

Definición y clasificación de los factores de riesgo. Abordaje inicial al paciente con dislipidemia. Evaluación y clasificación de las dislipidemias. Estimación del riesgo cardiovascular global. Biomarcadores

Definition and classification of risk factors. Initial approach to the patient with dyslipidemia. Assessment and classification of dyslipidemias. Estimation of global cardiovascular risk. Biomarkers

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios epidemiológicos han establecido claramente el papel fundamental de los factores de riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis, principal responsable de la enfermedad arterial coronaria (EAC), la cual a su vez es la primera causa de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países incluyendo por supuesto a Venezuela, en donde en el año 2011 fallecieron 42 000 venezolanos por causas de enfermedad aterosclerótica tanto cardíaca como cerebral⁽¹⁾. Los esfuerzos dirigidos para prevenir las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis han dado resultados impresionantes en las últimas décadas y representan el núcleo principal de diversas pautas de tratamiento.

El proceso de la prevención cardiovascular estipula tres etapas: estimación del riesgo cardiovascular individual, definir las metas terapéuticas y determinar las estrategias para alcanzar esas metas.

La estimación del riesgo cardiovascular global (RCVG)^(2,3), evalúa todos los factores de riesgo presentes y con ello:

- Es posible predecir la probabilidad de desarrollo de un evento cardio o cerebrovascular futuro.
- Permite determinar el tipo y la intensidad del tratamiento junto a las metas a alcanzar.
- Contribuye a priorizar el tratamiento de los factores de riesgo.

En consecuencia, la decisión terapéutica no debe estar basada en un solo factor de riesgo moderadamente elevado, por ejemplo, el LDL-C, sino más bien en la determinación del riesgo individual del paciente con el objetivo fundamental de la reducción de dicho riesgo y no el mero control de una cifra de colesterol⁽⁴⁾.

En este sentido no existe ningún estudio clínico controlado en los pacientes con dislipidemia que busque un determinado nivel meta de LDL-C para determinar cuál es la reducción de riesgo; lo que se ha hecho, hasta la fecha, es inferir las metas terapéuticas a partir de los valores alcanzados luego de las diferentes intervenciones en los ensayos clínicos⁽⁵⁾.

En este III Consenso Nacional se insiste en la necesidad de la reducción del riesgo como objetivo de la terapia a través de la optimización de los niveles lipídicos como ya había sido postulado en el consenso anterior⁽⁴⁾, concepto que ha tenido resonancia en las nuevas guías recientemente publicadas por el Colegio Americano de Cardiología y por la Asociación Americana del Corazón⁽⁶⁾ (ACC/AHA por sus siglas en inglés).

Mantenemos la necesidad de establecer metas terapéuticas porque son útiles para orientar la terapia, optimizar e individualizar la reducción de riesgo y monitorear el cumplimiento de la terapia.

Definición de términos

Antes de precisar la forma de definir el riesgo individual, es primordial aclarar algunos conceptos básicos.

Estado de salud. Condición del cuerpo y mente del individuo, producto de la interacción equilibrada de un conjunto de factores cuya alteración puede desencadenar el comienzo de procesos patológicos.

Riesgo. Probabilidad de desarrollar una enfermedad o de sufrir un evento clínico a consecuencia de la misma.

El riesgo se calcula a partir de escalas o algoritmos debidamente validados en la población basados en la presencia de factores de riesgo y/o en el hallazgo de una enfermedad subclínica.

Factor de riesgo. Condición que antecede a la aparición de una enfermedad o sus desenlaces, manteniendo una correlación estadística y con un alto poder predictivo, siendo que su modificación hacia más o hacia menos tiene una relación proporcional con la probabilidad de sufrir un evento vascular: cardíaco, cerebral o vascular periférico, además de poseer un mecanismo patogénico plausible ⁽⁶⁾.

Meta. Es el nivel ideal (cuantitativo o cualitativo) que deben alcanzar los factores de riesgo modificables o controlables, con las estrategias terapéuticas con la finalidad de reducir al mínimo el riesgo de un evento cardiovascular.

Prevención. Consiste en el manejo a largo plazo de uno o varios factores de riesgo para evitar o retrasar el desarrollo de una enfermedad y/o sus secuelas o la muerte.

Prevención primordial. Comprende toda conducta destinada a evitar la aparición de factores de riesgo modificables en sujetos aparentemente sanos, a través de estrategias de educación poblacional, familiar e individual.

Prevención primaria. Toda estrategia preventiva dirigida a reducir el riesgo de desarrollo de aterosclerosis en pacientes sin manifestación clínica previa.

Se destaca de este concepto la necesidad de cambiar el paradigma y la prevención debe ser

precoz, fundamentalmente para evitar la enfermedad aterosclerótica y no el evento cardiovascular.

Prevención secundaria. Son las intervenciones realizadas en pacientes que ya han tenido manifestaciones clínicas de enfermedad aterosclerótica, o en quienes se ha demostrado aterosclerosis subclínica con el objetivo de evitar la aparición o recurrencia de un evento vascular e impedir la progresión de la enfermedad, el deterioro de la capacidad funcional o la muerte del individuo.

Puntos de corte para intervención. Representan el límite de un factor de riesgo por encima del cual se requiere iniciar acciones para conseguir los objetivos terapéuticos óptimos.

Riesgo cardiovascular global (RCVG). Es la estimación válida de la probabilidad de un evento cardiovascular definido en un período de 5, 10 o más años, en individuos sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular al momento del examen ^(2,3).

Riesgo residual. Riesgo remanente que existe después de haber implementado las medidas terapéuticas de manera óptima ⁽⁸⁾.

Abordaje del riesgo cardiovascular global

El proceso de prevención cardiovascular debe empezar por la estimación del riesgo individual de cada paciente para una vez establecido, buscar la mejor estrategia para reducirlo.

Desde el desarrollo de escalas para valorar el RCVG, se dispone de nuevas directrices que resaltan el efecto de múltiples factores de riesgo y el médico está en la obligación de emplearlas, más aún si se tiene en cuenta que, de acuerdo, a los resultados del estudio INTERHEART, colectivamente los nueve factores controlables de riesgo de eventos coronarios representaron el 90 % del riesgo atribuible a la población (PAR por sus siglas en inglés) en los hombres y del 94 % en las mujeres ⁽¹⁰⁾. Particularmente, entre los participantes de Latinoamérica, se obtuvo que la obesidad abdominal (definida por la relación cintura-cadera) fue más importante en estos países ocurriendo en el 48,5 % frente al 38,2 % en los demás países que integraron el estudio, seguido por 40,8 % para la

dislipidemia y 38,4 % para el tabaquismo ⁽¹⁰⁾. En conjunto estos tres factores fueron responsables del 88 % del PAR en América Latina.

- **La determinación del RCVG es un paso inicial obligatorio en el proceso de la prevención CV.**
- **La reducción del RCVG es la meta fundamental del tratamiento.**
- **Los factores de riesgo cardiovascular muestran una asociación continua con el riesgo no existiendo un umbral límite para la enfermedad.**
- **Raras veces están presentes de manera aislada y la presencia de varios de ellos es más la regla que la excepción.**
- **La sumatoria de ellos incrementa el RCVG de manera exponencial.**

En el estudio de Framingham el mayor número de infartos ocurrió con cifras de colesterol total (CT) inferiores a 225 mg/dL. Además hubo el doble de infartos del miocardio con niveles inferiores a 200 mg/dL que en niveles superiores a 300 mg/dL ⁽¹⁰⁾. Menos del 5 % de la población tiene un CT superior a 300 mg/dL y casi la mitad tiene un CT por debajo de 200 mg/dL.

Aunque la incidencia del infarto del miocardio (IM) es más alta en las personas con un CT superior a 300 mg/dL, entre ellas sucede la mitad del número de casos totales que en personas con niveles por debajo de 200 mg/dL por ser estos valores los que predominan en la población general.

Sabemos que la determinación del LDL-C tiene un valor de predicción más alto que el CT, sin embargo todavía quedan individuos que teniendo el LDL-C por debajo de 100 mg/dL están en riesgo de sufrir un evento vascular. Por lo tanto, se deben utilizar otros parámetros que ayuden en la determinación del riesgo, como es el caso p ej. de la proteína C reactiva ultrasensible (PCR_{us}), cuya elevación nos alerta sobre el grado de microinflamación vascular en la enfermedad aterosclerótica como fue sugerido en el estudio JUPITER ⁽¹²⁾.

La determinación de HDL-C también es importante, los resultados obtenidos en estudios como el INTERHEART ⁽⁹⁾ y el AMORIS ⁽¹³⁾, indican que entre las variables evaluadas: CT, HDL-C, LDL-C, triglicéridos, apolipoproteína B (apo B), apolipoproteína A-I (apo A-I), la relación de apo B/apo A-I fue la que mejor pronosticó el riesgo de la población evaluada.

Los estudios de prevención primaria y secundaria indican que el descenso del LDL-C se acompaña de disminución de la morbimortalidad por EAC, sin embargo, estos mismos resultados demuestran que permanece un porcentaje significativo de pacientes desprotegidos a pesar de que cuentan con valores de LDL-C inferior a 100 mg/dL ⁽¹⁴⁾. Sin embargo, los resultados de diversos estudios como el REVERSAL ⁽¹⁵⁾, PROVE-IT ⁽¹⁶⁾, TNT ⁽¹⁷⁾ y JUPITER ⁽¹²⁾ señalan que un porcentaje de los individuos con cifras menores de LDL-C de 100 mg/dL todavía persisten en riesgo.

Por lo tanto se sugiere la cifra de 70 mg/dL de LDL-C ^(18,19) o menos como valor óptimo por acercarse a valores más adecuados para una mayor reducción de riesgo. Cifras más bajas de LDL-C ⁽¹⁴⁾, como en el caso del estudio ASTEROID ⁽²⁰⁾ se asociaron con una mayor regresión de la placa aterosclerótica siendo el promedio de LDL-C alcanzado menor a 60 mg/dL.

Los efectos colaterales potenciales relacionado al valor bajo de LDL-C no tienen ninguna evidencia actualmente. Por otra parte, el temor de un aumento de los eventos adversos de los fármacos a dosis alta también parece desaparecer, ya que en estudios como el PROVE-IT ⁽¹⁶⁾, TNT ⁽¹⁷⁾, REVERSAL ⁽¹⁵⁾, ASTEROID ⁽⁹⁾ y JUPITER ⁽¹²⁾ tales efectos no fueron de importancia clínica y el metanálisis del Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration ⁽²¹⁾ concluyó que la eficacia y seguridad del tratamiento intensivo en 26 estudios aleatorios se tradujo en una reducción adicional en los eventos clínicos sin menoscabo de la seguridad.

La reducción del LDL-C a valores meta tan bajos como los planteados puede ser muy difícil en pacientes en los cuales las cifras iniciales sean altas. Valores iniciales de LDL-C superiores a 150 mg/dL

indican que se deberá disminuir en más del 50 % esta cifra, razón que justifica emplear las estatinas más potentes, a dosis más alta o la combinación de hipolipemiantes.

Escalas para el cálculo del RCVG

Se conocen varias escalas para la estimación del RCVG, de acuerdo con la población evaluada; sin embargo, ninguna de ellas es perfecta.

La evaluación global del riesgo permite cuantificarlo de manera individual para cada paciente y determinar el tratamiento integral de los factores de riesgo presentes, priorizando su atención, estableciendo las metas a las cuales es preciso llegar para impactar sobre el riesgo de manera importante y, en consecuencia, es un requisito primordial en la evaluación de todos los pacientes.

Hasta el momento, las tres escalas más utilizadas son la Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario (SCORE por su siglas en inglés), la de Framingham y la de Reynolds. Aunque todas ellas han sido ampliamente validadas, no incluyen todos los parámetros que determinan la modificación del RCVG; sin embargo, sus análisis se sustentan principalmente sobre los factores mayores de riesgo (lípidos, cifra de presión sistólica y tabaquismo) como la de Framingham y el SCORE, mientras que la de Reynolds toma en cuenta la historia familiar de EAC prematura y la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus).

Otro aspecto importante es que la mayoría de los participantes en el desarrollo y validación de las escalas son de origen caucásico. A pesar de ello, representan una herramienta muy útil y de uso obligado para la planificación e intensidad de las estrategias terapéuticas a emplear para reducir el RCVG.

SCORE. Permite estimar el riesgo de un evento aterotrombótico mortal (por ejemplo IM, ictus, aneurisma de aorta u otros) durante un período de diez años⁽³⁾. En la escala del SCORE se integraron los siguientes factores de riesgo: sexo, edad, ser fumador o no, presión arterial sistólica, colesterol total o la relación colesterol total/HDL.

Con este modelo se han desarrollado unas tablas

de fácil consulta que son diferentes en los países europeos de alto riesgo (norte de Europa) y los de bajo riesgo que corresponde a los del sur de ese continente. Se ha sugerido que en Latinoamérica, a falta de tablas propias, se utilicen las escalas correspondientes a la de los países de riesgo bajo⁽²²⁾.

Escala de Framingham. Enfoca el problema del riesgo global al incluir en la evaluación del paciente los valores de presión arterial, fumar, sedentarismo y obesidad entre otras⁽²³⁾. Ha sido la escala más validada en el mundo, ha servido de estándar de referencia en innumerables estudios clínicos y como patrón de comparación para otras escalas. Apenas exige un par de minutos (hay versiones electrónicas que pueden obtenerse de muchas bibliotecas web en español) y es una herramienta valiosa para hacer entender al paciente de la importancia del tratamiento.

Escala de riesgo de Reynolds (RRS). Desarrollada y validada usando la data de 24 558 mujeres sanas y 10 724 hombres estadounidenses quienes fueron seguidos periódicamente por 10 años, observando la aparición de eventos como infarto del miocardio, ictus, angioplastia (desde uso de balón para recanalizar una arteria obstruida hasta colocación de malla en la luz arterial), cirugía de revascularización coronaria o muerte atribuida a enfermedad cardíaca^(24,25).

Entre los parámetros que toma en cuenta para el cálculo tenemos: la edad (límite 80 años), presión arterial, valores de colesterol y si fuma actualmente. Además, añade la información de otras dos variables: la PCRus (indicador de inflamación) y si algunos de sus padres tuvo un ataque cardíaco antes de alcanzar la edad de 60 años (una medida del riesgo genético). La herramienta electrónica para esta escala puede obtenerse en <http://www.reynoldsriskscore.org/home.aspx>.

Categorías de riesgo

Ante la ausencia de una escala de riesgo validada óptimamente en la población venezolana se propone una tabla de categorías de riesgo (Tabla 2.1) basada en hallazgos clínicos, antecedentes personales, presencia de factores de riesgo y en la existencia o no de aterosclerosis subclínica, la cual es de fácil

Tabla 2.1
Categorías de riesgo

Riesgo bajo (Meta LDL-C menor a 130 mg/dL)	Riesgo intermedio (Meta LDL-C menor a 100 mg/dL)	Riesgo alto (Meta LDL-C menor a 70 mg/dL)	Riesgo muy alto (Meta LDL-C menor a 70 mg/dL)
Pacientes con uno o ningún factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria.	<p>Pacientes con dos o más factores de riesgo con menos de 20% de sufrir enfermedad cardiovascular en los próximos 10 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hábito de fumar. Cualquier cigarrillo fumado durante los últimos tres meses • Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento anti-hipertensivo) • HDL-C bajo (< 40 mg/dL) • Historia familiar de EAC prematura (en hombres: consanguíneos de primer grado < 55 años; en mujeres consanguíneas de primer grado < 65 años) • Edad (hombres > 45 años, mujeres > 55 años) • Evidencia de aterosclerosis subclínica • Antecedente de preclampsia como marcador de riesgo, síndrome de ovarios poliquísticos y bajo peso al nacer <p>Si la persona tiene un HDL-C mayor de 60 mg/dL se resta un factor de riesgo de su cuenta. Si la persona tiene diabetes mellitus, se clasifica como equivalente de EAC^a.</p>	<p>Enfermedad arterial coronaria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia de EAC: infarto del miocardio, evidencia de isquemia silente, historia de angina inestable o de angina de pecho estable, historia de procedimientos de revascularización miocárdica (angioplastia, revascularización quirúrgica). <p>Equivalentes de EAC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad arterial periférica (evidencia de ateromatosis). • Enfermedad renal crónica. • Aneurisma de aorta abdominal (deformidad fusiforme mayor de 40 mm)^b. • Enfermedad arterial carotídea, sintomática por ataque isquémico transitorio o por ictus, o asintomática con estenosis mayor del 50% evidenciado por ultrasonido o angiografía^c. • Diabetes mellitus^d. • Múltiples factores de riesgo con un riesgo de EAC calculado superior al 20% en 10 años. 	<p>Portador de EAC o equivalente, más:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 factores de riesgo que no se han logrado controlar. • 3 factores de riesgo, entre los cuales se incluye la diabetes mellitus. • Múltiples factores de riesgo que además tienen el diagnóstico de síndrome metabólico. • Pacientes con SCA de cualquier tipo.

^a Si un sujeto es portador de otros factores de riesgo como: hipertrofia ventricular izquierda, PCRus > 3 , IMC > 30 o cintura abdominal > 94 cm hombre y 84 cm mujer o síndrome metabólico debe ser considerado en la categoría inmediata superior. ^b En varones mayores de 50 años, fumadores y/o hipertensión arterial debe descartarse la presencia de aneurisma de aorta abdominal. ^c Existe una relación entre los diferentes grados de grosor de la íntima-media (GIM) de la arteria carótida común y de la arteria carótida interna y otros estudios de aterosclerosis subclínica con la predicción estadística de enfermedad coronaria aguda y el valor de corte es $\leq 0,9$ para el GIM18. ^d El criterio diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, según la *American Diabetes Association* (ADA), se basa en: glucemia en ayunas > 126 mg/dL y/o glucemia a las 2 horas (después de una carga de 75 mg de glucosa) mayor de 200 mg/dL ^(26,27).

manejo y su utilización para cada paciente facilita la estratificación del riesgo individual y ayuda en la toma de decisiones terapéuticas.

Esta clasificación está basada en la previamente propuesta en el consenso venezolano publicado en el año 2005 ⁽⁴⁾ con las modificaciones y actualizaciones pertinentes.

Esta visión que clasifica a los pacientes en cuatro categorías según su riesgo individual es compartida por las recomendaciones del ACC y AHA publicadas recientemente ⁽⁶⁾.

Puntos de corte y metas del tratamiento

La importancia de identificar individuos asintomáticos con riesgo cardiovascular que

desarrollarán enfermedad vascular más tarde en su vida ha llevado al desarrollo de numerosas guías ^(2,18,19,28,29).

El concepto de prevención a largo plazo obliga a la detección precoz de la dislipidemia. Esta pesquisa implica la prevención primordial en una edad poblacional con la finalidad de retardar los estadios iniciales de la aterogénesis. Debe recomendarse la realización de pruebas para determinar colesterol y triglicéridos desde la infancia (etapa escolar y adolescencia), ya que el riesgo puede revertirse con más facilidad en esta época de la vida (ver capítulo de dislipidemias en niños y adolescentes).

En otras palabras, si la aterogénesis se ignora hasta que la aterosclerosis avance, la intervención para estabilizar las lesiones existentes podría no alcanzar la meta de reducir el riesgo hasta el nivel de una persona con lesiones coronarias mínimas. Las personas con el mayor riesgo a largo plazo son aquellas ubicadas en el cuartil superior de niveles de colesterol ⁽³⁰⁾. El diagnóstico y tratamiento precoz de las dislipidemias permite la oportunidad de detener el desarrollo de aterosclerosis durante la juventud. Ya hemos visto que no solo las dislipidemias forman parte de los factores de riesgo, pero la detección precoz de todos ellos permitirá evitar o retardar la progresión de la aterogénesis.

En la Tabla 2.1 se describen las cuatro categorías de riesgo y en la Tabla 2.2 se resumen los objetivos terapéuticos basados en los niveles de LDL-C y del colesterol no HDL.

Tabla 2.2.

Objetivos terapéuticos de LDL-C y del colesterol no HDL según categorías de riesgo ⁽³⁾

Categorías de riesgo	LDL-C	Colesterol no HDL
Bajo	<130 mg/dL	<160 mg/dL
Intermedio	<100 mg/dL	<130 mg/dL
Alto y muy alto	<70 mg/dL	<100 mg/dL

Clasificación de los factores de riesgo

1. Modificables (por lo general asociados al estilo

de vida)

- 1.1. Dieta hipercalórica y/o rica en grasas saturadas y colesterol.
- 1.2. Dieta baja en omega 3.
- 1.3. Consumo bajo de frutas y vegetales.
- 1.4. Tabaquismo.
- 1.5. Exceso en el consumo de alcohol (mayor riesgo de hipertensión arterial, miocardiopatía, ictus hemorrágico, muerte súbita).
- 1.6. Sedentarismo.
- 1.7. Estrés psicosocial (ira, depresión, estrés, ansiedad, aislamiento social, bajo nivel socioeconómico).
2. No modificables (asociados a características personales)
 - 2.1. Edad y sexo (hombres mayores de 45 años y mujeres mayores de 55 años)
 - 2.2. Mujeres post-menopáusicas
 - 2.3. Historia familiar de enfermedad cardiovascular u otra enfermedad vascular aterosclerótica en hombres menores de 55 años, y en mujeres menores de 65 años.
3. Controlables
 - 3.1. Hipertensión arterial. Definida por valores igual o mayor de 140 mmHg para la presión sistólica y/o igual o mayor a 90 mmHg para la presión diastólica ^(28,29).
 - 3.2. Dislipidemia ⁽¹⁹⁾:
 - Colesterol total: igual o mayor a 180 mg/dL.
 - LDL-C: igual o mayor a 130 mg/dL.
 - HDL-C: hombres < 40 mg/dL, mujeres < 45 mg/dL.
 - Triglicéridos: >150 mg/dL.
 - 3.3. Diabetes mellitus según el criterio establecido por la OMS y la American Diabetes Association ^(26,27): glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dL o por encima

de 200 mg/dL luego de una prueba de tolerancia a la glucosa.

3.4. **Obesidad general y visceral.** La primera está definida por el índice de masa corporal (IMC) según:

Sobrepeso: igual o mayor de 25 kg/m² y menor de 29,99 kg/m².

Obesidad: IMC igual o mayor de 30 kg/m².

La obesidad visceral o abdominal está definida por dos parámetros:

a) Relación cintura/cadera: en hombres, mayor de 0,9 y en mujeres: mayor de 0,85.

b) Incremento en la circunferencia abdominal, la cual es expresión de la adiposidad visceral y para la población latinoamericana ⁽³¹⁾ se ha establecido como mayor de 94 cm para los hombres y de 88 cm en las mujeres.

La relación entre CT y HDL-C (CT/HDL-C) y LDL/HDL son indicadores de riesgo con mayor capacidad de predicción que los valores aislados interpretados individualmente ⁽³²⁾. Estos dos índices pueden ser considerados como similares, ya que dos tercios del colesterol plasmático se encuentran en la fracción LDL y esta tiene una íntima correlación con el CT (Tabla 2.3) ⁽³²⁾.

La relación apoB/apoA-I posee una confiabilidad mayor como variable de predicción de EAC que la relación CT/HDL-C ⁽⁸⁾. Sin embargo, su escasa disponibilidad en los laboratorios clínicos impide su determinación de rutina. Valores elevados en la relación apoB/apo A-I indican un riesgo cuatro veces mayor para los hombres y de tres veces mayor para las mujeres ⁽¹²⁾.

En el caso de sospecha de una dislipidemia secundaria deben realizarse los exámenes correspondientes (ver más adelante).

4. Contribuyentes

4.1. **Factores trombogénicos.** Se desconocen directamente los factores precisos protrombóticos o hemostáticos que predisponen al IM y los siguientes se han relacionado al riesgo de eventos coronarios: nivel elevado de fibrinógeno ⁽³³⁾, factor VII activado, PAI-1 (factor inhibidor-1 de la activación del plasminógeno-1), factor de von Willebrand, factor V Leiden, proteína C y antitrombina III. Su determinación rutinaria no es aconsejable, aunque ante la presencia del síndrome metabólico la intervención con los cambios del hábito produce reducciones de estos factores. La sospecha de alguna anomalía muy específica de tales factores, por ejemplo trombofilia, debe tomarse como una

Tabla 2.3

Categorías de riesgo y metas para las relaciones de CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C y apoB/apoA-I en prevención primaria y secundaria, estratificada por género ⁽³²⁾

Relaciones	Prevención primaria				Prevención secundaria*			
	Nivel de riesgo		Meta		Nivel de riesgo		Meta	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
CT/HDL-C	>5,0	>4,5	<4,5	<4,0	>4,0	>3,5	<3,5	<3,0
LDL-C/HDL-C	>3,5	>3,0	<3,0	<2,5	>3,0	>2,5	<2,5	<2,0
ApoB/ApoA-I	>1,0	>0,9	<0,9	<0,8	>0,8	>0,7	<0,7	<0,6

*Nota: o equivalente de riesgo coronario

Abreviaturas: Apo, apolipoproteína; CT: colesterol total; HDL-C, colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; LDL-C, colesterol unido a lipoproteína de baja densidad.

evaluación especializada desde el punto de vista hematológico y no como una rutina en todos los pacientes.

- 4.2. Prediabetes. Se refiere a un estado metabólico intermedio entre la homeostasis normal de la glucemia y la diabetes ^(34,35).

Comprende dos condiciones:

- a) Glucemia alterada en ayunas (GAA): entre 100 y 125 mg/dL.
- b) Tolerancia alterada a la glucosa (TAG): Glucemia entre 140 a 199 mg/dL dos horas posterior a una carga de 75 mg de glucosa anhidra.

No son entidades clínicas propiamente, sino más bien categoría o condiciones que incrementan el riesgo de diabetes o enfermedad cardiovascular, siendo este mayor en los casos de TAG.

Tanto la GAA y la TAG pueden existir aisladas o combinadas con el síndrome metabólico. Aunque su presencia no coloca al paciente en la categoría de riesgo alto como sucede si tuviera diabetes mellitus. La presencia de prediabetes indica que se debe intensificar la terapéutica que persiga el cambio del estilo de vida, disminución de peso e incremento de la actividad física

- 4.3. PCRus. Su determinación es útil para evaluar el RCVG, especialmente en aquellos en la categoría de riesgo intermedio lo que permitiría reclasificarlo en la categoría inmediata superior ⁽³⁵⁾.
- 4.4. Hipertrofia ventricular izquierda, según criterios clínicos clásicos, electrocardiográficos, y/o ecocardiográficos.
- 4.5. Frecuencia cardíaca más de 80 latidos por minuto en el hombre y de 85 en la mujer ⁽³⁷⁾.
- 4.6. Lipoproteína(a) [Lp(a)] mayor de 50 mg/dL ⁽³⁸⁾, pero no debe determinarse rutinariamente por lo que no se recomienda en este consenso.
- 4.7. Homocisteína elevada. Su importancia ha ido decreciendo debido a la carencia de evidencia sólida y consistente ⁽³⁹⁾, por

lo que este consenso no recomienda su determinación de rutina.

- 4.8. Microalbuminuria: mayor de 20 µg/min o de 30 a 300 mg de albúmina en orina de 24 horas ⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, actualmente se prefiere el cociente albúmina/creatinina en muestra aislada de orina (normal < 30 mg/g), preferiblemente en la primera orina de la mañana. Este cociente representa una buena estimación de la proteinuria y evita la recogida de orina de 24 horas. Para considerar que una persona tiene albuminuria son necesarios dos valores elevados en tres muestras obtenidas durante un período de 3 a 6 meses ⁽⁴¹⁾.

Estimación de la función renal

- a) Depuración de creatinina.
Hombres: rango: 97-137 mL/min/1,73 m²
Mujeres: rango: 88-128 mL/min/1,73 m²
- b) Fórmula de Cockcroft-Gault ⁽⁴²⁾ para estimar la tasa de filtración glomerular (TFG)

Indicaciones: función renal estable

1. Ancianos
2. Pesquisa general
Fórmula: hombre = (140 - edad) x (peso) / (Cr suero x 72)
Mujer = (140 - edad) x (peso) x 0,85 / (Cr suero x 72)
3. Fiabilidad: tan exacta como la orina de 24 horas en la mayoría de casos

- c) Fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) ⁽⁴³⁾

Indicaciones: enfermedad renal crónica estable

1. Paciente de edad media (30 a 50 años).
2. Raza negra.
3. Nefropatía diabética.

Fiabilidad.

1. Más exacta que la fórmula de Cockcroft-

Gault en la insuficiencia renal crónica.

2. Sobreestima la enfermedad renal crónica cuando se usa como herramienta general.
 3. Subestima la TFG en ausencia de enfermedad renal.
- d) CKD-EPI⁽⁴⁴⁾. Esta ecuación, es recomendada por las nuevas guías KDIGO 2012 dado que presenta una mejor exactitud que MDRD y es más precisa para estimar la TFG en sujetos con niveles de creatinina sérica en el rango normal, lo cual es especialmente relevante para el tamizaje de la enfermedad renal crónica.

Los calculadores para las fórmulas CG, MDRD, CK-EPI están disponibles en:

- www.kdoqi.org
- <http://mdrd.com>
- www.senefro.org

4.9. Otros factores de riesgo:

- Uso de anticonceptivos orales.
- Terapia de reemplazo hormonal en mujeres post-menopáusicas.
- Hipomagnesemia.
- Hipogonadismo masculino⁽⁴⁵⁾.

Estrés psicosocial como factor de riesgo

Un aspecto único discutido en consensos regionales⁽⁴⁶⁾ es la asociación directa que tiene el estrés psicosocial con un mayor riesgo cardiovascular en los países latinoamericanos. Dicha asociación fue demostrada en el subestudio de los participantes de esta región en el estudio INTERHEART⁽¹⁰⁾ con un impacto del riesgo de un nuevo infarto de OR 2,81 (IC:95 % 2,07-3,82), superior al obtenido en la cohorte global y mayor al de otros factores como, por ejemplo, la dislipidemia (OR 2,31; IC 95 %: 1,83- 2,94). Este hecho fundamenta incluir al estrés psicosocial como un aporte único y original para Venezuela, asimilándolo como un factor de riesgo adicional a tomar en cuenta para clasificar el riesgo del paciente.

Abordaje inicial al paciente con dislipidemia

El interrogatorio ha de ser exhaustivo y el examen físico minucioso, especialmente relacionado con:

1. Antecedentes personales

- Dislipidemia.
- Enfermedad aterosclerótica precoz: infarto del miocardio, ictus isquémico, enfermedad tromboembólica de cualquier tipo.
- Diabetes mellitus de cualquier tipo.
- Obesidad.
- Hipertensión arterial.
- Tabaquismo.
- Disfunción eréctil.
- Pancreatitis.
- Preeclampsia, eclampsia.
- Ovario poliquístico.
- Hiperinsulinismo.
- Hígado graso no alcohólico.
- Uso previo de medicamentos hipolipemiantes.
- Hábito alcohólico.
- Hábito dietético: consumo excesivo de grasas saturadas y/o carbohidratos refinados.
- Grado de actividad física: sedentario, poca actividad (menos de 150 minutos por semana), actividad promedio (igual o más de 150 minutos por semana), de alto impacto.

2.- En el examen físico, determinar:

- Signos vitales: presión arterial y frecuencia cardíaca.
- Peso, estatura, índice de masa corporal (IMC= peso/talla en metros al cuadrado).
- Circunferencia abdominal.

- Distribución corporal de la grasa.
- Hiperpigmentación de cuello y codos, pliegues cutáneos (acantosis nigricans).
- Hirsutismo (vello sexual masculino en la mujer).
- Xantomas eruptivos y tuberosos, xantelasma.
- Estrías cutáneas violáceas.
- Exploración de pulsos periféricos en miembros inferiores (femoral, poplíteo, pedio y tibial posterior). Idealmente estudio del índice tobillo-brazo en caso de sospecha de enfermedad arterial de miembros inferiores.
- Exploración manual de la tiroides.
- Exploración cardíaca: inspección, palpación y auscultación.
- Palpación de hígado y bazo.

Evaluación y clasificación de las dislipidemias

Para hacer el diagnóstico de dislipidemia se recomienda solicitar un perfil lipídico mínimo ⁽⁴⁾:

1. Al menos una vez en la edad escolar o adolescencia.
2. En menores de 18 años con antecedentes familiares de enfermedad aterosclerótica prematura.
3. En todo individuo mayor de 18 años.
4. En personas que posean, al menos, un factor de riesgo no lipídico (hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, diabetes).
5. En aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Componentes del perfil lipídico mínimo

Debe incluir todas las fracciones lipídicas y/o un perfil ampliado que comprenderá algunos parámetros complementarios para la evaluación integral del riesgo cardiovascular global (Tabla 2.4)

Tabla 2.4.

Perfil lipídico básico

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total (CT) • HDL-C • Triglicéridos (TG) |
|--|

A partir de estos valores, calcular:

- a) LDL-C por la fórmula de Friedewald ($LDL-C = CT - (TG/5) - HDL-C$) que solo es válida cuando los triglicéridos son menores de 400 mg/dL ⁽⁴⁷⁾. En caso contrario, deberá solicitarse la determinación directa del LDL-C.
- b) Colesterol no HDL, simplemente restando la cifra de HDL-C del valor del colesterol total. El valor de colesterol no HDL ideal debe ser 30 mg/dL superior a la meta de LDL.
- c) Colesterol no HDL no LDL: representado fundamentalmente por los remanentes de quilomicrones (triglicéridos).

Perfiles de lípidos

Es evidente que la determinación del perfil completo de los lípidos plasmáticos es la clave del diagnóstico de las dislipidemias y su evaluación basal debe comprender el colesterol total, triglicéridos y el HDL-C ⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, como el colesterol total contiene las medidas de las fracciones aterogénicas (LDL, IDL y VLDL) y antiaterogénicas (HDL-C), no es adecuado para el monitoreo del tratamiento. Para este fin se prefiere el LDL-C y el HDL-C. De los dos existe una tendencia importante al uso preferencial del colesterol no-HDL, ya que es simple de calcular ($no-HDL = \text{colesterol total} - HDL-C$) y puede medirse sin estar en ayunas ⁽⁵⁰⁾.

Por otro lado, el LDL-C debe ser medido en ayunas y su cálculo requiere de una asunción permanente de la relación colesterol/triglicéridos en VLDL de 0,45. Esta presunción no se mantiene en condiciones de no ayuno o cuando los triglicéridos en ayuno exceden de 350 mg/dL (4,5 mmol/L) ⁽⁴⁹⁾. Además la relación se altera por el tratamiento con estatinas. Sin embargo, la principal razón del cálculo de LDL-C es la evaluación de hipercolesterolemia familiar antes del tratamiento.

Por el contrario, el colesterol no-HDL representa el contenido de todas las fracciones aterogénicas del plasma y guarda una estrecha relación con la concentración de apoB⁽⁵⁰⁾.

La lipoproteína(a) [Lp(a)], está constituida por el LDL-C con una molécula de apo B100 y una proteína adicional, la apolipoproteína (a). La Lp(a) elevada se asocia con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, particularmente si los niveles exceden de 50 mg/dL (500 mg/L o 125 mol/L), con lo cual el riesgo de infarto del miocardio aumenta dos a tres veces⁽³⁸⁾. La asociación entre la Lp(a) elevada y el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular es continuo y no depende de los niveles de LDL-C.

Hay debate en relación con el rol de otros factores de riesgo nuevos en la estimación del RCVG tales como los biomarcadores inflamatorios sistémicos, sin embargo, la evidencia actual sugiere que añaden poco y no son recomendados rutinariamente; en este consenso se recomiendan solo en pacientes con riesgo intermedio y que se tenga duda del riesgo real⁽⁵¹⁾.

El aspecto del suero puede orientar inicialmente. Si es turbio, se debe refrigerar a 4 °C durante 12 horas, para detectar una capa en el sobrenadante que indica la presencia de quilomicrones. Si la turbidez es generalizada, el aumento es a expensas de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que en la práctica corresponde a triglicéridos aumentados.

Clasificación de la dislipidemia con base en los resultados del laboratorio

- Según el lípido alterado:
 - Hipercolesterolemia aislada
 - Hipertrigliceridemia aislada
 - Hiperlipidemia mixta
 - Hipoalfalipoproteinemia (HDL-C bajo)
- Según las causas: a todo paciente que se diagnostica por primera vez la dislipidemia, se deben descartar las causas secundarias.
 - ✓ Primarias: tienen una base genética, el defecto se deriva de una alteración

bioquímica de las enzimas que procesan lipoproteínas, los receptores específicos y las mismas apolipoproteínas.

- ✓ Secundarias: generalmente debida a procesos donde la remoción de las lipoproteínas está alterada por enfermedades o fármacos (Tabla 2.5): diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, hiper-cortisolismo, hipogonadismo masculino y femenino, enfermedad hepática crónica, medicamentos (andrógenos, estrógenos, glucocorticoides, anticonceptivos orales, betabloqueantes, diuréticos tiazídicos.

Tabla 2.5

Pruebas para excluir causas secundarias de dislipidemia

Prueba	Información
Creatinina sérica para calcular tasa de filtración glomerular (según las fórmulas ya descritas), examen de orina simple con determinación de proteínas y creatinina para calcular proteinuria en 24 horas.	Excluye enfermedad renal crónica
Pruebas hepáticas: proteínas totales, albúmina, transaminasas pirúvica y oxalacética, fosfatasa alcalina, gamma-glutamyl transpeptidasa	Excluye colestasis
Hormona tiroestimulante (TSH)	Excluye hipotiroidismo
Glucosa en ayunas	Excluye diabetes

En caso de encontrar una causa secundaria, se debe referir o tratar primero dicha condición.

Exámenes adicionales según criterio y características de cada paciente:

- Glucemia post carga de 75 gramos de glucosa anhidra a las 2 horas
- Apolipoproteínas A-I y B
- Fibrinógeno
- Proteína C reactiva ultrasensible (PCRus)
- Hemoglobina glucosilada
- Ácido úrico

Frecuencia de la determinación del perfil lipídico:

- Cada cinco años: en sujetos normales entre los 18 y 35 años de edad sin antecedentes familiares o personales.
- Anual: en toda persona mayor de 35 años y en aquellos de menor edad con factores de riesgo cardiovascular.
- Semestral en los pacientes con enfermedad aterosclerótica y/o diagnóstico de dislipidemia bajo tratamiento hipolipemiente o antes en caso de haber hecho alguna modificación al tratamiento hipolipemiente. Si el paciente tiene mialgias, determinación de creatin fosfoquinasa total.

Prueba de tolerancia a las grasas:

Es opcional en pacientes con valores lipídicos adecuados y con enfermedad aterosclerótica, cuando se quiere investigar otros factores de riesgo.

Técnica:

- Se administra una comida rica en grasas, compuesta por 100 gramos de tocino y dos huevos fritos en 20 gramos de mantequilla, dos rebanadas de pan y un vaso de té sin azúcar.
- Se miden los triglicéridos en ayunas y a las 4 horas de la ingestión del alimento.

Interpretación: en sujetos normales, el valor de los triglicéridos no deberá superar 200 mg/dL. Se considera intolerancia a las grasas si a las 4 horas los valores son mayores a 200 mg/dL.

Dislipidemia familiar

Las concentraciones plasmáticas de los lípidos están determinadas en gran medida por factores genéticos. En su forma más extrema se manifiesta como hipercolesterolemia familiar (HF). Se ha identificado una serie de trastornos lipídicos monogénicos entre los que la HF es la forma más común y la que tiene más relación con la ECV⁽⁵²⁾. Frecuentemente, el patrón hereditario no indica que haya trastorno de un solo gen (monogénico) que cause las alteraciones, sino que se debe a la herencia de más de una variante genética (poligénica) de las

lipoproteínas que por sí sola podría tener un efecto menor, pero en combinación con otra u otras ejerce mayor influencia en el CT, TG o en el HDL-C⁽⁵¹⁾.

Hiperlipemia combinada familiar. Altamente prevalente (1:100) e importante causa de enfermedad CV prematura. Cursa con niveles elevados de LDL-C, TG o ambos. La combinación de apo B > 120 mg/dL + TG > 133 mg/dL con una historia de enfermedad CV prematura puede identificar pacientes con esta patología. El tratamiento con estatinas disminuye el riesgo en la misma forma en pacientes con o sin hipertrigliceridemia.

Hipercolesterolemia familiar (HF). Afecta a 1 de cada 500 personas descendientes de europeos y la herencia es autosómica dominante. La forma heterocigota se caracteriza por niveles elevados de LDL-C en el rango de los 200-400 mg/dL, por disminución del catabolismo. Generalmente, los TG son normales, elevados en obesos. Sin tratamiento, la mayoría de los hombres y mujeres afectados tendrán enfermedad coronaria sintomática a los 60 años, y la mitad de los hombres y un 15 % de las mujeres habrán muerto. Los cambios terapéuticos en el estilo de vida, en especial la dieta y no fumar son muy importantes.

La forma homocigota es extremadamente rara, en la población europea (~1 en 106 nacimientos) y en nuestro país no se conoce su prevalencia. Esta es una condición muy seria, ya que sin tratamiento lleva a la muerte en la adolescencia o juventud temprana por isquemia miocárdica o estenosis aórtica.

En cuanto a la hipercolesterolemia familiar se recomienda utilizar los criterios establecidos por el consenso europeo según la *Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)*⁽⁵²⁾ (Tabla 2.6)

Es posible el diagnóstico prenatal. El tratamiento consiste en estatinas y aféresis de LDL-C en un centro especializado.

Actualmente existen novedosas terapias como el mipomersen, el loretapide y anticuerpos monoclonales contra la proteína PCSK9, que en ensayos de pacientes con esta anomalía han demostrado efectivas reducciones de los valores de LDL-C cuando se acompañan a estatinas;

Tabla 2.6

Criterios del consenso europeo según la Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) para hipercolesterolemia familiar ⁽⁵²⁾

	Puntos
Historia familiar	
a. Familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular precoz (< 55 años varón; < 60 años mujer)	1
b. Familiar de primer grado con LDL-C > percentil 95	1
c. Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal	2
d. Niños < 18 años con LDL-C > percentil 95	2
Historia personal	
a. El paciente tiene historia de enfermedad coronaria precoz (< 55 años varón; < 60 años mujer)	2
b. El paciente tiene historia de enfermedad cerebrovascular o arterial periférica precoz (< 55 años varón; < 60 años mujer)	1
Examen físico	
a. Xantomas tendinosos	6
b. Arco corneal en pacientes < 45 años	4
Datos bioquímicos (LDL-C en mmol/L [mg/dL])	
> 8,5 [330]	8
6,5-8,4 [250-329]	5
5,0-6,4 [190-249]	3
4,0-4,9 [155-189]	1
Análisis genético ADN	
a. Mutación funcional en los genes LDLR, ApoB o PCSK9	8

8 puntos: diagnóstico cierto; 6-7: diagnóstico probable; 3-5: diagnóstico posible; < 3: diagnóstico improbable.

probablemente en un futuro estas terapias serán el estándar de tratamiento para estos pacientes.

Disbetalipoproteinemia familiar. Es rara y generalmente autosómica recesiva con penetración variable ⁽⁵³⁾. La mayoría de los casos son homocigotas para apoE2, encargada de la remoción de los quilomicrones remanentes y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Se encuentran elevados el CT y los TG. El riesgo de enfermedad coronaria es alto, con aterosclerosis acelerada en arterias femorales y tibiales.

Un test simple consiste en medir la relación apo B/CT (g/L/mmol/L), con alta probabilidad si es < 0,15. Muchos casos responden a fibratos y estatinas.

Deficiencia familiar de lipoproteína-lipasa. Es un profundo defecto del catabolismo de los quilomicrones y VLDL que aparece en

quilomicronemia y en valores de TG > 1 330 mg/dL en pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos. Puede producir severos problemas pancreáticos.

Los lineamientos de la Sociedad Europea de Cardiología ⁽¹⁹⁾, publicados en el consenso para el manejo de la dislipidemia, se resumen en la Tabla 2.7.

Tabla 2.7.

Recomendaciones para la detección y el tratamiento de pacientes con HFHe ⁽¹⁸⁾

Recomendación	Clase	Nivel
La presencia de HF se sospecha en pacientes con ECV de edad < 50 años (varones) o < 60 años (mujeres), en personas con familiares con ECV prematura o HF conocida.	I	C
Se recomienda confirmar el diagnóstico mediante criterios clínicos o, si es posible, mediante análisis de ADN.	I	C
Está indicado el examen de la familia cuando se diagnostica a un paciente con HFHe; si se dispone de los medios, es recomendable hacer un cribado en cascada.	I	C
En la HFHe se recomienda la administración de estatinas a dosis altas y, cuando fuese necesario, en combinación con inhibidores de la absorción del colesterol y/o un secuestrador de ácidos biliares.	I	C
Para los hijos de padres con HF se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico lo antes posible. • Educación para seguir una dieta apropiada. • Tratamiento farmacológico al final de la infancia o en la adolescencia. 	I	C
Los niños con HFHo necesitan cuidados médicos especiales desde el primer año de vida.	I	C
Los objetivos del tratamiento son alcanzar las metas del grupo de alto riesgo (< 2,5 mmol/L, menos de ~100 mg/dL), y en caso de ECV se aplicaran los objetivos del grupo de riesgo muy alto (< 1,8 mmol/L, menos de ~70 mg/dL); si no se alcanzan estos objetivos, considerar la reducción máxima del LDL mediante la administración de combinaciones de fármacos a dosis toleradas.	IIa	C

ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar; HFHe: hipercolesterolemia familiar heterocigótica; HFHo: hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Reflexiones sobre el HDL-C

El estudio INTERHEART ⁽⁹⁾ subrayó la relevancia para el riesgo de EAC de la relación apoB/apoA-I siendo el factor que más peso se le atribuyó, después del cigarrillo, para la aparición del infarto del miocardio, correspondiéndole casi la mitad (49,2 %). Los individuos con relaciones apo B/apo A-I en el quintil más alto tuvieron tres veces más riesgo para infarto del miocardio. En el estudio INTERSTROKE ⁽⁵⁴⁾, hubo también una fuerte relación entre los niveles de apo A-I y HDL-C con el riesgo de ictus isquémico. Estos datos enfatizan que llegar a un balance positivo entre las lipoproteínas aterogénicas y las ateroprotectoras puede impactar favorablemente el proceso de aterosclerosis y reducir los eventos cardiovasculares.

La evidencia epidemiológica indica también la asociación entre la concentración de HDL-C y el riesgo cardiovascular. El metanálisis del *Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC)*, con la participación de más de 300 000 individuos sin enfermedad cardiovascular basal, aporta la evidencia más sólida en este sentido ⁽⁵⁵⁾. Después del ajuste de los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos, cada 15 mg/dL (0,38 mmol/L) de incremento del HDL-C se asoció con una reducción del 22 % en el riesgo de EAC. También se observó una relación significativa entre el HDL y el riesgo de ictus isquémico. Sin embargo, la relación entre el nivel de HDL-C y el riesgo coronario aparentemente obtiene un plateau en 1,6 mmol/L (61 mg/dL). Aún no se sabe si elevaciones del HDL-C por encima de este límite confiere beneficio clínico adicional.

De hecho, todas las guías identifican el HDL-C como un factor de riesgo, sin embargo todavía no lo indican como un objetivo terapéutico debido a la ausencia de resultados ⁽¹⁹⁾.

En las guías europeas, el HDL fue incorporado al cálculo de riesgo SCORE, como uno de los factores estimables, pero no como la relación LDL/HDL (apoB/apoA-I) ⁽¹⁹⁾. El HDL-C puede ser medido rápidamente en muestras sin ayuno como un simple marcador del riesgo cardiovascular.

Se recomienda la medición del HDL-C para determinar riesgo individual asociado

con valores bajos y para calcular el valor de LDL-C según la fórmula de Friedewald; pero no se establecen metas de HDL-C, ya que hasta la fecha no se ha comprobado que su aumento por estrategias farmacológicas esté asociado con una disminución de riesgo cardiovascular.

Seguimiento de las metas

El alto nivel de riesgo que conlleva el paciente ubicado en las categorías muy alto y alto, obliga a la imperiosa necesidad de llegar a sus metas y a un seguimiento estricto que permita mantenerlo permanente, mediante el ajuste y titulación de las dosis de los medicamentos que reciba, sin olvidar en ningún momento la adherencia a la dieta, el ejercicio y abstinencia de fumar.

La repetición de los valores de lipoproteínas séricas, debe hacerse en un tiempo no menor de dos meses para el primer control. Si el valor está en su meta se recomienda un segundo control en los próximos seis meses. El seguimiento del paciente con meta terapéutica es recomendable dos veces al año.

Los controles en los paciente en categoría de riesgo intermedio o bajo se harán con menos frecuencia, pero no con menos severidad: en los dos primeros meses después de la indicación médica (cambio del estilo de vida y /o tratamiento farmacológico) y si está en la meta terapéutica, al cumplir el año, y sucesivamente con frecuencia anual.

Entodopacientecontratamientohipolipemiante, las pruebas hepáticas (AST y ALT) y de enzimas musculares (CPK) se deberán efectuar una sola vez al año.

Marcadores de inflamación

Los biomarcadores son parámetros que se miden de manera objetiva, indicadores de procesos biológicos normales, patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica ⁽⁵⁶⁾.

Mecanismos. El modelo actual más difundido acerca de la génesis de la aterosclerosis, se basa en la acumulación de lipoproteínas aterogénicas retenidas en la íntima arterial, sometidas a modificación oxidativa, que activan genes sensibles al estrés

oxidativo y ponen en marcha al proceso inflamatorio y la formación de las placas ateromatosas, su progreso y complicación.

Biomarcadores más utilizados y evidencias clínicas ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

Existen varios biomarcadores disponibles para estimar el riesgo vascular, aunque pocos de ellos están disponibles para la práctica clínica (Tabla 2.8). Con la excepción de la PCRus, ninguno de ellos ha demostrado añadir un valor adicional a la escala de riesgo de Framingham y pocos están respaldados por los ensayos comerciales para lograr el nivel apropiado de estandarización y confiabilidad para el uso clínico.

Proteína C reactiva medida por método ultrasensible (PCRus)

La PCRus es un marcador para el riesgo de eventos cardiovasculares y refleja la intensidad de la inflamación. Se refiere a la concentración de PCR medida con un método de alta sensibilidad en la práctica clínica. Los valores de <1, 1 a 3 y más de 3 mg/L representan terciles de los valores en la población de EE.UU. e indican riesgo bajo, moderado o alto, respectivamente. Estos niveles son más útiles para refinar la estimación de riesgo en pacientes que están en el rango de 5 % a 20 % de probabilidad de un evento coronario en 10 años ^(36,59,60).

El metanálisis del Grupo de Colaboración para Factores de Riesgo Emergentes (ERFC) ⁽⁶¹⁾ demostró

en 54 cohortes prospectivas que el cambio de una desviación estándar en la PCRus ajustado para los factores de riesgo tradicionales, se asoció con un riesgo de 1,37 (IC 95 % 1,27-1,48); de 1,28 (IC 95 % 1,16-1,40) para el colesterol no HDL y de 1,35 (IC 95 % 1,25 a 1,41) para la presión arterial sistólica, tanto en hombres como en mujeres, lo cual sugiere su utilidad práctica en el uso clínico.

Hasta ahora, no se ha completado un ensayo clínico que demuestre que la meta de reducción del PCRus con un antiinflamatorio impacta favorablemente en los eventos cardiovasculares. De acuerdo con el estudio JUPITER, en hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 60 años, con LDL-C < 130 mg/dL y con al menos un factor de riesgo principal, debe considerarse la terapia con estatinas si la PCRus es ≥ 2 mg/L, válido en pacientes con o sin síndrome metabólico o antecedentes familiares ^(12,62,63). En pacientes más jóvenes no hay un consenso a este respecto.

La determinación de la PCRus no se recomienda para uso rutinario en pacientes de riesgo bajo (5 % a 10 años) o de alto riesgo y muy alto (mas de 20 %), pero puede ser de valor en aquellos con riesgo intermedio (5 % a 20 %), en hombres de más de 50 años de edad y mujeres mayores de 60 años ^(24,25).

La evaluación de la PCRus es una opción razonable para determinar algunas características prácticas en cuanto al tratamiento:

Tabla 2.8

Biomarcadores en la predicción de futuros eventos cardiovasculares ⁽⁵⁶⁾

Biomarcador	Metodología estandarizada	Metodología disponible/conveniente	Ligado a enfermedad prospectivamente	Aditivo o FRS	Marca éxito del tratamiento
PCRus	+++	+++	+++	+	+/?
s/CAM-1	+/-	+/-	++	?	?
IL-6	-	-	++	?	?
SAA	-	-	-/+	?	?
MPO	+	-	+	?	-
sCD40	?	-	+	?	?
Lp-PLA2	-	-	+	?	?

PCRus: Proteína C reactiva ultrasensible; SAA: amiloide sérico A; s/CAM-1: Molécula-1 de adhesión; IL-6 Interleuquina-6; MPO: Mieloperoxidasa; sCD40: Ligando del CD40 soluble; Lp-PLA2: Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína; FRS: Framingham Risk Score.

- 1- Inicio inmediato en el caso de historia prematura de enfermedad cardiovascular o
- 2- Servir como guía para intensificar la terapia

Aquellos sujetos con niveles de PCRus >2 mg/L pueden beneficiarse con intensificar la terapia con estatinas más cambios en el estilo de vida.

Otras condiciones que conllevan aumento en los valores de PCRus son las infecciones activas, enfermedades inflamatorias crónicas, cáncer, terapia de reemplazo hormonal.

Asimismo, hay que tomar en cuenta que el coeficiente de variación entre determinaciones puede acercarse a un 40 %⁽⁵⁹⁾.

Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLa2). La Lp-PLa2 circula ligada a partículas lípo-proteicas, como la LDL, HDL, Lp(a) y a remanentes ricos en TG. Su actividad está regulada hacia la alta en las lesiones ateroscleróticas y en las placas inestables. Es una enzima responsable de la hidrólisis de los fosfolípidos oxidados de la LDL y produce así dos mediadores inflamatorios: los ácidos grasos oxidados y la lisofosfatidil colina.

Recientemente, el panel del consenso sobre Lp-PLa2 recomienda su uso para determinar el riesgo en pacientes de riesgo intermedio o moderado⁽⁶³⁾.

Un nivel alto de Lp-PLa2 medido un mes después de iniciar la terapia con estatinas se asocia a un riesgo de evento cardiovascular de 1,33 (IC 95 % 1,01 - 174)⁽⁶⁴⁾.

Actualmente se desconoce si la reducción de LP-Pla2 pueda tener una incidencia directa sobre la mortalidad y eventos CV y su técnica para determinación no está disponible. Además, este proceso es costoso.

Hasta la fecha, los ensayos clínicos aleatorizados que han probado estrategias anti LP-PLa2 para reducir riesgo cardiovascular CV han fallado en demostrar beneficios clínicos.

La Tabla 2.9 resume las características distintivas entre la PCR-as y Lp-PLa2.

La determinación Lp-PLa2 actualmente no está disponible para su uso rutinario en el país, por lo que no se recomienda su indicación en la práctica clínica diaria.

Tabla 2.9

Atributos clínicos de PCRus y Lp-Pla2^(63,65-70)

PCRus	Lp-PLA2
Marcador de inflamación sistémica	Marcador de inflamación vascular
Producida por el hígado en respuesta a reacciones inflamatorias: Reactante de fase aguda	Enzima producida por células inflamatorias
Puede incrementar progresión tardía de la placa promoviendo inestabilidad	Parece relacionarse con etapas tempranas del proceso de inflamación vascular
Mayor utilidad en individuos sanos	Biovariabilidad mínima. No afectada por otras condiciones inflamatorias
Herramienta potencialmente útil para el manejo farmacológico de pacientes con enfermedad coronaria	Blanco específico para intervención farmacológica para el tratamiento de enfermedad coronaria

REFERENCIAS

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud, Anuario mortalidad 2011. Caracas Enero 2014.
2. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2010;56:e50-103.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33:1635-1701.

4. International Lipid Information Bureau (ILIB-Venezuela). II Consenso Nacional para el manejo del paciente con dislipidemias. Caracas, 2005.
5. Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets. An open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institute of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:2-5.
6. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
7. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:299-310.
8. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2008;102(10 Suppl):1K-34K.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
10. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007;115:1067-1074.
11. Castelli WP. The new pathophysiology of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998;82(10B):60T-65T.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Gessner J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. for the Jupiter Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men y women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-2207.
13. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): A prospective study. *Lancet*. 2001;358:2026-2033.
14. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2142-2146.
15. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-1080.
16. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-1504.
17. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin en patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-1435.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239.
19. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation I, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-1818.
20. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne C. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary Atherosclerosis The Asteroid Trial. *JAMA*. 2006; 295:1556-1565.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681.
22. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476-485.
23. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-1847.
24. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297:611-619.
25. Ridker PM, Painter NP, Rifai N, Graziano JM, Cook N. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: The Reynolds Risk Score for Men. *Circulation*. 2008;118:2242-2251.
26. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications.

- Geneva, World Health Organization, 1999.
27. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-3167.
 28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Complete version. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252.
 29. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-12357.
 30. Stamler J, Daviglus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA*. 2000;284:311-318.
 31. Aschner P, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juárez X, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:243-247.
 32. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:757-765.
 33. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, Wilson AC, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005;294:1799-1809.
 34. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
 35. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 1):S13-61.
 36. Ridker P. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-369.
 37. Cooney M, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham I. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J*. 2010;159:612-619.
 38. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844-2853.
 39. Faeh D, Chiolero A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? *Swiss Med Wkly*. 2006;136:745-756.
 40. de Jong PE, Gansevoort RT. Focus on microalbuminuria to improve cardiac and renal protection. *Nephron Clin Pract*. 2009;111:c204-210.
 41. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol*. 2001;55:436-447.
 42. Gault MH, Longerich LL, Harnet JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron*. 1992;62:249-256.
 43. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-470.
 44. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-612.
 45. Potenza M, Shimisi M. Male hypogonadism: The unrecognized cardiovascular risk factor. *J Clinical Lipidology*. 2008;2:71-78.
 46. López-Jaramillo P, Sánchez RA, Diaz M, Cobos L, Bryce A, Parra Carrillo JZ, et al. Latin America Expert Group. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2013;31:223-238.
 47. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
 48. Orringer CE. Non-HDL Cholesterol, ApoB and LDL Particle Concentration in Coronary Heart Disease Risk Prediction and Treatment. *Clin Lipidology*. 2013;8:69-79.
 49. Lavie CJ, Milani RV, O'Keefe JH. To B or not to B: is non-high-density lipoprotein cholesterol an adequate surrogate for apolipoprotein B? *Mayo Clin Proc*. 2010;85:446-450.

50. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Malaguarnera G, Antic T, Malaguarnera L, et al. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases. *Biomed Res Int.* 2013;2013:650989.
51. Neely D. How can we improve clinical diagnosis of dyslipidemia?. *Br J Cardiol.* 2012;19(suppl 1):S6-S8.
52. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34:3478-3490.
53. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):262-268.
54. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376:112-123.
55. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302:1993-2000.
56. Atkinson Jr AJ, Colburn WA, DeGruttola VG et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework Biomarkers Definitions Working Group. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89-95.
57. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and Emerging Plasma Biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004;109[suppl IV]:IV-6-19.
58. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J et al. Biomarcadores en la medicina cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:677-688.
59. Ridker PM, Bassuk SS, Toth PP. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease; evidence and clinical application. *Curr Atheroscler Rep.* 2003;5:341-349.
60. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511.
61. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality : an individual participant metanalysis. *Lancet.* 2010;375:132-140.
62. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary evaluation risk $\geq 5\%$ or Framingham $> 20\%$: Post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur Heart J.* 2011;32:75-83.
63. Yang EY1, Nambi V, Tang Z, Virani SS, Boerwinkle E, Hoogeveen RC, et al. Clinical implications of JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) in a U.S. population insights from the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2388-2395.
64. Davidson MH1, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol.* 2008;101(12A):1F-57F.
65. O'Donoghue M1, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, McCabe CH, Cannon CP, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin Or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation.* 2006;113:1745-1752.
66. Ridker PM, MacFadyen JG, Wolfert RL, Koenig W. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Clin Chem.* 2012;58:877-886.
67. Cai A, Zheng D, Qiu R, Mai W, Zhou Y. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA(2)): a novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment. *Dis Markers.* 2013;34:323-331.
68. Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein: Potential Adjunct for Global risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2001;103:1813-1818.
69. Carpenter KL1, Dennis IF, Challis IR, Osborn DP, Macphee CH, Leake DS, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 diminishes the death-inducting effects of oxidised LDL on human monocyte-macrophages. *EFES Letters.* 2001;505:357-363.
70. Macphee CH, Suckling KE. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a target directed at the atherosclerotic plaque. *Expert Opin Ther Targets.* 2002;6:369-374.
71. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahan AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1148-1155.