

Panorama general del riesgo cardiovascular residual

Overview of residual cardiovascular risk

David Aristizabal ^{1,2}, Karina Quintero-Zea ¹, Santiago Sierra-Castillo ³

¹ Fundación Universitaria San Martín, Sabaneta, Colombia

² Especialización Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad Libre, Cali, Colombia

³ Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Colombia

Correspondencia: David Aristizabal. correo: dvrstzbl@gmail.com

Recibido: 19 abril 2023

Aceptado: 06 junio 2023

Publicado: 30 junio 2022

Palabras clave: Inflamación, Riesgo Cardiovascular, Lipoproteína(a), Metabolismo

Keywords: Inflammation, Heart Disease Risk Factors, Lipoprotein(a), Metabolism

Citación: Aristizabal D, _Quintero-Zea K, Sierra-Castillo S. Panorama general del riesgo cardiovascular residual. *ijEPH*. 2023; 6(1): e-10357. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.1.10357.

Conflicto de interés: declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Resumen

Las enfermedades asociadas a riesgo cardiovascular son entidades que constantemente escalan puestos en la carga mundial de enfermedad como agente asociado a morbilidad y mortalidad.

Hoy en día se cuentan con guías que orientan el manejo del riesgo cardiovascular para la prevención de enfermedades asociadas. Sin embargo, una vez logradas las metas propuestas para la reducción del riesgo, persisten apareciendo los indeseados desenlaces clínicos, estos asociados al denominado Riesgo Cardiovascular Residual. Algunos agentes como la obesidad, el hígado graso, los triglicéridos, la inflamación, el riesgo trombotico y el riesgo metabólico vienen siendo blanco de investigación y fortalecimiento, con el fin de reducir la aparición de eventos cardiovasculares, una vez lograda las metas de riesgo cardiovascular propuestas por las guías internacionales.

En la actualidad existen algunas estrategias como el uso de la Colchicina, el rivaroxaban, el Icosapento de Etilo, los inhibidores de la PCSK9, entre otras, que han demostrado desenlaces clínicos favorables asociados a la reducción del riesgo cardiovascular residual

Abstract

Cardiovascular risk has emerged as a significant health concern, consistently ranking high in the Global Burden of Disease, attributed to its association with morbidity and mortality.

Guidelines for managing cardiovascular risk have been established to prevent associated diseases. However, even after achieving the recommended risk reduction goals, unwanted clinical outcomes persist, leading to what is known as Residual Cardiovascular Risk.

To address this challenge, ongoing research focuses on various factors contributing to residual risk, such as obesity, fatty liver, elevated triglyceride levels, inflammation, thrombotic risk, and metabolic factors. These targets have become key areas of interest in reducing the occurrence of cardiovascular events.

Current strategies involve exploring the efficacy of specific agents like Colchicine, Rivaroxaban, Ethyl Icosapent, and PCSK9 inhibitors. These interventions have demonstrated favorable clinical outcomes, effectively addressing and reducing residual cardiovascular risk.

Contribución del estudio

Objetivo	mejorar la comprensión del riesgo cardiovascular residual (RCVR) y destacar puntos clave a través de la revisión de la literatura y difusión del conocimiento, con el propósito de proporcionar información relevante para la gestión clínica y de salud pública
Diseño del estudio	revisión narrativa de la literatura, centrada en el riesgo cardiovascular residual
Fuente de información	Bases de datos: PubMed y Medline
Población / muestra	Artículos que cumplieron los términos mesh
Análisis estadísticos	no aplica
Principales hallazgos	El riesgo cardiovascular como objetivo a tratar es una entidad variable y que se debe individualizar para ofrecer a los pacientes la mejor terapéutica disponible, así mismo pese a llevar a los pacientes a las metas propuestas por las diferentes sociedades internacionales, continúa existiendo un riesgo residual que es un objetivo de investigación y desarrollo de amplio interés a nivel mundial

Introducción

Aunque el tratamiento de enfermedades cardiovasculares ha avanzado a lo largo del tiempo, el riesgo cardiovascular persiste cobrando cada vez más importancia. Pese a los esfuerzos por el control del riesgo cardiovascular, las enfermedades como infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, entre otras patologías en relación directa con el riesgo cardiovascular, continúan escalando puestos en el Global burden of 369 diseases (1).

Uno de los puntos claves dentro del abordaje del riesgo cardiovascular, radica en la detección y control de los factores de riesgo, los cuales, ya se encuentran agrupados dentro de las diferentes guías de riesgo cardiovascular nacionales (2) e internacionales (3), consolidando los pilares del tratamiento médico. Dentro de los principales factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica y riesgo cardiovascular modificables, tenemos: La apolipoproteína B (de las cuales las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son las más abundantes), la presión arterial elevada, el tabaquismo, la diabetes mellitus (2-4).

Pese a que se ha logrado incidir de manera cada vez más satisfactoria sobre los factores de riesgo reconocidos, una vez controlados estos, persisten apareciendo los denominados eventos MACE (del inglés: Major adverse cardiovascular events) en las poblaciones tratadas, lo que da lugar al concepto de riesgo cardiovascular residual y a algunas iniciativas para tratar de disminuir estos desenlaces en el grupo de pacientes que ya ha logrado las metas consolidadas en las diferentes guías que abordan el riesgo cardiovascular (5,6). Se define entonces Riesgo cardiovascular Residual como el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes que ya llegaron a sus metas individuales de cLDL.

Se realizará un abordaje del manejo del cLDL y se profundizará cómo disminuir el riesgo cardiovascular más allá de dichas metas. Se plantea el objetivo de mejorar la comprensión del riesgo cardiovascular residual (RCVR) y destacar puntos clave a través de la revisión de la literatura y difusión del conocimiento, con el propósito de proporcionar información relevante para la gestión clínica y de salud pública.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura, centrada en el riesgo cardiovascular residual. Este análisis abarcó el período comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2022, se incluyeron algunos artículos destacados previos a este periodo.

El proceso de revisión se dividió en tres fases esenciales: a) búsqueda de material documental, a partir de exploración de bases de datos, como PubMed y Medline, b) la clasificación y selección de los artículos más pertinentes, basándose en la evaluación de los autores, y c) el análisis y síntesis de la información recopilada. La estrategia de búsqueda en PubMed se estructuró utilizando términos MeSH, tales como “Cardiovascular Risk” “Residual Risk” y “Cardiovascular Diseases”. Los resultados de esta revisión se presentaron en el marco del primer simposio regional de Endocrinología titulado “Nuevos Horizontes en Endocrinología desde la Perspectiva del Residente”, que tuvo lugar el 9 de diciembre de 2022 en Cali, Colombia.

Reducción de riesgo cardiovascular basado en el control de cLDL

La dislipidemia es una de las enfermedades que resalta siempre que se aborda el riesgo cardiovascular, dentro de las dislipidemias destacan los niveles de cLDL, los cuales tienen una meta en sangre, que varía según las comorbilidades y características individuales de cada paciente (2). Existen evidencias sólidas que respaldan una relación causal entre los niveles de cLDL y la enfermedad cardiovascular, sin decir que este es el único agente causal (2). Dicha relación se ha sustentado en la plausibilidad biológica, la secuencia temporal, la especificidad y la fuerte asociación observada entre ambos factores (7).

Diversos estudios (HPS Statin (8), HOPE-3 (9), AURORA (10), JUPITER (11), 4S (12), ACCORD Lipid (13), TNT (14), WOSCOPS (15), entre otros) han comprobado que las terapias destinadas a reducir los niveles de cLDL tienen un impacto directo en la disminución del riesgo cardiovascular. Las estatinas se consideran los medicamentos de elección para reducir el colesterol LDL y han demostrado su eficacia tanto en la prevención primaria como secundaria de las enfermedades cardiovasculares (2).

A partir de los metaanálisis realizados sobre el uso de estatinas, el cLDL y su asociación con el riesgo cardiovascular, se ha revelado una relación lineal entre el tratamiento con estatinas y la reducción de eventos cardiovasculares. Se observó que a medida que se reducía el colesterol LDL, se producía una reducción proporcional en los eventos vasculares graves, obteniendo mayor beneficio al alcanzar mayores reducciones en los niveles de cLDL. De hecho, por la disminución de 1 mmol/L (38.6 mg/dL) en el cLDL se asoció una reducción aproximada del 20 % en los eventos vasculares, sin importar la concentración inicial de colesterol (16-19).

La reducción del riesgo cardiovascular (RCV) en diferentes estudios con estatinas, como Woscops (5), HPS (8), Júpiter (11), 4S (12), TNT (14), CARE (20) y PROVE IT (21), cuantifico una disminución del RCV que oscila entre el 56 y el 84 %, según el estudio y el riesgo inicial de la persona. De una u otra forma, el RCV está siempre asociado con la presencia de dislipidemia, dado su potencial aterogénico. Si se contemplara la idea de que el riesgo relativo de presentar un evento cardiovascular se encuentra dentro del intervalo del 25 al 35 % (dependiendo del nivel de riesgo existente y de la presencia de un tratamiento con estatinas), mediante la selección de la estrategia farmacológica adecuada como lo pueden ser las estatinas, ezetimibe o iPCSK9, se deduce lógicamente, que se aportará una disminución de los niveles de cLDL, generando un beneficio y aportando a la reducción de dicho riesgo (22). Junto con los niveles de cLDL, otras lipoproteínas como el cHDL, la Lipoproteína (a) y remanentes de partículas juegan un papel destacable en el RCV.

Como se mencionó, el tratamiento con estatinas ha demostrado una clara eficacia en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares, consolidándose como fármacos de primera línea para la reducción del RCV. Una vez logradas las metas propuestas basadas en el cLDL, queda el riesgo cardiovascular residual (RCVR) como blanco de intervención; En la Tabla 1 se esquematiza un porcentaje de reducción de riesgo de

Tabla 1. Comparativo de reducción de riesgo cardiovascular y riesgo cardiovascular residual con las principales estatinas. Adaptada de Vargas-Uricoechea y colaboradores (2).

Ensayo Clínico	Júpiter (11)	Woscops (15)	4S (12)	HPS (8)	TNT (14)	PROVE IT (21)
Reducción de riesgo	56 %	31 %	30 %	24 %	24 %	16 %
Riesgo residual	44 %	69 %	70 %	76 %	76 %	84 %
Molécula utilizada	Rosuvastatina	Pravastatina	Simvastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Pravastatina-Atorvastatina

eventos cardiovasculares y el RCVR correspondiente a cada una de las moléculas nombradas según su estudio insignia.

El riesgo cardiovascular residual hacia la población general

La clasificación adecuada de los pacientes en función del riesgo cardiovascular es esencial para un tratamiento adecuado. Los pacientes de alto riesgo tienen mayores complicaciones. Un estudio realizado con la participación de 27,330 pacientes, clasificó el riesgo en función de la diabetes, los antecedentes cardiovasculares y las enfermedades vasculares periféricas. Los pacientes de riesgo muy alto tenían diabetes con enfermedad coronaria o antecedentes de infarto de miocardio, mientras que los pacientes de riesgo bajo/moderado no tenían ninguna de las enfermedades descritas (23). Esta investigación determinó que, de la cohorte de 27,330 personas que recibieron tratamiento con estatinas, un total de 1,160 pacientes mostraron adherencia al régimen prescrito. De estos pacientes adherentes, se determinó que el 52 % presentaron un nivel moderado de riesgo cardiovascular, mientras que el 35 % y el 13 % presentaban niveles de riesgo alto y muy alto respectivamente (23). Así mismo, se encontró que las tasas de incidencia de eventos cardiovasculares por cada 100 personas al año fueron de 1.0 ± 0.8 para RCV moderado, 4.3 ± 2.1 para RCV alto y 9.6 ± 5.2 para RCV muy alto. Además, el estudio analizó a los pacientes no adherentes que recibieron tratamiento con estatinas en una dosis adecuada, evidenciando que las tasas de incidencia de eventos cardiovasculares fueron de 3.8 ± 0.9 para RCV moderado, 10.5 ± 2.6 para RCV alto y 69.8 ± 15.9 para RCV muy alto por cada 100 personas año; Demostrando la importancia del manejo del riesgo cardiovascular y la adherencia a los tratamientos indicados (23).

De toda la cohorte de pacientes que se sometió a un tratamiento hipolipemiante con un cLDL medido al inicio del estudio, el 66 % de ellos alcanzó con éxito su objetivo lipídico. Las tasas de incidencia de estos eventos fueron de 1.3 ± 1.0 para RCV moderado, 4.1 ± 2.6 para RCV alto y 12.5 ± 11.0 para RCV muy alto por 100 años-persona. Este estudio, también evidenció que los pacientes con un riesgo cardiovascular que seguían el tratamiento tenían, en riesgo alto 2.5 más probabilidades y en muy alto 5 veces más probabilidades de sufrir eventos cardiovasculares, en comparación con aquellos con un riesgo moderado. Además, el análisis reveló que los hombres tenían 2.5 veces más probabilidades de sufrir eventos cardiovasculares o accidentes cerebrovasculares en comparación con las mujeres (23).

Los resultados posteriores al tratamiento indican que la administración de fibratos a los pacientes produjo una disminución marginal del riesgo cardiovascular, con niveles de riesgo altos (7 %) y muy altos (30 %). Durante el período de

seguimiento, el grupo de pacientes a los que se administraron estatinas sufrió un total de 1,774 incidentes cardiovasculares (6.5-7.2 por 100 personas/año), mientras que el grupo de pacientes que recibieron una combinación de estatinas y fibratos registró 12 eventos cardiovasculares (1.4-4.9 por 100 personas/año) (23).

El riesgo cardiovascular residual en algunas poblaciones seleccionadas

Una vez logrado la meta basada en el uso de hipolipemiantes y la reducción de los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL), tenemos el RCVR, sin embargo, este suele ser un riesgo sustancial, incluso cuando los niveles de cLDL están iguales o por debajo de los objetivos recomendados. Algunas investigaciones han demostrado que los pacientes que siguen los tratamientos prescritos en las pautas de tratamiento pueden mantener un riesgo residual de al rededor del 69 % (23); lo que podría dar como resultado la continuidad de la enfermedad. A pesar de que ciertas directrices recomiendan aumentar la dosis de fármacos hipolipemiantes o terapias combinadas, aún no se han establecido resultados concluyentes (23).

El riesgo cardiovascular residual hacia el paciente diabético

También contamos con la evidencia de un metaanálisis en el que participaron 18,686 personas a las que se les había diagnosticado diabetes. Los resultados indicaron que hubo una disminución proporcional de casi un 20 % en los incidentes vasculares entre estos pacientes. Específicamente, una reducción de 1 mmol/L (38.6 mg/dL) en el colesterol LDL ocasionó una disminución del 20 % en los eventos vasculares graves. Además, hubo una disminución global del 10 % en los eventos vasculares graves durante el primer año, seguida de reducciones que oscilaron entre el 20 y el 30 % en los años siguientes (24). Estas reducciones fueron consistentes independientemente del antecedente de diabetes.

En este metaanálisis se evidenció una reducción de 42 eventos por cada 1,000 participantes en el grupo de intervención, por cada 1 mmol/L (38.6 mg/dL) de disminución del cLDL. La investigación también reveló que no hubo variación en los efectos del tratamiento con estatinas sobre los eventos vasculares graves entre las personas con diabetes tipo 1 y tipo 2 (24). Dicho metaanálisis incluyó un estudio de protección cardíaca que demostró que un régimen genérico de estatinas, que logre una reducción media de aproximadamente 1 mmol/L (38.6 mg/dL) era rentable para las personas con un riesgo de sufrir un episodio vascular grave de solo el 1 % anual (25).

Mas allá de esto se mantiene el ya mencionado RCVR; Este riesgo residual se debe a varios factores, como los niveles bajos de colesterol lipoproteico de alta densidad, los niveles elevados de triglicéridos y las características individuales de los pacientes, incluidos los rasgos genéticos y el comportamiento (23). Las investigaciones han demostrado que aumentar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y reducir la concentración de triglicéridos es un enfoque valioso para abordar este riesgo residual. En consecuencia, la decisión de iniciar el tratamiento con una estatina debe guiarse principalmente por una evaluación integral del riesgo (24). La evaluación de riesgo cardiovascular para Colombia actualmente cuenta con herramientas validadas como: Framingham, Score y ASCVD (siendo el ultimo el de mayor capacidad de discriminación) (26).

Otros factores no tradicionales que impactan el Riesgo cardiovascular

Dentro de los factores no tradicionales que contribuyen con el aumento del riesgo cardiovascular encontramos los triglicéridos, más específicamente la hipertrigliceridemia, definida como valores plasmáticos mayores a 150 mg/dl y la hipertrigliceridemia grave con valores superiores a los 500 mg/dl. Descrita como un factor de riesgo relevante en los eventos cardiovasculares, lo cual se evidenció en el metaanálisis “The complex role of triglycerides in cardiovascular disease” donde se buscó la relación entre los triglicéridos y la enfermedad cardiovascular, en el cual se demostró que, aumentos de 89 mg/dL en la concentración de los triglicéridos se asociaba con un aumento del riesgo cardiovascular del 12 % para hombres y del 37 % en mujeres (27).

Es importante destacar que el aumento de los triglicéridos se encuentra directamente relacionado con el aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRTG). Cuando los triglicéridos son transportados en sangre lo hacen por medio del cVLDL, quilomicrones, entre otras partículas. Al estar “cargadas” con un exceso ya sea de triglicéridos o colesterol alteran sus propiedades conformacionales haciéndolas más densas, dicho aumento de triglicéridos en las cVLDL generan un intercambio acelerado de triglicéridos con las cHDL y cLDL, favoreciendo la modificación de estas dos moléculas a partículas cargadas anormalmente de triglicéridos, lo cual afecta directamente su estructura, su función y su depósito o eliminación. Se ha asociado directamente el aumento de los triglicéridos en el plasma con la conformación de diferentes lipoproteínas ricas en triglicéridos, contribuyendo a la generación de placas ateroscleróticas y desencadenamiento de eventos cardiovasculares (Figura 1) (28).

Cuando las lipoproteínas son degradadas, generan ácidos grasos libres en el torrente sanguíneo, el cual puede depositarse en el endotelio vascular favoreciendo la formación de placas ateromatosas; cabe resaltar, que esta degradación de las lipoproteínas por medio de la proteinlipasa y la liberación de los ácidos grasos tienen un efecto proinflamatorio dado que se produce un aumento de los radicales libres en sangre, por ende un aumento de la señalización de citoquinas, migración leucocitaria y efectos inflamatorios, esto a su vez contribuye con el aumento de la permeabilidad del endotelio vascular, lo que se traduce en mayor lesión endotelial y aumento del riesgo aterosclerótico (7).

En el estudio combinado de “Copenhagen City Heart Study and Copenhagen General Population Study” se evidenció que

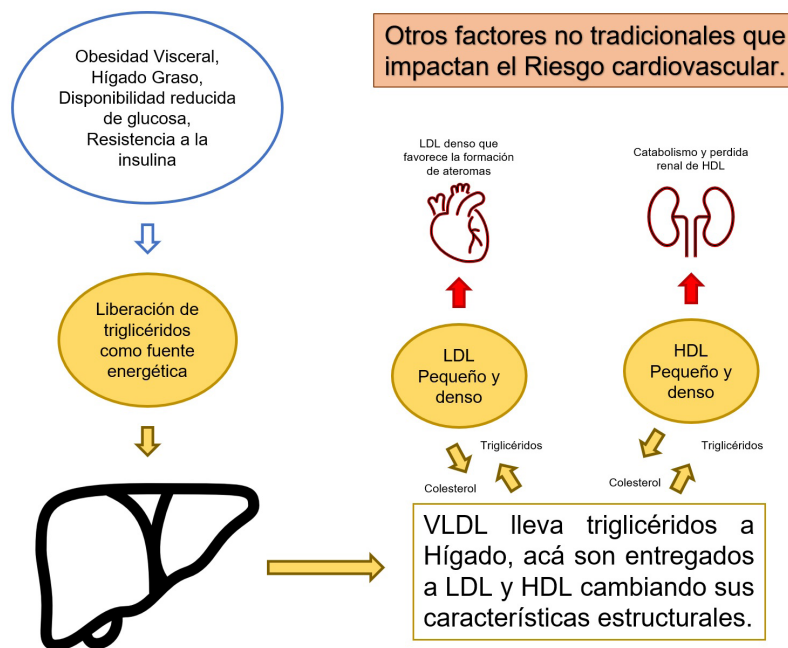


Figura 1. Flujograma de causa y efecto de los niveles altos de triglicéridos en sangre. Adaptada de John Bosomworth, Canadian Family Physician (36).

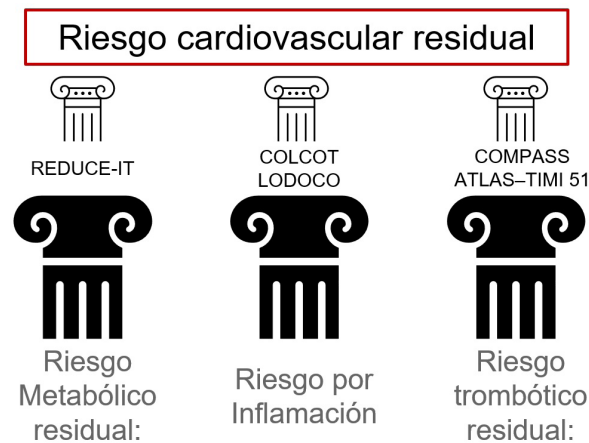


Figura 2. Pilares de tratamiento farmacológico para el riesgo cardiovascular residual con disponibilidad actual en nuestro medio. Adaptado de Dhindsa y colaboradores (39).

niveles altos de triglicéridos se relacionaban con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mayor mortalidad por todas las causas en comparación con la población general (29). Asimismo, en el ensayo PROVE IT-TIMI 22, donde se incluyeron 4,162 pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo, en el cual se evaluó el impacto de los triglicéridos en el tratamiento del riesgo de cardiopatía coronaria de estos pacientes, se demostró que los niveles bajos de triglicéridos (<150 mg/dl) se asoció con menores eventos cardiovasculares recurrentes, lo cual argumenta que en pacientes con riesgo cardiovascular residual y con eventos coronarios anteriores es importante no solo tener en cuenta las metas de cLDL sino también de los triglicéridos como medidas de reducción del riesgo cardiovascular (30). Es llamativo que cuando se han realizados estudios de intervención como el ACCORD o FIELD no se ha logrado disminuir la cantidad de eventos de índole cardiovascular bajo la reducción de triglicéridos, lo que resulta contrastante con los demás estudios anotados (13,31,32).

El HDL es una lipoproteína con mecanismos antiaterogénicos, encargada de transportar el colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado, adicionalmente, tienen un efecto protector sobre el endotelio vascular por disminución de los mecanismos inflamatorios arteriales. Desde 1977 se evidenció que existe una relación inversa entre el cHDL y la enfermedad coronaria, donde a niveles inferiores de HDL se traducen en mayor riesgo de enfermedad coronaria y existencia de una relación directa en el aumento de cLDL y cVLDL con los eventos coronarios. Se ha planteado que los niveles altos de HDL están relacionados con menos eventos ateroscleróticos (33,34). En el estudio SPARCL se evidenció que los niveles óptimos de cLDL, los niveles por encima de la mediana de cHDL y la disminución de la presión arterial sistólica en los pacientes. Estos tuvieron una mayor reducción de la enfermedad cerebral vascular y eventos cardiovasculares, cabe resaltar que en este estudio el cHDL fue el predictor más importante para el riesgo de ictus, donde se demostró que un aumento de este de una desviación estándar se asociaba con una reducción del 13 % de riesgo de ictus recurrente (35).

El aumento de la grasa visceral o el aumento del tejido adiposo abdominal se considera un factor de riesgo para diferentes enfermedades asociadas a riesgo cardiovascular. En

diferentes estudios epidemiológicos se ha evidenciado que una mayor proporción de tejido adiposo abdominal subcutáneo puede contribuir a eventos ateroscleróticos y mayor riesgo cardiometabólico (36). Aunque el índice de masa corporal (IMC) monitoriza la prevalencia de la obesidad, este no puede identificar de manera total el porcentaje de grasa visceral y abdominal, de acá la importancia de la obesidad visceral y su papel en diferentes procesos metabólicos.

El aumento de la grasa visceral o del tejido adiposo abdominal se asocia con aumento a la resistencia a la insulina. La glucosa no pueda ser utilizada fácilmente, generando que las reservas de grasa abdominal se conviertan en fuente de energía y producen una mayor liberación de ácidos grasos libres. Lo que a su vez aumenta la producción de triglicéridos y colesterol VLDL, ocasionando un intercambio de triglicéridos con las lipoproteínas cLDL y cHDL, produciendo hidrolización y disminución del colesterol en las mismas y generando lipoproteínas más pequeñas y más densas. Aspecto que favorece el depósito de estas en el endotelio a través de la formación de células espumosas y aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares.

En cuanto al cHDL la forma densa de esta presenta eliminación a nivel renal como se esquematiza en la Figura 1 (37,38). Se encuentra descrito que estas moléculas densas de cLDL pueden representarse en niveles reducidos de cLDL y subestimar el riesgo de los pacientes, debido a que estas se vuelven partículas más pequeñas, lo que dificulta el cálculo real de las mismas. También, el exceso de tejido adiposo visceral genera un estado proinflamatorio al producir una infiltración de macrófagos en las células adiposas, lo que conlleva al aumento de citoquinas proinflamatorias y disminución de la adiponectina, la cual es antiaterogénica y antiinflamatoria, contribuyendo con aumento de la inflamación sistémica, de la proteína C reactiva (PCR), recuento de glóbulos blancos y favoreciendo el daño endotelial (36-38).

Los tres pilares actuales del riesgo cardiovascular residual

Para el RCVR en la actualidad se habla de tres categorías principales sobre las cuales se debe orientar la terapéutica, aspectos que abordaremos a continuación (Figura 2):

Riesgo por inflamación

La inflamación tiene un papel determinante en la enfermedad aterosclerótica, tanto en la patogenia, progresión y el pronóstico del riesgo cardiovascular residual, sobre todo el de origen lipídico. Como ya se ha descrito anteriormente, los triglicéridos, el aumento de la PCR y los estados proinflamatorios son mecanismos que favorecen los eventos cardiovasculares (39).

Las estatinas como opción de tratamiento han demostrado diferentes beneficios, entre los que tenemos efectos antiinflamatorios. En el ensayo aleatorizado multicéntrico JUPITER donde se utilizó rosuvastatina 20 mg con resultados positivos, donde disminuyó la PCR en un 37 % en comparación con el placebo, adicionalmente, se encontró que la disminución de la inflamación fue proporcional a la disminución del riesgo cardiovascular en los pacientes intervenidos (11,39).

Entre otras opciones terapéuticas orientadas a la reducción de la inflamación se encuentra la colchicina, la cual es un medicamento antiinflamatorio que posee amplios efectos a nivel celular, entre los que resalta la alteración de la respuesta inmunitaria. En el ensayo clínico Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT), donde se incluyeron, 4,745 pacientes con antecedente de infarto agudo al miocardio en los últimos 30 días, se administró colchicina a dosis bajas (0.5 mg una vez al día) versus el placebo, en los pacientes que se encontraban dentro del grupo de intervención se observó una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares del 23 %, esto es importante dado que aunque no se ha instaurado como medida primaria de tratamiento para evitar eventos cardiovasculares, esté podría ser beneficioso como prevención secundaria sobre todo en pacientes que presenten condiciones inflamatorias sistémicas (39,40). En otro estudio en el que se evaluó este medicamento, denominado LODOCO en el cual participaron 253 pacientes, donde se constató que dosis de 0.5 mg al día en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida disminuyó el riesgo de eventos coronarios y accidente cerebrovascular isquémico, adicionalmente, se describieron los beneficios de esta terapia incluso superiores a los pacientes que tenían tratamientos eficaces para la prevención secundaria cardiovascular como las estatinas (41). Posteriormente, en el estudio LODOCO 2 se utilizaron igualmente dosis bajas de colchicina una vez al día en pacientes con enfermedad coronaria, en el que se incluyeron 5,522 pacientes. Se evidenció una disminución del riesgo de muerte de origen cardiovascular y manifestación de eventos cardiovasculares en un 31 % versus el placebo, lo cual demuestra que pese a estrategias tradicionales que impactan el riesgo cardiovascular en los pacientes, los antiinflamatorios como la colchicina proveen un beneficio adicional (42). Las guías de enfermedad coronaria de la sociedad europea de cardiología del 2023 ya proponen la colchicina como opción terapéutica en pacientes con enfermedad coronaria en dos o más ocasiones.

Riesgo Metabólico residual

Como pilar fundamental esta el omega-3 altamente purificado (Icosapento de Etilo) que ha obtenido beneficios en la reducción del riesgo cardiovascular residual. En el ensayo multicéntrico REDUCE-IT se demostró que el riesgo de eventos cardiovasculares isquémicos y muerte de origen cardiovascular

fue considerablemente menor (HR 0.80; 95 % IC: 0.66-0.98; p=0.03) que en los pacientes con placebo. Estos pacientes estaban en manejo con estatinas y continuaban con niveles de triglicéridos altos y se les administró 4 g Icosapento de Etilo al día (repartido en dos tomas),

Adicionalmente, la evidencia científica ha demostrado que el Icosapento de Etilo no aumenta los niveles de cLDL en los pacientes. Se sugiere en dicho estudio que el Icosapento de Etilo confiere un beneficio, aunque tardío, reduciendo los niveles de triglicéridos en sangre y, asimismo, un efecto antitrombótico, aunque estos efectos no se encuentran del todo dilucidados en el estudio (43).

Riesgo trombótico residual

El riesgo trombótico residual se ha categorizado como uno de los desencadenantes más importantes de eventos cardiacos y vasculares, en especial en los pacientes que presentan un riesgo cardiovascular residual. Por esto se han implementado diferentes estrategias preventivas como lo son los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes. Entre estos regímenes de tratamiento, en el ensayo COMPASS realizado con 27,395 pacientes, donde se evaluó la efectividad del Rivaroxabán, solo o en combinación con aspirina como estrategia de prevención secundaria de la enfermedad vascular aterosclerótica, se concluyó que los pacientes que recibieron terapia dual, obtuvieron un beneficio neto del 20 % en comparación con los pacientes tratados con monoterapia, siendo la reducción de los eventos cardiovasculares el principal efecto positivo, cabe resaltar, que se describió que los pacientes que tuvieron terapia dual frente a la monoterapia con aspirina presentaron mayor riesgo de sangrados mayores. Adicionalmente, en el estudio “Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events además de Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome 2-Thrombolysis in Myocardial Infarction 51” (ATLAS ACS 2-TIMI 51) donde se evaluó igualmente la terapia dual se encontró que los pacientes que la recibieron obtuvieron una menor tasa de eventos cardiovasculares (HR 0.84; 95 % IC: 0.74-0.96; p=0.008), esto demuestra que el manejo en terapia dual para los eventos trombóticos residuales en los pacientes con riesgo cardiovascular residual puede resultar beneficioso, siempre que se tengan en cuenta las comorbilidades de los pacientes y los posibles riesgos de sangrados en cada uno de ellos (35,38).

El rol creciente de la Lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) es un subtipo de lipoproteína de baja densidad, a la cual se han logrado asociar causalidad a diferentes eventos de riesgo cardiovascular una vez se superan las concentraciones cercanas de 50 mg/dL (aunque no se ha logrado establecer un umbral universal). La sociedad europea de aterosclerosis ya la cataloga como un factor de riesgo cardiovascular externo de los parámetros tradicionales (48,49).

La patogenicidad de la Lp(a) incrementa el riesgo cardiovascular por: inflamación, aterogénesis, calcificación y trombosis. Esta molécula promueve la formación de radicales libres de oxígeno que aumenta la permeabilidad endotelial, diapédesis, citoquinas, apoptosis y remodelado vascular. Luego estos radicales libres de oxígeno al oxidar el LDL promoverán la fagocitosis y formación

de células espumosas con la consiguiente formación de placas ateromatosas, disfunción endotelial, calcificación endotelial e inflamación (50).

¿Cuándo debería medirse el nivel de Lp(a)?

Hoy en día no contamos con criterios absolutos para esta indicación. Sin embargo, podemos encontrar en la literatura la recomendación de medir la Lp(a) al menos una vez en todas las personas, según las guías Canadienses o Europeas para el manejo de dislipidemias (51,52); así mismo, podemos encontrar indicaciones más caracterizadas como las ofrecidas por la postura de la asociación nacional de Lípidos donde consideran su medición en caso de eventos cardiovasculares tempranos, historia familiar, riesgo cardiovascular entre 5 y 7.5 %, en muy alto riesgo cardiovascular, respuesta parcial a la terapia de reducción de LDL, Estenosis de válvula aórtica (53).

En cuanto al tratamiento de la Lp(a) no solo debemos decir que las estatinas y el ezetimibe no son adecuados, sino que estos pueden incrementar hasta en un 30 % los niveles sanguíneos de Lp(a), se debe aclarar que este incremento paradójico de la Lp(a) no contraindica el uso de las estatinas en paciente con alto riesgo vascular, pues se ha demostrado que el beneficio aportado supera los riesgos (50). Por otra parte, se ha evidenciado en estudios como el FOURIER (54) y el ODISSEY OUTCOMES (55) la disminución de Lp(a) con el uso de los inhibidores de la PCSK9 tanto con Evolocumab como con Alirocumab. Se están estudiando otras terapias prometedoras como el Olpasiran, el Pelacarsen y la aféresis de lipoproteínas para el manejo de esta entidad (39).

Conclusiones

- El riesgo cardiovascular como objetivo a tratar es una entidad variable y que se debe individualizar para ofrecer a los pacientes la mejor terapéutica disponible, así mismo pese a llevar a los pacientes a las metas propuestas por las diferentes sociedades internacionales, continúa existiendo un riesgo residual que es un objetivo de investigación y desarrollo de amplio interés a nivel mundial.

- Se conocen diferentes factores independientemente asociados a riesgo cardiovascular que deben ser impactados en el paciente con RCVR

- Al valorar el RCVR siguen existiendo altas tasas de eventos asociados a riesgo cardiovascular (entre 1.3 a 12.5 eventos por 100 años persona) pese a lograr metas terapéuticas.

- En los pilares del manejo de RCVR tenemos el control de los procesos inflamatorios, el riesgo metabólico residual y el riesgo trombótico residual, las terapéuticas disponibles y la aplicación de esta en los diferentes grupos poblaciones debe ser individualizada.

- La Lp(a) cada vez toma más fuerza en el manejo del riesgo cardiovascular residual y se está convirtiendo en un importante eje de investigación.

Referencias.

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396: 1204-22. Doi: 10.1016/S0140-673620.30925-9.
2. Vargas-Uricoechea H, Ruiz AJ, Gómez EA, Román-González A, Castillo J, Merchán A, et al. Recomendaciones del panel de expertos sobre la fisiopatología diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en la población adulta. Asociación Colombiana de Endocrinología Diabetes y Metabolismo, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*. 2020; 7: 4-36. Doi: 10.53853/encr.7.1S.573.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2022; 75: 429.e1-429.e104. Doi: 10.1016/j.recesp.2021.10.016.
4. Castillo GA, Aroca G, Buelvas J, Buitrago AF, Carballo V, Cárdenas JM, et al. Recomendaciones para el manejo del riesgo cardiorenal en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Colomb Cardiol*. 2020; 27: 3-22. Doi: 10.1016/j.rccar.2020.07.005.
5. Vanuzzo D. The epidemiological concept of residual risk. *Intern Emerg Med*. 2011; 6(Suppl 1): 45-51. Doi: 10.1007/s11739-011-0669-5.
6. Fruchart J-C, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarenco P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13: 26. Doi: 10.1186/1475-2840-13-26.
7. Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, Mantilla T, et al. Riesgo cardiovascular residual de origen lipídico. Componentes y aspectos fisiopatológicos. *Clínica Investig Arterioscler*. 2019; 31: 75-88. Doi: 10.1016/j.arteri.2018.06.007.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7-22. Doi: 10.1016/S0140-673602.09327-3.
9. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2032-43. Doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
10. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1395-407. Doi: 10.1056/NEJMoa0810177.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-207. Doi: 10.1056/NEJMoa0807646.

12. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study 4S. *Lancet*. 1994; 344: 1383-9.
13. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563-74. Doi: 10.1056/NEJMoa1001282.
14. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1425-35. Doi: 10.1056/NEJMoa050461.
15. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301-7. Doi: 10.1056/NEJM199511163332001.
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366: 1267-78. Doi: 10.1016/S0140-673605.67394-1.
17. Lu Y, Cheng Z, Zhao Y, Chang X, Chan C, Bai Y, et al. Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: A Bayesian network meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016; 254: 215-27. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.025.
18. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019; 210: 18-28. Doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007.
19. Nayak A, Hayen A, Zhu L, McGeechan K, Glasziou P, Irwig L, et al. Legacy effects of statins on cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2018; 8: e020584. Doi: 10.1136/bmjopen-2017-020584.
20. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1001-9. Doi: 10.1056/NEJM199610033351401.
21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1495-504. Doi: 10.1056/NEJMoa040583.
22. Cannon CP. Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 2119-21. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.033.
23. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, Degli Esposti L. Residual cardiovascular risk in patients who received lipid-lowering treatment in a real-life setting: retrospective study. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2016; 8: 649-55. Doi: 10.2147/CEOR.S107992.
24. Cholesterol Treatment Trialists' CTT. Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371: 117-25. Doi: 10.1016/S0140-673608.60104-X.
25. Heart Protection Study Collaborative, Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, et al. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *BMJ*. 2006; 333: 1145. Doi: 10.1136/bmj.38993.731725.BE.
26. Rodríguez-Ariza CD, Cabrera-Villamizar A, Rodríguez-Pulido AL, Callegari S, Ossa Rodríguez NA, Pinilla-Roncancio M, et al. External validation of the ACC/AHA ASCVD risk score in a Colombian population cohort. *Sci Rep*. 2023; 13: 6139. Doi: 10.1038/s41598-023-32668-4.
27. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin Vasc Med*. 2002; 2: 325-33. Doi: 10.1055/s-2002-35403.
28. Ponte CI. Redescubriendo los triglicéridos como factor de riesgo cardiovascular. *Avances Cardiol*. 2009; 29(4): 367-376
29. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res*. 2016; 118: 547-63. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
30. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 724-30. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.038.
31. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes FIELD study. *Diabetes Care*. 2009; 32: 493-8. Doi: 10.2337/dc08-1543.
32. Bezafibrate Infarction Prevention BIP study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000; 102: 21-7. Doi: 10.1161/01.cir.102.1.21.
33. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation*. 1977; 55: 767-72. Doi: 10.1161/01.CIR.55.5.767.
34. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 2014; 383: 999-1008. Doi: 10.1016/S0140-673613.61752-3.
35. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355: 549-59. Doi: 10.1056/NEJMoa061894.

36. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: A metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician*. 2013; 59: 1169-80.
37. Neeland IJ, Ross R, Després J-P, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 715-25. Doi: 10.1016/S2213-858719.30084-1.
38. Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual cardiovascular risk at low LDL: remnants, Lipoprotein (a), and inflammation. *Clin Chem*. 2021; 67: 143-53. Doi: 10.1093/clinchem/hvaa252.
39. Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, Wong ND. The Evolving understanding and approach to residual cardiovascular risk management. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7: 88. Doi: 10.3389/fcvm.2020.00088.
40. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019; 381: 2497-505. Doi: 10.1056/NEJMoa1912388.
41. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 404-10. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027.
42. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1838-47. Doi: 10.1056/NEJMoa2021372.
43. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380: 11-22. Doi: 10.1056/NEJMoa1812792.
44. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 219-29. Doi: 10.1016/S0140-673617.32409-1.
45. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 205-18. Doi: 10.1016/S0140-673617.32458-3.
46. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1319-30. Doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
47. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA, Plotnikov AN, Burton P, Kiss RG, et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 1853-9. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.066.
48. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2844-53. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq386.
49. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation*. 2019; 139: 1483-92. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
50. Duarte LF, Giugliano RP. Lipoproteina and its significance in cardiovascular disease: a review. *JAMA Cardiol*. 2022; 7: 760-9. Doi: 10.1001/jamacardio.2022.0987.
51. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*. 2021; 37: 1129-50. Doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016.
52. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology ESC. and European Atherosclerosis Society EAS. *Eur Heart J*. 2020; 41: 111-88. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
53. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein (a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019; 13: 374-92. Doi: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.
54. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713-22. Doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
55. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097-107. Doi: 10.1056/NEJMoa1801174.

©Universidad Libre 2023. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>



