas permitió investigar fármacos dirigidos a la inhibición de CETP, proteína encargada de transferir ésteres de colesterol desde HDL hacia LDL y VLDL. Estos fármacos lograron aumentar significativamente las concentraciones de cHDL, sin embargo, este incremento no se tradujo en beneficios clínicos. Este fue el caso de dalcetrapib³² y anacetrapib,³³ que elevaron el cHDL pero no redujeron cLDL ni apoB.

Aumentar el cHDL no garantiza eficacia clínica. Los ensayos con inhibidores de CETP revelaron varios aspectos clave, incluyendo la disociación entre aumentar cHDL y mejorar la funcionalidad de HDL. El HDL generado farmacológicamente mostró menor capacidad de eflujo, menor contenido en apoA-I y un fenotipo oxidado, proinflamatorio o disfuncional. Ninguno de los inhibidores de CETP, salvo parcialmente anacetrapib, consiguió reducciones significativas de apoB.^{32–34}

Varios ensayos aleatorizados también demostraron que los miméticos de HDL administrados por infusión aumentan rápidamente las concentraciones plasmáticas de cHDL, pero no reducen la progresión de la aterosclerosis evaluada mediante ecografía intravascular.³⁴

A pesar de ello, recientemente el estudio AEGIS-II volvió a evaluar la administración semanal de CSL112, una apoA-I humana derivada de plasma, durante las primeras 4 semanas posteriores al infarto agudo de miocardio. Se planteó la hipótesis de que una rápida infusión de apoA-I podría reducir el riesgo de reinfarto, ictus o muerte cardiovascular en los primeros 90 días. Aunque el estudio fue neutro en su objetivo primario, sí observó reducciones en mortalidad y reinfarto, lo que mantiene cierta expectativa respecto a esta estrategia.³⁵

La convergencia de estos resultados condujo a un cambio conceptual clave: elevar cHDL no es un objetivo terapéutico válido por sí mismo. Lo relevante es mejorar la funcionalidad del HDL, aumentar su capacidad de eflujo de colesterol (CEC) y reducir simultáneamente apoB (tabla 1).

Marcadores de funcionalidad del HDL y otros efectos antiaterogénicos

Las partículas de HDL tienen varias funciones antiateroescleróticas, incluido el TRC y sus funciones antiinflamatorias, antioxidantes, vasodilatadoras y antitrombóticas.³⁶ Por tanto, los estudios recientes refuerzan el concepto de que las partículas de HDL no son simplemente un transportador de colesterol, sino que poseen varias propiedades funcionales adicionales que pueden desempeñar un papel clave en la EVA³⁷ (fig. 2).

Las partículas de HDL constituyen una familia compleja, integrada por subespecies que difieren en tamaño, densidad, forma, carga y composición, y que experimentan procesos continuos de remodelación en la circulación.³⁸ Esta heterogeneidad explica por qué las HDL no siempre pueden considerarse antiaterogénicas y en determinados contextos pueden volverse disfuncionales o incluso proaterogénicas. A continuación se explican en detalle los marcadores de funcionalidad de las partículas cHDL.

Capacidad de eflujo de colesterol

La CEC es el biomarcador funcional mejor consolidado y describe la habilidad de las partículas de HDL para retirar colesterol de los macrófagos de la placa aterosclerótica.³⁹

Este proceso se produce a través de distintos transportadores:

- ABCA1, que actúa sobre partículas pequeñas y pobres en colesterol (pre β -HDL, HDL3).
- ABCG1 y SR-BI, que median el eflujo hacia partículas HDL más maduras.

Numerosos estudios han demostrado que una mayor CEC se asocia de manera independiente con menor riesgo cardiovascular.^{39,40} Sin embargo, condiciones como inflamación sistémica, hipercolesterolemia o diabetes pueden deteriorarla, generando cHDL disfuncional frecuente en los pacientes con enfermedad cardiovascular. En conjunto, la CEC es el biomarcador funcional más robusto y probablemente el que mejor refleja el potencial antiaterogénico de HDL, pero no medido en la práctica clínica habitual.

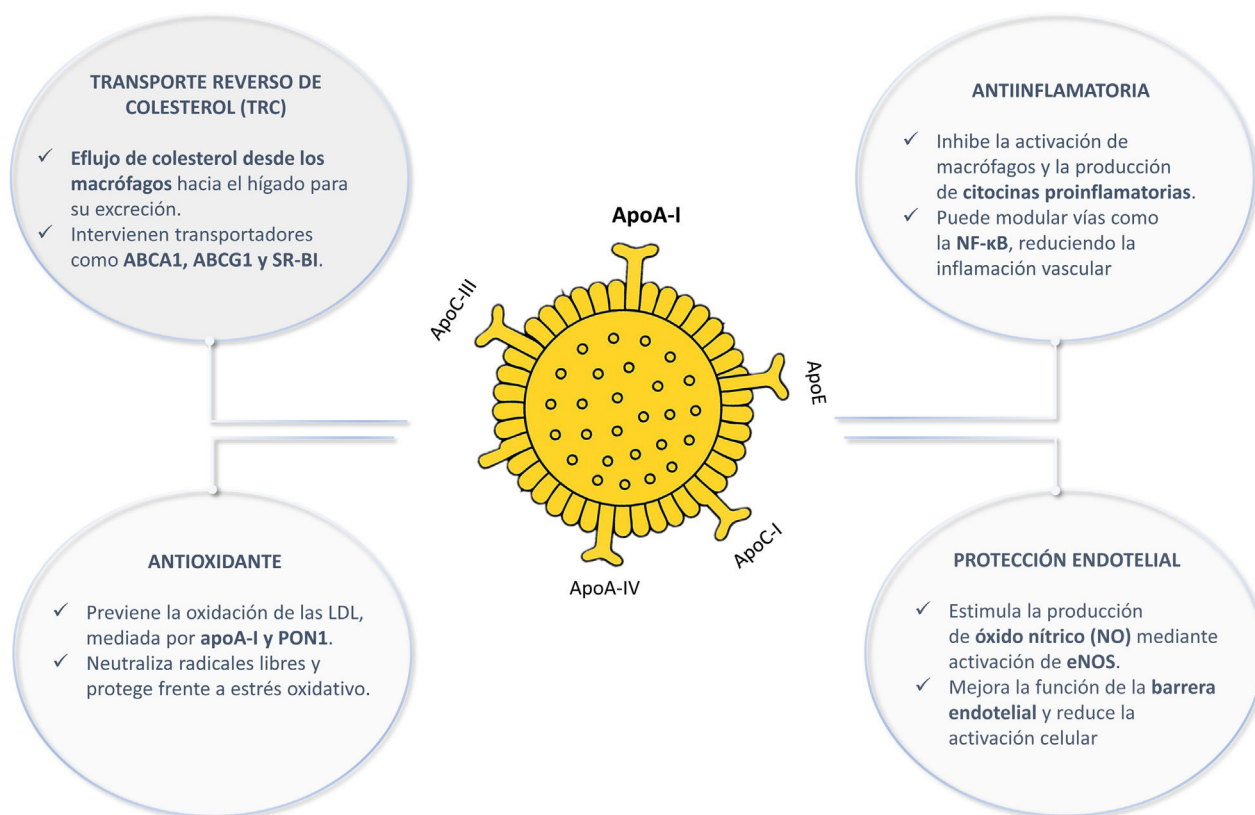


Figura 2 – Funcionalidad de las partículas HDL. ABCA1: transportador de casete de unión a ATP A1; ABCG1: transportador de casete de unión a ATP G1; apoA-I: apolipoproteína A-I; apoA-IV: apolipoproteína A-IV; apoC-I: apolipoproteína C-I; apoC-III: apolipoproteína C-III; apoE: apolipoproteína E; eNOS: sintasa de óxido nítrico endotelial; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NF-κB: factor nuclear kappa B; NO: óxido nítrico; PON1: paraoxonasa 1; SR-BI: receptor scavenger clase B tipo I; TRC: transporte reverso de colesterol.

Proteómica del HDL

Las partículas de HDL transportan decenas de proteínas implicadas en inflamación, inmunidad y metabolismo lipídico. Cambios en esta composición pueden modificar de forma sustancial su función.⁴¹ La reducción de apoA-I, proteína esencial para el eflujo de colesterol, se asocia a menor protección cardiovascular, el aumento de proteínas proinflamatorias convierte a HDL en una partícula potencialmente perjudicial y modificaciones como la oxidación de apoA-I por mieloperoxidasa reducen de forma marcada su funcionalidad.⁴²

El análisis proteómico, como el contenido en apoA-I ha permitido identificar patrones asociados a hipercolesterolemia familiar y enfermedad coronaria, abriendo la puerta a su uso como herramienta diagnóstica.⁴¹

Subfracciones de HDL

La partícula de HDL no es una lipoproteína uniforme. Existen múltiples subfracciones que difieren en tamaño, densidad y contenido proteico. Entre ellas destacan⁴³:

- Preβ-HDL y HDL3, pequeñas y densas, óptimas para el eflujo mediado por ABCA1.

- HDL2, partículas más grandes y maduras, asociadas al eflujo vía ABCG1 y SR-BI.

Estudios recientes han demostrado que las partículas pequeñas y medianas se asocian a menor riesgo cardiovascular, las partículas HDL muy grandes no muestran una asociación clara con protección, y el número total de partículas HDL puede aportar más información clínica que el cHDL aislado.²⁹⁻³³

Métodos avanzados como resonancia magnética nuclear o espectrometría están ganando protagonismo para cuantificar subfracciones y podrían convertirse en biomarcadores complementarios.⁴⁴

Efectos vasculares

EL cHDL contribuye al mantenimiento de la función endotelial mediante activación de eNOS y la producción de óxido nítrico, la reducción del estrés oxidativo endotelial, la estimulación de prostaciclina y el refuerzo de la integridad de la barrera endotelial.^{45,46}

En los pacientes con enfermedad cardiovascular, las partículas HDL suelen mostrar menor capacidad para activar eNOS, lo que refleja pérdida funcional y favorece progresión aterosclerótica.⁴⁷

Tabla 2 – Estudios con obicetrapib

Estudio	Fase	Población	Tratamiento evaluado	Resultados principales
TULIP ⁵⁸	Fase II - Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Pacientes con dislipemia leve	Obicetrapib + atorvastatina 20 mg o rosuvastatina 10 mg	Aumento del eflujo de colesterol (hasta el 72%) ^a Aumento de cHDL (179%) Reducción de cLDL (45%), apoB (30%), Lp(a) (33%) ^b
ROSE ⁵⁹ ROSE-II ⁶⁰	Fase II Fase II	Pacientes con dislipemia Pacientes con dislipemia	Obicetrapib Obicetrapib	Aumento de apoA-I (165%) Reducción de partículas pequeñas y densas
BROOKLYN ⁶¹	Fase III	Pacientes con hipercolesterolemia familiar en tratamiento hipolipemiante máximo	Obicetrapib 10 mg	Reducción del cLDL (41%), PCR (8%) Aumento del cHDL (121%) a los 12 meses
BROADWAY ⁶²	Fase III	Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida	Obicetrapib 10 mg	Reducción LDL (29,9%) sin diferencias en los efectos adversos entre ambos grupos de tratamiento
BROOKLYN + BROADWAY ⁶⁴	Post hoc	Incidencia eventos cardiovasculares	Obicetrapib 10 mg	Reducción significativa tras los 6 meses de tratamiento: MACE 4 ^c (HR = 0,60; IC95%, 0,37-0,99) y MACE 3 ^d (HR = 0,68; IC95%, 0,46-1,00)
PREVAIL ⁶⁵	Fase III (en curso/en espera de resultados)	Prevención de eventos cardiovasculares	Obicetrapib 10 mg	En curso

apoA-I: apolipoproteína A-I; apoB: apolipoproteína B; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta intensidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; Lp(a): lipoproteína(a); MACE: eventos cardiovasculares mayores; PCR: proteína C reactiva.

^a El aumento del 72% hace referencia al eflujo de colesterol no específica de ABCA1 (subanálisis del estudio TULIP).

^b Las reducciones de cLDL, apoB y Lp(a) corresponden a la dosis de obicetrapib en monoterapia.

^c MACE 4: muerte coronaria, infarto, ictus isquémico o revascularización.

^d MACE 3: muerte coronaria, infarto o ictus isquémico.

Factores que deterioran la funcionalidad del HDL

La funcionalidad del HDL puede verse deteriorada en múltiples estados patológicos, como la diabetes mellitus, la obesidad y el síndrome metabólico, la enfermedad renal crónica, la inflamación crónica y la hipercolesterolemia grave.

Por tanto, la búsqueda de un biomarcador clínico accesible continúa siendo un reto, aunque la concentración plasmática de apoA-I podría ser un candidato relevante dada su relación directa con la estructura y funcionalidad del HDL.^{41,42,48,49}

Direcciones futuras en el control del cLDL y cHDL: evidencias con obicetrapib

La comprensión de que los niveles plasmáticos de cHDL no reflejan adecuadamente la función biológica de HDL ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias orientadas tanto a mejorar la calidad funcional de la partícula como a reducir simultáneamente las lipoproteínas aterogénicas que contienen apoB.^{50,51} En este contexto, ha surgido obicetrapib, un inhibidor potente y selectivo de CETP cuya característica distintiva es su capacidad para reducir de manera sustancial el cLDL, la apoB y la Lp(a), al tiempo que incrementa las subfracciones de HDL con mayor CEC.⁵²⁻⁵⁵

A diferencia de sus predecesores torcetrapib, dalcetrapib y anacetrapib, obicetrapib fue desarrollado con el objetivo explícito de optimizar la reducción global del riesgo lipídico,

priorizando la disminución de partículas aterogénicas. Esta diferencia conceptual es relevante, ya que la ausencia de reducciones significativas de apoB fue una de las razones principales del fracaso de terapias anteriores^{53,55} (tabla 2 y tabla 3).

Efectos lipídicos y funcionales de obicetrapib

Los estudios de fase II (TULIP, ROSE y ROSE2) han mostrado reducciones profundas de cLDL (en torno al 40-45% en monoterapia) y descensos relevantes de apoB y Lp(a), junto con un incremento notable de cHDL.⁵⁶⁻⁶⁰ Más allá del aumento numérico del cHDL, destaca el incremento de las partículas preβ-HDL y HDL3, pobres en colesterol y ricas en apoA-I, esenciales para el eflujo mediado por ABCA1.⁵⁸

Estos estudios también demostraron una mejora dosis dependiente de la CEC. En el estudio TULIP, la administración de obicetrapib 10 mg aumentó el eflujo total en un 38%, el eflujo no específico de ABCA1 en un 72% y el eflujo específico de ABCA1 en un 28%.⁵⁸ Este incremento de la CEC es especialmente relevante por su estrecha asociación con protección frente a la EVA.

Evidencia en fase III: eficacia y seguridad

Los estudios BROOKLYN y BROADWAY, ambos fase III, confirmaron la eficacia de obicetrapib añadido al tratamiento hipolipemiante estándar. En BROOKLYN, en los pacientes con

Tabla 3 – Comparativa de los fármacos iCEPT, incluido obicetrapib

Fármaco	Mecanismo	cLDL	cHDL	apoB	Lp(a)	Funcionalidad HDL (CEC)	Resultados clínicos (eventos)	Limitaciones/comentarios
Torcetrapib	Inhibidor de CETP (1. ^a gen)	Variable	↑ ~ 60-70%	↓ 20%	↓ 15%	Mejora no demostrada	Aumento de eventos y mortalidad (ensayo interrumpido)	Efectos pleiotrópicos off-target: ↑ PA, activación SRAA; fracaso por toxicidad, no por la diana en sí.
Dalcetrapib	Inhibición parcial de CETP	≈ sin cambios	↑ ~ 25-30%	≈ sin cambios	≈ sin cambios	HDL generado con baja CEC	Sin beneficio clínico	Eleva cHDL sin reducir partículas con apoB; disociación cantidad-función.
Anacetrapib	Inhibición potente de CETP	↓ 15-20%	↑ > 100%	↓ 15-18%	↓ 25-35%	Datos funcionales limitados	Beneficio modesto en REVEAL, atribuible sobre todo a ↓ apoB	Acumulación en tejido adiposo; dudas de seguridad a largo plazo.
Obicetrapib	Inhibidor potente y selectivo de CETP	↓ 30-45% (fase II); ↓ 29,9% (fase III); ↓ 48,6% en combinación ezetimibe	↑ ~ 120-180%	↓ 30%	↓ ~26,7-36,9%; hasta ↓ 62,9% en combinación	↑ CEC: total + 38%, ABCA1 no específico + 72%, ABCA1 específico +28%	Análisis conjunto BROOKLYN+ BROADWAY: ↓ MACE (HR = 0,68; IC95%, 0,46-1,00) a 12 meses; PREVAIL en curso	Perfil de seguridad favorable; pendiente confirmación de beneficio en eventos.

ABCA1: transportador de casete de unión a ATP A1; apoB: apolipoproteína B; CEC: capacidad de eflujo de colesterol; CETP: proteína transportadora de ésteres de colesterol; cHDL: colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad (HDL); IC95%: intervalo de confianza del 95%; iCEPT: inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol; Lp(a): lipoproteína(a); MACE: eventos cardiovasculares mayores; PA: presión arterial; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

hipercolesterolemia familiar heterocigota, obicetrapib 10 mg redujo el cLDL un 41,5% al año, con incrementos relevantes de cHDL y sin diferencias significativas en eventos adversos frente a placebo.⁶¹ En BROADWAY, en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, obicetrapib redujo el cLDL un 29,9% a los 84 días con un perfil de seguridad favorable.⁶²

Además, en el estudio TANDEM, que evaluó la combinación fija de obicetrapib 10 mg + ezetimibe 10 mg, demostró reducciones del cLDL superiores al 48% frente a placebo y descensos aún mayores de apoB, junto con una reducción relevante de Lp(a).⁶³

Relación entre datos lipídicos y eventos clínicos

Un análisis conjunto de los estudios BROOKLYN y BROADWAY (n = 2.884) mostró que obicetrapib 10 mg/día redujo significativamente cLDL, apoB, no-HDL-c y Lp(a), e incrementó el cHDL en un 140%.⁶⁴ A los 12 meses se observó una reducción en los eventos coronarios mayores (HR = 0,68; IC95%, 0,46-1,00), con beneficio evidente tras los primeros 6 meses.⁶⁵

Pese a estos resultados, todavía no se dispone de datos definitivos basados en eventos clínicos duros. El estudio PREVAIL será decisivo para determinar si la reducción de partículas apoB y la mejora de la funcionalidad del HDL con obicetrapib se traducen en un beneficio clínico robusto y sostenido.⁶⁶

El valor incremental de obicetrapib deberá evaluarse con cautela y demostrar ventajas claras frente a las terapias que ya han demostrado beneficios cardiovasculares. El aumento aislado de cHDL no debe interpretarse como marcador de eficacia por sí mismo y el enfoque terapéutico actual prioriza reducir apoB y mejorar la funcionalidad del HDL.⁵²⁻⁵⁵

Papel potencial de obicetrapib en la estrategia terapéutica combinada

Obicetrapib podría incorporarse en una estrategia integral para reducir el riesgo residual mediante: a) reducción de apoB con estatinas, ezetimibe o inhibidores PCSK9; b) reducción adicional de cLDL y Lp(a) mediante inhibición de CETP, y c) mejora de la funcionalidad de HDL, incluida la CEC.⁶⁵

Al actuar por una vía metabólica distinta, obicetrapib se puede combinar con otros agentes sin interferencias farmacodinámicas significativas. Este enfoque podría optimizar el control lipídico en los pacientes de muy alto riesgo o con respuesta insuficiente al tratamiento estándar⁶⁵ (fig. 3).

En conjunto, la evidencia actual apunta hacia un modelo más preciso para la evaluación del riesgo cardiovascular, en el que la funcionalidad del HDL y la reducción de partículas aterogénicas desempeñan un papel complementario. Este enfoque permitirá mejorar la estratificación del riesgo y guiar

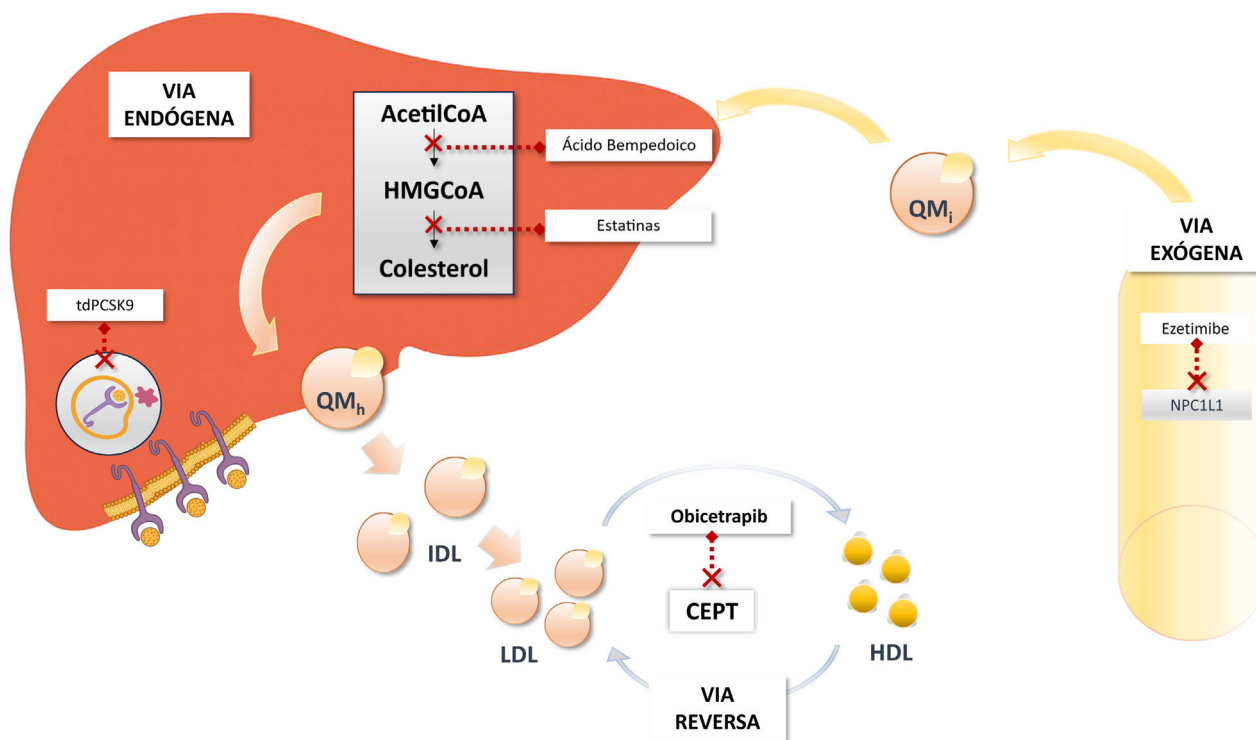


Figura 3 – Obicetrapib en el abordaje global del tratamiento hipolipemiante. AcetilCoA: acetil coenzima A; CEPT: proteína de transferencia de ésteres de colesterol; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HMGCoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; IDL: lipoproteína de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NPC1L1: Niemann-Pick C1-Like 1; QM_h: quilomicrón hepático; QM_i: quilomicrón intestinal; tdPCSK9: terapia dirigida a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

el desarrollo de terapias más eficaces, especialmente en los pacientes de alto riesgo a pesar del tratamiento convencional.

Conclusiones

El cHDL por sí solo no constituye un marcador fiable del riesgo cardiovascular, especialmente en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. La verdadera relevancia de las partículas de HDL radica en su funcionalidad, es decir, en su capacidad para ejercer acciones antioxidantes, antiinflamatorias y promover el flujo de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado. Esta función refleja con mayor precisión su potencial protector que su concentración plasmática.

Los ensayos clínicos han demostrado que aumentar cHDL sin mejorar su calidad funcional no se traduce en una reducción de eventos cardiovasculares, lo que obliga a un cambio de paradigma tanto en la investigación como en la práctica clínica. Evaluar la funcionalidad del HDL y su interacción con las lipoproteínas aterogénicas se perfila como un enfoque más útil para la estratificación del riesgo y la monitorización terapéutica.

En este contexto, obicetrapib representa una estrategia innovadora al combinar una potente reducción de lipoproteínas que contienen apoB y Lp(a) con una mejora en la calidad funcional del HDL. No obstante, será necesario confirmar en estudios basados en eventos clínicos si estos efectos

bioquímicos se traducen en una reducción sostenida de la morbimortalidad cardiovascular.

Financiación

El artículo ha sido realizado por los autores con una beca no condicionada de Menarini, sin que haya influido en el contenido ni en las conclusiones del manuscrito.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

No se ha utilizado la inteligencia artificial para la elaboración del artículo.

Contribución de los autores

La coordinación del manuscrito ha estado a cargo de R. Fernández-Olmo y A. Cordero. Todos los autores han participado en la elaboración, revisión y aprobación del artículo. L. Badimon ha realizado la revisión del artículo como experta.

Conflicto de intereses

Todos los autores han recibido una beca no condicionada de Menarini, sin que haya influido en el contenido ni en las

conclusiones del manuscrito. R. Fernandez-Olmo ha recibido honorarios no relacionados con el manuscrito de por Novartis, Sanofi, Amgen, Menarini, MSD, Novo Nordisk y Recordati. A. Cordero ha recibido honorarios no relacionados con el manuscrito de AstraZeneca, AMGEN, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Boehringer Ingelheim, MSD, Daiichi Sankio, Novartis, Novo Nordisk, Lilly Sanofi y Amarin.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and reverse cholesterol transport. *Circ Res*. 2019;124:1505–1518.
2. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res*. 2004;95:764–772.
3. Tomás M, Latorre G, Sentí M, Marrugat J. The antioxidant function of high-density lipoproteins: A new paradigm in atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:557–569.
4. Van der Stoep M, Korpelaar SJA, van Eck M. High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses. *Cardiovasc Res*. 2014;103:362–371.
5. Nikkilä E. Studies on the lipid-protein relationship in normal and pathological sera and the effect of heparin on serum lipoproteins. *Scand J Clin Lab Invest*. 1953;5(Suppl 8):9–100.
6. Brunner D, Lobl K. Serum cholesterol, electrophoretic lipid pattern, diet and coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1958;49:732–750.
7. Keys A, Fidanza F. Serum cholesterol and relative body weight of coronary patients in different populations. *Circulation*. 1960;22:1091–1106.
8. Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma: II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med*. 1951;11:480–493.
9. Carlson LA. Serum lipids in men with myocardial infarction. *Acta Med Scand*. 1960;167:399–413.
10. Durrum EL, Hyatt MR, Jencks WP, et al. Serum lipoproteins by paper electrophoresis in normal and atherosclerotic patients. *J Clin Invest*. 1956;35:980–990.
11. Rhoads GG, Gulbrandsen CL, Kagan A. Serum lipoproteins and coronary heart disease in Hawaii Japanese men. *N Engl J Med*. 1976;294:293–298.
12. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8–15.
13. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993–2000.
14. Wilkins JT, Ning H, Stone NJ, et al. Coronary heart disease risks associated with high levels of HDL cholesterol. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000519.
15. Madsen MC, 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;38:2478–2486.
16. Bowe B, Xie Y, Xian H, et al. High Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of All-Cause Mortality among U.S. Veterans. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1784–1793.
17. Haase CL, Tybjaerg-Hansen A, Qayyum AA, et al. LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: A Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E248–E256.
18. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: A mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380:572–580.
19. Landmesser U, Hazen S. HDL-cholesterol, genetics, and coronary artery disease: The myth of the 'good cholesterol'? *Eur Heart J*. 2018;39:2179–2182.
20. Zanoni P, Khetarpal SA, Larach DB, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*. 2016;351:1166–1171.
21. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest*. 1990;85:1234–1241.
22. Xiang AS, Kingwell BA. Rethinking good cholesterol: A clinicians' guide to understanding HDL. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:575–582.
23. Orozco-Beltran D, Gil-Guillen VF, Redon J, et al. Lipid profile and cardiovascular risk: ESCARVAL-RISK. *PLoS One*. 2018;13:e0205047.
24. Prats-Urbe A, Sayols-Baixeras S, Fernández-Sanlés A, et al. High-density lipoprotein characteristics and coronary artery disease: A Mendelian randomization study. *Metabolism*. 2020;112:154351.
25. Cho SMJ, Koyama S, Honigberg MC, et al. Genetic, sociodemographic, lifestyle, and clinical risk factors of recurrent coronary artery disease events: A population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2023;44:3456–3465.
26. Padró T, Cubedo J, Camino S, et al. Detrimental Effect of Hypercholesterolemia on High-Density Lipoprotein Particle Remodeling in Pigs. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:165–178.
27. Cordero A, Muñoz-García N, Padró T, et al. HDL Function and Size in Patients with On-Target LDL Plasma Levels and a First-Onset ACS. *Int J Mol Sci*. 2023;24:5391.
28. Muñoz-García N, Cordero A, Padro T, et al. First time ACS in patients with on-target lipid levels: Inflammation at admission and re-event rate at follow-up. *Eur J Clin Invest*. 2024;54:e14305.
29. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2292–2300.
30. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014;371:203–212.
31. 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.
32. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1217–1227.
33. Andrews J, Janssan A, Nguyen T, et al. Effect of serial infusions of reconstituted high-density lipoprotein (CER-001) on coronary atherosclerosis: Rationale and design of the CARAT study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7:45–51.
34. Tardif JC, Ballantyne CM, Barter P, et al. Effects of the high-density lipoprotein mimetic agent CER-001 on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: A randomized trial. *Eur Heart J*. 2014;35:3277–3286.
35. Gibson CM, Duffy D, Korjian S, et al. Apolipoprotein A1 Infusions and Cardiovascular Outcomes after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2024;390:1560–1571.
36. Cho KH. The Current Status of Research on High-Density Lipoproteins (HDL): A Paradigm Shift from HDL Quantity to HDL Quality and HDL Functionality. *Int J Mol Sci*. 2022;23:3967.
37. Endo Y, Fujita M, Ikewaki K. HDL Functions-Current Status and Future Perspectives. *Biomolecules*. 2023;13:105.
38. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Biological Consequences of Dysfunctional HDL. *Curr Med Chem*. 2019;26:1644–1664.
39. Linton MF, Yancey PG, Tao H, Davies SS. HDL Function and Atherosclerosis: Reactive Dicarbonyls as Promising Targets of Therapy. *Circ Res*. 2023;132:1521–1545.

40. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:127–135.
41. Annema W, von Eckardstein A. Dysfunctional high-density lipoproteins in coronary heart disease: Implications for diagnostics and therapy. *Transl Res*. 2016;173:30–57.
42. Li XM, Tang WH, Mosior MK, et al. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:1696–1705.
43. Zhao Q, Wang J, Miao Z, et al. A Mendelian randomization study of the role of lipoprotein subfractions in coronary artery disease. *Elife*. 2021;10:e58361.
44. Letertre MPM, Giraudeau P, de Tullio P. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Clinical Metabolomics and Personalized Medicine: Current Challenges and Perspectives. *Front Mol Biosci*. 2021;8:698337.
45. Kratzer A, Giral H, Landmesser U. High-density lipoproteins as modulators of endothelial cell functions: Alterations in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Res*. 2014;103:350–361.
46. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2736–2742.
47. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): A serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J*. 2015;36:490–500.
48. Rader DJ, Alexander ET, Weibel GL, Billheimer J, Rothblat GH. The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2009;Suppl 50:S189–S194.
49. Huang Y, DiDonato JA, Levison BS, et al. An abundant dysfunctional apolipoprotein A1 in human atheroma. *Nat Med*. 2014;20:193–203.
50. Rohatgi A, Westerterp M, von Eckardstein A, Remaley A, Rye KA. HDL in the 21st Century: A Multifunctional Roadmap for Future HDL Research. *Circulation*. 2021;143:2293–2309.
51. Cubedo J, Padró T, Alonso R, Mata P, Badimon L. ApoL1 levels in high density lipoprotein and cardiovascular event presentation in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 2016;57:1059–1073.
52. Wu Y, Fan Z, Tian Y, Liu S, Liu S. Relation between high density lipoprotein particles concentration and cardiovascular events: A meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2018;17:142.
53. Nelson AJ, Sniderman AD, Ditmarsch M, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition Reduces Major Adverse Cardiovascular Events by Lowering Apolipoprotein B Levels. *Int J Mol Sci*. 2022;23:9417.
54. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, et al. Association of Genetic Variants Related to CETP Inhibitors and Statins With Lipoprotein Levels and Cardiovascular Risk. *JAMA*. 2017;318:947–956.
55. Holmes MV, Smith GD. Dyslipidaemia: Revealing the effect of CETP inhibition in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:635–636.
56. Ballantyne CM, Ditmarsch M, Kastelein JJ, et al. Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: A randomized phase 2 trial. *J Clin Lipidol*. 2023;17:491–503.
57. Ford J, Lawson M, Fowler D, et al. Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of TA-8995, a selective cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:498–508.
58. Hovingh GK, Kastelein JJ, van Deventer SJ, et al. Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2015;386:452–460.
59. Van Capelleveen 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.e3.
60. Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: A randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2022;28:1672–1678.
61. Stephen N, Nelson A, Ditmarsch M, et al. Safety and efficacy of obicetrapib in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. NewAmsterdam Pharma. NAMS-AHA-BROOKLYN slide kit. 2024. Disponible en: <https://www.newamsterdampharma.com/wp-content/uploads/2024/11/NAMS-AHA-BROOKLYN-11.18.2024.pdf>. Consultado 20 Nov 2025.
62. Nicholls SJ, Nelson AJ, Ditmarsch M, et al. Safety and Efficacy of Obicetrapib in Patients at High Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2025;393:51–61.
63. Sarraju A, Brennan D, Hayden K, et al. Fixed-dose combination of obicetrapib and ezetimibe for LDL cholesterol reduction (TANDEM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2025;405:1757–1768.
64. Nicholls SJ, Nelson AJ, Ray KK, et al. Impact of Obicetrapib on Major Adverse Cardiovascular Events in High-Risk Patients: A Pooled Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86:1046–1056.
65. Kastelein JJP, Hsieh A, Dicklin MR, Ditmarsch M, Davidson MH. Obicetrapib: Reversing the Tide of CETP Inhibitor Disappointments. *Curr Atheroscler Rep*. 2024;26:35–44.
66. A cardiovascular outcomes study to evaluate the effect of obicetrapib in patients with cardiovascular disease (PREVAIL). NCT05202509. ClinicalTrials.gov; 202 [actualizado 4 Jun 2024] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05202509>. Consultado 20 Nov 2025.