

Riesgo cardiovascular residual

Hernando Vargas Uricoechea

Médico especialista en Medicina Interna y Endocrinología, MSc en Epidemiología, Doctor (Hon) en Ciencias de la Salud, candidato a Ph.D en Ciencias Biomédicas; Profesor Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca.

Carga global y evaluación del riesgo de la enfermedad cardiovascular (ECV)

La ECV es la principal causa de muerte en países desarrollados y una de las mayores causas de carga por enfermedad en dichos países. En el año 2001 hubo 7,3 millones de muertes y se perdieron 58 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs), debido a ECV en el mundo, datos preocupantes si se tiene en cuenta que alrededor del 75% del global de las muertes y el 82% del total de DALYs ocurre en países con ingresos bajos y moderados⁽¹⁾.

Las tasas de mortalidad por ECV pueden variar ampliamente entre países desarrollados, bien sea como proporción de muertes por ECV o como proporción de la mortalidad total. Globalmente, las muertes por ECV representan cerca del 30% de todas las muertes; no obstante, los patrones de presentación son tan variables que, en países desarrollados, la tasa de mortalidad por ECV es de aproximadamente 38%, mientras que en países en vía de desarrollo la tasa global de mortalidad por ECV es de 28%, aunque puede ser tan alta como del 58% en países de Europa oriental. Esta variabilidad en la prevalencia de la ECV puede deberse a la transición epidemiológica, y es que a medida que los países evolucionan de un estado eminentemente agrícola a estados industriales o post-industriales se suscitan profundos cambios sociales, medioambientales y de comportamiento poblacional que conllevan al incremento en la longevidad, pero que también pueden originar una mayor probabilidad de exposición a factores de riesgo para enfermedades crónicas; con el incremento en el nivel de desarrollo social, se espera también un incremento en el nivel de los factores de riesgo⁽²⁾.

Las estrategias para la prevención de la ECV pueden ser agrupadas en tres:

1. Intervenciones que reducen la frecuencia de factores de riesgo para ECV en la población general, teniendo en cuenta que un gran número de eventos cardiovasculares podrían ocurrir en poblaciones de "bajo riesgo" (cese del consumo de tabaco, combinado con cambios en los niveles de presión arterial y de colesterol) a través de programas nacionales enfocados en la reducción del consumo de sal y grasas saturadas, sumado al incremento en la actividad física.
2. Intervenciones en individuos de "alto riesgo" para el desarrollo de ECV, enfocando los recursos en los servicios de salud para aquellos con el mayor riesgo; esta estrategia, enfocada en la atención primaria, incluye el cese del consumo de tabaco y la identificación y evaluación de aquellos con alto riesgo de ECV.
3. Intervenciones para la prevención secundaria en personas con ECV establecida, las cuales incluyen la modificación en el nivel de los lípidos y de los otros factores de riesgo modificables.

La ECV tiene una etiología multifactorial, los factores de riesgo clásicos como edad, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, niveles elevados de colesterol total y niveles bajos de c-HDL, han demostrado ser consistentes en las poblaciones estudiadas. La definición de “riesgo” es clave en el enfoque del individuo con ECV; de hecho, el cálculo del “*riesgo cardiovascular absoluto*” debe ser el punto de partida para desarrollar estrategias de prevención⁽³⁾.

El “riesgo absoluto” se conoce también como “riesgo total” o “riesgo global”. Este riesgo se define como la probabilidad porcentual de que un individuo presente un evento cardiovascular a lo largo de un periodo determinado, a diferencia del “riesgo relativo” que se refiere a la probabilidad que tiene un individuo que presenta factores de riesgo para desarrollar un evento cardiovascular, comparado con otro individuo de la misma edad y sexo que no tiene factores de riesgo.

Al estimar el “riesgo”, el punto final que se debe evaluar es la mortalidad por ECV más que otros puntos finales desencadenados por la ECV; los sistemas actuales de predicción del riesgo no predicen exactamente los diferentes perfiles de riesgo que existen en diferentes grupos étnicos y culturas; por ejemplo, al aplicar escalas de riesgo derivadas de cohortes caucásicas se puede “sobreestimar” el riesgo en otras poblaciones, por lo que la predicción del riesgo basada en el riesgo absoluto es la mejor manera de enfocar la decisión de tratamientos en ECV^(4, 5).

Escalas de riesgo: Las escalas de riesgo pueden no predecir el “riesgo absoluto” pero pueden ser muy útiles en la evaluación y estimación del riesgo, y en determinar la prioridad del tratamiento, la escala del riesgo de Framingham ha sido validada en diferentes poblaciones y ha sido recomendada en numerosas guías de manejo de lípidos. Una revisión sistemática de la evaluación del riesgo cardiovascular demostró que el rendimiento de la escala de riesgo Framingham varía considerablemente entre las diferentes poblaciones y su exactitud está relacionada con los antecedentes de riesgo de la población a la cual ha sido aplicada; es más, existe un acuerdo en el hecho de que la escala de riesgo Framingham “sobreestima” el riesgo absoluto en poblaciones con baja mortalidad por ECV, pero también “subestima” el riesgo absoluto en poblaciones deprimidas socialmente, con alta mortalidad por ECV. La exactitud de la evaluación del riesgo cardiovascular por medio de la escala Framingham está limitada por la exclusión de ciertos factores de riesgo como obesidad, sedentarismo, historia familiar de ECV y estado socioeconómico (la exclusión del estado socioeconómico en la estimación del riesgo subestima el riesgo absoluto en la población en la cual se aplica).

Los estudios de intervención han demostrado que, mientras una reducción del riesgo relativo permanece en general constante, la reducción del riesgo absoluto varía considerablemente debido a que éste es una función del nivel del riesgo basal inicial, si consideramos hipotéticamente un individuo con un riesgo basal de presentar un evento cardiovascular del 10% a diez años, quien recibe medidas preventivas de tratamiento y de estilo de vida, su riesgo relativo cae una tercera parte, mientras que su riesgo absoluto se reduce a 6,7% (una reducción del riesgo absoluto de 3,3%). Si otro individuo con un riesgo basal elevado del 30% recibe las mismas medidas preventivas, su riesgo relativo también cae en cerca de una tercera parte, pero su reducción del riesgo absoluto es del 10% (tabla 1); lo anterior soporta el concepto de que la mejor manera de enfocar al individuo es a través del “cálculo del riesgo absoluto”.

Tabla 1. Diferencias en la reducción del riesgo relativo y del riesgo absoluto en individuos con un riesgo basal dado.

Estimación basal del riesgo de ECV a diez años	Reducción del riesgo relativo	Riesgo de ECV postratamiento (diez años)	Reducción del riesgo absoluto
10%	33%	6,7%	3,3%
30%	33%	20%	10%

La valoración del riesgo cardiovascular en la práctica clínica incluye la reevaluación de individuos de bajo riesgo, sin factores de riesgo “tratables” y con estilos de vida saludables, para diferenciarlos de aquellos con factores de riesgo “tratables” o con estilos de vida no saludables, e identificar adecuadamente a los individuos que puedan tener el mayor beneficio de intervenciones farmacológicas^(6, 7).

La evaluación multifactorial del riesgo ha probado ser más exacta en identificar a los individuos con alto riesgo de eventos cardiovasculares comparativamente cuando se enfoca únicamente al nivel de lípidos o al simple recuento de factores de riesgo en un paciente específico. En general, algunas guías de tratamiento recomiendan clasificar a los individuos en categorías de riesgo a diez años, las que incluyen: bajo riesgo (<10%), riesgo medio (10-20%) y riesgo alto (>20%). A pesar del enfoque práctico que aporta la categorización del riesgo, existen dudas acerca de esta aproximación basada en el riesgo de eventos cardiovasculares a diez años, lo cual podría originar el subtratamiento de individuos jóvenes quienes tienen presencia de uno o más factores de riesgo, pero cuyo riesgo absoluto permanece bajo (dada su edad) esto es particularmente aparente entre mujeres menores de 60 años, cuyo riesgo de desarrollar ECV a lo largo de su vida es sustancial, si bien es poco probable que este ocurra en los próximos diez años. Por otro lado, el enfocarse únicamente en el riesgo a corto plazo puede también originar el sobretreatmento de individuos de edad avanzada cuyo riesgo absoluto es alto, en parte por su edad, mientras que el beneficio a largo plazo de la terapia puede ser relativamente modesto dada su expectativa de vida y la presencia de otras comorbilidades, otro inconveniente en las categorías de riesgo es que son completamente arbitrarias^(8, 9).

Varios modelos para la evaluación del riesgo han sido propuestos; sin embargo, se recomienda la escala de riesgo de Framingham, modificada por la historia familiar (ya que duplica el porcentaje de riesgo de ECV si existe el antecedente de ECV en familiares de primer grado —hombres menores de 55 años y mujeres menores de 65 años—) se debe considerar también el cálculo de la “edad de riesgo cardiovascular” en especial en individuos jóvenes, donde la escala de riesgo Framingham puede subestimar el riesgo a largo plazo; la edad de riesgo cardiovascular de una persona con varios factores de riesgo es la edad de ella con el mismo nivel de riesgo, pero con niveles ideales de factores de riesgo; por ejemplo, un individuo de alto riesgo de 40 años puede tener una edad de riesgo cardiovascular de ≥ 60 años —es decir, una persona de 40 años podría tener una edad cardiovascular de >60 años—^(10, 11).

¿A quién se debe evaluar?

La determinación del riesgo se maximiza cuando los resultados se comunican y discuten directamente con el paciente que se está evaluando, lo anterior permite una mayor adherencia a las intervenciones que se proponen, por lo que el paciente es parte fundamental en la evaluación global.

Las recomendaciones de tamizaje para dislipidemia se resumen en la **tabla 2**⁽¹²⁾.

¿Qué debe solicitarse en el tamizaje para dislipidemia?

El perfil de laboratorio inicial debe contener: Colesterol total (CT), Triglicéridos (TG), Colesterol HDL (c-HDL), el cálculo del colesterol LDL (c-LDL) se realiza a partir de la fórmula de Friedewald (no aplicable si los TG ≥ 400 mg/dL):

$$c\text{-LDL} = (\text{colesterol total}) - (\text{c-HDL}) - (\text{triglicéridos}/5)$$

El cálculo del colesterol no-HDL (col no-HDL) se realiza a partir de la diferencia entre el CT y el HDL-c (CT – c-HDL), la medición de glucemia en ayunas debe realizarse de manera conjunta al

Tabla 2. Recomendaciones sobre quiénes deben ser tamizados para dislipidemia en la población (modificado de referencia 12).

Hombres ≥ 40 años y mujeres ≥ 50 años (o postmenopáusicas). Todos los pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones, independiente de la edad:
Tabaquismo actual
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus, prediabetes o hiperglucemias previas documentadas
Historia familiar de ECV prematura
Historia familiar de hiperlipidemia
Enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular < 60 mL/min/1,73 m ²)
Disfunción eréctil
Enfermedad del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, etc.)
Infección por VIH
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Evidencia clínica de aterosclerosis o aneurisma de aorta abdominal
Manifestaciones clínicas de hiperlipidemia (por ejemplo, xantomas, xantelasmas)
Sobrepeso y obesidad (IMC ≥ 25); circunferencia abdominal ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 90 cm en hombres

Tabla 3. Parámetros de laboratorio que deben solicitarse y calcularse en el tamizaje de dislipidemia (modificado de referencia 12).

Colesterol total
Triglicéridos
Colesterol HDL
Calcular c-LDL= (colesterol Total) - (c-HDL) - (triglicéridos/5)
Calcular colesterol no-HDL= (CT) - (c-HDL)
Glucemia en ayunas
Cálculo de la tasa de filtración glomerular (en individuos hipertensos y/o diabéticos)
Apo B (únicamente en situaciones especiales, ver recomendaciones)

realizar el tamizaje de dislipidemias, y el cálculo de la tasa de filtración glomerular, en especial en individuos hipertensos y/o diabéticos (**tabla 3**). La medición de apo B debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones establecidas por el grupo de expertos (ver sección al respecto).

¿Qué es el riesgo cardiovascular residual (RCR)?

Durante décadas, el tratamiento de la dislipidemia y en particular de la hipercolesterolemia se ha convertido en un pilar fundamental y en una estrategia esencial en la prevención de la ECV. La asociación existente entre el nivel de c-LDL y ECV indica que un incremento de 10% en el valor del c-LDL se traduce en un incremento de 20% del riesgo cardiovascular. Las recomendaciones actuales se enfocan en la reducción del c-LDL como la meta primaria, la mejor estrategia para llevar el nivel de c-LDL a la meta establecida de acuerdo con el riesgo es por medio del manejo con estatinas; sin embargo, el riesgo cardiovascular entre aquellas personas tratadas con estatinas permanece elevado, y tal riesgo se ha denominado riesgo cardiovascular residual (RCR). Así por ejemplo, en el estudio *The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*, en el cual se evaluaron

pacientes con niveles muy elevados de c-LDL y enfermedad arterial coronaria conocida, se observó una reducción significativa del riesgo con el tratamiento con la estatina, un porcentaje mayor de pacientes en el grupo placebo (28%) experimentaron un evento cardiovascular mayor que aquellos en el grupo de tratamiento con simvastatina (19%), el riesgo relativo de evento cardiovascular mayor en el grupo de la estatina fue de 0,66⁽¹³⁾.

Los resultados de un metanálisis de ensayos clínicos con estatinas que involucró 90.056 individuos, encontraron una tasa de eventos cardiovasculares mayores que ocurrieron durante los cinco años de seguimiento entre sujetos que recibían estatinas del 21,7% (1 de cada 5) para aquellos con ECV previa, y del 9,5% (1 de cada 10) para aquellos sin enfermedad previa.

En el estudio *The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction* (PROVE IT-TIMI 22) 4.162 pacientes con síndrome coronario agudo fueron asignados a recibir pravastatina 40 mg o atorvastatina 80 mg; el tratamiento con pravastatina redujo el valor de c-LDL a 95 mg/dL, mientras que el tratamiento con dosis altas de atorvastatina redujo el mismo parámetro a 62 mg/dL; los eventos clínicos fueron reducidos en el grupo de dosis altas de atorvastatina comparativamente con el grupo que recibió pravastatina; no obstante, en el curso de los dos años del estudio, 22,4% de los individuos tratados con terapia intensiva con atorvastatina (80 mg/día) presentaron un evento cardiovascular mayor. En el estudio *The Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering* (IDEAL) después de 4,8 años, el 12% de 8.888 pacientes menores de 80 años, con historia de infarto del miocardio, experimentaron un evento cardiovascular mayor, incluso después del tratamiento intensivo para reducir el nivel de c-LDL con dosis de 80 mg/día de atorvastatina, comparativamente con el 13,7% en el grupo que recibió dosis usuales de simvastatina (20 mg).

Un metanálisis de 14 ensayos con estatinas examinó los resultados de eventos vasculares mayores en sujetos con diabetes; una reducción en el valor de c-LDL en aquellos con o sin diabetes se asoció con una disminución significativa en los eventos cardiovasculares; hubo una reducción proporcional significativa del 9% en la mortalidad por toda causa por cada reducción en 39 mg/dL en el c-LDL en individuos con diabetes, y una reducción de 13% en aquellos sin diabetes; mientras que en pacientes con diabetes en tratamiento con estatinas, la tasa de eventos cardiovasculares permaneció inaceptablemente elevada, y fue incluso más alta que la tasa de eventos cardiovasculares de los pacientes sin diabetes que recibían placebo.

Es claro entonces que el RCR persiste en todos los pacientes tratados con estatinas, y que el RCR está particularmente elevado en pacientes con diabetes bajo tratamiento con estatinas. Similares hallazgos se documentaron en el estudio *The Treating to New Targets* (TNT), donde los sujetos que fueron asignados a recibir 10 mg/día de atorvastatina tuvieron una tasa de eventos cardiovasculares a cinco años de 10,9%, mientras que aquellos que se asignaron a recibir 80 mg/día de atorvastatina tuvieron una tasa de eventos de 8,7% (riesgo residual), a pesar de presentar una reducción del riesgo de ECV del 22% ($p < 0,001$) comparativamente con el grupo que recibió atorvastatina 10 mg/día, y de alcanzar un nivel de c-LDL de 77 mg/dL (muy por debajo del valor sugerido por las guías universales de manejo en ese momento).

Lo anterior indica que el uso de estatinas en dosis altas produce una mayor reducción del RCR comparativamente con las dosis usuales de tales medicamentos^(14, 15, 16); sin embargo, si se tienen en cuenta otros parámetros del perfil lipídico, es probable que las intervenciones encaminadas al control de dichas alteraciones modifiquen los resultados anteriormente anotados. Las personas con dislipidemia mixta están en alto riesgo de ECV; tan es así que en un análisis post-hoc del estudio 4S, los pacientes en el cuartil más bajo de HDL-c (< 39 mg/dL) y en el más alto de TG (> 159 mg/dL) tuvieron la mayor incidencia de ECV en el grupo placebo, y esos pacientes tuvieron el mayor beneficio cuando fueron tratados con estatina, comparativamente con la población general del estudio.

Hasta aquí podemos decir que existe una necesidad para plantear tratamientos adicionales para pacientes en alto riesgo de ECV, en especial para aquellos que han alcanzado la meta de c-LDL (ver abajo) y presentan dislipidemia mixta; las modificaciones del estilo de vida, encaminadas a una pérdida de peso dirigida, por medio de dieta, ejercicio y una baja ingesta de grasas saturadas son claves en el tratamiento. En individuos de alto riesgo, la terapia adjunta con hipolipemiantes que modifican en especial el valor de TG y c-HDL puede ser benéfica. Aunque el beneficio de la terapia hipolipemiente está en proporción a la reducción del c-LDL, y cuando su valor está por encima de 100 mg/dL (en personas de alto riesgo), una dosis adecuada de estatina está indicada para alcanzar al menos una reducción del 30% en el valor de c-LDL; si se elige una meta de c-LDL <70 mg/dL (en pacientes de muy alto riesgo), puede ser prudente incrementar la dosis de la estatina en una forma tal que permita determinar la respuesta y adherencia del paciente, en estos casos donde la meta es tan exigente, si no es posible alcanzarla —debido a un valor basal muy alto del c-LDL— podría intentarse entonces una reducción >50% del valor del c-LDL, bien sea con estatinas o con la combinación de estatinas con “otros hipolipemiantes”. Para pacientes con niveles de TG \geq 200 mg/dL, el valor de colesterol no-HDL debe ser utilizado para guiar la terapia⁽¹⁷⁾.

Aunque las metas de c-LDL y de colesterol no-HDL son derivadas de ensayos clínicos donde los niveles alcanzados de c-LDL han demostrado beneficio, los rangos de referencia derivados de los mismos tienen un nivel de evidencia “intermedio”, aún así, las metas de c-LDL se definen de acuerdo con el riesgo de ECV de un sujeto, basado en las diferentes escalas de riesgo disponible (por ejemplo, Framingham). En aquellos individuos de muy alto riesgo, la meta de c-LDL debe ser <70 mg/dL, para aquellos individuos de alto riesgo el valor de c-LDL debe ser <100 mg/dL; aunque no existe una meta específica para c-HDL y TG que se haya determinado en ensayos clínicos controlados, se han sugerido ampliamente como metas terapéuticas deseables un c-HDL >40 mg/dL (hombres), >50 mg/dL (mujeres) y un valor de TG <150 mg/dL. Para aquellos individuos con \leq 1 factor de riesgo para ECV, la meta de c-LDL es <160 mg/dL, para los que tienen \geq 2 factores de riesgo para ECV, la meta de c-LDL es <130 mg/dL y para los que tienen ECV ya establecida o equivalente de riesgo cardiovascular (por ejemplo, diabetes mellitus o prediabetes), la meta de c-LDL debe ser <100 mg/dL, y en aquellos pacientes considerados de muy alto riesgo (por ejemplo, aquel paciente con ECV ya establecida —diabetes mellitus más otro factor de riesgo) la meta de c-LDL debe llevarse a <70 mg/dL^(18, 19).

Estrategias de manejo del RCR

Debido a que está claramente demostrado que existe un considerable RCR aun bajo terapia con estatinas, es lógico plantear que las intervenciones “hipolipemiantes” alternas tienen un interés manifiesto; en este sentido, si se tienen en cuenta las características del perfil lipídico del sujeto que cumple metas de c-LDL, sería lógico plantear que medicamentos como niacina, fibratos, ezetimiba y ácidos grasos omega-3 podrían modificar dicho RCR.

Respecto a la **niacina**, los resultados de ensayos previos han sugerido que puede ser un agente efectivo en la prevención del riesgo de ECV, las indicaciones de usar niacina incluyen: reducir el riesgo de reinfarcto, modificar el perfil lipídico, especialmente a través del aumento en el c-HDL, reducir los TG, y retardar la progresión de la aterosclerosis; tales indicaciones surgen de estudios como *The Coronary Drug Project* (CDP) y estudios de combinación de niacina con otros agentes hipolipemiantes. En el CDP, entre los hombres con infarcto de miocardio previo, no se encontraron diferencias significativas entre los que recibieron niacina comparativamente con placebo en el desenlace final de mortalidad por toda causa; sin embargo, las tasas de infarcto de miocardio y eventos cerebrovasculares se redujeron significativamente con niacina. Aunque los resultados de tales estudios soportan su beneficio, la evidencia contrasta con los resultados del estudio AIM-HIGH, este estudio evaluó si la adición de dosis altas de niacina de liberación extendida a una estatina (simvastatina) era segura y más efectiva que el manejo con estatina sola en la reducción

de eventos cardiovasculares repetidos, pero la tasa de eventos clínicos fue la misma en ambos grupos, y no hubo evidencia de que dichos resultados pudiesen cambiar si el estudio continuaba; también se documentó un pequeño e inexplicable incremento en la tasa de ataque vascular cerebral isquémico en el grupo que recibía niacina, dichos resultados obligaron a suspender tempranamente el estudio⁽²⁰⁾.

Más recientemente, el estudio HPS2-THRIVE evaluó si en aquellos pacientes con ECV preexistente, en manejo con simvastatina (y si se requería se utilizaba ezetimiba) la adición de niacina de liberación extendida con laropiprant (bloqueador del receptor de prostaglandinas, con el fin de reducir la presencia de *flushing*) comparativamente con placebo reducía el riesgo de ataque cardíaco, cerebral y otros resultados cardiovasculares. Entre aquellos que recibieron la combinación con niacina, 13,2% presentaron eventos cardiovasculares, contrastando con el 13,7% del grupo comparativo (diferencia no significativa). Estos resultados van en la misma dirección de los resultados del estudio AIM-HIGH, lo que originó el retiro del mercado de la terapia combinada niacina de liberación extendida, laropiprant, en Europa y en aquellos países que habían aprobado su uso⁽²¹⁾. Los resultados de estos dos últimos estudios con niacina no permiten soportar su uso en aquellos pacientes en terapia con estatina con ECV estable preestablecida, con niveles de c-LDL adecuados.

Por otra parte, los **fibratos** han sido estudiados en múltiples ensayos clínicos, tanto en estudios angiográficos como de prevención primaria y secundaria, y la evidencia acumulada demuestra que son particularmente eficaces en personas con resistencia a la insulina, TG elevados y c-HDL bajo y/o diabetes tipo 2. En el estudio del corazón en Helsinki, un estudio de prevención primaria (estudio HHS), el gemfibrozilo produjo una reducción de 71% en los eventos cardiovasculares en personas con una relación c-LDL/c-HDL >5,0 y Tg>204 mg/dL.

En el estudio *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) el bezafibrato originó una reducción significativa de 40% en los eventos cardiovasculares en pacientes con TG >200 mg/dL, y una reducción de 56% de la mortalidad por toda causa en aquellos con 4-5 componentes del síndrome metabólico. Los pacientes con diabetes tipo 2 en el estudio *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT) experimentaron una reducción de 32% en los eventos cardiovasculares y de 41% en la muerte por ECV, con 40% de reducción de eventos cerebrovasculares en el grupo de tratamiento con gemfibrozilo. En el estudio *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study* (DAIS) el efecto del fenofibrato en pacientes con diabetes tipo 2 se tradujo en una reducción significativa de la progresión del diámetro vascular; hasta aquí, es evidente que el resultado de estudios con fibratos demostraba la reducción en el riesgo de ECV y la progresión de ECV en pacientes con dislipidemia aterogénica principalmente y/o diabetes tipo 2, pero anotando que en los estudios HHS, VA-HIT y DAIS no hubo uso de estatinas.

En el estudio *The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) se investigó si el efecto a largo plazo del fenofibrato afectaba algunos resultados clínicos en aquellos pacientes con perfil lipídico normal o casi normal; a pesar del uso desproporcionado de estatinas en los grupos estudiados, el fenofibrato originó una reducción en los puntos finales preespecificados, 11% de reducción en eventos cardiovasculares, 24% de reducción en infarto de miocardio (IM) no mortal, 11% de reducción en eventos cardiovasculares totales y 21% de reducción en revascularización coronaria, sin efectos significativos en mortalidad de origen cardiovascular. Además, el fenofibrato redujo significativamente la progresión a albuminuria en 14% y hubo un incremento en la regresión de macroalbuminuria a microalbuminuria, también se redujo el riesgo de amputaciones en 38% y el riesgo de tratamiento con terapia con láser por retinopatía en 30%^(22, 23, 24, 25).

Un metanálisis de cuatro ensayos clínicos con bezafibrato en "población general" demostró una reducción de 28% en el riesgo de eventos coronarios, tal efecto fue mayor en personas con síndrome metabólico y dislipidemia. La combinación de bezafibrato con estatinas se analizó en el

estudio *The Fluvastatin Alone and in Combination Treatment (FACT)* que evaluó el efecto sobre el perfil lipídico y la seguridad de la combinación fluvastatina-bezafibrato en personas con ECV y dislipidemia mixta; la combinación produjo un incremento significativo en los niveles de c-HDL y una reducción significativa en el nivel de TG comparativamente con fluvastatina, con una disminución en el nivel de c-LDL y una tasa de eventos adversos no significativa. Similares resultados se han encontrado al combinar bezafibrato-simvastatina⁽²⁶⁾. Más recientemente, se evaluó la eficacia y seguridad de la combinación fenofibrato-pravastatina (160/40 mg) en dosis fijas más ezetimiba 10 mg/día (en terapia triple) y simvastatina 20 mg más ezetimiba 10 mg (en terapia dual) en personas con diabetes tipo 2 con dislipidemia mixta y ECV; a la semana 12, los resultados demuestran una mayor reducción en el valor de TG para la terapia triple, y una mayor reducción en el nivel de c-LDL en la terapia dual, con un perfil de seguridad muy bueno⁽²⁷⁾.

Resultados similares se han encontrado al combinar fenofibrato con atorvastatina, en especial en pacientes con diabetes tipo 2. Recientemente, el ácido fenofibrato se ha indicado para uso combinado con estatinas, con el fin de reducir los niveles de TG e incrementar los de c-HDL en ECV o equivalente de ECV en personas con dislipidemia mixta, quienes están en tratamiento óptimo con estatinas con el objeto de alcanzar sus metas de c-LDL. En tres ensayos clínicos con diseño similar, el ácido fenofibrato coadministrado con dosis bajas-moderadas de rosuvastatina, simvastatina o atorvastatina demostró su eficacia y tolerabilidad en alcanzar metas de control lipídico en aquellos con dislipidemia mixta.

Un subsecuente estudio de extensión de los tres estudios controlados evaluó la seguridad a largo plazo y la eficacia del ácido fenofibrato coadministrado con dosis moderadas de estatinas, tal análisis de extensión evaluó la adición de 135 mg de ácido fenofibrato en dosis moderadas de estatina (rosuvastatina 20 mg, simvastatina 40 mg, o atorvastatina 40 mg) en sujetos con c-LDL < 100 mg/dL pero con TG > 200 mg/dL después de 12 semanas de tratamiento con monoterapia con dosis moderada de estatina; al final, la adición de ácido fenofibrato originó una mejoría adicional en los niveles de colesterol no-HDL, apo B, c-HDL y TG⁽²⁸⁾. Sobre la evidencia actual, el beneficio de adicionar un fibrato a la terapia con estatina con el fin de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (en especial en aquellos con diabetes) debe ser tomado con precaución; hasta el momento, la terapia combinada fibrato-estatina debe enfocarse de manera selectiva para aquellos sujetos de alto riesgo, únicamente después de haber controlado adecuadamente su c-LDL con estatinas.

Los ácidos grasos omega-3 (AGO), tales como el eicosapentanoico y el docosahexanoico se encuentran naturalmente en aceites de pescados. Un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados ha demostrado que el suplemento dietario con AGO disminuye de forma dependiente de la dosis el nivel de TG, con un mayor impacto en aquellos con un nivel basal elevado de TG. Tanto en el estudio *GISSI-Prevenzione with DHA-EPA* como en el *The Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)* se demostró que el beneficio para reducir los eventos cardiovasculares es independiente del nivel de lípidos. Más recientemente, la investigación se ha centrado en la eficacia de una preparación de ácido eicosapentanoico en el estudio *The Multicentre piAcebo controlled Randomised double blind 12-week study with an open-label Extension (MARINE) trial*, el cual demostró una reducción importante en el nivel de TG del 33-45% en personas con hipertrigliceridemia^(29, 30).

Hasta el año 2005, los estudios establecían una clara evidencia de que los AGO protegían contra la ECV (riesgo de obstrucción trombótica y aterosclerótica, incremento en la resistencia miocárdica al daño "isquemia-reperusión" y prevención de arritmias ventriculares malignas). Esos datos se confirmaron en un metanálisis de ensayos clínicos y de cohorte prospectivos, que llegó a la conclusión de que la ingesta de 250 mg/día de ácido eicosapentanoico (EPA) más ácido docosahexanoico (DHA) reducía los ECV mortales en 36%. Además se propuso que la medición sanguínea de AGO podía servir como predictor de complicaciones por ECV, incluso, se estableció que un índice de omega-3 (porcentaje de EPA+DHA en eritrocitos) refleja el promedio de ingesta diaria y

los niveles tisulares de EPA+DHA. Un índice de omega-3 mayor a 8% se planteó que se asociaba con un bajo riesgo de complicaciones por ECV, mientras que un índice <4% se asociaba con un incremento en el riesgo, susceptible de ser disminuido por medio de un tratamiento preventivo con AGO. Aquellos pacientes que presentaban un índice entre 4 y 8% se catalogaban como de riesgo intermedio; por lo anterior, se consideraba que los efectos del suplemento con AGO debían ser diferenciales entre los pacientes de acuerdo con su índice de omega-3, presentando mayor beneficio los que tenían un índice bajo (mayor riesgo), es decir, que los pacientes que mayor beneficio tenían eran aquellos "deficientes" de AGO. No obstante, los recientes estudios con este tipo de intervención farmacológica no han arrojado resultados a favor de los pacientes que la reciben.

En un metanálisis reciente, la eficacia de los suplementos EPA+DHA en prevención secundaria de enfermedad coronaria no se demostró reducción en la mortalidad por enfermedad arterial coronaria, mortalidad global y riesgo de complicaciones generales por ECV. Entre los estudios más recientes con AGO existen dos categorías de intervención: aquellos que evalúan si los AGO reducen el riesgo de arritmias ventriculares malignas en personas con cardiodesfibrilador implantable y aquellos que evalúan el efecto en prevención secundaria.

En resumen, los resultados de esos estudios no respaldan un efecto protector de los AGO contra arritmias ventriculares malignas en personas con cardiodesfibrilador implantable; en aquellos pacientes con ECV se demuestra una tendencia a favor del efecto protector de los AGO, sin un resultado "poderoso" a favor de los mismos. Por lo tanto, en sujetos que reciben estatinas, los suplementos de AGO no han demostrado ser efectivos en prevenir complicaciones por ECV, incluyendo aquellos estudios en los que las estatinas no tuvieron efecto, lo cual indica una interacción negativa entre estos dos medicamentos, que podría explicar, al menos en parte, los resultados de ensayos recientes en pacientes de alto riesgo que reciben suplementos con AGO. De esta forma, no es sorprendente que en estudios como el ORIGIN los efectos de dosis de 900 mg de EPA+DHA en pacientes con disglucemia no hayan mostrado beneficios.

En este estudio, más del 50% de los pacientes recibían una estatina y el promedio de ingesta de EPA+DHA fue mayor de 200 mg/día, indicando que la misma no era baja y que los pacientes no eran deficientes de AGO; el riesgo absoluto de complicaciones por ECV fue <3 por 100 pacientes-año (el cual es bajo).

Lo anterior indica que los suplementos con AGO podrían ser protectores únicamente en pacientes "deficientes" de AGO y no en aquellos pacientes que tienen alto riesgo para ECV por razones diferentes a la "deficiencia" de AGO. Dicho de otra forma, los AGO son nutrientes indispensables, cuya deficiencia origina riesgo de ECV, pero que no hay medicamentos susceptibles de reducir el riesgo global de complicaciones por ECV, independientemente del estado de AGO del individuo estudiado.

En conclusión, los suplementos AGO deben sugerirse sin restricción a cualquier paciente potencialmente "deficiente" de AGO, y sistemáticamente a todo paciente con deficiencia establecida de AGO. En el momento no existe una conclusión definitiva acerca de la combinación a AGO+estatinas, aunque los resultados recientes plantean que no existe una eficacia real de la misma^(31, 32).

Ezetimiba es un inhibidor de la captación de colesterol, el cual inhibe la proteína similar a la de Niemann-Pick C1 (NPC1L1), es bien tolerada, y en general la aprobación para su uso ha sido controversial sin evidencia de beneficio en estudios iniciales como el *Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression*, ENHANCE y el *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS)* sin embargo, la combinación de ezetimiba-estatina redujo los eventos cardiovasculares en 27% en una población con falla renal en el estudio *Study of Heart and Renal Protection (SHARP)*.

En el estudio SEAS se evaluaron ezetimiba y simvastatina comparativamente con placebo en personas con estenosis aórtica leve a moderada asintomática, al final no se encontraron efectos positivos sobre la progresión de la estenosis aórtica, aunque se detectó una alta incidencia de nuevos casos de cáncer y muerte por cáncer en el grupo de ezetimiba-simvastatina, con pocos eventos cardiovasculares en este mismo grupo comparativamente con el grupo control. En el estudio SHARP en pacientes con enfermedad renal crónica, asignados a ezetimiba-simvastatina, comparado con placebo, se evaluó el efecto sobre los eventos vasculares mayores, encontrándose una reducción de alrededor de 25% en eventos cardiovasculares. Se esperan los resultados del estudio IMPROVE-IT (*IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) en el que se compara la eficacia de ezetimiba-simvastatina frente a placebo-simvastatina sobre resultados cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo de alto riesgo.

En conclusión, los datos disponibles con ezetimiba sugieren que dicho medicamento en monoterapia, o combinado con simvastatina, reduce de manera significativa la concentración de c-LDL, pero tal reducción no se ha traducido en una reducción de eventos cardiovasculares. Se necesitan resultados de estudios prospectivos (como el IMPROVE-IT) que clarifiquen el impacto del uso de ezetimiba sobre la dislipidemia aterogénica, más allá de los niveles de c-LDL^(33, 34, 35).

Recomendaciones para reducir el RCR

- Es claro que la meta inicial de control del perfil lipídico debe concentrarse en el riesgo basal del paciente, aplicando escalas de riesgo como la de Framingham, una vez el riesgo ha sido establecido, debe enfocarse el c-LDL como el objetivo primordial de manejo.
- En aquellos pacientes con niveles de TG ≥ 400 mg/dL no es posible realizar el cálculo del c-LDL, por lo que en ellos la estrategia inicial es la reducción de los TG, bien sea farmacológica o no farmacológica, una vez el nivel de TG sea menor de 400 mg/dL debe calcularse el c-LDL y llevar el paciente a la meta que se haya considerado, dependiendo de su riesgo basal (<70 mg/dL para individuos de muy alto riesgo —o una reducción mayor del 50% del valor basal del c-LDL en aquellos cuyo valor no sea posible llevarlo a <70 mg/dL— y <100 mg/dL para individuos de alto riesgo) el tratamiento hipolipemiente de elección para reducir el colesterol deben ser las estatinas.
- En sujetos con hipertrigliceridemia severa, con valores de TG >900 mg/dL el objetivo primario del tratamiento es prevenir la aparición de pancreatitis, por lo que debe iniciarse manejo inmediato con fibratos.
- En los sujetos que han alcanzado la meta deseada de c-LDL con estatinas, pero que persisten con niveles elevados de TG (>200 mg/dL) debe calcularse el nivel de colesterol no-HDL, si este último sobrepasa en 30 mg/dL el valor de la meta establecida de c-LDL, es necesario adicionar un fibrato como primera elección a la estatina; entonces, para pacientes con muy alto riesgo de ECV donde se ha considerado un valor meta de c-LDL <70 mg/dL, el valor del colesterol no-HDL no debe exceder de 100 mg/dL; en aquellos de alto riesgo, donde la meta del c-LDL es <100 mg/dL, el valor del colesterol no-HDL no debe ser mayor a 130 mg/dL.
- En general, las estatinas tienen un perfil de seguridad aceptable, y en aquellos que requieren las mayores reducciones en el c-LDL debe iniciarse con rosuvastatina o atorvastatina, en los que requieren reducciones no tan drásticas en el c-LDL pueden emplearse simvastatina, pravastatina o lovastatina. Los estudios más recientes sitúan a la rosuvastatina como la más potente (al menos entre las disponibles en nuestro medio) con un perfil de seguridad aceptable. Al necesitarse la terapia combinada, y ante los resultados actuales con niacina, la necesidad de tratar la hipertrigliceridemia, con niveles bajos de c-HDL debe enfocarse por medio del uso de fibratos; el gemfibrozilo es un medicamento eficaz en aquellos con hipertrigliceridemia aislada, pero su seguridad en tratamiento combinado con estatina es

muy cuestionable (aunque el riesgo absoluto en realidad es muy bajo para la presencia de toxicidad severa hepática y/o muscular), por lo que ante la necesidad de combinar estatinas con fibratos se debería considerar como primera elección el ácido fenofibrico o el fenofibrato, y el bezafibrato, dejando el gemfibrozilo como segunda opción, intentando hasta último momento no combinar este fibrato con estatinas por el riesgo de efectos adversos relacionados con su uso combinado.

- En aquellos pacientes sin respuesta a la terapia combinada estatinas-fibratos, o con antecedentes de reacciones adversas ante dicha terapia, debe individualizarse su manejo. Podría considerarse el uso de AGO y/o ezetimiba únicamente al haberse sopesado el riesgo-beneficio con el paciente y bajo la supervisión del endocrinólogo.

Referencias

1. WHO, The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: World Health Organization; 2002.
2. Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, Murphy A. **Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries.** *Curr Probl Cardiol.* 2010 Feb;35(2):72-115.
3. Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M, Ebrahim S. **Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease.** *Eur Heart J.* 2004;25(6):484-491.
4. Beswick A, Brindle P. **Risk scoring in the assessment of cardiovascular risk.** *Curr Opin Lipidol.* 2006;17(4):375-386.
5. Jones AF, Walker J, Jewkes C, Game FL, Bartlett WA, Marshall T, Bayly GR. **Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in primary care patients.** *Heart.* 2001;85(1):37-43.
6. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. **2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations.** *Can J Cardiol.* 2009;25:567-579.
7. European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. **ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).** *Eur Heart J.* 2011;32:1769-1818.
8. Grover SA, Lowenstein I. **The Challenges and Benefits of Cardiovascular Risk Assessment in Clinical Practice.** *Can J Cardiol.* 2011;27:481-487.
9. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. **General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study.** *Circulation.* 2008;117:743-753.
10. D'Agostino RBS, Vasan RS, Pencina MJ, et al. **General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study.** *Circulation.* 2008;117:743-753.
11. Perk J, de Backer G, Gohlke H, et al. **European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice.** *Atherosclerosis.* 2012;223:1-68.
12. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. **Society Guidelines 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult.** *Can J Cardiol.* 2013;29:151-167.
13. Standl E. **Statins and beyond: Concurrent strategies for prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes & Vascular Disease Research.* 2012; 10(2):99-114.
14. Taylor F, Ward K, Moore TH, et al. **Statins for the primary prevention of cardiovascular disease.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; CD004816.
15. Mora S, Wenger NK, DeMicco DA, et al. **Determinants of Residual Risk in Secondary Prevention Patients Treated With High- Versus Low-Dose Statin Therapy: The Treating to New Targets (TNT) Study.** *Circulation.* 2012; 125:1979-1987.
16. Cziraky MJ, Watson KE, Talbert RL. **Targeting Low HDL-Cholesterol to Decrease Residual Cardiovascular Risk in the Managed Care Setting.** *J Manag Care Pharm.* 2008;14(8)(suppl):S1-S28.
17. Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Kraaijenhagen RA, Steyerberg EW, Hunink MG. **Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check?** *Arch Intern Med.* 2010;170:27-40.
18. The AACE Task Force for the Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. **American Association of clinical endocrinologist' guidelines for management of dislipidemia and prevention of atherosclerosis.** *Endocr Prac.* 2012;18(Suppl 1):1-78.
19. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. **European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other soci-**

- eties on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012;223:1-68.
20. The AIM-HIGH Investigators. **Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy**. *NEJM*. 2011;365:2255-2267.
 21. HPS2-THRIVE Collaborative Group. **HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25.673 high-risk patients of ER niacin/laropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment**. *European Heart Journal*. Doi:10.1093/eurheartj/ehu055.
 22. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Tanne D, et al. **Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome**. *Arch Intern Med*. 2005;165:1154-1160.
 23. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. **Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT)**. *Arch Intern Med*. 2002;162:2597-2604.
 24. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. **Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study**. *Lancet*. 2001;357:905-910.
 25. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. **Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial**. *Lancet*. 2005;366:1849-1861.
 26. Tenenbaum A, Fisman EZ. **Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention?** *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11:1-9.
 27. Farnier M, Retterstol K, Armin Steinmetz A, Császár A. **Comparative efficacy and safety of fenofibrate/pravastatin plus ezetimibe triple therapy and simvastatin/ezetimibe dual therapy in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipidaemia and cardiovascular disease**. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2012;9(3):205-215.
 28. Ballantyne CM, Jones PH, Kelly MT, et al. **Long-Term Efficacy of Adding Fenofibric Acid to Moderate-Dose Statin Therapy in Patients with Persistent Elevated Triglycerides**. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25:59-67.
 29. Wierzbicki AS. **A fishy business: omega-3 fatty acids and cardiovascular disease**. *Int J Clin Pract*. 2008;62(8):1142-1146.
 30. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, et al. **Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial)**. *Am J Cardiol*. 2011;108(5):682-690.
 31. de Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Rabaeus M. **Recent findings on the health effects of omega-3 fatty acids and statins, and their interactions: do statins inhibit omega-3?** *BMC Medicine*. 2013;11(5):1-13.
 32. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. **Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis**. *JAMA* 2012;(308):1024-1033.
 33. Wierzbicki AS. **The ezetimibe Jonah: the trials and tribulations of an unlucky drug**. *Int J Clin Pract*. 2011;65(12):1207-1208.
 34. Wierzbicki AS, Hardman TC, Viljoen A. **New lipid-lowering drugs: an update**. *Int J Clin Pract*. 2012;66(3):270-280.
 35. Rizzo M, Rini GB. **Ezetimibe, cardiovascular risk and atherogenic Dyslipidaemia**. *Arch Med Sci* 2011;7(1):5-7.