

Riesgo cardiovascular residual: nuevos enfoques

Nuevos enfoques en el riesgo cardiovascular residual. Introducción

José Luis Zamorano^{a,b,*} y Ángel Cequier^c

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, Universidad de Barcelona, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Palabras clave:

Dislipemia aterogénica

Riesgo cardiovascular residual

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo, aproximadamente 16,7 millones de muertes al año, la mayoría por infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. La mayor carga de las enfermedades cardiovasculares es atribuible no tanto a la mortalidad, sino a los eventos cardiovasculares no fatales y sus consecuencias a largo plazo. El crecimiento en la incidencia de estas enfermedades está relacionado principalmente con el aumento de la mediana de supervivencia y la aparición de factores de riesgo en los países en desarrollo.

Los estudios epidemiológicos que se llevaron a cabo a mediados del siglo xx, a raíz de una preocupación creciente derivada de la alta incidencia de las enfermedades cardiovasculares (ECV), hicieron posible la identificación de ciertos factores de riesgo cardiovascular «clásicos» tales como la hipertensión arterial, la diabetes, la dislipemia, el sedentarismo y el tabaquismo. Su principal importancia radica en que son una serie de factores potencialmente modificables y, por lo tanto, objetivo de estrategias de prevención.

Clásicamente, se ha establecido una distinción entre los conceptos de factor de riesgo y marcador de riesgo. El factor de riesgo se refiere a una condición adquirida por el sujeto que tiene potencial para ser modificado. Por otro lado, el marcador de riesgo es un factor inherente al sujeto que no puede ser modificado, como el sexo, la genética o la edad.

Los 3 principales factores determinantes de muerte en nuestro país son la hipertensión, el tabaquismo y la hipercolesterolemia, y una tendencia similar está surgiendo incluso en países en desarrollo económico. Se ha demostrado que las prevalencias de la obesidad y la hipercolesterolemia tienen una correlación significativa con el aumento del producto interior bruto. No solo aumenta la prevalencia de factores de riesgo individuales, sino también de aquellos que se presentan simultáneamente. Se ha demostrado que los factores de riesgo, si están presentes juntos, aumentan la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular mucho más que la suma de los factores individuales. Esto se debe a que interactúan entre ellos; además, una reducción moderada de varios factores de riesgo reduce el riesgo cardiovascular más que el control óptimo de uno solo de ellos.

Desde la publicación del tercer informe del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATPIII)* en 2001 y otras guías, el cálculo del riesgo absoluto se sitúa en la base de las indicaciones para la elección del tratamiento. La predicción del riesgo ha asumido un papel central en la prevención de las ECV, porque permite cuantificar el daño de la coexistencia de múltiples factores de riesgo, identificarlos y tratarlos en consecuencia y también aumentar el grado de concienciación y la motivación del paciente para cumplir el tratamiento y mantener un estilo de vida saludable.

New approaches in residual cardiovascular risk. Introduction

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, with approximately 16.7 million deaths per year, mostly from myocardial infarction and stroke. The main burden of cardiovascular diseases is attributable not to mortality, but to non-fatal cardiovascular events and their long-term consequences. The increase in the incidence of these diseases is mainly related to the increase in median survival and the emergence of risk factors in developing countries.

Epidemiological studies carried out in the mid-20th century, in response to growing concern over the high incidence of cardiovascular diseases, identified certain "classic" cardiovascular risk factors such as high blood pressure, diabetes, dyslipidaemia, sedentary lifestyle and smoking. These factors are important primarily for being potentially modifiable, and they have therefore become the target of prevention strategies.

Keywords:

Atherogenic dyslipidaemia

Residual cardiovascular risk

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zamorano@secardiologia.es (J.L. Zamorano).

Traditionally, a distinction has been made between the concepts of risk factor and risk marker. A risk factor refers to a condition acquired by the individual that has the potential to be modified. On the other hand, a risk marker is an inherent factor in the individual that cannot be altered, such as sex, genetics, or age. The three main determinants of death in our country are hypertension, smoking and hypercholesterolaemia, and a similar trend is emerging even in economically developing countries. The prevalence of obesity and hypercholesterolaemia has been shown to correlate significantly with the increase in gross domestic product. Not only do the prevalences of individual risk factors increase, but also that of concurrent factors. It has been demonstrated that risk factors occurring simultaneously increase the likelihood of a cardiovascular event much more than the sum of the individual factors. This is because they interact with each other; moreover, a moderate reduction in several risk factors reduces cardiovascular risk more than optimal control of only one of them.

Since the publication of the third report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP III) in 2001 and other guidelines, absolute risk calculation has been the basis for treatment choice indications. Risk prediction now has a central role in the prevention of cardiovascular diseases because it enables us to quantify the harm caused by coexistence of multiple risk factors, identify and treat them accordingly, and also increase patient awareness and motivation to comply with treatment and maintain a healthy lifestyle.

DISLIPEMIA

La dislipemia es uno de los factores fundamentales del riesgo de sufrir aterosclerosis. Las altas concentraciones plasmáticas de colesterol, especialmente el unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), son causa de aterosclerosis mediante mecanismos fisiopatológicos bien conocidos.

La relación entre el cLDL y la enfermedad cardiovascular (ECV) es continua, y no hay un umbral claro a partir del cual aumenta la mortalidad. Asimismo, se ha demostrado que la reducción del colesterol consigue una disminución de la incidencia y la mortalidad por ECV en prevención secundaria, y algunos estudios han demostrado incluso la reversibilidad de la placa de ateroma en individuos con control excelente. Según algunos trabajos, el riesgo atribuible a la dislipemia en el infarto agudo de miocardio es de hasta el 49%¹.

Tanto los valores elevados de cLDL como las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajas actúan como factores de riesgo cardiovascular; sin embargo, desde el punto de vista de la intervención, es la reducción del cLDL la que ha mostrado disminuciones muy llamativas del número de eventos. Al reducir el cLDL, el riesgo cardiovascular se reduce de manera inequívoca: cada mmol/l que se reduce de cLDL se corresponde con una reducción del 25% de la mortalidad y la morbilidad cardiovasculares en pacientes con un riesgo cardiovascular intermedio².

Además del cHDL y el cLDL, otra serie de moléculas medibles aportan información sobre el metabolismo lipídico del paciente y marcan el riesgo cardiovascular futuro:

- Apolipoproteína B. Es la principal apolipoproteína aterogénica que está presente en las partículas de cLDL. Su concentración se puede medir y parece que representa un riesgo similar al del cLDL³.
- Hipertrigliceridemia. Es un factor independiente de riesgo cardiovascular. La intensidad de su asociación, sin embargo, es más débil que el de las cifras de cLDL. Un valor de triglicéridos > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) se considera factor de riesgo cardiovascular (FRCV) establecido.
- cHDL. El cHDL bajo, por debajo de 1 mmol/l (40 mg/dl) en varones y 1,2 mmol/l (45 mg/dl) en mujeres, se asocia de manera independiente con un mayor riesgo cardiovascular⁴.
- Lipoproteína (a) –Lp(a)–. Es una lipoproteína de baja densidad que se comporta como FRCV, con un rol causal en el proceso de aterosclerosis según estudios de aleatorización Mendeliana. No se ha establecido aún como diana terapéutica, y puede ser útil como marcador de riesgo en sujetos jóvenes con riesgo moderado⁵.
- Cociente apoB/apoA1. La apolipoproteína A1 es la apoproteína de las lipoproteínas de alta densidad. Por lo tanto, el cociente apoB/

apoA1 es uno de los marcadores de riesgo más fuertes⁶. No obstante, en la guía vigente no se recomienda su uso, dados su coste y la poca información diferencial que aporta con respecto al uso de un perfil lipídico convencional.

DISLIPEMIA ATEROGÉNICA Y NUEVAS EVIDENCIAS EN RIESGO RESIDUAL

Uno de los principales impulsores de la prematuridad de la enfermedad aterosclerótica es la dislipemia aterogénica, que típicamente presenta cifras elevadas de triglicéridos (TG), lipoproteínas ricas en TG (TRL) y sus remanentes. Esta dislipemia también se caracteriza por concentraciones subnormales de cHDL y concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas⁷.

La guía de práctica clínica para el tratamiento de la dislipemia recomienda estatinas como tratamiento de primera línea, pero el riesgo cardiovascular residual permanece incluso después de dicho tratamiento con valores de cLDL controlados⁸. Sin embargo, la evidencia de que el cLDL es un factor causal y, por lo tanto, un objetivo terapéutico clave objetivo en la enfermedad aterosclerótica es indiscutible⁹.

Múltiples estudios han demostrado que la hipertrigliceridemia es un factor independiente del riesgo de enfermedad aterosclerótica¹⁰. También se ha establecido una relación causal los TG, las TRL y sus remanentes con un mayor riesgo de aterosclerosis y eventos como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular isquémico y la estenosis valvular aórtica¹¹. Hasta hace poco, los ensayos clínicos con ácidos grasos omega-3 mixtos (OM3Fas) que contienen tanto el ácido eicosapentaenoico (EPA) como el ácido docosahexaenoico (DHA), fibratos y niacina no han demostrado consistentemente reducciones en el riesgo cardiovascular o en la mortalidad cardiovascular^{12,13}. Es relevante en este contexto que la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en 2011 el icosapento de etilo (IPE) como complemento de la dieta para reducir los TG con valores de TG ≥ 500 mg/dl¹⁴.

Además de su acción reductora de los TG, el IPE ejerce acciones pleotrópicas en la pared arterial que pueden afectar a la fisiopatología de la progresión de la aterosclerosis¹⁵. Por lo tanto, es de especial relevancia que el IPE pueda promover la reducción de la inflamación y, en consecuencia, ser importante en el tratamiento de estos pacientes¹⁶. Tal acción del IPE coincide totalmente con los hallazgos de los ensayos EVAPORATE y CHERRY en pacientes con aterosclerosis coronaria, en los que los estudios de imagen revelaron tanto la regresión de la placa como una mayor estabilidad de esta independientemente del tratamiento de base con estatinas^{17,18}.

Lo que está claro es que las concentraciones de TG elevadas se asocian con un aumento del riesgo residual incluso en pacientes tratados con estatinas que tienen el cLDL bien controlado.

MÁS ALLÁ DE LOS TRADICIONALES FACTORES DE RIESGO

Existen otros marcadores que traducen la importancia de la inflamación en el proceso aterosclerótico. Señalemos, entre otros:

Marcadores bioquímicos e inflamatorios

A partir de los años noventa, la investigación sobre la fisiopatología de la ECV puso de relieve la importancia de la cascada inflamatoria. La inflamación desempeña un papel clave en la patogénesis de todas las etapas de la aterosclerosis, desde la aparición de la infiltración inicial de lípidos hasta la rotura de placa y la trombosis aguda¹⁹.

La proteína C reactiva (PCR) se descubrió originalmente en 1930; es una proteína de fase aguda producida por el hígado en respuesta a varias citocinas inflamatorias. Sus valores pueden aumentar hasta 10.000 veces debido a las infecciones u otros problemas médicos significativos, pero se ha señalado que valores altos dentro del intervalo normal se relacionan con mayor riesgo cardiovascular y pueden tener valor pronóstico. Se ha demostrado de manera convincente que es un marcador de riesgo con potencia predictiva similar a la de los factores de riesgo clásicos. A pesar de ello, se considera que su contribución diferencial a los modelos predictivos existentes es baja y que su determinación es útil especialmente como reclasificador de casos dudosos de riesgo intermedio-bajo o intermedio-alto.

La Lp(a) es químicamente similar a las LDL, se sintetiza en el hígado y se caracteriza por una molécula de apolipoproteína B100 ligada covalentemente a una glucoproteína grande llamada apolipoproteína (a)²⁰. Se ha demostrado que la Lp(a) tiene una importante relación con el desarrollo de ECV por su influencia en el desarrollo de las placas de aterosclerosis debido a su papel dentro del proceso inflamatorio de la aterogénesis y por su actuación en la coagulación, pues favorece un estado protrombótico e inhibidor de la fibrinólisis.

¿PODEMOS HACER ALGO MÁS?

A pesar de la eficacia en el tratamiento de cada factor de riesgo clásico, la tendencia global es a un aumento de los casos de ECV²¹. Estudios recientes como el INTERHEART y las conclusiones de encuestas como EUROASPIRE dejan claro que las estrategias de prevención están infrautilizadas en la práctica clínica habitual y que aún queda margen para reducir la contribución de la ECV a la morbimortalidad general²². La correcta implementación de estas estrategias de prevención podría disminuir hasta en un 80% la aparición de ECV precoz²³.

A pesar de esto, aproximadamente el 25% de los eventos isquémicos se dan en sujetos con baja carga de factores de riesgo (1 factor de riesgo o menos), por lo que se deduce la existencia de un riesgo «residual» que no se explica por la presencia de factores de riesgo clásicos. Esto ha hecho que más recientemente se hayan investigado nuevos factores de riesgo que podrían explicar, al menos en parte, la existencia de este riesgo residual. Por contrapartida, estos nuevos marcadores en general no se han demostrado tan potentes como los previos y aún se debe tener más evidencia para una aceptación generalizada. Con ello se logrará que, de forma generalizada e inequívoca, aporten un valor predictivo adicional a la evaluación de los factores de riesgo clásicos.

CONCLUSIONES

A pesar de los avances y la sofisticación de los tratamientos, la prevención cardiovascular sigue siendo el arma más poderosa de la que disponen las sociedades actuales para disminuir la morbimortalidad que genera la ECV. Para ello, es de vital importancia determinar el riesgo cardiovascular total individual con base en la presencia de FRCV conocidos.

Además, es importante desarrollar estrategias de prevención con intervenciones tanto poblacionales como individuales que contengan la elevada prevalencia de los factores de riesgo.

No hay duda de que el tratamiento y el control de los factores de riesgo clásicos son clave en cualquier estrategia de prevención y control de la enfermedad. Sin embargo, además de estos factores clásicos, emergen en el horizonte nuevos tratamientos que van a llevar a la disminución de ese riesgo residual que también debe reducirse para unos mejores tratamiento y prevención de la aterosclerosis.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores han participado en la redacción del manuscrito y la revisión de forma proporcional y aceptan su publicación.

CONFLICTO DE INTERESES

J.L. Zamorano ha recibido honorarios por la redacción del presente artículo y por presentaciones científicas por Amarin.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado “Riesgo cardiovascular residual: nuevos enfoques”, el cual ha sido financiado por la sección de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-590.
3. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*. 2008;372:224-233.
4. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-1361.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844-2853.
6. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006;259:481-492.
7. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: Metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—A consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42:4791-4806.
8. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:1-10.
9. Boren 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;41:2313-2330.
10. Farnier M, Zeller M, Masson D, Cottin Y. Triglycerides and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: An update. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114:132-139.
11. Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen general population study. *Eur Heart J*. 2020;41:2288-2299.
12. Voth P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:171-183.
13. Voth PP, Philip S, Hull M, Granowitz C. Association of elevated triglycerides with increased cardiovascular risk and direct costs in statin-treated patients. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:1670-1680.
14. U.S. Food and Drug Administration (2019a). Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Briefing Document: Vascepa® (icosapent ethyl; AMR101) REDUCE-IT® (Reduction of Cardiovascular Events with EPA - Intervention Trial). NDA Number: 202057.
15. Chapman MJ, Zamorano JL, Parhofer KG. Reducing residual cardiovascular risk in Europe: Therapeutic implications of European Medicines Agency approval of icosapent ethyl/eicosapentaenoic acid. *Pharmacol Ther*. 2022;237:108172.

16. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging mechanisms of cardiovascular protection for the omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:1135–1147.
17. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: Final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J.* 2020;41:3925–3932.
18. Watanabe T, Ando K, Daidoji H, et al. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins. *J Cardiol.* 2017;70:537–544.
19. Ross R. Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115–126.
20. Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): Intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10:225–236.
21. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med.* 2005;352:1138–1145.
22. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J.* 2011;32:2143–2152.
23. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation.* 2012;125:996–1004.