



Retos en el manejo del **RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL**

Coordinador **Dr. José Luis Zamorano**, jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Ramón y Cajal

Con el patrocinio de:

AMARIN



RETOS en el manejo del RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL

Coordinador **Dr. José Luis Zamorano**, jefe de Servicio de
Cardiología del Hospital Ramón y Cajal



Con el patrocinio de:



ÍNDICE

1	IMPACTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ESPAÑA. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Dr. Leopoldo Pérez de Isla. Adriana Saltijeral Cerezo.	3
2	EL RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL Dra. M. Rosa Fernández Olmo	9
3	SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PROCESOS ASISTENCIALES EN LA ATENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL Dra. Regina Dalmau González-Gallarza	15
4	REPERCUSIONES DEL COVID EN LA SALUD CARDIOVASCULAR RESIDUAL Y PERSPECTIVA DE GÉNERO Dra. Clara Bonanad Lozano Dra. Daniela Alejandras Maidana Daznia Bonpart Regina Blanco del Burgo	21
5	IMPACTO ECONÓMICO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL Dr. Álvaro Hidalgo	31
6	EL ROL DEL PACIENTE EN EL MANEJO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL Dra. Raquel Campuzano Ruiz	35
7	PUNTOS DE ACTUACIÓN PARA LA MEJORA DEL PROCESO ASISTENCIAL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL Dr. José R. González-Juanatey	43
8	AVANCES Y NUEVAS OPORTUNIDADES DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Dr. Vivencio Barrios	49
9	AVANCES Y NUEVAS OPORTUNIDADES DE TRATAMIENTO TECNOLÓGICO Dr. Roberto Martín Reyes Dr. Christian Garriga Braun	55

Edita:
Ikaroa news and consulting SL

 www.diariofarma.com
 df@diariofarma.com

Arte, maquetación e infografía:
Visualthinking Comunicación y Creatividad

Imprime:
Byprint

Diariofarma ni el patrocinador de este informe se hacen responsables
de las opiniones vertidas en cada artículo incluido en el mismo.



1

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN ESPAÑA. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Dr. Leopoldo Pérez de Isla.

Servicio de
Cardiología.
Hospital Clínico
San Carlos.
Madrid.

Adriana Saltijeral Cerezo.

Servicio de
Cardiología.
Hospital Vithas
Aravaca. Madrid.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad y de años de vida perdidos en España. La prevención de la enfermedad cardiovascular es considerada una medida de gran impacto sobre la esperanza de vida y la calidad de vida de los ciudadanos. Y, para prevenir su aparición, es imprescindible conocer los denominados factores de riesgo cardiovascular, que son aquellas condiciones que aumentan la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular. En esta revisión, ofrecemos una visión práctica y resumida de la importancia de los factores de riesgo cardiovascular modificables más conocidos y de un nuevo concepto que cobra más importancia cada día: el riesgo residual.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad y de años de vida perdidos a nivel mundial⁽¹⁾ y España no es la excepción a esta norma. Sin lugar a duda, la pandemia de la covid-19 ha modificado las incidencias y prevalencias de diferentes enfermedades, pero sabemos que antes de la misma, en el año 2019, casi el 10% de la población de nuestro país padecía algún tipo de enfermedad cardiovascular, siendo esta prevalencia distribuida a partes casi iguales entre hombres

(47,4%) y mujeres (52,6%)⁽²⁾. Incluso durante la pandemia, en 2020, el 24,3% de las defunciones se debieron a enfermedades cardiovasculares, seguidas por las neoplasias y, en tercer lugar, se situaron las enfermedades infecciosas, que incluyen covid-19 tanto identificado como sospechoso (16,4% del total)⁽³⁾.

Por ese motivo, la prevención de la enfermedad cardiovascular es considerada una medida de gran impacto sobre la esperanza de vida y la calidad de vida de los

Figura 1. Factores de riesgo cardiovascular

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL ESTILO DE VIDA	FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICOS NO MODIFICABLES	FACTORES DE RIESGO BIOLÓGICOS MODIFICABLES	
		Clásicos	Emergentes
<ul style="list-style-type: none">• Alimentación no saludable• Sedentarismo• Tabaco• Alcohol	<ul style="list-style-type: none">• Edad• Sexo• Factores genéticos	<ul style="list-style-type: none">• Hipertensión arterial• Diabetes mellitus• Obesidad• Dislipemias• Enfermedad renal crónica	<ul style="list-style-type: none">• Hipertrigliceridemia• Hiperuricemia

ciudadanos. Y para prevenir su aparición, es imprescindible conocer los denominados factores de riesgo cardiovascular, que son aquellas condiciones que aumentar la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular ⁽⁴⁾ (figura 1).

Una forma de clasificar los factores de riesgo cardiovascular es en no modificables y modificables. Entre los primeros encontramos la edad, el género y la carga genética. La edad y la carga genética son entidades que claramente se asocian a un aumento de la incidencia y de la prevalencia de enfermedad cardiovascular, mientras que el género es considerado un factor que se asocia más a la presentación clínica de la enfermedad cardiovascular que a la prevalencia de la misma ⁽²⁾. Entre los factores de riesgo cardiovascular modificables, se encuentran la diabetes mellitus, las hiperlipidemias, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la adiposidad y otros menos conocidos, pero no por ello menos importantes como el sedentarismo, la contaminación ambiental o las enfermedades psiquiátricas, entre otras ⁽⁵⁾. Es en estos últimos factores, los modificables, en los que vamos a centrar este texto, debido a que es donde más beneficio y más inmediato podemos obtener en términos de salud cardiovascular.

De acuerdo con los resultados de amplios estudios epidemiológicos desarrollados en España ⁽⁶⁾, la prevalencia de hipertensión arterial en adultos se sitúa por encima del 40%; en tabaquismo cercana al 30%, de la misma manera que la obesidad; la diabetes en torno al 13% y la hiperlipidemia superó el 40%. Son datos realmente preocupantes ya que estas cifras predicen una incidencia de enfermedad cardiovascular de dimensiones epidémicas. Además, es de destacar que la variabilidad entre comunidades autónomas en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue baja ⁽⁶⁾.

A continuación, haremos un pequeño resumen de la importancia de los factores de riesgo cardiovascular modificables más conocidos para, a continuación, hablar del riesgo cardiovascular que permanece tras el control de los mimos: es el denominado riesgo residual.

HIPERLIPIDEMIA

Aunque la hipercolesterolemia es la alteración lipídica más reconocida y estudiada, recientemente se está dando un papel protagonista también a la hipertrigliceridemia ya que se la considera un marcador de riesgo que nos alerta de la presencia de unas partículas denominadas colesterol

remanente con alta capacidad aterogénica⁽⁷⁾. El control de los niveles lipídicos en una de las grandes tareas pendientes en nuestra sociedad. Su alta dependencia de la genética de cada individuo la convierte en un factor de riesgo que en muchas ocasiones necesita intervención farmacológica para su adecuado control. No todas la personas tenemos el mismo nivel de colesterol óptimo, sino que el objetivo es más estricto cuanto más alto es el riesgo cardiovascular del individuo ^(8,9). Este objetivo terapéutico ha sido modificado a lo largo de los años en virtud de los hallazgos científicos que han ido viendo la luz ^(8,9). Más recientemente, se ha demostrado la utilidad del manejo de pacientes con hipertrigliceridemia y con los niveles de colesterol controlados, es decir, se ha demostrado que aunque los niveles de colesterol estén adecuadamente tratados, persiste un “riesgo residual” para el que existen también terapias eficaces ^(7,10).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se estima que, en España, entre el 33 y el 43% de la población adulta padece hipertensión arterial y esta prevalencia es mayor cuanto mayor es la edad de los individuos ⁽¹¹⁾. La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo de enfermedad y muerte en el mundo ⁽¹²⁾, existiendo una relación lineal entre el nivel de presión arterial y la aparición de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, se calcula que sólo el 60% de las personas hipertensas saben que lo son y sólo el 25% de los hipertensos tienen sus cifras de presión arterial adecuadamente controladas ⁽¹³⁾. Además, la hipertensión arterial consume importantes recursos sanitarios, pues es uno de los principales motivos de atención médica extrahospitalaria ⁽¹⁴⁾. Por tanto, en vista de estos datos, la hipertensión arterial es un problema de salud muy

importante y que debe ser buscado activamente en todos los niveles de atención sanitaria. Los umbrales para el diagnóstico de hipertensión arterial para los objetivos de control de la misma buscan que los beneficios de tratar sean superiores a los de no tratar. Para ello, se tienen en cuenta evidencias procedentes de ensayos y metaanálisis. Aunque el límite de presión arterial a no superar de forma general es el de 140/90 mm HG, recientes estudios han justificado objetivos terapéuticos más estrictos sobre todo en sujetos con alto riesgo cardiovascular ⁽¹⁵⁾.

TABAQUISMO

Aunque en los últimos años el consumo de tabaco presenta una tendencia descendente ⁽¹⁶⁾, el tabaquismo sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad cardiovascular prematuras. Se estima que alrededor de la tercera parte de las muertes atribuibles al tabaco fueron debidas a enfermedad cardiovascular y que el tabaco puede ser responsable de más de 50.000 fallecimientos al año en nuestro país ⁽¹⁷⁾. El tabaquismo es una de las primeras causas evitables de mortalidad ⁽¹⁸⁾ y genera un uso importante de recursos sanitarios y económicos ⁽¹⁶⁾.

DIABETES MELLITUS Y OBESIDAD

La diabetes mellitus y la obesidad son dos factores de riesgo íntimamente ligados entre sí. En un amplio estudio realizado en España entre 2008 y 2010, llevado a cabo en una muestra representativa de población española en todo el territorio nacional, se determinó la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2. Sus resultados mostraron una prevalencia de diabetes del 13,8 %. Esta cifra implica que el número de personas diabéticas en

España supera los cuatro millones y medio. Dicho estudio también estimó una incidencia de diabetes mellitus de 11,6 casos cada 1.000 personas-año; es decir, que cada año hay casi 400.000 nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2 en la población adulta de nuestro país. Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de diabetes fueron la presencia de prediabetes, la edad, el sexo masculino, la obesidad, la obesidad central, el incremento de peso y la historia familiar de diabetes. Por otra parte, de acuerdo con los resultados de la Encuesta Europea de Salud en España del año 2020, un 16,5% de hombres de 18 y más años y un 15,5% de mujeres padecen obesidad mientras que en los grupos de edad de 35 a 74 años es superior el porcentaje de hombres que la padecen. De la misma manera, un 44,9% de hombres y un 30,6% de mujeres padecen sobrepeso ⁽¹⁹⁾.

OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Se han propuesto otros factores de riesgo cardiovascular como la hiperuricemia, el sedentarismo, determinados tipos de personalidad, algunas enfermedades psiquiátricas y la contaminación ambiental entre otros que, sin duda también colaboran en aumentar el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares ⁽⁵⁾. Además, se ha demostrado la asociación de un conocido marcador de riesgo, la hipertrigliceridemia, a niveles elevados de colesterol remanente, partículas altamente aterogénicas cuyo control puede verse asociado a reducción del riesgo cardiovascular ⁽¹⁰⁾.

MÁS ALLÁ DE LOS FACTORES DE RIESGO "CLÁSICOS". EL RIESGO

RESIDUAL COMO IMPULSOR DE UN MAYOR CONTROL DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Entendemos el concepto de riesgo residual, pese a que no es una traducción completamente correcta de la lengua inglesa, como la probabilidad de padecer eventos cardiovasculares, pese a haber alcanzado los objetivos de tratamiento adecuados de acuerdo con los estándares de atención actuales; o, pese a no poder alcanzar, por diferentes motivos, dichos objetivos. En estos objetivos se incluyen, entre otros, el control de la tensión arterial, el cese del tabaquismo, el adecuado control lipídico y del metabolismo hidrogenocarbonado, el control de la inflamación sistémica alta y la práctica de un estilo de vida saludable. Aunque conseguir un riesgo residual cero es una misión imposible, cada día somos más conscientes que podemos reducir más de lo que lo hacemos la carga de enfermedad cardiovascular. Recientemente, se están desarrollando fármacos que son capaces de controlar y reducir diferentes elementos de este riesgo residual, con importantes beneficios en salud ⁽⁷⁾. Recientemente, ha visto la luz la Estrategia en Salud Cardiovascular del Sistema Nacional de Salud ⁽⁴⁾. Se trata de un amplio documento en el que se plantean los problemas existentes en la actualidad y se proponen vías y herramientas adecuadas para el diagnóstico tanto de la enfermedad cardiovascular como de los factores de riesgo de padecerla y para el control y tratamiento de estos. Sin duda, se trata de un documento que debe ser la primera piedra de la construcción de un sistema que consiga reducir los costes personales, sanitarios, económicos y sociales de la enfermedad cardiovascular en nuestro país.

Bibliografía

- Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Carter A, Casey DC, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1459-544.
- Global Health Data Exchange | GHDx [Internet]. [cited 2022 Sep 26]. Available from: <https://ghdx.healthdata.org/>
- INEbase / Sociedad / Salud / Estadística de defunciones según la causa de muerte / Últimos datos [Internet]. [cited 2022 Sep 26]. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
- Peláez Moya Sonia, Bueno Héctor, Azcutia Gómez Rosario, Rodríguez García María Jesús, Seara Aguilar Germán. Estrategia en Salud Cardiovascular del Sistema Nacional de Salud (ESVAC). 2022;1-133.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Jan 1;29(1):5-115.
- Grau M, Elosua R, Cabrera De León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Española Cardiol*. 2011 Apr 1;64(4):295-304.
- 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 Jan 3;380(1):11-22.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskina KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019 Nov 1;290:140-205.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, John Chapman M, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct;37(39):2999-3058.
- Budoff MJ, Muhlestein JB, Bhatt DL, Le Pa VT, May HT, Shaikh K, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: A prospective, placebo-controlled randomized trial (EVAPORATE): Interim results. *Cardiovasc Res*. 2021 Apr 1;117(4):1070-7.
- Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2016 Jun 1;69(6):572-8.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2224-60.
- Banegas JR, Navarro-Vidal B, Ruilope LM, De La Cruz JJ, López-García E, Rodríguez-Artalejo F, et al. Trends in hypertension control among the older population of Spain from 2000 to 2001 to 2008 to 2010: Role of frequency and intensity of drug treatment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(1):67-76.
- Cinza-Sanjurjo S, Micó-Pérez RM, Velilla-Zanada S, Prieto-Díaz MA, Rodríguez-Roca GC, Barquilla García A, et al. Factors associated with cardiovascular risk and cardiovascular and renal disease in the IBERICAN study: Final results. *Semergen*. 2020 Sep 1;46(6):368-78.
- Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, et al. [2022 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the Spanish Society of Hypertension]. *Hipertens y riesgo Vasc*. 2022 Sep 21;
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e igualdad. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 27 de junio de 2012. *Boletín Of del Estado*. 2012;80.
- Gullón P, Díez J, Cainzos-Achirica M, Franco M, Bilal U. Social inequities in cardiovascular risk factors in women and men by autonomous regions in Spain. *Gac Sanit*. 2021 Jul 1;35(4):326-32.
18. Sns, Ministerio de Sanidad SS e I. ESTRATEGIA de PROMOCION Y PREVENCIÓN DE LA SALUD en el SNS. 2014;(Resumen Ejecutivo):1-8.
19. INE. INEbase / Sociedad / Salud / Encuesta nacional de salud / Últimos datos [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 1]. Available from: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176783&menu=ultiDatos&idp=1254735573175

EL RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL

**Dra. M. Rosa
Fernández Olmo**
Cardiología.
Hospital
Universitario de
Jaén.

Cada vez tenemos más evidencia sobre los factores que influyen en el riesgo residual cardiovascular de los pacientes, ya que a pesar del avance en las terapias hipolipemiantes dirigidas al control de las lipoproteínas de baja densidad han conseguido niveles muy bajos de las mismas. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos, la inflamación, los fenómenos trombóticos y/o metabólicos tienen mucho que decir en este riesgo.

DEFINICIÓN DE RIESGO RESIDUAL CARDIOVASCULAR

El riesgo residual es aquel que permanece tras haber realizado todos los esfuerzos por eliminarlo. Por tanto, el riesgo residual cardiovascular clásicamente se ha considerado que es aquel que, después de alcanzar los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL) óptimos, hace que los pacientes sigan teniendo la probabilidad, en mayor o

menor medida, de tener otro evento cardiovascular¹.

La reducción del LDL supone una reducción de los eventos cardiovasculares en todos los perfiles de riesgo cardiovascular², pero incluso en estudios recientes con terapias hipolipemiantes intensivas, combinando estatinas más iPCSK9^{3,4} y/o ezetimibe³⁻⁵, en los cuales se han alcanzado niveles de LDL < 30 mg/dl con una reducción de los eventos cardiovasculares asociados, se mantiene un riesgo residual cardiovascular.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL RIESGO RESIDUAL CARDIOVASCULAR

Podemos clasificar los factores de riesgo residual en varias categorías, aunque realmente todos están relacionados entre sí:

EL RIESGO RESIDUAL CARDIOVASCULAR CLÁSICAMENTE SE HA CONSIDERADO QUE ES AQUEL QUE, DESPUÉS DE ALCANZAR LOS NIVELES DE LIPOPROTEÍNA DE BAJA DENSIDAD (LDL) ÓPTIMOS, HACE QUE LOS PACIENTES SIGAN TENIENDO LA PROBABILIDAD, EN MAYOR O MENOR MEDIDA, DE TENER OTRO EVENTO CARDIOVASCULAR.

LIPÍDICOS (MÁS ALLÁ DEL LDL)

Triglicéridos (TG) y lipoproteínas ricas en TG:

Los avances recientes en genética humana, junto con una gran cantidad de resultados de ensayos clínicos, preclínicos y epidemiológicos, brindan un fuerte respaldo para confirmar una asociación causal entre los TG y las lipoproteínas ricas en TG con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Por tanto, estos datos también indican que pueden contribuir significativamente al riesgo cardiovascular residual en pacientes con terapia optimizada para reducir las LDL⁶.

En estudios contemporáneos como es el estudio poblacional de Copenhage⁷

con 110.000 pacientes, se observó un aumento del riesgo cardiovascular asociado a los niveles de TG plasmáticos, cuatro veces mayor en aquellos con niveles > 440 mg/dl. En el Estudio PESA⁸, diseñado para evaluar la progresión aterosclerótica precoz, se documentó que en el 73% de los pacientes con TG plasmáticos > 150 mg/dl, presentaron enfermedad aterosclerótica subclínica. En cuanto a las lipoproteínas ricas en TG, como es el colesterol remanente, ha demostrado en diversos estudios, aumentar el riesgo cardiovascular independientemente de los niveles de LDL⁹.

A pesar de esto, más allá de las terapias hipolipemiantes estatínicas para reducir TG, las terapias dirigidas como los fibratos no han demostrado grandes avances en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares. Sin embargo, en el estudio REDUCE-IT¹⁰, con ácido eicosapentaenoico (EPA) que es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga derivado de los ácidos omega-3, si se ha observado una reducción significativa del 25% de los eventos cardiovasculares.

Lipoproteína (a):

La lipoproteína (a) [Lp(a)] es una lipoproteína de baja densidad, a la que se le ensambla una apoproteína (a). Su concentración en sangre viene determinada genéticamente, existiendo solo un 20% de variabilidad individual¹¹ y se ha demostrado que cuando sus niveles se encuentran aumentados, aumenta el riesgo cardiovascular independientemente del LDL¹². Actualmente sin terapias dirigidas, salvo la reducción discreta de los iPCSK9^{3,4}.

INFLAMATORIOS

La inflamación juega un papel fundamental en la enfermedad aterosclerótica, tanto en la

patogenia, en la progresión, como desencadenante y en el pronóstico¹. En cuanto al riesgo residual, se sabe que la inflamación residual está muy relacionada con el riesgo residual lipídico¹³, por ejemplo los niveles de TG elevados se asocian a inflamación de bajo grado que aumenta el riesgo cardiovascular, observándose¹⁴ un aumento de los niveles de proteína C reactiva en aquellos pacientes con TG plasmáticos elevados. Sabemos que, además, enfermedades sistémicas como son la artritis reumatoide¹⁵ o la psoriasis¹⁶ condicionan estados inflamatorios que aumentan el riesgo cardiovascular y condicionan un peor pronóstico, o estados inflamatorio crónicos secundarios a infecciones u otras condiciones como incluso la contaminación ambiental¹⁷.

En cuanto al abordaje terapéutico de la inflamación residual, tenemos algunos estudios que han demostrado mejorar el pronóstico cardiovascular, como son el CANTOS con canakinumab que actúa sobre la IL-1¹⁸ o los estudios realizados con colchicina¹⁹. En cuanto al estudio REDUCE-IT, ¹⁰ también demostró una reducción de los niveles de proteína C reactiva por tanto podría estar relacionados sus resultados con una mejora en el perfil inflamatorio.

TROMBÓTICOS

El riesgo residual asociado a los fenómenos trombóticos está también interrelacionado con el resto de factores de riesgo residual y, en cierta media, es el responsable del espectro clínico de la presentación del evento cardiovascular. Existen varias estrategias terapéuticas con antitrombóticos que han demostrado reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con evento previo, como son la doble antitrombotización prolongada más allá del primer año con ácido acetil salicílico más ticagrelor en el estudio

PEGASUS²⁰ y la anticoagulación a dosis bajas con rivaroxabán en el estudio COMPASS²¹. En éste sentido, el EPA también ha demostrado tener propiedades antitrombóticas.

METABÓLICOS

Uno de los principales factores metabólicos que dan lugar a riesgo residual cardiovascular es la resistencia a la insulina, relacionada directamente con la obesidad y la diabetes mellitus¹. En esta entidad se producen dos fenómenos fundamentales, la inflamación crónica y la dislipemia, derivados de la disfunción metabólica que ocasiona la no utilización de la insulina por los tejidos.

EL RIESGO RESIDUAL TIENE COMO FACTORES DE RIESGO: LIPÍDICOS, MÁS ALLÁ DEL LDL (TRIGLICÉRIDOS Y LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TG Y LIPOPROTEÍNA (A)); INFLAMATORIOS; TROMBÓTICOS O METABÓLICOS.

La dislipemia que clásicamente se ha denominado aterogénica, tiene como características principales, un aumento de TG con niveles de HDL bajos y LDL pequeñas y densas. Esto se produce por un aumento de los TG a nivel hepático que deben ser internalizados en las lipoproteínas, dando lugar a VLDL grandes que acabarán convirtiéndose en lipoproteínas más pequeñas y más densas que puedan albergar todos los TG. Además, el HDL se reduce porque se vuelve disfuncional y siendo eliminado por el riñón, todo esto unido a un aumento de inflamación crónica, dan lugar las condiciones adecuadas para aumentar el riesgo cardiovascular²².

HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO PARA MEDIR EL RIESGO RESIDUAL CARDIOVASCULAR

Los diferentes marcadores que nos pueden ayudar a valorar el riesgo residual de nuestros pacientes pueden ser fundamentalmente tipo bioquímico y de imagen.

MARCADORES BIOQUÍMICOS

Cuando medimos la concentración de LDL plasmático, nos estamos ciñendo a la masa de LDL sin tener en cuenta diversos factores que pueden influir en la valoración del riesgo lipídico residual, además del perfil lipídico convencional (Colesterol total, LDL, TG y HDL) y la Lp(a) debemos considerar:

- **No HDL:** nos estima la concentración plasmática de lipoproteínas aterogénicas (Colesterol total - HDL), en las últimas guías de práctica clínica de prevención cardiovascular se posiciona como variable lipídica a tener en cuenta en la estratificación del riesgo cardiovascular (SCORE2/SCORE2OP)²³
- **Apoproteína B (ApoB):** su determinación nos ayuda a cuantificar la cantidad de lipoproteínas aterogénicas, ya que está presente en todas ellas. Existen estudios en los que se demuestra, que su elevación se relaciona con eventos cardiovasculares incluso con cLDL normal.²⁴
- **Índices aterogénicos:** TG/HDL y cLDL/ApoB, que cuando están > 2 o < 1,3 respectivamente, nos informan de la presencia de partículas pequeñas y densas. Aunque lo ideal

sería poder medirlas de forma directa.

Otros marcadores bioquímicos que nos pueden ayudar son la proteína C reactiva y la IL-6, como marcadores inflamatorios.

TÉCNICAS DE IMAGEN

Han sido muchos los intentos de utilizar las técnicas de imagen para la valoración de la enfermedad aterosclerótica subclínica, pero actualmente no existe una recomendación clara sobre su utilización de forma rutinaria en la valoración del riesgo residual cardiovascular. Existen pequeños estudios con resultados esperanzadores²⁵.

Como herramientas de imagen útiles que pudieran posicionarse en este sentido, serían aquellas que fueran capaces de aunar anatomía con funcionalidad buscando inflamación y que demostrarán predecir eventos cardiovasculares.

Bibliografía

1. Patrick R. Lawler, Deepak L. Bhatt, Lucas C. Godoy, Thomas F. Luscher, Robert O. Bonow, Subodh Verma, and Paul M. Ridker. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *European Heart Journal* (2021) 42, 113-131
2. Jan Boren, M. John Chapman, Ronald M. Krauss, Chris J. Packard, Jacob F. Bentzon, Christoph J. Binder et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* (2020) 41, 2313-2330
3. Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D., Narimon Honarpour, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1729
4. Odyssey Gregory G. Schwartz, M.D., Ph.D., P. Gabriel Steg, M.D., Michael Szarek, Ph.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Vera A. Bittner, M.D., M.S.P.H., Rafael Diaz et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379:2097-2107
5. Christopher P. Cannon, M.D., Michael A. Blazing, M.D., Robert P. Giugliano, M.D., Amy McCagg, B.S., Jennifer A. White, M.S et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397
6. Henry N. Ginsberg, Chris J. Packard, M. John Chapman, Jan Boren, Carlos A. Aguilar-Salinas, Maurizio Averna et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* (2021) 42, 4791-4806
7. Hansen SEJ, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Low-grade inflammation in the association between mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis: a study of more than 115000 individuals from the general population. *Clin Chem* 2019;65:321-332
8. Sergio Raposeiras-Roubin, Xavier Rosselló, [...], and Valentin Fuster. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. *JACC* 77, 2021:3031-41.
9. Olga Castañer, Xavier Pintó, Isaac Subirana, Antonio J. Amor, Emilio Ros, MD, Álvaro Hernández et al. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2712-24
10. Deepak L. Bhatt, Gabriel Steg, Michael Miller, Eliot A. Brinton, Terry A. Jacobson, Steven B. Ketchum, Ralph T. Doyle, Rebecca A. Juliano, Lixia Jiao, Craig Granowitz, Jean-Claude Tardif, Christie M. Ballantyne, for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):11-22
11. Sotirios Tsimikas 1, Patrick M Moriarty 2, Erik S Stroes 3. Emerging RNA Therapeutics to Lower Blood Levels of Lp(a): JACC Focus Seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1576-89
12. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.015>
13. Ridker PM. Clinician's guide to reducing inflammation to reduce atherothrombotic risk: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018;72: 3320-3331.
14. Børge G. Nordestgaard. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology*. *Circulation Research* Volume 118, (4)19:2016; 547-563
15. José I Cuende, Ignacio J Pérez de Diego, Diego Godoy. Cardiovascular disease and systemic inflammatory diseases. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(2):94-101
16. Michael S. Garshick, Nicole L. Ward, James G. Krueger, Jeffrey S. Berger. Cardiovascular Risk in Patients with Psoriasis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1670-80
17. Sadeer G. Al-Kindi, Robert D. Brook, Shyam Biswal, Sanjay Rajagopalan. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol* 2020 Oct;17(10):656-672
18. P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren, J.G. MacFadyen, W.H. Chang, C. Ballantyne et al. for the CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
19. Nadia Bouabdallaoui, Jean-Claude Tardif, David D. Waters, Fausto J. Pinto, Aldo P. Maggioni, Rafael Diaz. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur. Heart J.* 41, 4092-4099 (2020).
20. Marc P. Bonaca, M.D., M.P.H., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Marc Cohen, M.D., Philippe Gabriel Steg, M.D., Robert F. Storey, M.D., Eva C. Jensen, M.D et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800
21. Sonia S Anand, John W Eikelboom, Leanne Dyal, Jackie Bosch, Christoph Neumann, Petr Widimsky. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COM-PASS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019 Jul 2;73(25):3271-3280.
22. Jan Borén, Marja-Riitta Taskinen, Elias Björnson and Chris J. Packard. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00676-y>
23. Frank L.J. Visseren, Francois Mach, Yvo M. Smulders, David Carballo, Konstantinos C. Koskinas, Maria Back et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2021) 42, 3227-3337
24. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, Simes RJ, Durrington P, Hitman GA, Welch KM, DeMicco DA, Zwiderman AH, Clearfield MB, Downs JR, Tonkin AM, Colhoun HM, Gotto AM, Jr., Ridker PM, Kastelein JJ. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302-1309
25. Mariusz Tomaniak, Yuki Katagiri, Rodrigo Modolo Ramzi Y. Khamis, Christos V. Bourantas et al. Vulnerable plaques and patients: state-of-the-art. *European Heart Journal* (2020) 41, 2997-3004



3

SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PROCESOS ASISTENCIALES EN LA ATENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL

Dra. Regina Dalmau González-Gallarza

Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario la Paz. Madrid.

Gracias al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas con capacidad de reducir eventos en pacientes con enfermedad aterosclerótica, más allá del control estricto de los factores de riesgo cardiovascular, el riesgo residual ha despertado un interés creciente en los últimos años. Aunque en la práctica asistencial tenemos muy presente el impacto del riesgo residual, hoy en día no existen consignas muy concretas sobre cómo integrar su abordaje en nuestra práctica clínica. Los procesos asistenciales que abordan la cardiopatía isquémica, desde el síndrome coronario agudo al síndrome coronario crónico, deben reorientarse para realizar un adecuado diagnóstico del riesgo residual que permita identificar aquellos pacientes que puedan beneficiarse de nuevas terapias dirigidas a reducir ese riesgo.

INTRODUCCIÓN:

A pesar de los importantes avances en la prevención y el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica, la enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la principal causa de mortalidad a nivel mundial.

Aunque la mejora en el control de los factores de riesgo modula y retrasa la progresión de la aterosclerosis, existe un riesgo residual que refuerza la idea de que la enfermedad aterosclerótica es un proceso crónico que favorece que los pacientes tengan eventos recurrentes.

El riesgo residual supone una importante carga sanitaria y social que obliga a reorganizar la asistencia de forma a implementar un abordaje específico del mismo. No obstante, hoy en día no podemos afirmar que el riesgo residual tenga una consideración específica en nuestra organización asistencial; aunque, en la práctica, se integre en los procesos asistenciales de la cardiopatía isquémica crónica, tanto desde Atención Primaria como desde Atención Especializada.

eventos previos. Como novedad, estas guías incluyen el concepto de riesgo residual en su propuesta de algoritmos de manejo y de objetivos de control de factores de riesgo¹. Cabe reseñar que el riesgo residual tiene mucha mayor presencia en esta guía que en la versión previa de 2016², en la que solo se mencionaba brevemente, o que le la guía del síndrome coronario crónico de 2020³, en la que el riesgo residual no se aborda específicamente. La guía de prevención de 2021 define el riesgo residual como el riesgo estimado en pacientes con ECV establecida después de corregir el estilo de vida y tratar óptimamente los factores de riesgo. Estas guías enfatizan el problema de que, a pesar de un adecuado arsenal terapéutico que incluye fármacos genéricos accesibles a bajo coste, la presencia de alteraciones del estilo de vida y la insuficiente consecución de los objetivos de control de los factores de riesgo plantean un problema en muchos pacientes que, de entrada, ya tienen un riesgo residual elevado. Estas guías introducen la conveniencia de establecer un abordaje paso a paso (**stepwise approach**) en el manejo de los factores de riesgo.

En este tipo de abordaje, y tras identificar y controlar los factores de riesgo, la estimación del riesgo residual se integraría en un segundo paso (**step 2**) utilizando como herramientas scores de riesgo para pacientes de alto o muy alto riesgo como el SMART (**Secondary Manifestations of Arterial Disease risk score**), el ADVANCE, el DIAL model, o el EUROASPIRE Risk Model. Aunque estos scores están validados para predecir el riesgo de eventos recurrentes en pacientes con enfermedad establecida, su implementación en la práctica real es escasa, algo que dificulta la traslación de la propuesta de estas guías a nuestra práctica clínica, tanto en el ámbito de atención primaria como de atención especializada. De alguna forma, este

gran esfuerzo en realizar una estimación del riesgo residual de forma objetiva y precisa para cada paciente no tiene una clara traslación práctica si no nos aclaran cómo integrar mejor ese esfuerzo en la práctica asistencial, evitando que el paciente se pierda en el sistema o que se retrase la consecución de objetivos terapéuticos. Desglosar el abordaje de la prevención en diferentes pasos, sin tener claro quién o qué nivel asistencial asume cada uno de ellos, podría dificultar el objetivo final de mejorar las estrategias de prevención cardiovascular y de reducir el riesgo residual.

ABORDAJE DEL RIESGO RESIDUAL EN EL ÁMBITO DE LA CARDIOLOGÍA:

Un escenario clínico especialmente sensible en el ámbito de la cardiología es el del síndrome coronario agudo (SCA). A pesar de los avances en la prevención secundaria y la implementación progresiva de los programas de rehabilitación cardíaca, un estudio reciente realizado en España apoya que uno de cada cuatro pacientes dados de alta tras un SCA presenta un nuevo infarto, ictus o muerte cardiovascular en los cinco años siguientes. Aunque este riesgo es especialmente alto en el primer año (34,8%), persiste un riesgo residual elevado más allá del año, de tal forma que uno de cada cinco pacientes libres de evento en el primer año presenta un evento durante los siguientes cinco años⁴. Esta es la realidad asistencial a la que nos enfrentamos a diario en las consultas de cardiología y en el ámbito hospitalario. Abordar específicamente y acotar ese riesgo residual debe ser una prioridad en la organización de los procesos asistenciales en el paciente con cardiopatía isquémica.

La transición asistencial del paciente tras un SCA es un reto organizativo, pero a la

vez supone una ventana de oportunidad para lograr una adecuada consecución y consolidación de los objetivos de prevención secundaria. El engranaje del proceso asistencial en cardiopatía isquémica debería definir la ruta del paciente desde el ingreso por SCA, hasta la transición de cuidados al alta, la rehabilitación cardíaca y la atención de los síndromes coronarios crónicos. En nuestra práctica clínica real, la ruta del paciente tras un SCA puede estar sujeta a ciertas variaciones en función del entorno sanitario y, aunque uno de los objetivos de nuestro sistema público de salud es la equidad, la realidad es que aún hoy en día muchos pacientes no tienen acceso a un programa estructurado de rehabilitación cardíaca.

Los responsables de la organización de los servicios de cardiología y las autoridades sanitarias competentes tienen la obligación de garantizar la calidad y la eficiencia en la ruta del paciente tras un SCA, solucionando las barreras que puedan existir en función de las características de la población atendida y la existencia de barreras geográficas u organizativas⁵. Aun siendo capaces de definir la ruta que consideraríamos ideal en cardiopatía isquémica, cada proceso debe apoyarse en unos indicadores de resultados que sean objetivos, fácilmente medibles, y que permitan evaluaciones comparativas (benchmarking)^{6,7}.

PROCESOS ASISTENCIALES COMPARTIDOS ENTRE CARDIOLOGÍA Y ATENCIÓN PRIMARIA:

Tanto los Médicos de Familia como los especialistas en Cardiología tenemos muy presente el impacto del riesgo residual en nuestra práctica clínica. No obstante, el empleo de este término desde la perspectiva práctica es

LAS RECIENTES GUÍAS EUROPEAS DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR, PUBLICADAS EN 2021, ESTÁN ESPECIALMENTE ENFOCADAS A MEJORAR LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR TANTO EN PACIENTES SIN ECV ESTABLECIDA COMO EN PACIENTES CON EVENTOS PREVIOS

El desarrollo reciente de nuevas terapias dirigidas a reducir el riesgo residual ha despertado el interés en abordar este riesgo de forma específica. Este abordaje debería facilitar la selección de aquellos pacientes que, según la evidencia generada, podrían obtener un beneficio pronóstico tras recibir estas terapias.

¿QUÉ NOS DICEN LAS GUÍAS CLÍNICAS SOBRE CÓMO INTEGRAR EL RIESGO RESIDUAL EN LA PRÁCTICA ASISTENCIAL?

Las recientes guías europeas de prevención cardiovascular, publicadas en 2021, están especialmente enfocadas a mejorar la estimación del riesgo cardiovascular tanto en pacientes sin ECV establecida como en pacientes con

relativamente reciente, dado que, aunque se ha hecho un gran esfuerzo por mejorar la atención a los pacientes con enfermedad coronaria estable y por definir mejor los procesos compartidos entre Atención Primaria y Cardiología, este engranaje no se ha realizado enfocado específicamente en el diagnóstico y abordaje del riesgo residual.

En los últimos años la Sociedad Española de Cardiología (SEC) ha hecho un gran esfuerzo por mejorar la coordinación entre Cardiología y Atención Primaria, asegurando un buen engranaje de las transiciones asistenciales y elaborando protocolos de seguimiento del paciente crónico. En 2015 se publicó el documento 'Procesos asistenciales compartidos entre Cardiología y Atención Primaria', consensado entre la SEC y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SemFYC) que ofrece un marco para mejorar la actividad asistencial en los procesos más prevalentes en cardiología, entre ellos la cardiopatía isquémica. Este documento resalta la relevancia de la colaboración entre Atención Primaria y Cardiología en la prevención, detección precoz de la enfermedad aguda o inestable, la rehabilitación y los cuidados crónicos. Aunque todos estos objetivos se alinean adecuadamente con el abordaje del riesgo residual, el término en sí no aparece de forma específica⁸.

Más recientemente, el proyecto SEC Primaria aborda igualmente la coordinación entre Atención Primaria y Cardiología en los principales procesos asistenciales en Cardiología, incluyendo el proceso del síndrome coronario crónico. El documento establece las bases de un adecuado engranaje de la ruta asistencial en este proceso, aunque sin un enfoque específico basado en el riesgo residual, al menos en esos términos⁹.

La pandemia por SARS-CoV2 ha tensionado notablemente nuestro sistema sanitario en sus diferentes niveles de atención, deteriorando el acceso al sistema, demorando los procesos diagnósticos y dificultando la atención a la cronicidad. Por sacar una lectura positiva, este escenario ha favorecido el desarrollo de herramientas de trabajo como la interconsulta electrónica, las consultas telemáticas, los programas no presenciales de rehabilitación cardíaca, etc. El uso adecuado de estas herramientas puede facilitar la interconexión entre niveles asistenciales, el trabajo en equipo, la explotación adecuada de sistemas de información que incluyan una historia clínica electrónica universal compartida, y el adecuado acceso a los datos clínicos que puedan ser especialmente relevantes en la identificación y abordaje del riesgo residual¹⁰.

CONCLUSIONES:

La evidencia generada en torno al riesgo residual nos obliga a reorientar los procesos asistenciales en pacientes con enfermedad aterosclerótica para asegurar:

- Una mejor identificación del riesgo residual.
- Una mejor selección de los pacientes que potencialmente podrían obtener un beneficio pronóstico tras la implementación de nuevas terapias con impacto en la reducción del riesgo residual.

Es necesario incluir el riesgo residual en la ruta asistencial de los pacientes con cardiopatía isquémica, desde el SCA hasta el síndrome coronario crónico. Este abordaje requiere una visión compartida entre Cardiología, Atención Primaria y otras especialidades implicadas en el riesgo cardiovascular.

Referencias

1. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders, et al, ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
1. Massimo F Piepoli, Arno W Hoes, Stefan Agewall, et al, ESC Scientific Document Group, 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 29, 1 August 2016, Pages 2315–2381, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
1. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, et al, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
2. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, et al. The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Jan;69(1):11-8. doi: 10.1016/j.rec.2015.06.015. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26342640.
3. J.R. González-Juanatey, Virgós LamelaA, J.M. García-Acuña, B. Pais Iglesias. Gestión clínica en el área cardiovascular. Medir para mejorar. *Rev Esp Cardiol.*, 74 (2021), pp. 8-14
4. López-Sendón J, González-Juanatey JR, Pinto F, et al; INCARDIO Task Force (Indicadores de Calidad en Unidades Asistenciales del Área del Corazón) joint Sociedad Española de Cardiología and Sociedad Española de Cirugía Torácica Cardiovascular task force. Quality Markers in Cardiology. Main Markers to Measure Quality of Results (Outcomes) and Quality Measures Related to Better Results in Clinical Practice (Performance Metrics). INCARDIO (Indicadores de Calidad en Unidades Asistenciales del Área del Corazón): A SEC/SECTCV Consensus Position Paper. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Nov;68(11):976-995.e10. doi: 10.1016/j.rec.2015.07.003. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26315766.
5. De la Torre Hernández JM, Lozano González M, García Camarero T, et al. Interregional variability in the use of cardiovascular technologies (2011-2019). Correlation with economic indicators, admissions, and in-hospital mortality. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Oct;75(10):805-815. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2022.02.016. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35688688.
6. ecardiologia.es/images/publicaciones/libros/procesos-asistenciales-compartidos-entre-atencion-primaria-y-cardiologia.pdf ISBN: 978-84-15037-51
1. SEC-PRIMARIA. Proyecto integrador de Cardiología y Atención Primaria ISBN: 978-84-09-40378-3 <https://secardiologia.es/images/publicaciones/libros/sec-primaria.pdf>
2. Rey-Aldana D, Cinza-Sanjurjo S, Portela-Romero M, et al. Universal electronic consultation (e-consultation) program of a cardiology service. Long-term results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Feb;75(2):159-165. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2020.11.017. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33579644.

REPERCUSIONES DEL COVID EN LA SALUD CARDIOVASCULAR RESIDUAL Y PERSPECTIVA DE GÉNERO

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo la primera causa de muerte en España y en el mundo, incluso durante la pandemia por covid 19 ⁽¹⁾.

Dra. Clara Bonanad Lozano

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Grupo de Investigación Emergente en INCLIVA de Cardiología Geriátrica, Inmunotrombosis y Rehabilitación Cardíaca en INSVACOR.

Dra. Daniela Alejandra Maidana

Universidad de Buenos Aires. Grupo de investigación Emergente de Cardiología Geriátrica, Inmunotrombosis y Rehabilitación Cardíaca. Docencia e Investigación en Cardiología Clínica, Valencia, España INSVACOR.

Daznia Bonpart

Bióloga Molecular en el Instituto de Investigaciones Sanitarias, INCLIVA en Valencia. Grupo de Investigación Emergente de Cardiología Geriátrica, Inmunotrombosis y Rehabilitación Cardíaca en INSVACOR.

Regina Blanco del Burgo

Enfermera especialista en Cardiología. Grupo de investigación Emergente de Cardiología Geriátrica, Inmunotrombosis y Rehabilitación Cardíaca en INCLIVA.

La reducción intensiva del colesterol LDL ha sido y es la base del tratamiento de la dislipemia, y aunque los resultados han sido buenos, en algunos pacientes persiste el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares luego de con-

trolar los factores de riesgo convencionales aún a pesar de recibir medicación adecuada, a lo que se denomina riesgo residual. A su vez, la pandemia de covid-19 implicó un incremento de la ECV, pudiendo aumentar el riesgo residual trombótico, inflamatorio y lipídico por

diversos mecanismos fisiopatológicos del virus y por factores ambientales y psicosociales. Para el tratamiento del riesgo residual, el icosapento de etilo (IPE) mostró buenos resultados clínicos, analíticos y fisiopatológicos promoviendo la estabilización y reducción de la placa de ateroma.

Otros nuevos factores de riesgo no tradicionales que cobran relevancia para la práctica clínica son aquellos específicos según el sexo, entre los que destaca la valoración de la historia gineco-obstétrica completa de la mujer. El tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares FRCV evoluciona a una evaluación personalizada, favorecido por la inclusión de nuevos medicamentos para alcanzar una prevención cardiovascular temprana y eficaz.

1. BREVE HISTORIA DEL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA.

1.1 Tratamiento de la dislipemia: Pasado y presente ¿De dónde venimos?

La dislipemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares (FRCV). Dentro de la dislipemia, el LDL cumple un rol principal en el desarrollo de la aterosclerosis, vinculándose con el estrés oxidativo, situaciones inflamatorias y protrombótica. El tratamiento hipolipemiante sostenido destinado a bajar los niveles de LDL reduce el número de eventos cardiovasculares (2). No obstante, aún se registraba en algunos subgrupos una tasa de episodios CV superior al 30 y 40% a los 10 años (3,4). Una explicación posible era que se debían aumentar los niveles de HDL,

pero varios estudios demostraron que no existía beneficio clínico ni reducción de la morbimortalidad(5,6). Otra posible explicación era que, si bien las estatinas reducen notablemente los niveles de LDL, no permitían alcanzar objetivos más estrictos para lograr una reducción en el número de eventos. Esto fue así hasta la introducción de los inhibidores de la PCSK9, que lograron cifras de LDL considerablemente bajas (7,8) ; pero, a pesar de los avances terapéuticos, un significativo grupo de pacientes continuaban presentando uno o múltiples eventos a lo largo de su vida (4). En paralelo, se siguieron investigando otras posibles vías además del LDL convencional para explicar estos casos y es así como cobró relevancia el concepto de riesgo residual (9). **Figura 1.**

1.2 ¿A qué llamamos riesgo residual cardiovascular?

El riesgo residual es el riesgo cardiovascular (CV) que persiste en los pacientes luego de controlar los FRCV convencionales aún a pesar de recibir atención médica actualizada y basada en la evidencia. En la literatura se diferencian varios tipos de riesgo residual, entre ellos: el riesgo residual lipídico, el riesgo trombótico, el asociado a la diabetes y el inflamatorio(9).

Hoy se sabe que una vez establecida la terapia hipolipemiante clásica, en los pacientes de alto riesgo, debemos ir más allá y buscar la forma de reducir todos los tipos de riesgo residual (1).

El riesgo residual lipídico es aquel que persiste luego de conseguir que los niveles de LDL entren dentro del rango de los objetivos terapéuticos y está asociado a una mayor incidencia de ECV(9,10). Este riesgo tiene en

Figura 1. Búsqueda del manejo de la dislipemia

Modificación del estilo de vida - Actividad física - Dieta baja en grasas - Buscar y tratar FRCV modificables

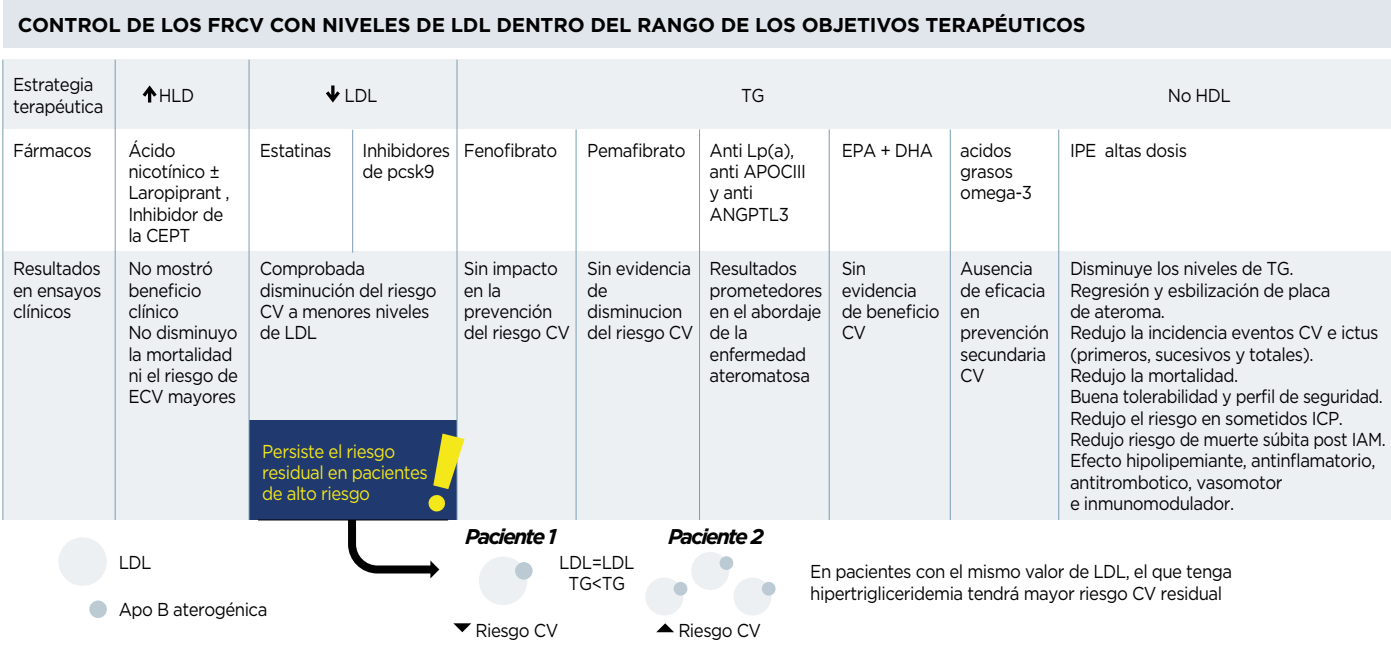


Figura 1. Resumen de la evidencia científica en la búsqueda del manejo óptimo de la dislipemia. FRCV: Factores de riesgo cardiovascular, TG: Triglicéridos; HDL: Lipoproteína de alta densidad; LDL: Lipoproteína de baja densidad; Lp(a): lipoproteína a ECV: eventos cardiovasculares; CV:cardiovascular ICP intervención coronaria percutanea IAM infarto agudo de miocardio PE Icosapento de abilo.

Tabla 1. Riesgo residual lipídico

CONTROL DE LOS FRCV CON NIVELES DE LDL DENTRO DEL RANGO DE LOS OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DISLIPEMIA ATEROGENICA	DATOS DE LA ANALÍTICA	DATOS METABÓLICOS
Triglicérido ≥ 150mg/dl	ApoB > 65o 80	Obesidad= IMC > 30
↑ LDL pequeñas y densas	Lipoproteína A > 50 mg/dl	Diabetes
HDL < 45mg/dl en mujeres y <40mg/dl en hombres	ÍNDICE TG-HDL > 2	Inflamación: PCR us 2 > ng/dl

Tabla 1 Búsqueda de riesgo residual lipídico. HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad IMC: Índice de Masa Corporal

consideración al colesterol no HDL que contiene lipoproteínas cargadas con apoproteína B (apo B) aterogénica, la cual contribuye al riesgo CV global (accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial periférica, infarto agudo de miocardio, etc.)

independientemente del valor del LDL (11). **Tabla 1.**

Los niveles elevados de triglicéridos (TG) (≥150 mg/dL), aumentan el riesgo residual inflamatorio y trombótico incrementando la inflamación vascular

y la aterosclerosis, pero además se debe tener en cuenta que a medida que los niveles de TG aumentan, el tamaño de las moléculas de LDL se van reduciendo, cambiando su forma, haciéndose más densas y más aterogénicas, aumentando así también el riesgo residual lipídico ⁽¹²⁻¹⁴⁾. De hecho, se demostró que con los mismos niveles de LDL se producen más eventos CV en pacientes con TG elevados incluso recibiendo tratamiento con estatinas (**ver figura 1**) ⁽¹⁴⁾. Es por ello por lo que se consideran a los TG un marcador subrogado del colesterol remanente (C-VLDL) y de riesgo residual ⁽¹⁵⁾.

1.3 Presente y Futuro ¿Hacia dónde vamos?

En la práctica clínica, por lo tanto, será necesario considerar ampliar el perfil lipídico y analizar no solo la cantidad sino también la calidad de las partículas LDL y su potencial aterogénico, considerar el colesterol no HDL y tener en cuenta el cociente TG/HDL, ya que a partir de 2 se considera al paciente de muy alto riesgo ⁽¹⁶⁾.

En cuanto al tratamiento del riesgo residual, el icosapento de etilo (IPE) es un éster etílico altamente purificado del ácido graso omega-3 EPA (ácido eicosapentaenoico) que se diferencia de los restantes omega-3 ya que se dispone de evidencia clínica a gran escala de su eficacia en la reducción de la hipertrigliceridemia. Es el único que ha demostrado una reducción de eventos CV a través de un mecanismo de acción multifactorial que incluiría efectos lipídicos, como una reducción de TG a través de la actividad de la lipoproteína lipasa en plasma y reducción de lipogénesis en el hígado; y efectos no lipídicos sobre la inflamación, el estrés oxidativo, la transcripción celular, la estabilización

de la membrana, la trombosis y la regresión y estabilización de la placa aterosclerótica con un buen perfil de seguridad ⁽¹⁾. En el estudio REDUCE-IT de 8179 pacientes, demostró una reducción del riesgo relativo (RRR) de sufrir eventos CV mayores del 25% y una RRR en el seguimiento del estudio del 30% en eventos totales. La disminución de eventos fue independiente de los niveles de TG alcanzados al inicio y durante el estudio, lo que respalda la hipótesis de que su efecto es multifactorial e iría más allá de la reducción de TG ⁽¹⁶⁾.

REDUCE-IT cuenta con diversos subanálisis, entre los cuales se destacan dos: en primer lugar, se demostró que el IPE puede reducir significativamente el tamaño del infarto (IM). Adicionalmente, los datos sugieren que existe un mayor beneficio cuánto más grande sea el IM y que cuánto más altos sean los niveles de EPA en sangre, menor es el tamaño de los IM ⁽¹⁶⁾. En segundo lugar, otro subanálisis basado en pacientes fumadores mostró que el IPE reduce el riesgo CV atribuido al tabaco (en fumadores actuales es del -23,8%, llegando a valores similares a pacientes que nunca hayan fumado, que es del -25,7), sugiriendo que el IPE debería ser considerado como un tratamiento del riesgo CV en pacientes fumadores añadido a la recomendación de dejar el hábito tabáquico ⁽¹⁷⁾. El objetivo del novedoso estudio EVAPORATE fue evaluar el cambio de volumen de la placa aterosclerótica luego de 18 meses de tratamiento, verificando que los cambios en el volumen de placa fueron estadísticamente significativos con una reducción del 17% en el brazo de IPE. Se observaron reducciones significativas en las placas fibrograsa, fibrosa, total no calcificada y total ⁽¹⁸⁾.

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular a considerar en la práctica clínica

FRCV establecidos		Nuevos FRCV	FRCV específicos de la mujer
No modificables Sexo masculino: >45 años Sexo femenino: menopausia Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (hombre <55 años, mujer <65 años)	Modificables Estrategia terapéutica HTA Diabetes mellitus Hipercolesterolemia ↑ LDL Obesidad (+++ distribución androide)	Factores psicosociales Hiperhomocisteinemia Hiperfibrinogenemia ↑ Lipoproteína A ↑ BNP Gen ECA Inflamación crónica Riesgo residual - Lipídico - Inflamatorio - Trombótico	Pre y post embarazo Menarquía temprana, SOP, Uso de anticonceptivos Peri embarazo Abortos, preeclampsia, diabetes gestacional, HTA gestacional, parto prematuro, pequeño para la edad gestacional Ováricos Fallo ovárico precoz, menopausia temprana

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular a considerar en la práctica clínica. FRCV: Factores de riesgo cardiovascular; HTA: Hipertensión arterial; SOP: Síndrome de ovario poliquístico

Por lo ya mencionado, el uso de fármacos que disminuyan los TG/LRT y la inflamación puede tener un rol destacado en la disminución del riesgo residual, especialmente en pacientes de alto riesgo CV con tratamiento adecuado. En estos pacientes, el IPE puede ser una vía para abordar el riesgo residual, optimizando la prevención de la ECV ⁽¹⁾.

2. REPERCUSIONES DEL COVID EN LA SALUD CARDIOVASCULAR

La pandemia provocada por el nuevo coronavirus SARS-CoV2, sacudió nuestro sistema nacional sanitario, tal como ocurrió en tantos otros países. En España se produjo un colapso de diferentes departamentos médicos asistenciales, anteponiendo los pacientes afectados por covid-19 frente a otras patologías crónicas y prevalentes como lo son las ECV ⁽¹⁹⁾. Durante este período, se produjo un empeoramiento de la patología cardíaca por múltiples factores. Los resultados obtenidos en un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico,

realizado en España que incluyó a los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo (SCA) durante 2020, (período pandémico) confirmaron que hubo un descenso en los ingresos hospitalarios por SCA y que los ingresos correspondían a personas menos pluri-patológicas y de edades más jóvenes. Además, se vio aumentado el tiempo medio de consulta desde la aparición aguda de síntomas del evento coronario hasta la primera atención médica ⁽²⁰⁾. En relación, con el seguimiento de la patología cardíaca crónica, se produjo una pérdida en la continuidad de los controles de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y del paciente cardiópata, que pudieron repercutir en un empeoramiento clínico que llevó a agudizaciones de la enfermedad, provocando en ocasiones la muerte del paciente. En cuanto a la relación existente entre la covid-19 y la ECV, la presencia de FRCV (**ver Tabla 2**) se relacionó con una mayor gravedad del curso de la enfermedad covid-19 y con mayores tasas de mortalidad. Fisiopatológicamente, el virus podría aumentar el riesgo residual global por diversos mecanismos, ya que pro-

duce un aumento del riesgo residual inflamatorio por inflamación sistémica o local, y aumenta el riesgo lipídico y trombótico por daño vascular y desestabilización de placas de ateromas previas, generando así, un estado protrombótico desencadenando eventos isquémicos y trombóticos ⁽²¹⁾. No existen aún suficientes estudios que determinen el impacto que ha supuesto la infección por covid-19 en la patología cardíaca y en las complicaciones de la misma tras la hospitalización ⁽²²⁾.

Si bien la existencia de FRCV supone una mayor probabilidad de sufrir un evento agudo cardíaco, para el paciente además puede suponer alcanzar estadios más graves en otras patologías, como ha sido el caso de la covid-19. Por lo tanto, uno de los objetivos a nivel sanitario, debería ser conocer y mejorar prevención de estos factores.

3. PERSPECTIVA DE GÉNERO EN LA ECV

Se ha observado que las mujeres tienen menos probabilidades de sobrevivir tras sufrir un ictus debido a una mayor tasa de letalidad en la fase aguda, pero las diferencias de mortalidad por sexo a largo plazo persisten hasta cinco años después. La importancia y las causas de la asociación entre el sexo y la gravedad del ictus siguen siendo inciertas hasta el momento. Aunque existen informes sobre los factores que contribuyen a la gravedad del ictus (p. e., hipertensión ⁽²³⁾, enfermedades cardiovasculares ⁽²⁴⁾, demencia ⁽²⁵⁾, mecanismo embólico del ictus ⁽²⁶⁾, la importancia relativa de estos factores en las diferencias de gravedad entre mujeres y hombres no se ha investigado por completo.

Dependiendo de los artículos científicos, la información difiere. Renoux et al.,⁽²⁷⁾ observaron un aumento del 49% de las probabilidades de sufrir un ictus grave (National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] ≥ 5) en las mujeres en comparación con los hombres, que se explicaba en parte por la edad y la escala de Rankin modificada antes del ictus. Por el contrario, Gall et al., ⁽²⁸⁾ informaron de un riesgo relativo no ajustado del 23% mayor de sufrir un ictus grave (NIHSS >7) en las mujeres; pero la diferencia se explicaba casi por completo por la edad avanzada de las mujeres, la presencia de demencia, la fibrilación auricular y el índice de Barthel previo al ictus ⁽²⁹⁾. Una de las explicaciones de estas diferencias de sexo en los resultados es que las mujeres sufren accidentes cerebrovasculares más graves que los hombres ⁽³⁰⁻³²⁾ debido a que la edad de inicio del ictus es más avanzada. La edad avanzada puede estar asociada a accidentes cerebrovasculares más graves debido a una menor capacidad funcional de las células cerebrales de apoyo, es decir, las células endoteliales y los astrocitos después de las lesiones neurológicas⁽³³⁾.

Una mejor comprensión de la fisiopatología del ictus y de la función cognitiva en los ancianos puede tener importantes implicaciones para el manejo clínico y las estrategias preventivas, estrategias como la mejora de la atención geriátrica pueden ayudar a reducir los malos resultados de las enfermedades crónicas ⁽³⁴⁾, incluido el ictus entre los adultos mayores frágiles que viven en la comunidad⁽³⁵⁾.

Con respecto a la fibrilación auricular (FA), la incidencia y la prevalencia ajustadas a la edad son menores en las mujeres. Las mujeres con FA son de mayor edad, tienen una mayor prevalencia de hipertensión, valvulopatía

e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y una menor prevalencia de enfermedad coronaria en comparación con los hombres ⁽³⁶⁾.

Hay que tener en cuenta otros factores, las mujeres a diferencia de los hombres tienen muchos más factores que hacen que tengan un mayor riesgo de ECV. Los trastornos hipertensivos en el embarazo presagian un mayor riesgo de padecer hipertensión y sustancialmente mayor de diabetes tipo 2. También, la privación de estrógenos (premenopausia, menopausia) se asocia mayor morbimortalidad. Como se comenta anteriormente, regular el flujo sanguíneo ayuda a disminuir el daño vascular. La pérdida de estrógenos también conlleva a la pérdida de sus efectos beneficiosos sobre el metabolismo del colesterol y la formación de la placa aterosclerótica y, por tanto, contribuye al aumento del riesgo de ECV ⁽³⁷⁾.

4. CONCLUSIONES

En la búsqueda del manejo correcto de la dislipemia, reducir los niveles de LDL continúa siendo la principal diana terapéutica. Aunque puede resultar insuficiente en pacientes de alto riesgo en los que ya tenemos herramientas para sospechar y buscar el riesgo residual. Además, disponemos de medicamentos con eficacia comprobada para su tratamiento. El IPE, por su efecto hipolipemiente, antiinflamatorio, antitrombótico, vasomotor e inmunomodulador ha demostrado disminuir y estabilizar la placa de ateroma reduciendo a su vez, eventos y mortalidad cardiovascular. De esta manera se ha posicionado como el único fármaco, hoy en día, con indicación para el tratamiento del riesgo residual global.

La importancia del control de los FRCV excede el campo de la cardiología y ha quedado demostrado durante la pandemia por covid-19, donde los pacientes con FRCV se encontraron dentro de los casos más graves. Es así como los FRCV, principalmente los modificables, son la base fundamental sobre la que los servicios médicos y las autoridades sanitarias pueden incidir mediante la concienciación y la implementación de programas prevención.

Por último, los estudios de las diferencias entre sexos y edades están otorgando otra forma de entender la fisiopatología CV y podrían modificar los algoritmos actuales. Considerar estas diferencias en cada paciente se está convirtiendo en un pilar fundamental de la práctica clínica diaria para la adecuación del tratamiento de los FRCV.

5. MENSAJES CLAVE PARA MEJORAR

- Los tratamientos de los FRCV se deben basar en la evidencia científica actualizada.
- Se debe realizar una historia clínica completa orientada a detectar los FRCV convencionales y no convencionales.
- El IPE está indicado para la reducción del riesgo de eventos CV en pacientes adultos tratados con estatinas con alto riesgo CV, TG elevados y ECV establecida, o diabetes y al menos otro factor de riesgo cardiovascular.
- La mujer continúa estando poco representada en la investigación, pero ya se dispone de información para empezar a valorar sus FRCV específicos de forma precoz.

Bibliografía

- Pedro-Botet J, Barrios V, Sánchez-Margalet V, Tamargo J, Arrieta F, Gámez JM, et al. Tratamiento de la hipertrigliceridemia con icosapento de etilo en pacientes de alto/ muy alto riesgo cardiovascular. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* julio de 2022;S2530016422001409.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 21 de agosto de 2017;38(32):2459-72.
- Vallejo-Vaz AJ, Bray S, Villa G, Brandts J, Kiru G, Murphy J, et al. Implications of ACC/AHA Versus ESC/EAS LDL-C Recommendations for Residual Risk Reduction in ASCVD: A Simulation Study From DA VINCI. *Cardiovasc Drugs Ther.* 14 de mayo de 2022;
- Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith SC, Dai D, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J.* enero de 2009;157(1):111-117.e2.
- AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 15 de diciembre de 2011;365(24):2255-67.
- HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 17 de julio de 2014;371(3):203-12.
- 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.* 29 de noviembre de 2018;379(22):2097-107.
- 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.* 4 de mayo de 2017;376(18):1713-22.
- Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J.* 1 de enero de 2021;42(1):113-31.
- Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernáez Á, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 8 de diciembre de 2020;76(23):2712-24.
- Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the multinational cardiovascular risk consortium. *Lancet Lond Engl.* 14 de diciembre de 2019;394(10215):2173-83.
- Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 21 de junio de 2020;41(24):2313-30.
- Raposeiras-Roubin S, Rosselló X, Oliva B, Fernández-Friera L, Mendiguren JM, Andrés V, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 22 de junio de 2021;77(24):3031-41.
- Wagner JR, Fitzpatrick JK, Yang J, Sung SH, Allen AR, Philip S, et al. Global assessment improves risk stratification for major adverse cardiac events across a wide range of triglyceride levels: Insights from the KP REACH study. *Am J Prev Cardiol.* marzo de 2022;9:100319.
- Balling M, Afzal S, Varbo A, Langsted A, Davey Smith G, Nordestgaard BG. VLDL cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins. *J Am Coll Cardiol.* 8 de diciembre de 2020;76(23):2725-35.
- 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.* 3 de enero de 2019;380(1):11-22.
- Miller M, Bhatt DL, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Jiao L, et al. Potential effects of Icosapent Ethyl on cardiovascular outcomes in cigarette smokers: REDUCE-IT Smoking. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 11 de agosto de 2022;pvac045.
- Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J.* 21 de octubre de 2020;41(40):3925-32.
- Fillat AC, González-Juanatey JR. covid-19. Las consecuencias sociales, sanitarias y cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol Supl.* 1 de enero de 2020;20:1.
- Echarte-Morales J, Minguito-Carazo C, Guillén PLC, García VV, Dolores I, Pinedo P, et al. Impacto de la pandemia de coronavirus 2019 en la incidencia y morbilidad del síndrome coronario agudo. 2.
- Rozado J, Ayesta A, Morís C, Avanzas P. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con covid-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2020;20:2-8.
- Harrison SL, Buckley BJR, Rivera-Caravaca JM, Zhang J, Lip GYH. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and covid-19: an umbrella review of systematic reviews. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes.* 1 de octubre de 2021;7(4):330-9.
- Faraji F, Ghasami K, Talaie-Zanjani A, Mohammadbeigi A. Prognostic factors in acute stroke, regarding to stroke severity by Canadian Neurological Stroke Scale: A hospital-based study. *Asian J Neurosurg.* abril de 2013;8(2):78-82.
- Kakar P, Boos CJ, Lip GYH. Management of atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(1):109-16.
- Appelros P, Nydevik I, Seiger A, Terént A. Predictors of severe stroke: influence of preexisting dementia and cardiac disorders. *Stroke.* octubre de 2002;33(10):2357-62.
- Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev.* agosto de 2010;6(3):150-61.
- Renoux C, Coulombe J, Li L, Ganesh A, Silver L, Rothwell PM, et al. Confounding by Pre-Morbid Functional Status in Studies of Apparent Sex Differences in Severity and Outcome of Stroke. *Stroke.* octubre de 2017;48(10):2731-8.
- Gall SL, Donnan G, Dewey HM, Macdonell R, Sturm J, Gilligan A, et al. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population-based study. *Neurology.* 23 de marzo de 2010;74(12):975-81.
- Gall SL, Tran PL, Martin K, Blizzard L, Srikanth V. Sex differences in long-term outcomes after stroke: functional outcomes, handicap, and quality of life. *Stroke.* julio de 2012;43(7):1982-7.
- Phan HT, Blizzard CL, Reeves MJ, Thrift AG, Cadilhac D, Sturm J, et al. Sex Differences in Long-Term Mortality After Stroke in the INSTRUCT (INternational STroke oUtcomes sTudy): A Meta-Analysis of Individual Participant Data. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* febrero de 2017;10(2):e003436.
- Phan HT, Blizzard CL, Reeves MJ, Thrift AG, Cadilhac DA, Sturm J, et al. Factors contributing to sex differences in functional outcomes and participation after stroke. *Neurology.* 29 de mayo de 2018;90(22):e1945-53.
- Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* octubre de 2008;7(10):915-26.
- Sohrabji F, Bake S, Lewis DK. Age-related changes in brain support cells: Implications for stroke severity. *Neurochem Int.* octubre de 2013;63(4):291-301.
- Gur AY, Tanne D, Bornstein NM, Milo R, Auril E, Shopin L, et al. Stroke in the very elderly: characteristics and outcome in patients aged ≥85 years with a first-ever ischemic stroke. *Neuroepidemiology.* 2012;39(1):57-62.
- Golden AG, Tewary S, Dang S, Roos BA. Care management's challenges and opportunities to reduce the rapid rehospitalization of frail community-dwelling older adults. *The Gerontologist.* agosto de 2010;50(4):451-8.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 11 de julio de 2015;386
- Agarwala A, Michos ED, Samad Z, Ballantyne CM, Virani SS. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation.* 18 de febrero de 2020;141(7):592-9.

5

IMPACTO ECONÓMICO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL

Dr. Álvaro Hidalgo

Universidad de Castilla-La Mancha y Fundación Weber.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), especialmente las enfermedades cardíacas isquémicas y los accidentes cerebrovasculares (ACV), son la principal causa de mortalidad mundial y una de las patologías que más discapacidad generan. En 2019, las ECV contabilizaron en promedio el 10% del gasto corriente en salud (el 9,1% en España), así como la mayor parte del gasto hospitalario y farmacéutico en el conjunto de la OCDE. El impacto económico del riesgo cardiovascular es muy elevado y creciente en los países desarrollados.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), especialmente las enfermedades cardíacas isquémicas y los accidentes cerebrovasculares (ACV), son la principal causa de mortalidad mundial y una de las patologías que más discapacidad generan. Ahora bien, la carga de las ECV no es sólo un problema de salud, sino que constituye uno de los grandes retos de la sostenibilidad de los sistemas de salud. El coste económico de las mismas viene creciendo en las últimas décadas a

unas tasas muy importantes, siendo las previsiones futuras nada halagüeñas ya que debido al envejecimiento poblacional entre otros factores los costes de las ECV pueden aumentar a tasas exponenciales. Adicionalmente, en todos los sistemas sanitarios la atención de las ECV supone una parte muy significativa del gasto sanitario total.

A nivel mundial existen diversos estudios que abordan la carga de las ECV. Los casos prevalentes de ECV totales casi se duplicaron de 271

millones en el año 1990 a 523 millones en 2019. El número de muertes por ECV aumentó de forma constante de 12,1 millones en 1990, llegando a 18,6 millones en 2019. La tendencia mundial de los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y los años de vida perdidos, también se incrementó de forma significativa; los años vividos con discapacidad se duplicaron de 17,7 millones a 34,4 millones durante ese período. El número total de AVAD debidos a enfermedades cardíacas isquémicas ha aumentado desde 1990, alcanzando los 182 millones de AVAD, 9,14 millones de muertes en el año 2019, y 197 millones de casos prevalentes de enfermedades cardíacas isquémicas en 2019. El número total de AVAD debidos a ACV también se ha incrementado de forma continuada desde 1990, alcanzando los 143 millones de AVAD^{2,3}.

En el caso de España, el Centre for Economics and Business Research (CEBR) pronosticaba en 2014 que la mortalidad por ECV llegaría a ser el 9,5% del total y superaría en España las 141.000 muertes en 2020. Basándose en estas proyecciones de mortalidad, el CEBR pronosticó que el coste total de las enfermedades cardiovasculares en España llegaría en 2020 a los 7700 millones de euros, un 20% más que el registrado en aquel momento⁴. Estas previsiones se quedaron algo desfasadas, ya que los datos que publica anualmente desde 2016 la OCDE en colaboración con la Sociedad Europea de Cardiología sobre gasto en salud por las principales enfermedades cardiovasculares, edad y sexo para sus países miembros. En 2019, las ECV contabilizaron en promedio el 10% del gasto corriente en salud (el 9,1% en España), así como la mayor parte del gasto hospitalario y farmacéutico en el conjunto de la OCDE. Otras estimaciones del coste de las ECV son las que realiza el European Heart

Network muestra que los costes de las ECV para la economía española ascienden a 9.243 millones de euros, lo que supone 199 euros per cápita y un 9% sobre el gasto sanitario⁵. En España, de este coste, alrededor del 53% son costes sanitarios directos, el 26% son costes por pérdidas de productividad y el 21% se deben a la atención informal de las personas con ECV soportada por las familias y la comunidad.

Respecto del impacto económico del riesgo cardiovascular existen diversos trabajos que cuantifican su impacto, especialmente en los EE.UU. En esta línea hay que señalar que las consecuencias económicas del riesgo residual de ECV asociado a la hipertrigliceridemia son considerables⁶. Un trabajo basado en los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) entre 2007-2014 y en los datos de las reclamaciones de seguros para una muestra de adultos estadounidenses de ≥ 45 años de edad descubrió que los niveles de TG ≥ 150 mg/dl se traducían en una carga de coste adicional global proyectada de 10.700 millones de dólares anuales en comparación con los niveles de TG < 150 mg/dl (95% IC del 95%, 6.800-14.600 millones de dólares)^{7,8}.

En otro estudio retrospectivo con datos de práctica clínica en el que se compararon dos cohortes pacientes, los primeros de 45 años o más con diabetes y/o enfermedad CV aterosclerótica fueron incluidos y analizados en una cohorte de TG elevados (150 mg/dL) frente a una cohorte de comparación con niveles de TG inferiores a 150 mg/dL y niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) superiores a 40 mg/dL. En las cohortes de TG elevados frente a las cohortes de comparación el análisis multivariante reveló un riesgo significativamente mayor de

eventos CV mayores. El aumento del riesgo CV se mantuvo con la adición de la ausencia de HDL-C al modelo multivariante y con el análisis de subgrupos de HDL-C alto y bajo. Los costes sanitarios directos totales (ratio de costes, 1,12; IC del 95%, 1,08-1,16; $P < 0,001$) y las estancias hospitalarias (HR, 1,13; IC del 95%, 1,101,17; $P < 0,001$) fueron significativamente mayores en la cohorte de TG elevados frente a la cohorte de comparación⁹.

En otro trabajo de los mismos autores a partir de dos grandes bases de datos de pacientes, la base de datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) (2007-2014) y la base de datos de investigación de Optum, así como en los registros médicos electrónicos de dos regiones de Kaiser Permanente. Los datos mostraron que los pacientes con diabetes y niveles de TG de 2,26-5,64 mg/dL tenían tasas de incidencia ajustadas significativamente más altas de infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y revascularización en comparación con los pacientes con niveles de TG $< 1,69$ mg/dL. Esto se acompañó de un aumento de la utilización de la asistencia sanitaria y de los costes sanitarios¹⁰.

En conclusión, las ECV siguen siendo una de las principales causas de discapacidad, siendo de las patologías que más contribuyen al gasto sanitario en España y en los países de nuestro entorno. El riesgo cardiovascular residual se está convirtiendo igualmente en un factor importante de crecimiento en la utilización de recursos y por tanto en el gasto sanitario. En este sentido, la innovación sanitaria que contribuya a la eficiencia en esta área debe ser priorizada tanto por los resultados en salud para los pacientes como por su contribución a la sostenibilidad del sistema.

Bibliografía

1. Ugarte, P. A., Bengoa, R. & Gabriel, R. La situación de las enfermedades cardiovasculares en España. Principales factores de riesgo e impacto en la gestión de las enfermedades crónicas. (2022).
2. Roth, G. A. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology* **76**, 2982-3021 (2020).
3. Mensah, G. A., Roth, G. A. & Fuster, V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *Journal of the American College of Cardiology* **74**, 2529-2532 (2019).
4. Bernick, S. Coste económico de las enfermedades cardiovasculares desde 2014 a 2020 en seis países europeos. <https://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2014/08/informe-cebr-cos-te-de-ecv-2014-2020.pdf> (2014).
5. Wilkins, E. et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. (European Heart Network, 2017).
6. Boden, W. E., Baum, S., Toth, P. P., Fazio, S. & Bhatt, D. L. Impact of expanded FDA indication for icosapent ethyl on enhanced cardiovascular residual risk reduction. *20* (2020).
7. Toth, P. P. et al. High Triglycerides Are Associated With Increased Cardiovascular Events, Medical Costs, and Resource Use: A Real-World Administrative Claims Analysis of Statin-Treated Patients With High Residual Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc* **7**, e008740 (2018).
8. Case, B. C. et al. The economic burden of hypertriglyceridemia among US adults with diabetes or atherosclerotic cardiovascular disease on statin therapy. *J Clin Lipidol* **13**, 754-761 (2019).
9. Toth, P. P., Philip, S., Hull, M. & Granowitz, C. Association of Elevated Triglycerides With Increased Cardiovascular Risk and Direct Costs in Statin-Treated Patients. *Mayo Clin Proc* **94**, 1670-1680 (2019).
10. Toth, P. P., Fazio, S., Wong, N. D., Hull, M. & Nichols, G. A. Risk of cardiovascular events in patients with hypertriglyceridaemia: A review of real-world evidence. *Diabetes Obes Metab* **22**, 279-289 (2020).

6

EL ROL DEL PACIENTE EN EL MANEJO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL

Dra. Raquel Campuzano Ruiz

Coordinadora de la Unidad Rehabilitación Cardíaca del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Presidenta de la Asociación de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca.

El éxito en prevención depende en gran medida de que la persona con factores de riesgo cardiovascular o tras un evento cardiovascular conozca su patología, tratamientos, efectos esperados de los mismos y adopte hábitos de vida cardiosaludables.

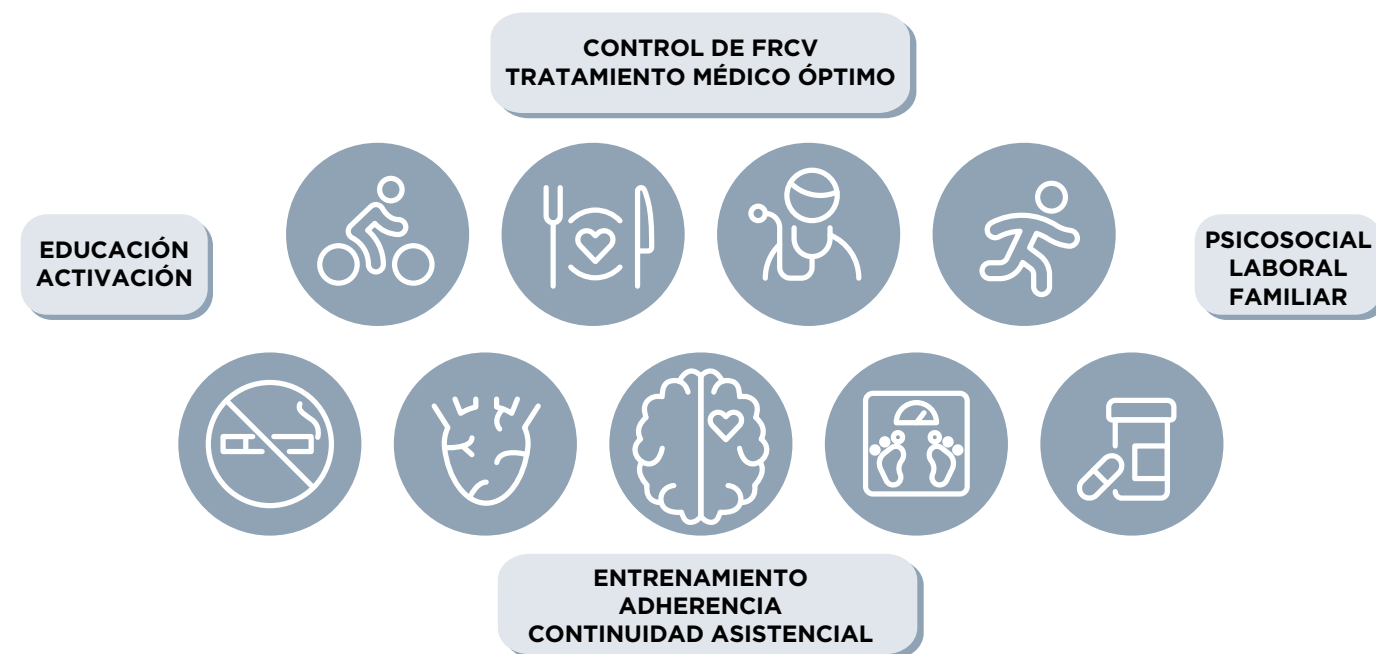
Esta implicación requiere múltiples abordajes: de elección son los programas de rehabilitación cardíaca, también promover pacientes expertos, la mejora de adherencia, recursos municipales para mantener ejercicio físico, asociaciones de pacientes...

Solo con un abordaje global y multidisciplinar, en continuidad asistencial y con el paciente en el centro del eje, conseguirá cambiar el pronóstico de la enfermedad cardiovascular.

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la primera causa de mortalidad y morbilidad en el mundo. La prevención debería empezar en la infancia y si acontece el evento cardiovascular hacer la mejor prevención secundaria. El registro Euroaspire V^m demuestra que, aunque cada vez son más los

pacientes con un tratamiento adecuado a guías de práctica clínica, ello no se traduce en mejores objetivos de prevención secundaria. Es decir, un 90% de los pacientes europeos tras un infarto toman estatinas pero sólo un 30% tiene LDL en objetivos, el 20% sigue fumando, un 38% tiene obesidad. Es necesario cambiar los hábitos de

Figura 1. COMPONENTES DE LA REHABILITACIÓN CARDIACA



vida y no solo tener prescrito el mejor tratamiento médico.

Otro aspecto relevante es que la adherencia a los tratamientos es subóptima. Tanto en enfermedades crónicas como en enfermedad cardiovascular es globalmente del 50%, lo que se relaciona con el riesgo de nuevos eventos⁽²⁾.

Hay estrategias para mejorar dicha adherencia. Una de las mejores es conocer los beneficios y posibles efectos secundarios si hay que tomar una medicación crónicamente. De hecho, seguir un programa de Rehabilitación cardíaca después de un evento cardiovascular incrementa la adherencia al tratamiento médico hasta un 80% y también a los hábitos de vida por ello es la estrategia de elección⁽³⁾.

Facilitar las pautas de tratamiento también parece resultar en mejorar el pronóstico como recientemente propone el estudio SECURE⁽⁴⁾.

La prevención secundaria no puede implementarse sin que las personas con eventos cardiovasculares participen activamente en la misma.

EL ROL DEL PACIENTE EN EL MANEJO DEL RIESGO CV RESIDUAL

No hay una receta única para implicar al paciente en mejorar el pronóstico de la enfermedad cardiovascular, pero hay multitud de estrategias que se explican a continuación y que deben implementarse según las condiciones locales.

1. REHABILITACIÓN CARDIACA (RC).

Es la estrategia que consigue activar más al paciente y optimizar la prevención. Tiene la máxima evidencia científica (IA) tras un evento cardiovascular porque mejora capacidad funcional, calidad de vida y reducen la morbilidad cardiovascular. Debe promoverse

la creación del máximo número de unidades en el país, la derivación activa y en equidad de los pacientes a dichos programas tras el alta y el desarrollo de programas flexibles e híbridos para aumentar al máximo la inclusión de pacientes.

Completar un programa de RC incrementa la adherencia a hábitos de vida y tratamientos de los pacientes hasta el 80% frente al 50% si no se hace. Se aborda el riesgo de una forma global (**ver figura 1**) y los pacientes aprenden y se implican en el control de sus factores de riesgo cardiovascular, medicación y hábitos de vida.

2. MEJORAR LA TRANSMISIÓN DE LOS MENSAJES DE PREVENCIÓN Y AUTOCUIDADO.

En 1979, Kate Loring en la Universidad de Stanford realizó de forma pionera su tesis doctoral en artritis reumatoide potenciando las sesiones de educación y el autocuidado en esos pacientes. Comprobó que así tenían mucho mejor pronóstico y tolerancia al dolor. Aquello fue el germen de los pacientes expertos y de lo que hoy es la escuela de Stanford, referente mundial.

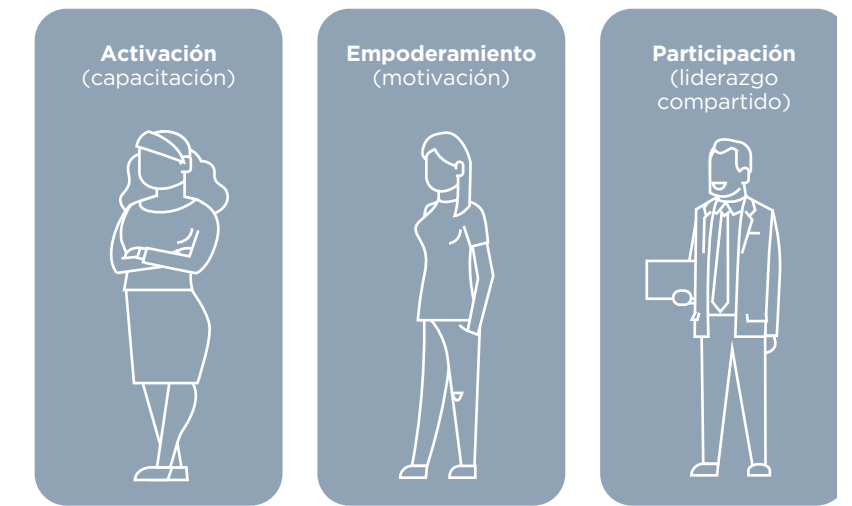
Desde entonces las escuelas de pacientes expertos se han multiplicado por el mundo. En España las primeras escuelas de pacientes surgieron en 2006 y en la actualidad prácticamente operan en todas las comunidades.

3. PACIENTE EXPERTO

Es aquel que conoce su patología, como autocuidarse y da el paso de querer ayudar a que otros pacientes con la misma patología. Deberíamos conseguir que todo paciente fuera activo en su autocuidado, de ellos algunos además se podrán convertir en pacientes expertos.

Figura 2. PACIENTE EXPERTO

Es un continuo en tres etapas



El paciente experto es el resultado de tres etapas de autocuidado, la primera es la activación y capacitación en su patología, la segunda la motivación para cuidarse y la tercera es la participación activa y el liderazgo compartido con el equipo sanitario. (**figura 2**).

El paciente experto del siglo XXI además debe tener capacidades de comunicación y manejo de nuevas tecnologías.

CRITERIOS NECESARIOS PARA SER PACIENTE EXPERTO

- Patología crónica motivo del programa
- Capacidad de autocuidado
- Voluntariedad
- Ausencia de discapacidades psíquicas
- Empatía, interés por ayudar
- Habilidades de comunicación
- Uso de nuevas tecnologías

Coste-efectividad del paciente experto.

Promover las escuelas de pacientes expertos en enfermedades crónicas previene las visitas a consultas y las hospitalizaciones, llegando al 5% de pacientes con enfermedades crónicas estadounidenses con un programa de formación y autocuidado durante 6-12 meses, tan solo en costes económicos, se consigue un ahorro de 3.3 billones de dólares. El impacto en costes indirectos y calidad de vida es aún mayor ⁽⁵⁾.

El potencial y ámbitos de actuación de los pacientes expertos está en desarrollo exponencial.

El mensaje de un paciente experto no proviene sólo de la evidencia sino de la vivencia, por lo que impacta mucho más en quien lo recibe

4. TELEMEDICINA

4.1 e-paciente. La telemedicina además de la autoformación del paciente, permite la comunicación entre pacientes y la actuación del paciente experto en diferentes ámbitos formativos, educativos, sin presencialidad.

paciente a informar a través de medios telemáticos. Optimiza los tiempos y el potencial de cada paciente experto y anula las distancias. Hasta la fecha nuestro centro es pionero con máximos resultados en calidad percibida.

4.2 Apps o webs de salud. Con la generalización de tabletas y teléfonos inteligentes cada vez son más numerosas las Apps que permiten mejor conocimiento y control de la propia salud. Muchos de los pacientes están familiarizados con una o varias apps de salud y ejercicio físico que además les permiten registros para aportar a su equipo sanitario.

4.3 Aularc.es. Es el primer programa de rehabilitación cardíaca online puesto en marcha por la Asociación de Riesgo Vascular y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). El proyecto nació en junio de 2020 y se trata de un programa completo de autocuidado y rehabilitación cardíaca, online, de acceso libre y que permite a cualquier paciente con acceso a Internet seguir un programa de RC desde su domicilio, incluso en épocas de confinamiento. Consta de cuatro módulos en constante ampliación: reconocimiento de síntomas, educativo, ejercicio, y control de las emociones y relajación. Puede ofertarse a cualquier paciente que no pueda acceder a un programa habitual y tutelarlos según las circunstancias locales.

Aularc.es, además, es complemento y refuerzo para aquellos pacientes que estén o ya hayan terminado un programa presencial consiguiendo, de forma híbrida, aumentar mucho la capacidad de las unidades de RC disponibles. Permite hacer RC en centros hospitalarios o de atención primaria que carecen de ella mientras montan la Unidad. Es además muy útil



para personas con factores de riesgo cardiovascular, educación en la salud, enfermería, docencia en prevención, fase III de RC... Más de 5.000 personas participan ya en este programa abierto 24 horas, 365 días. Por primera vez se ha conseguido llevar la rehabilitación cardíaca, educación y autocuidado del paciente a domicilio⁽⁶⁾.

5. EQUIDAD

El trabajo en autocuidado del paciente debe perseguir la equidad entre edades, condiciones psicosociales y sexo. Se ha descrito que la participación de las mujeres en programas de rehabilitación cardíaca es un 30% inferior a la de los varones, probablemente por una menor derivación y también por diferentes roles psicosociales.

Sin embargo, si acuden a RC y completan los programas, el beneficio en supervivencia es aún mayor que en varones con una reducción de morbilidad del 46% ⁽⁷⁾.

En nuestro grupo se estudió por primera vez en la adherencia al ejercicio físico a largo plazo en las mujeres tras concluir un programa de RC. Por primera vez se determinó que la adherencia global de las mujeres a largo plazo (mediana de 24 meses) fue muy alta (del 84%). Aunque hubo una tendencia a disminuir el ejercicio a mayor tiempo desde finalizado la RC, no llegó a ser significativa y tampoco el estar al cuidado de dependientes o ser laboralmente activa. Resultó significativo que aquellas que seguían los consejos de ejercicio continuados por profesionales sanitarios tuvieron mejor adherencia ⁽⁸⁾.

COMPLETAR UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDÍACA INCREMENTA LA ADHERENCIA A HÁBITOS DE VIDA Y TRATAMIENTOS DE LOS PACIENTES HASTA EL 80% FRENTE AL 50% SI NO SE HACE

Implementado por la pandemia, también la figura del paciente experto ha evolucionado a paciente experto virtual. Es decir, el paciente experto mantiene una entrevista con el

6. RECURSOS MUNICIPALES

- Las rutas/paseos disponibles en el entorno del domicilio del paciente. Este tipo de rutas deben ser promovidas en todos los municipios ya que es la opción gratuita de actividad física, la más flexible de adaptar a los requerimientos individuales, y permite practicar actividad física al aire libre. En ocasiones estas rutas están

PROMOVER LAS ESCUELAS DE PACIENTES EXPERTOS EN ENFERMEDADES CRÓNICAS PREVIENE LAS VISITAS A CONSULTAS Y LAS HOSPITALIZACIONES, LLEGANDO AL 5% DE PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS ESTADOUNIDENSES CON UN PROGRAMA DE FORMACIÓN Y AUTOCUIDADO DURANTE 6-12 MESES

dotadas con dispositivos que permiten hacer otros ejercicios físicos, además de caminar. Y códigos QR o incluso aplicaciones para compararse con el resto de los usuarios. Algunos municipios disponen de grupos de caminantes, en los que pueden participar los pacientes en Fase III de RC.

- Red de polideportivos municipales, que en muchas ocasiones cuentan con monitores, médicos deportivos, especialistas en medicina deportiva, orientadores de actividad física... Son esenciales para garantizar la adherencia de los pacientes al

ejercicio físico, promoviendo de esta manera un mayor seguimiento de las recomendaciones y cambios más duraderos en los hábitos adquiridos. Conseguir convenios de los hospitales y centros sanitarios con los polideportivos municipales para remitir a los pacientes a hacer ejercicio físico con tarifas razonables o gratuitas impacta enormemente en la salud poblacional y adherencia en autocuidado.

- Gimnasios o centros privados. En algunas ocasiones la oferta de estos centros puede estar adaptada a pacientes con patologías cardíacas y también promueven la adherencia al ejercicio siendo deseable el trabajo en red con los centros sanitarios que deriven a los pacientes.

7. ASOCIACIONES DE PACIENTES CARDIOVASCULARES.

Son de enorme utilidad para la consecución de recursos y la implicación de los pacientes en su patología. Ayudan psicológicamente y mantienen la adherencia a los hábitos saludables. Lo adecuado es que el equipo sanitario de prevención secundaria y rehabilitación cardíaca esté en estrecho contacto con la asociación de pacientes para orientar y recomendar actividades cardiosaludables.

En definitiva, si queremos mejorar la prevención cardiovascular debemos promover cualquier estrategia que facilite la participación de las personas con eventos cardiovasculares en su autocuidado, en equidad y adaptada a las condiciones locales de cada área.

Bibliografía

- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, et al; EUROASPIRE Investigators*. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 May;26(8):824-835
- Sabaté E (2003) Adherence to long-term therapies: evidence for action: World Health Organization
- Shah ND, Dunlay SM, Ting HH, Montori VM, Thomas RJ, et al. Long-term medication adherence after myocardial infarction: experience of a community. *Am J Med*. 2009 Oct;122(10):961.e7-13
- Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, et al; SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387
- Ahn S, Basu R, Smith ML, Jiang L, Lorig K, et al. The impact of chronic disease self-management programs: healthcare savings through a community-based intervention. *BMC Public Health*. 2013 Dec 6;13:1141. doi: 10.1186/1471-2458-13-1141. PMID: 24314032; PMCID: PMC3878965.
- <https://pacientes.aularc.es/> consultado 14 oct 2022
- Ekblom O, Cider A, Hambraeus K, Bäck M, Leosdottir M, et al, Participation in exercise-based cardiac rehabilitation is related to reduced total mortality in both men and women: results from the SWEDEHEART registry. *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 29, Issue 3, February 2022, Pages 485-492, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab083>
- Campuzano R, Artiles C, Pérez E, Barreñada E, López M, et al. Adherencia al ejercicio físico en mujeres tras completar un programa de rehabilitación cardíaca. *RecCardioclínica* 2020; 65-70.

PUNTOS DE ACTUACIÓN PARA LA MEJORA DEL PROCESO ASISTENCIAL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR RESIDUAL

Dr. José R. González-Juanatey

Servicio de
Cardiología y
UCC. Hospital
Clínico
Universitario
de Santiago de
Compostela.
IDIS, CIBERCV.

La gestión clínica, en nuestro caso en el área cardiovascular, tiene una orientación transversal y multifactorial en la que debe jugar un papel central la organización de los diversos tipos de procesos asistenciales, desde los más prevalentes a los de alta complejidad y de soporte. Debe integrar, también en su dirección y toma de decisiones, los diferentes niveles asistenciales implicados, con definición de la ruta del paciente en la organización sanitaria, e incorporando la mejor evidencia científica disponible.

La gestión clínica, en nuestro caso en el área cardiovascular, tiene una orientación transversal y multifactorial en la que debe jugar un papel central la organización de los diversos tipos de procesos asistenciales, desde los más prevalentes a los de alta complejidad y de soporte. Debe integrar, también en su dirección

y toma de decisiones, los diferentes niveles asistenciales implicados, con definición de la ruta del paciente en la organización sanitaria, e incorporando la mejor evidencia científica disponible.

Disponer de procesos asistenciales integrados entre niveles asistenciales de enfermedades de alta prevalencia

supone la definición de las rutas del paciente dentro de la organización sanitaria, como la cardiopatía isquémica, incluida la atención al síndrome coronario agudo (SCA), la insuficiencia cardíaca y los trastornos del ritmo cardíaco, con dedicación especial a la fibrilación auricular y las patologías de las válvulas del corazón. Pensar que una especialidad como la cardiología es capaz de responder a todos los retos que plantean los procesos asistenciales de alta prevalencia es estar condenados al fracaso. En muchos casos puede dar lugar a una asistencia fragmentada, más centrada en nuestros intereses que en los de los pacientes y las organizaciones sanitarias.

El proceso asistencial de la cardiopatía isquémica, al que dedicaremos nuestra atención en este artículo con el objetivo de identificar oportunidades de mejora para la identificación y reducción del riesgo residual, ha de incluir la ruta del paciente desde el SCA, en toda su evolución hospitalaria, con la transición de cuidados al alta, y también los síndromes coronarios crónicos.

En dichos procesos asistenciales es preciso definir indicadores de calidad que permitan evaluar sus aspectos organizativos como, en especial, resultados en salud que puedan ser evaluados de forma periódica y compararlos con referencias propuestas por organizaciones científicas con el objetivo de identificar las oportunidades de mejora que todos tenemos. Si no medimos en local desconocemos cuales son los resultados de nuestra actividad. En definitiva, debemos “medir para mejorar” ⁽³⁾.

PROCESO ASISTENCIAL DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. PARTIENDO DEL SCA

La **Figura 1** esquematiza la ruta del paciente con SCA en la que se identifican fases de especial significado como la identificación diagnóstica y estratificación inicial del riesgo y el período de hospitalización en el que se debe llevar a cabo una evaluación clínica completa y optimización terapéutica así como iniciar la educación sanitaria para pacientes y cuidadores. Debe continuar con la preparación al alta con la posibilidad de introducir estrategias de “hospitalización extendida” durante el período precoz tras el alta ⁽²⁾, seguido por la fase de transición de cuidados en la que el paciente de forma prioritaria debería poder incluirse en un programa de rehabilitación cardíaca y, cuando no fuese posible, diseñar seguimiento compartido entre medicina y enfermería de atención primaria y cardiología

con vías rápidas de comunicación entre clínicos a ser posible a través de historias clínicas compartidas (e-consulta)⁽³⁾. En este proceso debemos definir que determinantes de riesgo evaluar y en que momento, así como, las estrategias terapéuticas más apropiadas para reducir dicho riesgo.

RIESGO CV RESIDUAL EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

Aunque existen diferentes formas de definir el riesgo CV residual en este grupo de pacientes, aceptamos que dicho riesgo es el que persiste después de controlar los factores de riesgo clásico como recomiendan las guías de práctica clínica. Así, los cambios en el estilo de vida, control de presión arterial, glucometabólico en pacientes con diabetes, reducción del riesgo trombótico con antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes y control del colesterol LDL constituyen recomendaciones de Clase I en dichas guías. Esta evaluación debe llevarse a cabo de forma precoz en cualquier fase de la evolución clínica de los pacientes con cardiopatía isquémica y su manejo debe llevarse a cabo con la premisa de “cuanto antes mejor” ⁽⁴⁾.

La apolipoproteína B proporciona una estimación directa de la concentración total de las partículas lipídicas aterogénicas, en particular en pacientes con triglicéridos (TG) elevados; aunque su relevancia es similar al cálculo del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc); su reducción se consigue mediante cambios en el estilo de vida y el empleo de estatinas a la máxima dosis tolerada asociadas a ezetimibe y/o inhibidores de PCSK9 con el objetivo de alcanzar una reducción > 50% y lograr cifras < 55 mg/dL. En los pacientes con episodios isquémicos recurrentes en dos años se recomienda alcanzar cifras

< 40 mg/dL aunque con un bajo nivel de recomendación y grado de evidencia (IIb). El cálculo del colesterol-no-HDL, a diferencia del LDLc no requiere que la concentración de TG sea menor de 400 mg/dL, por lo que tiene ventajas por su posibilidad de determinación no en ayunas y en diabéticos; podría tener ventaja como objetivo terapéutico al ofrecer información sobre todas las lipoproteínas incluidas en la Apo-B.

LOS NIVELES DE TG Y CONJUNTO DE LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TG HAN DEMOSTRADO ASOCIARSE AL RIESGO CV Y REPRESENTA UN ÁREA DE INTENSA ACTIVIDAD INVESTIGADORA EN LA REDUCCIÓN DE RIESGO LIPÍDICO RESIDUAL.

Los niveles de TG y conjunto de lipoproteínas ricas en TG han demostrado asociarse al riesgo CV; representa un área de intensa actividad investigadora con ensayos clínicos cuyos resultados nos permitan determinar su valor como nueva diana terapéutica en la reducción de riesgo lipídico residual. En pacientes con TG elevados se recomienda ser especialmente cuidadosos en la reducción de LDLc; así como el empleo de terapias que han demostrado reducir el riesgo. En pacientes de alto y muy alto riesgo CV, como son pacientes con cardiopatía isquémica con nivel de TG entre 135 y 499 mg/dL a pesar de implantar cambios en el estilo de vida y tratamiento con estatinas, se recomienda asociar icosapento de etilo a alta dosis (2 x 2 gr/d) en base a los resultados del estudio REDUCE-IT. Dicho tratamiento se acompaña de un 25% de reducción del riesgo relativo de presentar una complicación CV mayor, con un beneficio que

EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES TANTO LA EVALUACIÓN DEL RIESGO RESIDUAL COMO LA OPTIMIZACIÓN TERAPÉUTICA, INCLUYENDO LA INDICACIÓN DE ICOSAPENTO DE ETILO, DEBE LLEVARSE A CABO EN EL PRIMER CONTACTO SANITARIO TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.

Estamos convencidos de que tenemos la responsabilidad de aglutinar a todos, profesionales sanitarios, gestores y pacientes, en la necesaria adaptación local de la organización de nuestros procesos asistenciales. Estos a su vez deberían integrar redes asistenciales para evitar duplicidades, que en el mejor de los casos incrementan el gasto sanitario, pero muchas veces condicionan importantes diferencias en la calidad de la atención que prestamos. Deben definirse procesos con la premisa de conseguir la resolución en el nivel asistencial adecuado ⁽⁵⁾.

se amplifica de forma progresiva durante el seguimiento. Dicha reducción se observa tanto en el primer evento como en los recurrentes. Los datos recientes del estudio EVAPORATE confirman que el tratamiento con icosapento de etilo se asocia a una regresión de la aterosclerosis coronaria y lo que es más importante desde el punto de vista del riesgo isquémico de una estabilización de la composición tisular de las placas con reducción de su componente inflamatorio y núcleo lipídico reduciendo su vulnerabilidad. Un subanálisis reciente del estudio REDUCE-IT indica que en pacientes con SCA con elevación del segmento ST la reducción de los componentes del objetivo primario alcanza el 40%; beneficio similar al observado en pacientes con infarto o revascularización coronaria previa, diabéticos, pacientes con ictus o arteriopatía periférica. Este conjunto de datos confirma la robustez, homogeneidad y aplicación clínica directa de los resultados del estudio REDUCE-IT (5-7).

La inflamación representa otro componente del riesgo residual en pacientes con cardiopatía isquémica. Su evaluación en práctica clínica suele basarse en la determinación de proteína C reactiva de alta sensibilidad. En el estudio CANTOS, el inhibidor específico de la interleucina 1b, canakinumab, ha demostrado reducir de forma significativa el riesgo CV de pacientes con cardiopatía isquémica estable y PCRhs > 2 mg/L; beneficio que parece amplificarse en pacientes con mayores niveles de dicha proteína⁽⁸⁾. Algunas dudas sobre su seguridad, en particular, incremento del riesgo de cáncer e infecciones asociadas al tratamiento han condicionado la no aprobación del compuesto para empleo clínico.

El estudio COLCOT ha evaluado el efecto de la colchicina, un potente antiinflamatorio empleado en el tratamiento de la pericarditis, en pacientes con infarto

de miocardio reciente. Se observa una reducción significativa de las complicaciones cardiovasculares mayores durante el seguimiento con una buena tolerancia clínica en la que destaca un incremento significativo del riesgo de neumonías⁽⁹⁾. En base a estos resultados las guías de práctica clínica recomiendan con una clase IIb su empleo en dichos pacientes.

Otras intervenciones podrían incluir la asociación a largo plazo de rivaroxaban a dosis bajas y la consideración del tratamiento antiagregante plaquetario en función de balance riesgo/beneficio.

EVALUACIÓN Y ABORDAJE DEL RIESGO RESIDUAL EN EL PROCESO ASISTENCIAL DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

En pacientes con cardiopatía isquémica y, en particular, pacientes durante la hospitalización por SCA debe llevarse a cabo una evaluación de los posibles determinantes de su riesgo residual que podrían constituir dianas terapéuticas específicas u orientar el manejo del paciente.

En la **Figura 2** se esquematiza las oportunidades de dicha evaluación dentro de la organización asistencial de pacientes con cardiopatía isquémica y el momento en el que debería considerarse la adicción de icosapento de etilo en relación a los niveles de TG. En el seguimiento de los pacientes tanto la evaluación del riesgo residual como la optimización terapéutica, incluyendo la indicación de icosapento de etilo, debe llevarse a cabo en el primer contacto sanitario tras el alta hospitalaria, de forma ideal dentro de la inclusión del paciente en un programa de rehabilitación cardíaca, como en cualquier momento de su evolución clínica dentro de la optimización de la prevención secundaria.

Bibliografía

1. J.R. González-Juanatey, Virgós Lamela A, J.M. García-Acuña, B. País Iglesias. Gestión clínica en el área cardiovascular. Medir para mejorar. Rev Esp Cardiol., 2021; 74: 8-14.
2. Virgos A, Gonzalez-Juanatey JR. Clinical management in cardiology. Extended hospitalization. Rev Esp Cardiol 2022; 75: 282-284.
3. Rey-Aldana D, Cinza-Sanjurjo S, Portela-Romero M, et al. Universal electronic consultation (e-consultation) program of a cardiology service. Long-term results. Rev Esp Cardiol 2022 75:159-165.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al, ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021; 34: 3227-3337.
5. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al., REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380: 11-22.
6. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Jiao L, et al. Reduction in First and Total Ischemic Events With Icosapent Ethyl Across Baseline Triglyceride Tertiles. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74: 1159-61.
7. Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur Heart J*. 2020; 41: 3925-32.
8. Biasucci LM, Pedicino D, Liuzzo G. Promises and challenges of targeting inflammation to treat cardiovascular disease: the post-CANTOS era. *Eur Heart J* 2020; 41: 2164-2167.
9. Tradif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of Low-Dose Conchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019; 381: 2497-2505.

AVANCES Y NUEVAS OPORTUNIDADES DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Dr. Vivencio Barrios

Cardiología.
Hospital
Universitario
Ramón y Cajal.
Universidad
de Alcalá de
Henares.

El icosapento de etilo, un ácido graso poliinsaturado omega-3 purificado, es una alternativa eficaz para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, y en pacientes diabéticos con algún factor riesgo en tratamiento ya con estatinas, independientemente de las cifras de triglicéridos. Cuando se utiliza con una posología de 4 gr/día, consigue una reducción del 25% de la variable combinada de muerte CV, infarto no fatal, ictus no fatal, revascularización coronaria y hospitalización por angina inestable. Se trata, sin duda, de un arma terapéutica que se presenta como una magnífica estrategia para mejorar el pronóstico en dos grupos de pacientes con riesgo cardiovascular alto/muy alto que presentan cifras de triglicéridos séricos elevadas, actuando a través de múltiples mecanismos cardioprotectores.

El envejecimiento poblacional y la proliferación exponencial de los factores de riesgo cardiovascular en nuestro medio se han acompañado de un incremento muy significativo de pacientes con enfermedad cardiovascular (CV) establecida¹. Así, tanto la prevención secundaria como la prevención prima-

ria en sujetos de alto o muy alto riesgo se ha convertido en uno de los pilares fundamentales de la práctica clínica diaria². Los avances farmacológicos en este contexto se han centrado especialmente en la reducción de lipoproteínas de baja densidad (cLDL)³⁻⁵, que han demostrado una reducción marcada de la morbi-mortalidad cardiovascular. Sin

embargo, a pesar del éxito de la terapia reductora de cLDL persiste un cierto grado de riesgo relacionado con otras fracciones lipídicas más allá del cLDL, permitiendo una ventana de oportunidad para una mayor optimización terapéutica desde el punto de vista farmacológico^(6,7).

El papel de los triglicéridos como factor de riesgo CV siempre ha generado gran controversia debido al fracaso en la disminución de eventos CV de diversas terapias enfocadas a la reducción de sus niveles plasmáticos (niacina, fibratos o algunos compuestos con ácidos grasos poliinsaturados)⁽⁸⁻¹¹⁾. Hoy en día, la evidencia científica les reconoce su papel fisiopatológico como mediadores de la aterosclerosis a través de los cambios en lipoproteínas portadoras de ApoB ricas en triglicéridos⁽¹²⁾.

La publicación del estudio **Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention (REDUCE-IT)**⁽¹³⁾ supuso un cambio de paradigma en el manejo de pacientes de alto riesgo CV e hipertrigliceridemia. Dicho estudio demostró que con una posología de 2g cada 12 horas de icosapento de etilo (IPE) -éster muy purificado y estable del ácido eicosapentanoico- se obtenía una reducción del 25% en la variable primaria (muerte CV, infarto no fatal, ictus no fatal, revascularización coronaria y hospitalización por angina inestable) en pacientes con enfermedad CV (70,7%) o diabéticos con al menos otro factor de riesgo (29,3%) que se encontraban tratados previamente con estatinas y presentaban concentraciones de cLDL de 41 a 100 mg/dL y de TG entre 135 y 499 mg/dL.

El uso del ácido graso purificado IPE no solamente redujo de forma significativa la aparición de infarto agudo de miocardio (HR 0,65; IC 95% 0,58-0,81; $p < 0,001$) o la necesidad de revascularización urgente/electiva (HR 0,69;

0,55-0,78; $p < 0,001$), beneficio que se objetivó de forma precoz ya desde el primer año de seguimiento, sino que también evidenció un gran impacto en un desenlace tan relevante como es la muerte de causa cardiovascular (HR 0,70; IC 95% 0,62-0,78; $p < 0,001$). A su vez, de forma global, los pacientes tratados con IPE presentaron un descenso muy significativo de eventos isquémicos totales, considerando tanto primero como sucesivos (HR 0,70; IC 95% 0,62-0,78; $p < 0,001$) frente a los que fueron aleatorizados al brazo de placebo⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Respecto al análisis por subgrupos (subgrupos pre-especificados en el estudio original), el IPE mostró resultados robustos y consistentes en todos ellos, lo que posiciona este fármaco como una estrategia de protección CV efectiva cuando se evaluó su impacto en diabéticos -casi un 60% del total de los dos grupos de pacientes incluidos padecía diabetes mellitus-, pacientes con enfermedad renal crónica, donde la mayor reducción riesgo acontecía en aquellos con un filtrado glomerular inferior a 60 ml/min o en aquellos con historia previa de revascularización quirúrgica, donde los pacientes aleatorizados al grupo del tratamiento activo mostraron una reducción del 24% de la variable primaria en comparación con placebo^(16,17).

El estudio REDUCE-IT constató que se trata de un fármaco seguro, sin diferencias respecto a la tasa de eventos adversos serios al compararlo frente a placebo. Además el tratamiento con IPE demostró un número necesario para tratar (NNT) de solo 21, superior a la mayoría de los estudios de prevención cardiovascular conocidos, lo que le convierte en una estrategia terapéutica fundamental para la mejoría del pronóstico ya la reducción de las complicaciones CV en este grupo de pacientes⁽¹³⁾. Los resultados del REDUCE-IT

muestran gran consistencia con los obtenidos previamente en otro estudio abierto realizado en una cohorte japonesa (estudio JELIS) en el que ya se había documentado el beneficio CV del ácido eicosapentanoico⁽¹⁸⁾.

¿Por qué el estudio REDUCE-IT muestra una clara protección CV mientras que los tratamientos previamente estudiados dirigidos a reducir las cifras plasmáticas de triglicéridos no habían mostrado beneficios clínicos contrastados?

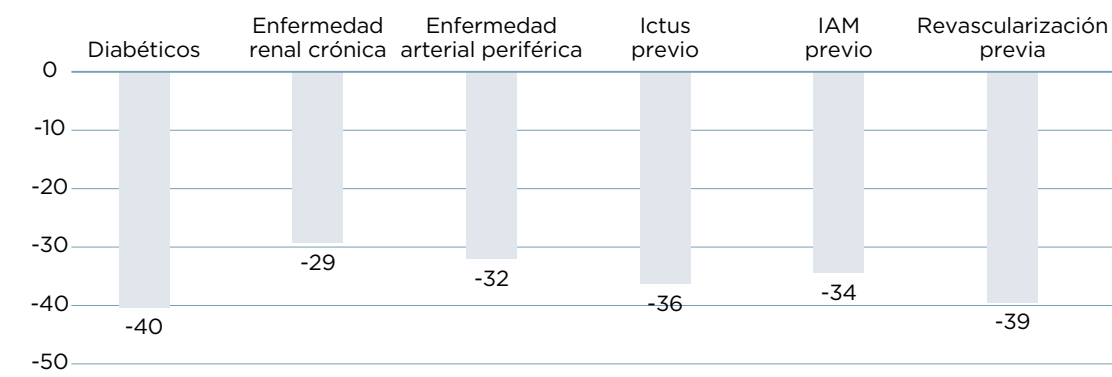
En primer lugar, debemos hablar del compuesto. El IPE o, a efectos prácticos, el ácido eicosapentanoico una vez que el primero es degradado por la lipasa intestinal, es un ácido graso poliinsaturado omega-3 de cadena larga, presente de forma natural en algunos pescados, que presenta unas características distintivas respecto al resto de los ácidos grasos. El mecanismo de acción por el cual confiere protección CV trasciende más allá de la reducción de las cifras plasmáticas de triglicéridos. Prueba de ello es que al analizar los resultados del estudio, los beneficios del fármaco fueron consistentes independientemente del tercil de triglicéridos que los pacientes presentaban de forma basal (81-190 mg/dL, 190-250 mg/dL o > 250 mg/dL), mostrando beneficios pronósticos incluso en pacientes con cifras dentro del rango objetivo, y también independientemente de los niveles de cLDL⁽¹⁹⁾. Al igual que ocurre con los ISLGT-2⁽²⁰⁾, fármacos inicialmente desarrollados como antidiabéticos con un efecto modesto sobre la hemoglobina glicosilada pero con gran impacto desde el punto de vista cardioprotector, diversos efectos pleiotrópicos que inicialmente no se postulaban como la diana terapéutica del compuesto pueden ser los responsables de la notable disminución de eventos CV⁽²¹⁾.

Su efecto en el perfil lipídico consiste en una discreta disminución de las cifras de triglicéridos y de las cVLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) con un efecto neutro sobre el cLDL. Aquí radica una de las grandes diferencias con el otro ácido graso omega-3 que se ha testado de forma insatisfactoria en el campo de la hipertrigliceridemia, el ácido docosahexaenoico, compuesto que, por el contrario, se acompaña de un ligero aumento del cLDL. Ambos ácidos grasos difieren en sus efectos sobre la estructura de las membranas celulares, la oxidación lipídica, los biomarcadores inflamatorios y la distribución tisular, lo que parece justificar la diferencia entre los beneficios clínicos de uno y otro⁽¹¹⁾.

Por otra parte, el IPE, al desplazar al ácido araquidónico como sustrato de la enzima ciclooxigenasa, origina una menor cantidad de mediadores inflamatorios (eicosanoides pro-inflamatorios) e incluso genera algunas moléculas con propiedades antiinflamatorias y vasodilatadoras, conocidas como "resolvinas", además de originar un desequilibrio en la formación de tromboxanos (fomenta un incremento del tromboxano A3 en detrimento del A2) lo que le confiere una acción antiagregante.

Las acciones previas, unidas a su efecto antioxidante y de estabilización de la bicapa lipídica, se acompañan de una regresión de las placas de colesterol cuando se valora mediante tomografía computerizada. El estudio **Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy (EVAPORATE trial)**⁽²²⁾ objetivó que la suplementación con IPE (4 gr) en pacientes con enfermedad CV establecida (estenosis mayor al 20% en al menos un vaso demostrada angiográficamente) e hipertrigliceridemia (TG 135-499 mg/dL) que se encontraban en tratamiento con estatinas, se asocia de forma signifi-

Figura 1. Porcentaje de reducción del riesgo relativo de la variable primaria (mortalidad CV, infarto no fatal, revascularización coronaria, hospitalización por angina inestable) en diferentes subgrupos del estudio REDUCE IT



ficativa con una disminución del 17% en el volumen de placa de baja atenuación ($p < 0,01$) respecto a placebo, tras un seguimiento de 18 meses.

Otro factor que explica el éxito del REDUCE-IT(11) es la posología utilizada (4 gr de icosapento de etilo). Los últimos metaanálisis han demostrado la relación dosis-dependiente entre el aporte de ácidos grasos y la reducción de riesgo de infarto de agudo de miocardio(23), lo que además de explicar el éxito de este estudio, puede ser el motivo de fracaso de otros ensayos en los que la dosis del compuesto era inferior, como es el caso del STRENGTH(24).

¿Cómo se han trasladado los hallazgos del REDUCE-IT a la práctica clínica?

El IPE cuenta con la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration) desde el año 2019 y la EMA (European Medicines Agency) lo aprobó el 26 de marzo de 2021. La primera referencia al compuesto que apareció en las guías europeas se remonta a las guías de dislipemia de 2019(25) que aconsejan con un nivel de evidencia IIa el tratamiento con PUFA n-3 (2 x 2 g/día

de IPE) combinados con estatinas para pacientes con riesgo alto o muy alto y TG entre 1,5 y 5,6 mg/dL (135-499 mg/dl) a pesar del tratamiento basal con estatinas.

Posteriormente, se mencionan de nuevo los hallazgos del estudio REDUCE-IT en las guías de síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) de 2020(26) y nuevamente se recomienda su uso, aunque con un nivel de evidencia IIb, en las últimas guías de prevención cardiovascular publicadas el pasado año(2). Estudios de coste-efectividad han mostrado que se trata de una estrategia dominante (más efectiva y más barata) desde la perspectiva del sistema sanitario americano(27). En el caso de nuestro país, el IPE es un fármaco autorizado aún no comercializado, pero no hay dudas que dada la protección cardiovascular que proporciona a expensas de un NNT de 21, se trata de un arma terapéutica de gran interés en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o diabéticos con otros factores de riesgo concomitantes, en los que se busca una reducción del riesgo residual persistente a pesar del tratamiento con estatinas.

Bibliografía

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Cardiol.* 2020;76:2982---3021.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-72.
- 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(22):2097-107.
- Giugliano RP, Keech A, Murphy SA, Huber K, Tokgozoglu SL, Lewis BS, et al. Clinical efficacy and safety of evolocumab in high-risk patients receiving a statin: Secondary analysis of patients with low LDL cholesterol levels and in those already receiving a maximal-potency statin in a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(12):1385-91.
- Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, et al. Targeting cardiovascular inflammation: Next steps in clinical translation. *Eur Heart J.* 2021;42(1):113-31.
- Pedro-Botet J, Barrios V, Sánchez-Margalet V, Tamargo J, Arrieta F, Gámez JM, et al. Treatment of hypertriglyceridaemia with icosapent ethyl in patients with high/very high cardiovascular risk. Consensus document of the Sociedad Española de Cardiología [Spanish Society of Cardiology] and the Sociedad Española de Diabetes [Spanish Diabetes. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2022
- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, CrouseJR3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1563---74.
- Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2014;371(3):203-12.
- Field T. 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(9500):1849-61.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(22):2268-80.
- Baigent C, Catapano AL, Italia P, Suiza KCK, Casula M, España LB, et al. Guía ESC / EAS 2019 para el tratamiento de las dislipidemias : modificación de lípidos para reducir el riesgo cardiovascular El grupo de trabajo para el tratamiento de las dislipidemias de la. 2020;73(5).
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, KetchumSB, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl JMed.* 2019;380:11---22.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, KetchumSB, et al. REDUCE-IT Investigators. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2791---802.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl. Reply. *N Engl J Med.* 2019;380:1678.
- Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg PG, BrintonEA, et al. Benefits of icosapent ethyl across the range of kidneyfunction in patients with established cardiovascular disease ordiabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation.* 2021;144:1750---9.
- Verma S, Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, et al. REDUCE-IT Investigators. Icosapent ethyl reduces ischemic events in patients with a history of previous coronary artery bypass grafting: REDUCE-IT CABG. *Circulation.* 2021;144:1845---55.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007;369(9567):1090-8.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Jiao L, et al. Reduction in First and Total Ischemic Events With Icosapent Ethyl Across Baseline Triglyceride Tertiles. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(8):1159-61.
- Kuchay MS, Farooqui KJ, Mishra SK, Mithal A. Glucose lowering efficacy and pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter2 inhibitors. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:213---30.
- Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;(May):1135-47.
- Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, Lakshmanan S, Muhlestein-JB, Le VT, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. *Eur HeartJ.* 2020;41:3925---32.
- Sarajlic P, Artiach G, Larsson SC, Bäck M. Dose-Dependent Risk Reduction for Myocardial Infarction with Eicosapentaenoic Acid: a Meta-analysis and Meta-regression Including the STRENGTH Trial. *Cardiovasc Drugs Ther [Internet].* 2021;35(5):1079-81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07212-z>
- Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. A possible explanation for the contrasting results of REDUCE-IT vs. STRENGTH: Cohort study mimicking trial designs. *Eur Heart J.* 2021;42(47):4807-17.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bauersachs J, Dendale P, Edwardsen T, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-367.
- Weintraub WS, Bhatt DL, Zhang Z, Dolman S, Boden WE, Bress AP, et al. Cost-effectiveness of Icosapent Ethyl for High-risk Patients with Hypertriglyceridemia Despite Statin Treatment. *JAMA Netw Open.* 2021;5(2):E2148172.

AVANCES Y NUEVAS OPORTUNIDADES DE TRATAMIENTO TECNOLÓGICO

Dr. Roberto Martín Reyes
jefe del Departamento de Cardiología del Hospital La Luz.

Dr. Christian Garriga Braun
director Gerente del Hospital La Luz.

Parece justificado que, tanto las administraciones como las instituciones sanitarias prioricen y establezcan planes de acción enfocados a afrontar el manejo del riesgo cardiovascular residual, apoyándose no sólo en el trabajo de profesionales sanitarios, sino en los avances tecnológicos. Se pueden definir diferentes áreas en las que la innovación tecnológica tendrá un impacto relevante en el manejo y prevención del riesgo cardiovascular residual, por ejemplo, dispositivos de tecnología “vestible” o dispositivos electrónicos inteligentes, control de la hipertensión arterial a través de los relojes inteligentes o el manejo de macrodatos, datos masivo o big data.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en el mundo. Según datos de la Fundación Española del Corazón, cada año se producen más de 17 millones de muertes por algún tipo de enfermedad cardiovascular, lo que supone un 30% del total.

La labor de los profesionales sanitarios es fundamental para evitar que se cumpla un pronóstico preocupante: se prevé que en 2030 las muertes por enfermedades cardiovasculares aumentarán a 23 millones cada año.

El riesgo cardiovascular residual (RCR) es una condición de tal importancia

que el 50% de los pacientes que sufren un evento vascular vuelven a padecer otro dentro del año siguiente, mientras que hasta un 75% registran un nuevo evento a lo largo de los tres años posteriores.

Por todo lo anteriormente expuesto, parece más que justificado que, tanto las administraciones como las instituciones sanitarias prioricen y establezcan planes de acción enfocados a afrontar esta situación, apoyándose no sólo en el trabajo de profesionales sanitarios altamente cualificados, sino también en los avances que desde el punto de vista tecnológico se están llevando a cabo en este campo.

ritmo cardiaco mediante dos tecnologías: la fotoplethismografía y el electrocardiograma.

- La primera, la **fotoplethismografía**¹, utiliza la propiedad de nuestra sangre de absorber y reflejar determinadas longitudes de onda de la luz, permitiendo hacer una estimación del latido cardiaco de forma similar a la toma del pulso. Si bien el grado de correlación con la verdadera actividad eléctrica de nuestro corazón es bueno, es una tecnología sensible a errores por la aparición de artefactos por el movimiento o en aquellos pacientes que tienen extrasístoles frecuentes (una situación común y generalmente benigna en la población general).

- El **electrocardiograma**² disponible en los relojes inteligentes más avanzados sí que permite detectar de forma directa la actividad eléctrica del corazón. Las aplicaciones diagnósticas desarrolladas por los fabricantes han permitido incluso su consideración como dispositivos de diagnóstico médico por algunas agencias reguladoras sanitarias. La mayor utilidad de estos relojes inteligentes que integran electrocardiografía, la encontramos en el estudio de síntomas con sospecha de origen arritmico que se presentan de forma breve o espaciada en el tiempo. Hasta ahora el diagnóstico de estas entidades se retrasa en el tiempo por la dificultad de acceder a un registro electrocardiográfico de adecuada calidad. Ahora el paciente puede obtener en el plazo de 30 segundos un

registro que permite en muchos casos confirmar o descartar el origen arritmico de sus síntomas. De vital importancia su uso en la detección de fibrilación auricular, que es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente y se asocia a importantes complicaciones clínicas como son los accidentes cerebrovasculares (ictus) e insuficiencia cardiaca. Aunque esta arritmia puede manifestarse con un cuadro clínico de palpitaciones o malestar en relación con un pulso acelerado e irregular, no es raro que está arritmia pueda cursar de una manera completamente asintomática o poco sintomática siendo la manifestación inicial una de sus complicaciones. Por otro lado, esta arritmia puede aparecer y desaparecer reiterada y silenciosamente, por lo que su diagnóstico puede ser un gran reto.

Los avances tecnológicos de los últimos años aplicados al diagnóstico precoz y seguimiento, ya no solo en pacientes con patologías conocidas y tratadas, sino en grandes grupos poblacionales aparentemente sanos, están revolucionando nuestra capacidad de diagnóstico y prevención. Los nuevos dispositivos electrónicos («teléfonos inteligentes», «relojes inteligentes») pueden realizar además otras funciones como calcular nuestra distancia caminada, horas de sueño, calorías quemadas, etc.

Las grandes ventajas que ofrecen estos dispositivos sobre otros métodos diagnósticos tradicionales es que están completamente integrados en nuestra vida, son fáciles de usar, cómodos y fiables. Pero a pesar de estas grandes ventajas también existen limitacio-

nes, especialmente en relación con la interpretación de la información que nos proporcionan que debe ser correctamente validada por un especialista. Estos dispositivos pueden notificar eventos arritmicos que, sin una correcta confirmación médica, pueden generar alarmas, preocupación y ansiedad a los usuarios. No todos los dispositivos que nos reportan información sobre el ritmo cardiaco están correctamente validados, ni todos los reportes o avisos son siempre correctos. Sin duda, estos dispositivos son un gran avance y una gran herramienta en el diagnóstico precoz de arritmias y prevención de eventos cardiovasculares. Sin embargo, no debemos olvidar que esa información debe ser validada e interpretada por cardiólogos que informen a los pacientes sobre la utilidad real de esa información en cada caso, confirmen la relevancia o no de esos datos evitando al paciente preocupaciones innecesarias y en caso de hallazgos relevantes orienten a los pacientes al mejor tratamiento.

CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL: LA AMPA³

(AutoMedida de la Presión Arterial) se realiza con un tensiómetro validado durante al menos 3 días y preferiblemente durante 6-7 días consecutivos antes de cada consulta. En los últimos años también existen disponibles relojes inteligentes que pueden hacer una estimación aproximada de la tensión arterial, lo cual permite un control diario de mayor calidad y fiabilidad. Existen aplicaciones para teléfonos móviles pueden ofrecer ventajas adicionales, como ayuda para recordar la medición de la PA y para almacenar, revisar y transmitir los datos mediante un diario digital. En este sentido, el valor añadido no se encuentra únicamente en la integración de las medidas obtenidas a través de

EL PORTFOLIO DE HERRAMIENTAS TECNOLÓGICAS ES MUY AMPLIO, Y SOBRE TODO CREIENTE DÍA A DÍA: WEARABLES, AMPA, BIG DATA, DISPOSITIVOS IMPLANTABLES INTELIGENTES, ELABORACIÓN DE MAPAS DE PROCESO ESTANDARIZABLES CON SEGUIMIENTO REMOTO A TRAVÉS DE APPS, APLICACIÓN DE ALGORITMOS DE IA, ETC..

Podríamos definir diferentes áreas en las que la innovación tecnológica tendrá un impacto relevante en el manejo y prevención del riesgo cardiovascular residual, pero por destacar algunas de ellas, podríamos enumerar las siguientes:

WEARABLES

Dispositivos de tecnología “vestible” o dispositivos electrónicos inteligentes, tales como relojes inteligentes o smartwatches, que permiten valorar nuestro

un dispositivo electrónico en un diario digital, lo cual facilita y mejora la adherencia de los pacientes al mismo, sino sobre todo en la capacidad de que dicho diario quede integrado en una historia digital accesible al profesional sanitario encargado del seguimiento del paciente. De esta forma los profesionales sanitarios obtienen la posibilidad de poder hacer un seguimiento “a tiempo real” de las medidas obtenidas y, por ende, de poder realizar una intervención ágil y proactiva en caso de que se detecten alteraciones significativas de los parámetros establecidos. Esto supone un enorme avance, dado que hasta la fecha el seguimiento de este tipo de registros se ha estado haciendo “a posteriori” y de forma reactiva,

utilidad, porque entre otros aspectos permite la temprana identificación de posibles áreas de riesgo y su aplicación resulta de especial relevancia a la hora de poder elaborar modelos predictivos basados en los patrones observados, que ayuden a anticiparse a las necesidades sanitarias y de esta forma ofrecer una atención médica más eficaz y eficiente, permitiendo una optimización tanto de recursos como de costes. Aplicado al campo de las enfermedades cardiovasculares, y dado que éstas representan la principal causa de muerte en todo el mundo, la aplicación del uso de macrodatos permite obtener información extremadamente útil. En esta línea formularios que se pueden compartir con los pacientes que permitan la recogida de datos, bien sea de forma manual o automática, permitirán disponer de mapas de salud cardiovascular que nos permitirán, utilizando algoritmos y herramientas de inteligencia artificial (IA) intervenir en la salud de nuestros pacientes antes de que se produzcan los eventos cardiovasculares.

Esto sólo son algunas de las herramientas tecnológicas y digitales de las que disponemos, pero el portfolio de las mismas es mucho más amplio, y sobre todo creciente día a día: dispositivos implantables inteligentes, elaboración de mapas de proceso estandarizables con seguimiento remoto a través de APPs, aplicación de algoritmos de IA, etc.

La transformación digital, al igual que en el resto de los sectores de servicios, es un hecho en el mundo sanitario, y de nosotros depende sacar el máximo partido de ella, teniendo siempre en mente el cumplimiento de un triple objetivo: mejorar la calidad asistencial y la seguridad del paciente, mejorar la experiencia del paciente y facilitar los procesos asistenciales, tanto al paciente como a los profesionales sanitarios.

estableciendo las valoraciones y potenciales modificaciones de tratamiento de los pacientes después de que éstos hubiesen estado durante un tiempo presentando potenciales alteraciones de sus constantes.

BIG DATA:

Los macrodatos, datos masivo o big data pueden entenderse como un conjunto de datos tan grandes y complejos que precisan de aplicaciones informáticas no tradicionales de procesamiento de datos para tratarlos adecuadamente.



En el campo de la Medicina el uso del big data ya ha demostrado ser de gran

Bibliografía:

1. Rationale and design of a large population study to validate software for the assessment of atrial fibrillation from data acquired by a consumer tracker or smartwatch: The Fitbit heart study. Lubitz SA, Faranesh AZ, Atlas SJ, McManus DD, Singer DE, Pagoto S, Pantelopoulos A, Foulkes AS. Am Heart J. 2021 Aug;238:16-26. doi: 10.1016/j.ahj.2021.04.003.
2. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. Perez MV, et al. N Engl J Med. 2019. PMID: 31722151.
3. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093



RETOS
en el manejo del
RIESGO
CARDIOVASCULAR
RESIDUAL

 www.diariofarma.com
 df@diariofarma.com
 twitter.com/diariofarma

 www.facebook.com/diariofarma
 linkedin.com/company/diariofarma

diariofarma

www.diariofarma.com

Con el patrocinio de:

 **AMARIN**