

Colección

Entrevistas a Expertos

**Dr. Alberto Lorenzatti**

# Riesgo Cardiometabólico y Riesgo Residual

IBIA



# El Papel de la Dislipidemia Aterogénica en el Riesgo Residual



Dr. Alberto J. Lorenzatti

Médico Cardiólogo y Experto en Lípidos. Jefe del Área de Prevención Cardiovascular del Dpto. de Cardiología del Hospital Córdoba, Argentina. Codirector del Instituto Médico DAMIC / Fundación Rusculleda de Investigación y Docencia en Medicina. Ex Presidente y Fundador de la Sociedad Argentina de Lípidos.

## ¿Cuál es su definición de riesgo cardiometabólico?

Hablar de dislipidemias hoy implica, en buena medida, hacer foco en el concepto de riesgo cardiometabólico (RCM). ¿Por qué una afirmación tan categórica? Porque hoy existe un nuevo "actor principal" en el escenario de las dislipidemias y el riesgo cardiovascular: nos referimos a lo que conocemos como síndrome metabólico (SM), y a la dislipidemia tan característica, descrita como tríada lipídica o dislipidemia metabólica, que incluye alteraciones tanto cuantitativas como cualitativas de los lípidos sanguíneos: valores de triglicéridos (TG) aumentados, bajo nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y predominancia de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, claramente más aterogénicas, no sólo por su tamaño y facilidad para atravesar el endotelio vascular, sino además, por su particular susceptibilidad a sufrir modificaciones oxidativas. A ello hay que sumarle otras condiciones también presentes, como el estado de insulinoresistencia, la inflamación crónica y, la obesidad abdominal, que cierran el círculo fisiopatogénico que condiciona la presencia de aterosclerosis acelerada y mayor riesgo de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular. De allí la actual generalización del concepto de RCM para definir un cuadro clínico de elevado riesgo cardiovascular ligado a cambios metabólicos proaterogénicos y de altísima prevalencia vinculada con la preponderancia de sobrepeso y obesidad (Tabla 1).

Por cierto, lo que estamos describiendo como RCM no implica soslayar como principal fac-

tor de riesgo al nivel aumentado de colesterol asociado con LDL (LDLc), sino todo lo contrario. Precisamente, este enfoque apunta a identificar y tratar pacientes en riesgo, cuyo perfil lipídico no se presenta *a priori* como francamente alterado. Sucede que en muchos de estos pacientes los niveles de LDLc no reflejan la verdadera carga aterogénica; en cambio, la determinación de los valores de colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (colesterol no-HDL), especialmente en individuos con TG > 200 mg/dl, se aproxima mucho más al verdadero riesgo de estos pacientes que, a su vez, presentan otros factores asociados, como glucemia alterada en ayunas, hipertensión arterial (HTA) y obesidad abdominal.

## ¿Cómo se define en la actualidad el riesgo residual?

Los estudios con estatinas mostraron que un descenso de 40 mg/dl en los valores de LDLc se acompañaba de una reducción de un 25% a 30% de los eventos cardiovasculares (Lancet 376:1670-1681, 2010), lo cual implica un éxito terapéutico innegable; pero, asimismo, y a pesar de la utilización de estatinas, muchos pacientes continúan presentando eventos cardiovasculares. En otras palabras, mantienen un riesgo cardiovascular elevado, lo cual se ha dado en llamar **riesgo residual (RR)**.

## ¿Cuál es la fisiopatogenia del RR?

Se han postulado diferentes causas y mecanismos que explican la presencia de RR (Tabla 2). Este puede obedecer, por ejemplo, a un insuficiente descenso de los valores de LDLc o a otros factores lipídicos descritos, como la dislipidemia metabólica, o a factores inflamatorios crónicos que pueden favorecer y perpetuar el proceso aterosclerótico.

## ¿Quiénes se encuentran en riesgo de presentar dislipidemia aterogénica y cuáles son los mecanismos?

El sobrepeso y la obesidad, especialmente la obesidad abdominal, son condicionantes de la aparición de la dislipidemia aterogénica. En el contexto del SM, son muchas las anomalías

**Tabla 1.** Dislipidemia metabólica o aterogénica.

- Predominio de partículas LDL más pequeñas, más densas y en mayor cantidad, conjuntamente con un aumento en el nivel de triglicéridos y disminución de las HDL en cantidad y función.
- Se asocia fuertemente con la aparición de lesiones ateroscleróticas y sus consecuencias clínicas: infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y muerte de origen cardiovascular.

**Tabla 2.** Metas lipídicas para pacientes con riesgo cardiometabólico.

Categorías de riesgo	LDLc (mg/dl)	colesterol no-HDL (mg/dl)	apoB (mg/dl)
ECV o DBT2 + 1 $\geq$ FR	< 70	< 100	< 80
Alto riesgo: > 2 FR o DBT2 sin FR	< 100	< 130	< 90

FR, factores de riesgo graves (hipertensión arterial, tabaquismo, antecedente familiar de enfermedad cardiovascular prematura; DBT2, diabetes tipo 2; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; colesterol no-HDL, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad; apoB, apolipoproteína B; ECV, enfermedad cardiovascular.

Consenso conjunto de la American Diabetes Association y la American College of Cardiology Foundation (2008).

cuali-cuantitativas de los lípidos que justifican el exceso de riesgo: las partículas de HDL no sólo se encuentran disminuidas en cantidad, sino que, además, serían en gran medida disfuncionales, lo cual implica que no pueden cumplir eficientemente su función primordial en términos de protección vascular: el transporte inverso del colesterol. Además, existe un desmesurado aumento de los valores de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG), particularmente lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y sus remanentes, que contienen apolipoproteína B (apoB) y colesterol como factores proaterogénicos. Las LDL pequeñas y densas son, a su vez, más vulnerables a la oxidación, tienen menor afinidad por el receptor de LDL (LDLR)—con la consecuente disminución en su catabolismo—, mayor afinidad por los proteoglicanos en la pared arterial —atrapamiento exacerbado de las partículas de LDL— y disfunción del endotelio vascular por menor expresión y actividad de la óxido nítrico sintasa (NOS), que contribuye a una mayor y más prematura aparición de enfermedad cardiovascular (ECV) ateroesclerótica. También, la insulinoresistencia parece desempeñar un papel clave en la patogénesis de las alteraciones lipídicas por una mayor lipólisis y aumento del flujo de ácidos grasos libres hacia tejidos no adiposos, como el hígado y los músculos. Así, debido a un incremento del contenido hepático de TG, se verifica una expansión del conjunto (*pool*) de LPRTG; además, las LDL son hidrolizadas a partículas más pequeñas y densas, por lo que resulta claramente el tipo de LDL predominante.

Todo esto, por lo general, se acompaña de anomalías en el metabolismo de los quilomicrones —encargados del transporte de las grasas exógenas provenientes de la dieta—, cuya consecuencia es el exagerado aumento posprandial de TG y apoB48. Dicho incremento posprandial de las LPRTG y sus remanentes también contribuye a la disfunción endotelial. Asimismo, por tratarse estos últimos de partículas más pequeñas, pueden penetrar con más facilidad al espacio subendotelial y contribuir al proceso ateroesclerótico.

Finalmente, la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP, por su sigla en inglés) se halla aumentada en los sujetos con SM, por lo que facilita la transferencia de ésteres de colesterol —a cambio de TG— hacia las LPRTG; así, sus remanentes enriquecidos con colesterol pueden

jugar también un papel clave (remanentes de colesterol). Asimismo, las HDL, enriquecidas con TG y deficientes en colesterol, son más susceptibles de ser degradadas, lo que explica, en parte, los bajos niveles que presentan, además de la disfuncionalidad que se ha comentado.

### **¿Cómo describiría la epidemiología de la dislipidemia aterogénica en nuestro medio?**

La última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. Buenos Aires, 10 de julio de 2015) mostró en la población adulta de nuestro país (18 años o más) una prevalencia de hipercolesterolemia del 29.8%; en otras palabras, uno de cada tres individuos presentaba niveles de colesterol sanguíneo anormales. Pero, resulta muy difícil, en una encuesta, poder discriminar entre hipercolesterolemia y otras formas de hiperlipidemia, como la dislipidemia metabólica, ya que su reconocimiento hace al diagnóstico médico. En cambio, otros estudios epidemiológicos que incluyeron datos de Latinoamérica y Argentina, como el estudio CARMELA (Am J Med 121:58-65, 2008) y el INTERHEART *Latin American Study* (Circulation 115:1067-1074, 2007), identificaron como la forma más prevalente de alteración lipídica en la región —y en nuestro país— a la dislipidemia metabólica o aterogénica. Estos datos se correlacionan con el notable incremento de la obesidad en Argentina, ya que precisamente, según la última encuesta nacional de factores de riesgo, el sobrepeso y la obesidad alcanzan a más del 40% de nuestra población. Así, la obesidad ha dejado de ser un problema de otros países para instalarse definitivamente entre nosotros, ya que estamos hablando de un verdadero problema para la salud pública.

### **¿Que ventajas le trae al paciente establecer su nivel de riesgo de ECV?**

Resulta de enorme utilidad demostrarle al paciente, con una tabla o algoritmo, su nivel de riesgo cardiovascular, sobre todo si el calculador de riesgo permite establecer el riesgo no sólo a 10 años, sino también a largo plazo, como el puntaje recientemente adoptado por las normativas ACC/AHA 2013 y conocido como *ASCVD risk calculator*. Por cierto, son herramientas de enorme utilidad para el médico, especialmente cuando

tratamos pacientes cardiometabólicos en quienes muchas veces el juicio clínico sólo puede llevarnos a subestimar el riesgo, en tanto y en cuanto no se verifican factores categóricos, sino más bien, la suma de cambios cualitativos.

**¿Qué nivel de influencia tienen los antecedentes familiares de ECV en el riesgo propio del individuo?**

Los antecedentes familiares de ECV son de gran relevancia, especialmente cuando un familiar directo se encuentra afectado de manera prematura, esto es, antes de los 50 años para el varón y de los 60 años para la mujer. Datos observacionales dan cuenta de un aumento de entre un 15% y un 20% más allá de lo establecido por los puntajes de riesgo clásicos, y cobra enorme importancia en la hipercolesterolemia familiar, desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico, conjuntamente con la presencia de niveles de colesterol aumentados en familiares directos.

**¿Cuáles son las características particulares del RR en los pacientes diabéticos?**

Clásicamente, se equipara al paciente diabético con un individuo afectado por enfermedad coronaria y por ello muchas directrices hablan de "equivalente coronario". Precisamente, en el diabético se conjugan generalmente dos o más de las causas que hemos puntualizado como relacionadas con el RR, como un estado crónico de inflamación, niveles muy aumentados de LPRTG con valores bajos de HDL, principalmente disfuncional, y presencia de LDL más pequeñas y más densas, o sea, dislipidemia aterogénica. Todo ello justifica el por qué de una enfermedad vascular más agresiva y extendida.

**¿Qué metodología diagnóstica considera más adecuada para establecer el riesgo de ECV en un paciente?**

En ese sentido, es de gran utilidad establecer categorías de riesgo como las que puntualizan las normas ACC/AHA 2013. Si un paciente ya ha tenido un infarto o un accidente cerebrovascular, o bien presenta enfermedad vascular periférica o enfermedad coronaria establecida, se trata de un sujeto de muy alto riesgo y hay que actuar en consecuencia, tratándolo con estatinas de manera intensiva.

Por otro lado, si un individuo tiene valores de LDLc  $\geq$  190 mg/dl, hay que pensar que es portador de una dislipidemia primaria, probablemente genética, como la hipercolesterolemia familiar, por lo que se debe hacer el diagnóstico y tratamiento lo más precozmente posible, ya que se trata de un paciente de alto riesgo y en quien –al igual que en el ejemplo del grupo anterior– no corresponde, ni hace falta, la determinación del riesgo mediante un puntaje o algoritmo.

En los pacientes con diabetes, SM o ambos, sin ECV previa, así como en sujetos que no se encuadran en ninguna de las categorías mencionadas, el

cálculo del riesgo se convierte en una herramienta de gran utilidad. En estos sujetos, en situación de prevención primaria y en quienes estamos en duda de prescribir o no una estatina, la valoración de otros elementos como el antecedente familiar de ECV prematura, los niveles de proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus)  $\geq$  2 mg/l, el puntaje de calcio coronario ( $\geq$  300 unidades Agatston) o los niveles de LDLc  $\geq$  160 mg/dl pueden darnos elementos a favor de iniciar la terapéutica.

**¿Cuáles son los objetivos terapéuticos para la reducción del RR?**

En pacientes que ya han tenido un evento vascular o son diabéticos con otro factor de riesgo presente, el objetivo es alcanzar valores de LDLc  $<$  70 mg/dl, de colesterol no-HDL  $<$  100 mg/dl y, en forma opcional, niveles de apoB  $<$  80 mg/dl. En cambio, si el sujeto no tiene ECV ateroesclerótica conocida, pero dos o más factores de riesgo o es diabético, la meta es niveles de LDLc  $<$  100 mg/dl, colesterol no-HDL  $<$  130 mg/dl y apoB  $<$  90 mg/dl.

En todos los casos, los niveles de HDLc deben ser  $>$  40 mg/dl para los varones y  $>$  50 mg/dl para las mujeres, en tanto que los valores de TG deberán ser inferiores a 150 mg/dl. Estos objetivos son coincidentes en muchas normativas y al plantearse un esquema de "triple meta" (Tabla 2), disminuirían el riesgo residual no dependiente del LDLc, ya que en pacientes cardiometabólicos, el colesterol no-HDL ofrece una mejor aproximación de la verdadera carga aterogénica en tanto y en cuanto nos permite mensurar todo el colesterol aterogénico, incluido el transportado por las LPRTG y sus remanentes, y no sólo el correspondiente a las partículas de LDL. Otro objetivo para disminuir el RR es reducir la inflamación y, tal como se observó en el estudio JUPITER, los pacientes que no sólo alcanzan con el tratamiento niveles de LDLc  $<$  70 mg/dl, sino que, además, logran valores de PCRus  $<$  2 mg/l, obtienen el mayor beneficio, que en dicho estudio significó casi un 80% de reducción del riesgo, minimizando de ese modo el RR (Tabla 3).

**Tabla 3.** Potenciales determinantes de riesgo cardiovascular residual.

• Otros factores lipídicos: dislipidemia aterogénica.
• Descenso insuficiente de los niveles de LDLc.
• Inflamación.
• ¿Otros factores de riesgo?

**En la actualidad, ¿cuáles son los recursos terapéuticos más eficaces para lograr la reducción del RR?**

Sin dudas las estatinas han demostrado ser el tratamiento de elección en pacientes con RCM, especialmente con los regímenes de alta intensidad, como rosuvastatina 20 a 40 mg o atorvastatina 40 a 80 mg. Pero también hay nuevos recursos terapéuticos que están actualmente en inves-

tigación, como los anticuerpos monoclonales inhibidores de PCSK9, que pueden disminuir los valores de LDLc un 60%, más allá de lo alcanzado con las estatinas. Bajo dicha hipótesis se están llevando adelante varios estudios clínicos y este año podrían conocerse los resultados de uno de ellos (Fourier) con evolocumab, que podría finalmente demostrar si un descenso aun mayor de los valores de LDLc en pacientes con ECV ateroesclerótica previa se traduce en la disminución de los eventos cardiovasculares.

Asimismo, y por el lado de la inflamación, también podrían conocerse resultados sobre la inhibición de la interleuquina 1 $\beta$  en pacientes con infarto previo y tratamiento convencional, incluidas las estatinas, con el objetivo de demostrar si la disminución de la inflamación, sin cambios lipídicos de por medio, contribuye a reducir los eventos clínicos.

Resumiendo, se abren interesantes perspectivas que, de confirmarse, permitirán contar con nuevas estrategias para minimizar el RR.

#### **¿Qué conclusiones del estudio JUPITER continúan vigentes al momento actual?**

El estudio JUPITER exploró una población de más de 17 000 pacientes, sin antecedentes conocidos de ECV ateroesclerótica, con valores de LDLc < 130 mg/dl –lo cual era absolutamente deseable para prevención primaria cuando comenzó el ensayo, en 2003–, pero con niveles aumentados de inflamación reflejados en valores de PCRus

$\geq 2$  mg/l. Más del 40% de los participantes entraban en la categoría de pacientes cardiometabólicos. La intervención con rosuvastatina en dosis de 20 mg (alta intensidad) se tradujo en una reducción del 44% del criterio de valoración primario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, angina inestable y necesidad de revascularización (*hazard ratio*: 0.56; intervalo de confianza del 95%: 0.46 a 0.69;  $p = 0.00001$ ). Esto se acompañó de una disminución del 20% en la mortalidad por todas las causas, así como de una reducción del 43% en la incidencia de episodios tromboembólicos venosos. Esto último, probablemente ligado a los efectos pleiotrópicos de dicha estatina.

Por otro lado, el beneficio fue independiente del nivel basal de LDLc, fue mayor cuanto más elevado era el nivel inicial de PCRus y, mucho mayor en quienes alcanzaron los niveles más bajos de LDLc y de PCRus en el tratamiento con 20 mg de rosuvastatina. En el mismo sentido, gran parte de los pacientes tratados con la estatina lograron una reducción de los valores de LDLc superior al 50% respecto de los basales, e incluso un grupo significativo alcanzó niveles inferiores a los 50 mg/dl, sin diferencias del resto de la cohorte respecto de parámetros de seguridad; pero, insisto, con mayor beneficio en términos de disminución de los eventos cardiovasculares. Todo ello cobra una enorme importancia en la actualidad, ya que se plantea explorar reducciones drásticas de los valores de LDLc como estrategia para minimizar el RR.