



## Enfermedad vascular subclínica en pacientes con dislipemia aterogénica

Jesús Millán Núñez-Cortés<sup>a,\*</sup>, Alberto Zamora<sup>b</sup> y Xavier Pintó<sup>c</sup>, en nombre del Grupo de Trabajo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (1) y del grupo de expertos consultados asistentes al *workshop* (2)

<sup>a</sup> Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Blanes, Blanes, Girona, España

<sup>c</sup> Unidad de Lípidos y Prevención Cardiovascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Fipec, Idibell, Universidad de Barcelona, CiberObn, España

### PALABRAS CLAVE

Dislipemia aterogénica;  
Enfermedad vascular subclínica;  
Cardiopatía isquémica silente

### Resumen

La detección de la arteriosclerosis subclínica, mediante métodos estandarizados de diferente complejidad y recursos tecnológicos, permite identificar a los pacientes que, en ausencia de enfermedad clínicamente evidente, tienen alteraciones significativas del árbol vascular, o sobre los que ya se ha instalado el proceso arteriosclerótico con una carga superior a la esperada para edad y sexo. Estos estudios, que con ocasión de la asistencia a pacientes con distintos o intensos factores de riesgo, pueden traducirse en un cambio de estrategia preventiva o terapéutica, con el fin de intensificar las medidas de intervención, han permitido poner en evidencia que en los pacientes con dislipemia aterogénica, la prevalencia de arteriosclerosis subclínica y de cardiopatía isquémica silente es muy prevalente, especialmente en aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En consecuencia, y de cara a optimizar las medidas de intervención, en los pacientes con dislipemia aterogénica se debería diseñar estrategias para valorar la posible existencia de enfermedad arteriosclerótica subclínica.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Atherogenic dyslipidaemia;

### Subclinical vascular disease in patients with atherogenic dyslipidaemia

### Abstract

Detection of subclinical arteriosclerosis through standardised methods with different complexity and technological resources allows identification of patients without clinically apparent dis-

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jesus.millan@salud.madrid.org](mailto:jesus.millan@salud.madrid.org) (J. Millán Núñez-Cortés).

(1) Juan F. Ascaso, Mariano Blasco, Ángel Brea, Ángel Díaz, Antonio Hernández-Mijares, Teresa Mantilla y Juan Pedro-Botet.

(2) María Cabrer Vidal, Esperanza Casas Regueiro, Patricia Castellano García, Javier Delgado Lista, Joan Frigola Marcet, Francisco Fuentes Jiménez, Nicolás Garrido Redondo, Pau Gracia Alonso, Armando Jurado Fortoul, Juan Diego Mediavilla García, Jesús Palomares Rodríguez, Manel Pena Arnaiz, Pablo Pérez Martínez, Miguel Ángel Pozo Montolio, Nieves Rengel Boada, Ernesto Ruvira Martínez, Juan Luis Sampederro Villasán, Virginia Sánchez Fernández, Ferran Trias Vilagut, Juan Francisco Viguera Pérez y Alberto Zamora Cervantes.

Subclinical vascular disease;  
Silent ischaemic heart disease

ease who nevertheless have significant vascular alterations or who already have a greater than expected arteriosclerotic burden for their age and sex. These studies, which can translate into a change of preventive or therapeutic strategy in patients with several or strong risk factors with a view to intensifying intervention measures, have revealed that the prevalence of subclinical arteriosclerosis and silent ischaemic heart disease is highly prevalent in patients with atherogenic dyslipidaemia, especially in those with type 2 diabetes mellitus. Consequently, to optimise intervention measures in patients with atherogenic dyslipidaemia, there is a need to design strategies to evaluate the possible presence of subclinical arteriosclerotic disease.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Una correcta estrategia en prevención cardiovascular nos permite, mediante intervención sobre el estilo de vida o gracias al empleo de medidas farmacológicas, una reducción de los accidentes cardiovasculares, de la mortalidad por dicha causa, y frecuentemente una reducción que alcanza a la mortalidad total. Pero para ello es clave detectar a los pacientes que más se pueden beneficiar de nuestra intervención, y —aplicando criterios de estratificación de riesgo y medidas adecuadas para cada caso— obtener el beneficio clínico esperado.

No obstante, es preciso señalar que algunos grupos poblacionales no alcanzan este beneficio porque no conocemos, por los medios convencionales de los que son acreedores, un tratamiento agresivo por padecer lesiones vasculares que, siendo silentes, se encuentran aún en período “preclínico”, esto es, sin haber exhibido manifestaciones clínicas. En estos pacientes, “llegar tarde” al diagnóstico significa, frecuentemente, una muerte súbita o una complicación inesperada como consecuencia de que subyace una lesión subclínica, bien sea una arteriosclerosis subclínica o una cardiopatía isquémica que hasta entonces ha resultado silente.

La trascendencia de este hecho es grande porque, en la práctica, la detección de una afectación subclínica suele ser sinónimo de que el paciente tiene un alto riesgo cardiovascular (RCV) y, por ende, que hubiera requerido un tratamiento intensivo. En consecuencia, son situaciones que requieren una detección temprana porque pueden llegar a ser muertes evitables.

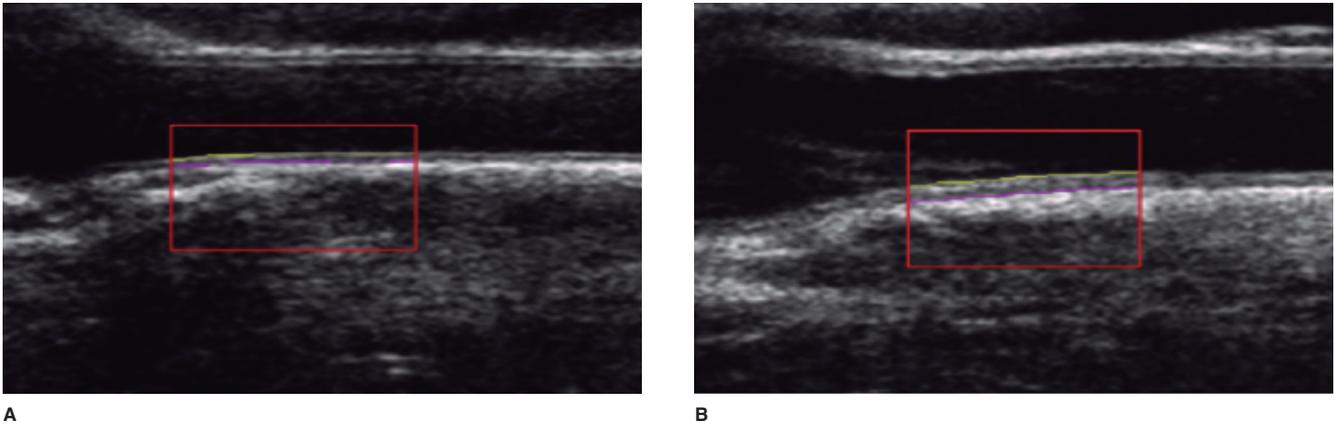
## Detección de arteriosclerosis subclínica

El 40-60% de los episodios isquémicos de origen aterotrombótico (ECVA) ocurren como una primera manifestación de la enfermedad ateromatosa sin signos previos que puedan alertar de estos. Para predecir la probabilidad de sufrir un episodio de ECVA se han desarrollado distintas ecuaciones de riesgo que incluyen los principales factores de RCV (FRCV), incluyendo la edad, el sexo, el tabaquismo, la presión arterial (PA) y la concentración de colesterol sérico<sup>1</sup>. Sin embargo, y si bien estas ecuaciones son útiles para predecir el RCV a nivel poblacional, adolecen de una notable falta de sensibilidad cuando se trata de predecir el RCV a nivel individual. Por ejemplo, en un estudio de 498 sujetos asintomáticos que fueron explorados mediante medición del calcio coronario y aórtico con tomografía computarizada (TC) y mediante ecografía carotídea, a los que se les aplicó

la ecuación de riesgo de Framingham, 312 (63%) eran de bajo riesgo y de estos, 214 (69%) tenían evidencia de arteriosclerosis subclínica (AS) en al menos un lecho vascular (coronario, aórtico o carotídeo). Entre los que presentaban afectación de los 3 territorios vasculares explorados, solo el 23% eran de alto riesgo<sup>2</sup>. Asimismo, en un análisis retrospectivo de 222 adultos que habían sufrido un infarto prematuro, solo un 27% de los pacientes hubiera sido categorizado como de alto riesgo antes del infarto, mientras que el 50% lo hubiera sido como de bajo riesgo<sup>3</sup>. Un 50% tenía uno o ningún FRCV antes del infarto agudo de miocardio. Es necesario, por tanto, disponer de herramientas para detectar con mayor sensibilidad qué sujetos pueden sufrir un episodio de ECVA y así destinar los esfuerzos preventivos a las personas de mayor riesgo para evitar medidas innecesarias en las personas de bajo riesgo. En las guías europeas de prevención cardiovascular<sup>1</sup> se indica que una de las formas de mejorar la predicción del riesgo de ECVA es la detección de la AS. Existe un amplio abanico de exploraciones que han sido valoradas para detectar la AS, sin embargo muchas de ellas carecen de suficiente sensibilidad y especificidad. En este sentido, la prueba de esfuerzo es poco eficaz para identificar a las personas de riesgo, ya que el 70% de los síndromes coronarios agudos resultan de lesiones no significativas o que no limitan el flujo sanguíneo y que, por ello, no se detectan en una prueba de esfuerzo convencional. Vamos a referirnos a las 3 exploraciones que en este momento han demostrado una mayor utilidad en el estudio de la AS, la ecografía carotídea, la medición del calcio coronario mediante TC y la medición del índice tobillo-brazo (ITB) mediante Doppler.

## Ecografía carotídea

La ecografía carotídea permite detectar engrosamientos de la capa íntima-media y la presencia de placas de ateroma. El grosor de la íntima-media (GIM) es la distancia existente entre la interfase luz carotídea-íntima y la interfase media-adventicia de la pared distal (fig. 1). Según la American Society of Echocardiography, un GIM anormal se define como superior al percentil 75 adaptado a la edad, raza y sexo. Otras definiciones incluyen un GIM > 1 mm o a 0,9 mm<sup>4</sup>. En cuanto a la definición de placa de ateroma, en el European Mannheim Consensus se ha definido como un engrosamiento focal que protruye hacia la luz al menos 0,5 mm o un 50% del GIM circundante o un GIM > 1,5 mm. En la figura 2 se muestra una placa de ateroma no obstructiva. Las placas se desarrollan habitualmente en el bulbo y en la carótida interna. Por ello, el GIM del bulbo y la carótida interna es un mejor predictor del riesgo que el GIM de la arteria carótida común.



**Figura 1** A) Grosor íntima media normal (0,5 mm) en una persona joven sin factores de riesgo cardiovascular. B) Grosor íntima media aumentado (0,9 mm) en una persona de edad media con hipercolesterolemia familiar. Modificada de referencia 4.

Su poder predictivo del RCV es superior al GIM, ya que se ha demostrado en amplios estudios prospectivos que solo las placas añaden predicción al conjunto de factores de riesgo convencionales. El GIM es un buen predictor del riesgo de ictus, por ello el conjunto de placa y GIM es mejor predictor del RCV global, es decir, el que incluye tanto la enfermedad coronaria como la vascular cerebral. La ecografía carotídea tiene una importancia pronóstica, ya que el RCV aumenta con la gravedad de las estenosis detectadas y permite ajustar la intensidad del control de los FRCV a la evolución de la enfermedad. También puede aumentar la adherencia y el cumplimiento del tratamiento al tener el paciente la información del estado de sus arterias carotídeas.

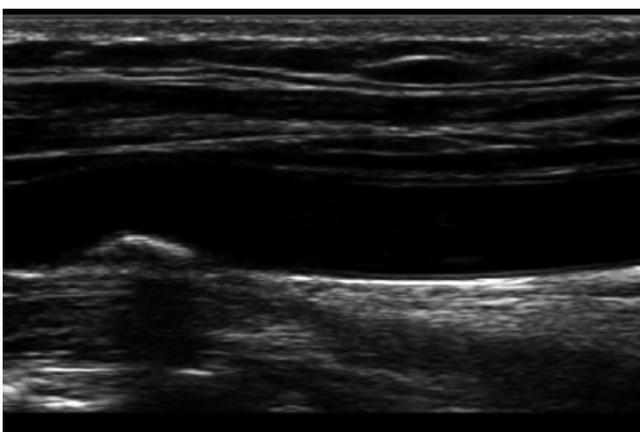
En el Three-City Study<sup>5</sup> se incluyeron 5.895 adultos de 65 a 85 años sin enfermedad coronaria a los que se les practicó una ecografía carotídea y fueron seguidos durante 5,4 años. Entre ellos, 223 sufrieron un primer episodio coronario. La presencia de placas carotídeas fue un predictor independiente del riesgo coronario (razón de riesgo [RR]; placas en 1 localización: 1,5, intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,0-2,2; placas en 2 o más localizaciones: 2,2, IC del 95%, 1,6-3,1; p para la tendencia < 0,001). Sin embargo, no resultó significativo el GIM medio de la arteria carótida común (RR del quinto frente al primer quintil; primer quintil: 0,8; IC del 95%, 0,5-1,2; p para

la tendencia < 0,48). Al añadir la presencia de placas carotídeas a los FRCV convencionales, el poder predictivo del riesgo aumentó significativamente, es decir, el área bajo la curva ROC se incrementó desde 0,728 a 0,745 ( $p = 0,04$ ). A su vez, el índice neto de reclasificación (INR) fue del 13,7% ( $p < 0,001$ ). Así, la presencia de placas de ateroma carotídeas, pero no el GIM, fueron predictores independientes del riesgo coronario y mejoraron la predicción del riesgo coronario sobre la utilización aislada de los FRCV convencionales.

### Medición del calcio arterial coronario

La medición del calcio arterial coronario (CAC) mediante TC se considera actualmente el predictor más potente del riesgo coronario en la población no isquémica, es decir, en prevención primaria, sobre todo en las personas de riesgo intermedio (fig. 3). A partir de una amplia base de datos de estudios prospectivos se ha calculado el RCV equivalente a la cantidad de CAC<sup>6</sup>. Una puntuación de CAC > 400 unidades Agaston (UA) es un equivalente de enfermedad coronaria, con un riesgo de sufrir un episodio de esta enfermedad en 10 años mayor del 20% en las personas asintomáticas. Se considera que cuando se obtiene esta puntuación de CAC es necesario proseguir el estudio de la enfermedad coronaria con técnicas de imagen que permitan medir la perfusión miocárdica. Cuando el CAC es > 1.000 UA no se puede realizar la angiografía por la interferencia que supone el exceso de calcio a la imagen radiológica del contraste<sup>7</sup>. El CAC añade poder predictivo del riesgo a las ecuaciones de riesgo convencionales, como la de Framingham, y permite reclasificar a la mayoría de sujetos de riesgo intermedio. La medición del CAC es también un buen predictor del riesgo de ictus y de insuficiencia cardíaca congestiva.

A partir de 3 amplios estudios prospectivos se observó que al medir el CAC mediante TC se reclasificaba el 66% de los pacientes que con la ecuación de Framingham eran definidos como de riesgo intermedio. La mayoría pasaba a la categoría de riesgo bajo al medirles el CAC. Este INR es muy superior al de otras exploraciones, como la medición de la función endotelial con el estudio de la vasodilatación de la arteria humeral ante una hiperemia reactiva (2,4%), del ITB (3,6%) o de determinados biomarcadores como la proteína C reactiva medida con técnicas de alta sensibilidad (7,9%)<sup>8</sup>.



**Figura 2** Placa de ateroma en el bulbo carotídeo (pared distal). Modificada de referencia 4.

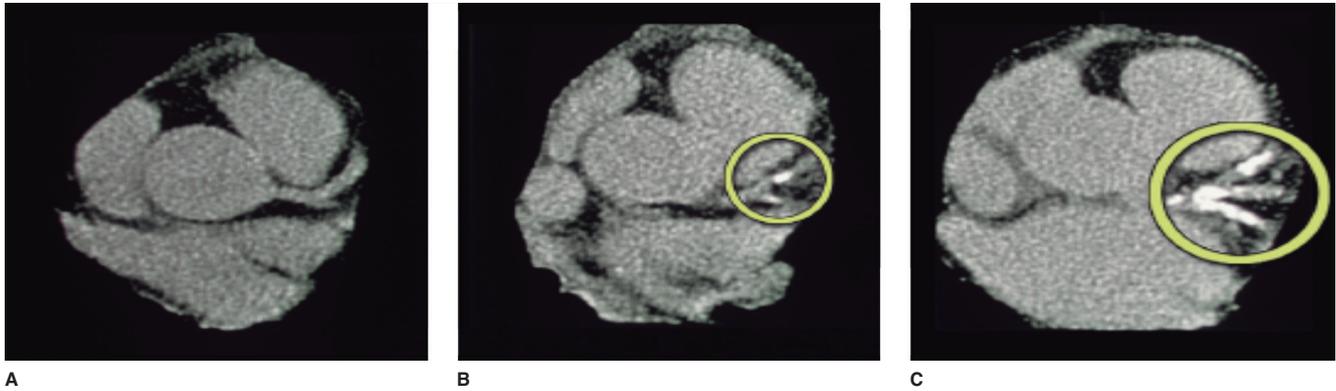


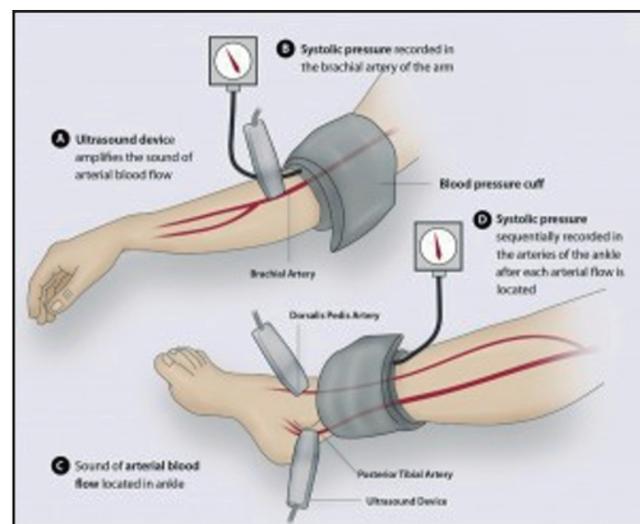
Figura 3 A) Ausencia de calcificación. B) Calcificación moderada. C) Calcificación severa. Modificada de referencia 6.

En síntesis, la medición del CAC tiene las ventajas de que añade poder predictivo del RCV a los FRCV convencionales y permite reclasificar a un alto porcentaje de sujetos en cuanto a su RCV, sobre todo a los que son definidos como de “riesgo intermedio” con las ecuaciones de riesgo convencionales. Además es una exploración coste-efectiva y con los nuevos dispositivos el grado de radiación es bajo y similar al de una mamografía. Sus puntos débiles son la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su utilidad en prevención cardiovascular y que su realización puede provocar la detección de incidentalomas<sup>6</sup>.

### Índice tobillo-brazo

La medición del ITB es una prueba de gran utilidad para la detección de la enfermedad arterial periférica (EAP) asintomática, ya que es relativamente sencilla e incruenta. Su principal escollo a nivel práctico es que su realización consume un cierto tiempo y ello repercute en su coste. Para la determinación del ITB se utiliza un ecógrafo Doppler portátil y un esfigmomanómetro de mercurio calibrado. Se

mede la PA sistólica (PAS) en las arterias tibial posterior y pedia de ambos miembros inferiores y en la arteria braquial de ambos miembros superiores. El valor del ITB se obtiene al dividir la cifra mayor de PAS obtenida en cada miembro inferior, tibial posterior o pedia, por la cifra de PAS mayor en cualquiera de los miembros superiores (fig. 4). Cuando el ITB es < 0,9 demuestra que existe una obstrucción > 50% en el territorio vascular de los miembros inferiores con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% en relación con la arteriografía<sup>9</sup>. Así, un ITB disminuido es diagnóstico de EAP y, por lo tanto, es un equivalente de riesgo coronario. Por la naturaleza sistémica de la arteriosclerosis, los sujetos con un ITB disminuido tienen un alto riesgo de presentar un episodio coronario o cerebrovascular<sup>5-8</sup>. Un valor de ITB > 1,40 indica que las arterias no son compresibles, es decir, que están rígidas, y existe una arteriopatía; los sujetos con un ITB > 1,4 o incompresible tienen un riesgo de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa similar a aquellos con un ITB disminuido; de 0,91 a 1,30 se considera un valor normal, es decir, que no existe una obstrucción significativa al flujo



$$\text{ITB} = \frac{\text{PAS mayor en tobillo D o I}}{\text{PAS mayor en cualquier brazo}}$$

Figura 4 Medida del índice tobillo-brazo. D: derecho; I: izquierdo; ITB: índice tobillo-brazo; PAS: presión arterial sistólica.

sanguíneo; entre 0,41 y 0,90 que existe una estenosis leve o moderada de la luz arterial, en el rango de la claudicación, y por debajo de 0,40 que existe una estenosis grave, compatible con la existencia de dolor en reposo.

El ITB es una herramienta útil para valorar el RCV; sin embargo, ya que tiene una sensibilidad baja, para que su determinación sea eficiente hay que realizarla en las personas con un riesgo tangible de presentar una arteriopatía periférica, siendo el principal factor condicionante la edad; en general se debería realizar por encima de los 60 años en prevención primaria y ausencia de diabetes, y a edades menores en los diabéticos o fumadores. La detección de un ITB anormal ( $< 0,9$  o  $> 1,4$  o incompresible) implica cambios terapéuticos que incluyen la intensificación del tratamiento de los factores de riesgo.

En numerosos estudios prospectivos, tanto en la población general como en las poblaciones seleccionadas con alto RCV, un ITB disminuido, generalmente  $< 0,9$ , se asocia a un mayor riesgo de mortalidad total a expensas de la mortalidad cardiovascular, a una mayor incidencia de complicaciones coronarias y a una mayor incidencia de ictus. La predicción del riesgo se observa en ambos sexos y tanto en personas en prevención primaria, libres de enfermedad vascular conocida, como en sujetos con enfermedad coronaria ya diagnosticada. El ITB añade poder predictivo de RCV a los FRCV convencionales<sup>10</sup>. Es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados para valorar la efectividad del cribado de la EAP en la población asintomática y el tratamiento precoz de los pacientes en los que se detecta dicha patología.

### Aplicación a la población española

En la población española se estima que la prevalencia global de EAP medida por ITB y definida como  $ITB < 0,9$  se sitúa en torno al 4,23% (IC del 95%, 3,57-4,89) en varones y al 3,75% (IC del 95%, 3,10-4,41) en mujeres, presentando solo un 0,62% de los pacientes alguna clínica de claudicación intermitente. La prevalencia de ITB patológico aumenta con la edad, siendo especialmente frecuente en la población de 74-79 años de edad (14,1%; IC del 95%, 11,3-17,3%)<sup>11</sup>. Un  $ITB < 0,9$  se asocia a una mayor frecuencia de enfermedad arteriosclerótica en otros territorios y a un incremento de 2 veces en la mortalidad cardiovascular y general<sup>12</sup>. La incidencia de enfermedad cardiovascular en población española con  $ITB < 0,9$  se ha estimado en torno al 19,7% (IC del 95%, 17,2-22,5) y al 24,7% (IC del 95%, 21,8-27,8) de accidentes vasculares por cada 1.000 personas-año en nuevos usuarios de estatinas y no usuarios, respectivamente<sup>13</sup>.

Aunque la EAP se asocia a los FRC clásicos, la mayoría de sujetos con EAP asintomática presentan una estimación de riesgo coronario bajo a 10 años. La incorporación de la medida sistemática de ITB en poblaciones específicas puede mejorar la estratificación del RCV, sobre todo en los pacientes que están fuera del rango de edad para el que se establecieron las funciones de riesgo. Si se incluye el ITB en la valoración del RCV se incrementaría la proporción de pacientes de 35 a 74 años con riesgo moderado o alto del 11,4 al 13,5% en varones y del 1,6 al 4,6% en mujeres, y consecuentemente se modificarían las necesidades de tratamiento hipolipemiente hasta un 19% en varones y un 36% en mujeres<sup>12</sup>.

Los factores que mejor predicen la presencia de un  $ITB < 0,9$  son la edad, el tabaquismo y la diabetes. En consecuencia, las indicaciones actuales para la realización de ITB podrían ser: pacientes de 50 a 69 años con historia de tabaquismo o diabetes, diabéticos con 10 o más años de evolución independientemente de la edad, pacientes con RCV estimado por REGICOR entre 10-20%, pacientes mayores de 70 años, presencia de clínica de claudicación intermitente, pulsos periféricos anormales o arteriosclerosis conocida en otros territorios<sup>14</sup>.

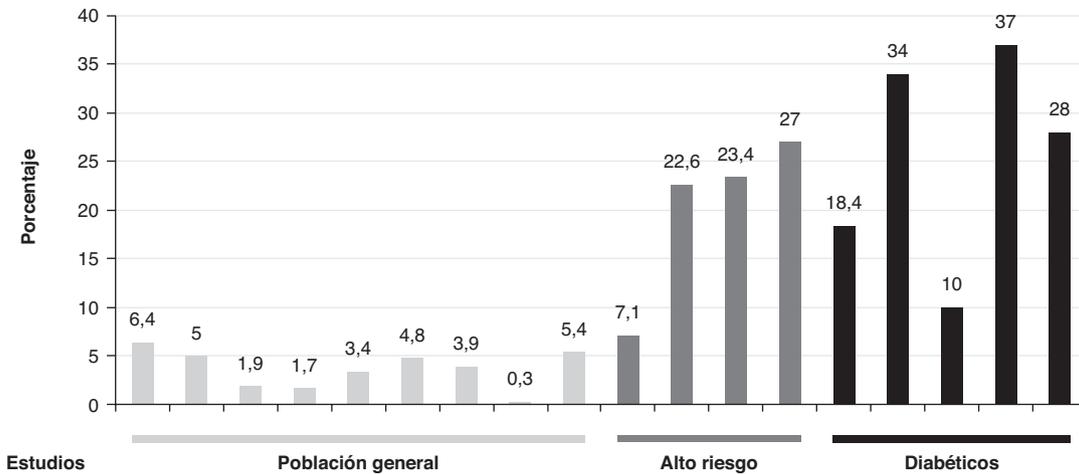
La función de REASON es el primer modelo de riesgo poblacional para predecir un  $ITB < 0,9$  en pacientes sin enfermedad cardiovascular manifiesta validado en población española de 50 a 79 años<sup>15</sup>. Presenta una sensibilidad similar pero una mayor especificidad y un mayor valor predictivo positivo que otros criterios empleados previamente<sup>14</sup>. Gracias a esa eficacia, disminuye del 63,3 al 55% la población candidata a la realización de un ITB y, en consecuencia, su incorporación en la clínica habitual puede ser un sistema de cribaje útil para identificar a los mejores candidatos para la realización de ITB<sup>15</sup>. Se considera positiva una puntuación  $\geq 4,1$ . Los criterios incluidos en la razón de Reason son: sexo, edad, diabetes, antecedente de tabaquismo actual o previo y valores de presión de pulso. Al ser datos usados en la práctica clínica habitual se pueden diseñar e implementar sistemas electrónicos de detección automática de pacientes candidatos a la realización de ITB.

### Cardiopatía isquémica silente

La cardiopatía isquémica silente es más frecuente de lo que pensamos<sup>16</sup>. Dependiendo de la población que se trate y de los medios empleados para su detección, hasta un 15-35% de los sujetos con alto RCV pueden tener una cardiopatía isquémica que ha pasado desapercibida desde el punto de vista clínico<sup>17,18</sup>. En el estudio UKPDS, 1 de cada 6 nuevos pacientes diabéticos tenía un electrocardiograma con evidencias de un infarto de miocardio previo silente<sup>17</sup>, y esa prevalencia aumenta con la edad así como con la duración de la diabetes<sup>18,19</sup>. En el estudio FIELD, también en diabéticos, cerca del 40% de los primeros casos de infarto de miocardio eran silentes, y tras el primer infarto, hasta dos tercios de los siguientes también lo eran<sup>20</sup>.

En términos generales, 1 de cada 4 sujetos con sospecha de enfermedad coronaria ya ha tenido muestras de cardiopatía isquémica, pero que no se ha presentado con manifestaciones clínicas<sup>13</sup>. Y una particularidad trascendente de estos casos es que la repercusión funcional de esta cardiopatía isquémica silente es, ciertamente, considerable: suele afectar al 10-12% de la masa del ventrículo izquierdo y deja una fracción de eyección que se sitúa, por término medio, en el 40-50%<sup>18</sup>.

Así pues, un número muy importante de infartos de miocardio son asintomáticos o se acompañan de mínimos síntomas o manifestaciones atípicas; pero cuando se realiza un electrocardiograma rutinario o accidental, se logran diagnosticar. En una excelente revisión de la bibliografía<sup>19</sup> se muestra la prevalencia y la incidencia de infarto de miocardio silente en distintos estudios llevados a cabo previamente. En la figura 5 se muestra la prevalencia encontrada en distintos estudios realizados en Estados Unidos y en Europa.



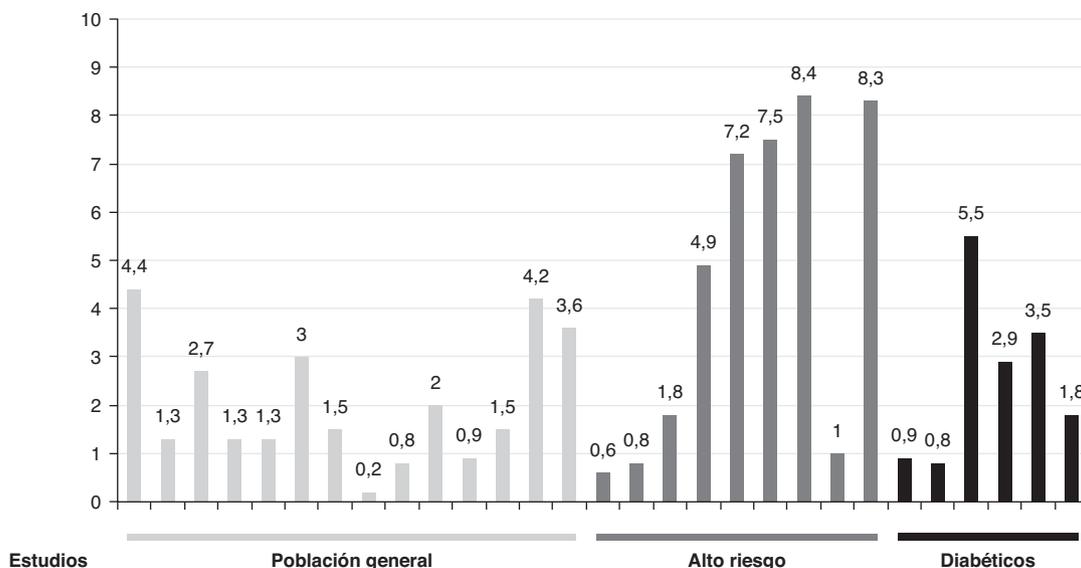
**Figura 5** Prevalencia de infarto de miocardio silente (IMS) en distintos estudios de Estados Unidos y Europa. Modificada de referencia 19.

La prevalencia en la población general, aunque oscilante en menos del 1% puede alcanzar al 10%, mientras que en la población de alto riesgo puede oscilar desde el 10 al 25%. La población de alto riesgo está representada, fundamentalmente, por sujetos con enfermedad cardiovascular previa o con hipertensión. En los pacientes diabéticos puede llegar a cerca del 40%. Con respecto a la incidencia, cuyos datos procedentes de distintos estudios se muestran en la figura 6, los resultados son semejantes, con una cierta variabilidad. En la población general no llega a 5 casos/1.000 pacientes/año, mientras que en la población de alto riesgo se puede aproximar a 10 casos/1.000 pacientes/año. Naturalmente, tanto la incidencia como la prevalencia dependen del método empleado para detectar el infarto silente: electrocardiograma (que es el método menos sensible), la ecocardiografía, la gammagrafía miocárdica, la resonancia magnética o la tomografía de emisión de positrones.

Los infartos silentes representan un porcentaje variable de los infartos totales. En el mismo trabajo ya citado<sup>19</sup> se recogen los datos provenientes de más de 10 estudios y se pone de manifiesto que entre un 22 y un 70% de los infartos pueden ser silentes. Uno de los mayores porcentajes se encuentra en la población diabética, tal y como se reconoce clínicamente en la práctica diaria.

De extraordinario interés resulta señalar que la sola existencia de un infarto silente es un indicador pronóstico de la aparición de un nuevo accidente cardiovascular mayor, multiplicando el riesgo por un factor que oscila entre 2,2 y 8,3. Aún más, aumenta el riesgo de mortalidad por cualquier causa, multiplicándola por un factor de 1,9 a 3,2.

Un gran estudio ha analizado los factores predictores asociados a la existencia de cardiopatía isquémica silente, incluyendo a unos 2.400 sujetos derivados para evaluar la presencia de cardiopatía isquémica silente, en los que se



**Figura 6** Incidencia de infarto de miocardio silente (casos/1.000 pacientes/año) en distintos estudios de Estados Unidos y Europa. Modificada de referencia 19.

había descartado previamente la existencia de enfermedad vascular clínicamente evidente<sup>13</sup>. Entre todos los factores analizados, solo la historia familiar de cardiopatía isquémica (el 28,1% en los afectados por cardiopatía isquémica silente y el 22% en los que no;  $p = 0,024$ ), la diabetes mellitus tipo 2 (el 31 y el 23,6%, respectivamente;  $p = 0,004$ ) y el sexo femenino (el 14,1 frente al 44,1%;  $p < 0,001$ ) mostraron diferencias estadísticamente significativas. No había diferencias en: edad, índice de masa corporal [IMC], presencia de dislipemia, hipertensión arterial o tabaquismo. Por otra parte, y en lo que respecta al tratamiento, los pacientes con cardiopatía isquémica silente se encontraban más frecuentemente tratados con aspirina (el 72,1 frente al 62,9%;  $p = 0,001$ ), bloqueadores beta (el 61 frente al 53%;  $p = 0,006$ ) o estatinas (el 44 frente al 38,2%;  $p = 0,042$ ).

En el mismo estudio, se demuestra que la cardiopatía isquémica silente es más frecuente en los diabéticos (28,5%) que en los no diabéticos (21,5%) ( $p = 0,004$ ), de tal forma que la probabilidad de su existencia en el diabético se incrementa en un 50%. En una cohorte de validación de los datos se mantenía esta diferencia, incluso incrementándose (el 35,8% en el paciente diabético frente al 24% en el no diabético;  $p = 0,049$ ). En los pacientes diabéticos, la edad también era un factor asociado a la presencia de cardiopatía isquémica silente (66,8 años en los que la presentaban y 63,8 años en los que no;  $p = 0,003$ ), lo que coincide con otros trabajos en los que la edad inferior/superior a 65 años marca diferencias notables asociadas a la prevalencia de cardiopatía isquémica silente<sup>19</sup>.

Una de las mayores series de casos diabéticos en los que se ha explorado la existencia de infarto de miocardio silente ha sido el estudio UKPDS<sup>17</sup>. Al analizar datos provenientes de más de 5.000 pacientes a 30 años, se comprobó que el 16,6% de los pacientes diagnosticados de inicio de diabetes tenían datos electrocardiográficos de infarto silente ya al inicio del estudio. Esta población diabética con coronariopatía silente tenía las siguientes características: mayor edad, más frecuentemente mujeres, con mayor frecuencia de otros factores de riesgo (hipertensión arterial y sedentarismo) y mayor proporción de microangiopatía diabética; en suma, pacientes diabéticos con mayor riesgo, como también lo demostraba el hecho de que estaban siendo tratados más frecuentemente con antihipertensivos y con hipolipemiantes.

El infarto de miocardio silente en el momento del diagnóstico de diabetes se acompaña de un incremento en la incidencia de infarto de miocardio fatal y no fatal, y de mortalidad por cualquier causa<sup>17</sup>. En la población diabética con infarto silente, la probabilidad de infarto fatal era un 58% superior a la encontrada en diabéticos sin infarto silente previo, y un 31% para muerte por cualquier causa. En la práctica, a medida que aumenta la incidencia de infarto silente se incrementa la incidencia acumulada de infarto.

### Cardiopatía isquémica silente en pacientes con dislipemia aterogénica

En algunas series de pacientes diabéticos con infarto de miocardio silente o cardiopatía isquémica silente se ha constatado una mayor frecuencia de elevación de la concentración de triglicéridos plasmáticos o el descenso de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

(cHDL)<sup>21-23</sup>, por lo que la dislipemia aterogénica (DA), que es la unión de ambas alteraciones, puede encontrarse fácilmente asociada a la enfermedad vascular subclínica.

En un reciente estudio se ha investigado si la presencia de una DA es un marcador predictivo de riesgo para isquemia miocárdica silente o enfermedad coronaria demostrada angiográficamente<sup>24</sup>. Se ha llevado a cabo el estudio en algo más de 1.000 pacientes diabéticos, con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)  $< 130$  mg/dl, previamente asintomáticos y con electrocardiograma normal en reposo, a los que se realizaba una gammagrafía miocárdica de estrés para descartar o confirmar un infarto silente y, de encontrarse este hallazgo, una posterior angiografía coronaria.

Un 5,5% tenía DA, identificada en dicho estudio por una cifra de triglicéridos  $> 200$  mg/dl y cHDL  $< 35$  mg/dl.

Un 8,2% de los pacientes diabéticos tenía infarto de miocardio silente, con una *odds ratio* (OR) de 1,9 ( $p < 0,05$ ). Por otra parte, la enfermedad cardiovascular silente en términos generales, y no solo el infarto silente, era del 15,6% y se encontraba más significativamente presente en los pacientes diabéticos con LDL  $< 100$  mg/dl (OR: 3,6;  $p < 0,01$ ). Aún más, en los pacientes con DA y LDL  $< 70$  mg/dl, la presencia de enfermedad coronaria silente superaba al 25% de los pacientes, y en aquellos con LDL entre 70 y 130 mg/dl se encontraba presente en, aproximadamente, un 20% de los casos.

En un análisis multivariante, la DA se asociaba a isquemia miocárdica silente (OR: 1,8), así como también lo estaban otras variables: sexo masculino (OR: 2,1), menor IMC (OR: 0,97), retinopatía (OR: 1,4), EAP (OR: 2,5) y PA media (OR: 1,01) (tabla 1). Por otra parte, y con respecto a la asociación con enfermedad coronaria demostrada angiográficamente, la DA se asociaba de forma significativa (OR: 4,0), y también el sexo masculino (OR: 3,0), un menor IMC (OR: 0,94), retinopatía (OR: 1,7), EAP (OR: 4,0) y PA media (OR: 1,03).

La asociación de cardiopatía silente con la DA conduce a considerar el posible efecto clínico cardiovascular en el supuesto caso de que la dislipemia sea tratada. En un reciente subanálisis del estudio FIELD<sup>20</sup> se constata que el tratamiento con fenofibrato en estos pacientes consigue una reducción del 78% de los accidentes cardiovasculares posteriormente a un infarto silente ( $p = 0,003$ ). Y ello sin menoscabo de una reducción del 19% de los infartos de miocardio de cualquier naturaleza ( $p = 0,006$ ), un 24% de los infartos clínicos no fatales ( $p = 0,01$ ), un 16% de los infartos silentes ( $p = 0,16$ ) o un 11% de todos los accidentes cardiovasculares. En consecuencia, cabe señalar que el tratamiento de la DA tiene un efecto aún más expresivo clínicamente en los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica silente, lo que motiva especialmente a la detección de la afectación vascular en los pacientes con DA.

### Rentabilidad del tratamiento combinado estatina-fenofibrato

A raíz de metaanálisis que muestran los resultados con fibratos se demuestra que el tratamiento de la DA reduce los accidentes cardiovasculares en los pacientes de alto riesgo<sup>25</sup>. Aún más, el análisis de los diferentes subgrupos del

**Tabla 1** Parámetros que explican la cardiopatía isquémica silente en pacientes diabéticos (análisis multivariante)

Parámetro	Isquemia miocárdica silente	Enfermedad coronaria silente	
		cLDL < 130 mg/dl	cLDL < 100 mg/dl
Sexo masculino	2,1 (< 0,001)	3 (< 0,0001)	3 (< 0,05)
IMC	0,97 (< 0,05)	0,94 (< 0,05)	(0,07)
EAP	2,5 (< 0,001)	4 (< 0,0001)	3,7 (0,001)
PA media	1,01 (0,01)	1,03 (0,001)	1,03 (< 0,05)
DA	1,8 (0,05)	4 (0,001)	2,96 (0,057)
Retinopatía	1,4 (< 0,05)	1,7 (< 0,05)	-0,09
Tabaco	ns	ns	2,2 (< 0,05)

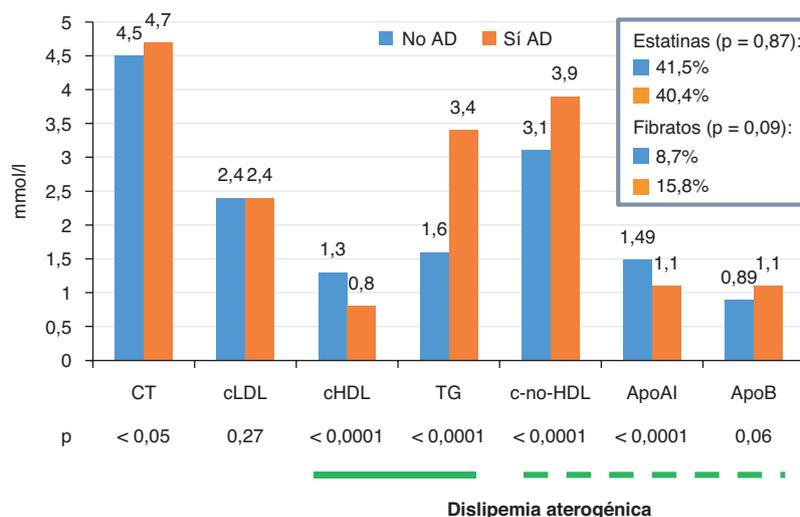
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DA: dislipemia aterogénica; EAP: enfermedad arterial periférica; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo; PA: presión arterial.

Modificada de referencia 24.

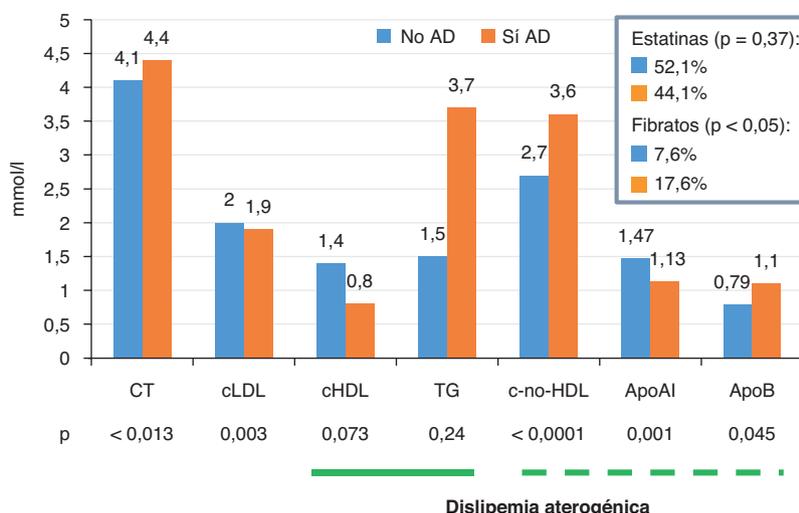
estudio ACCORD ha demostrado que en los pacientes diabéticos tratados con estatinas, el tratamiento adicional de la DA logra reducir el riesgo residual de accidentes cardiovasculares en un 30%, aproximadamente (un 8% en el total de pacientes)<sup>26</sup>. En consonancia con estos datos, resultan muy expresivos los resultados del estudio FIELD, que muestran cómo el tratamiento con fenofibrato disminuye el riesgo de accidentes cardiovasculares un 78% en los pacientes diabéticos con infarto de miocardio silente previo<sup>20</sup>.

En los pacientes con el trastorno de la DA presente, el tratamiento farmacológico es, frecuentemente, una combinación de estatina con fenofibrato (figs. 7 y 8). Aún así, la utilización de fármacos hipolipemiantes es muy limitada y eso puede explicar por qué la consecución de objetivos terapéuticos es todavía un problema serio y difícil de abordar. No más del 50% de los pacientes se encuentra en tratamiento con estatinas; y el fibrato, incluso en presencia de DA, y más específicamente el aumento de triglicéridos y de colesterol no-HDL, junto a HDL bajo, no alcanza al 20% de la población susceptible de tratamiento.

Precisamente, en un interesante trabajo publicado muy recientemente, donde se intenta poner de manifiesto el impacto en el RCV de ciertas variables en los pacientes tratados con estatinas, se pone de manifiesto que la medida con más impacto para reducir el riesgo es el empleo adicional de un fibrato, así como la adherencia al tratamiento farmacológico > 80% (fig. 9). Por el contrario, son factores asociados con un incremento de riesgo de accidentes cardiovasculares adicionales en los enfermos tratados con estatinas el sexo masculino y que el paciente tenga un riesgo alto o muy alto. De ahí la necesidad de contemplar tratamiento farmacológico combinado con estatina y fenofibrato en los pacientes con DA. En estos pacientes, el riesgo de accidentes cardiovasculares se reduce hasta en un 55%, según el citado trabajo<sup>27</sup>. De esta forma, y recogiendo los datos de más de 27.000 pacientes tratados con estatinas y que estaban incluidos en distintos estudios, el riesgo residual de infarto de miocardio era un 1,3%/año en los enfermos con riesgo moderado, un 4,1%/año en aquellos con alto riesgo y un 12,5%/año en los que tenían muy alto riesgo.



**Figura 7** Perfil lipídico del paciente diabético y de su tratamiento hipolipemiante. Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-no-HDL: colesterol no-HDL; CT: colesterol total; TG: triglicéridos. Modificada de referencia 24.



**Figura 8** Perfil lipídico del paciente diabético con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 100 mg/dl, y de su tratamiento hipolipemiente. Apo: apolipoproteína; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-no-HDL: colesterol no-HDL; CT: colesterol total; TG: triglicéridos. Modificada de referencia 24.

Pero es que, además de la reducción del riesgo atribuible a la DA, en un estudio reciente sobre farmacoeconomía<sup>28</sup>, en el que se analizan los costes médicos de acuerdo a ciertas características demográficas y clínicas, antes y después de una intervención programada, se demuestra que al programar tratamiento de estatina asociada a hipotrigliceridemiante en los pacientes diabéticos, el beneficio es mayor y coste-efectivo. Y, adicionalmente, que el grupo de mayor eficiencia de la medida (mayor reducción de costes) es aquel en el que se obtiene una reducción de triglicéridos > 30%. Dado que este análisis se realiza en una población total de pacientes tratados que alcanza a más de 184.000 pacientes diabéticos, parece razonable establecer que el tratamiento combinado estatina-fenofibrato en los pacientes diabéticos con DA es altamente coste-efectivo y puede ahorrar consumo de recursos en los años siguientes a su instauración.

En suma, la detección de DA en un paciente puede ayudar a detectar cardiopatía isquémica silente de forma más precoz y a abordar una mejoría global del perfil lipídico. La importancia de estos hallazgos es que nos permite proponer 2 acciones específicas en los pacientes con DA. La primera,

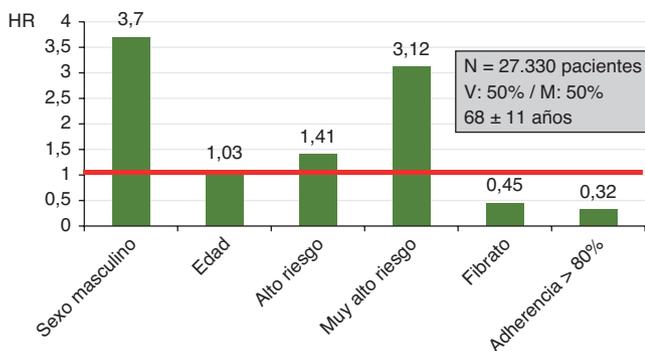
escrutar la presencia de arteriosclerosis subclínica y cardiopatía isquémica silente en los que padecen esta dislipemia, y la segunda, emprender un tratamiento basado en las evidencias que demuestran la eficacia de la combinación estatina-fenofibrato. Esto podría contribuir a reducir el riesgo residual de origen lipídico en los pacientes con alto RCV con cardiopatía isquémica sintomática o asintomática.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 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). *Atherosclerosis*. 2016;252:207-74.
2. Karim R, Hodis HN, Detrano R, Liu CR, Liu CH, Mack WJ. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. *Am J Cardiol*. 2008;102: 825-30.
3. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1475-9.
4. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:1025-38.
5. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. *The Three-City Study. Atherosclerosis*. 2011; 219:917-24.



**Figura 9** Factores relacionados con cambios en el riesgo cardiovascular en pacientes tratados con estatinas. HR: *hazard ratio*; M: mujeres; V: varones. Modificada de referencia 27.

6. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:579-96.
7. Hacker M, Becker C. The incremental value of coronary artery calcium scores to myocardial single photon emission computer tomography in risk assessment. *J Nucl Cardiol*. 2011;18:700-11.
8. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788-95.
9. Fernández-Miranda C; Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. New perspectives in the measurement of cardiovascular risk: explorations to detect subclinical atherosclerosis and inflammation markers. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:344-5.
10. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Shah S, Child E, Antoniou GA, Torella F. Prognostic significance of ankle brachial pressure index: A systematic review and meta-analysis. *Vascular*. 2017;25:208-24.
11. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:305-11.
12. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:305-11.
13. Ramos R, García-Gil M, Comas-Cufí M, Quesada M, Marrugat J, Elosua R, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population with Low Ankle Brachial Index. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:630-40.
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano, et al. 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). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:NP1-96.
15. Ramos R, Baena-Díez JM, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, et al. Derivation and validation of REASON: a risk score identifying candidates to screen for peripheral arterial disease using ankle brachial index. *Atherosclerosis*. 2011;214:474-9.
16. Fruchart JC, Hermans M, Amarenco P. Atherogenic dyslipidaemia: a risk factor for silent coronary artery disease. *R3i editorial* [consultado 8-10-2016]. Disponible en: <http://www.r3i.org/editorial-81>
17. Davis TME, Coleman RL, Holman RR; UKPDS Group. Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2013;127:980-7.
18. Arenja N, Mueller C, Ehl NF, Brinkert M, Roost K, Reichlin T, et al. Prevalence, extent, and independent predictors of silent myocardial infarction. *Am J Med*. 2013;126:515-22.
19. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: A review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:178-88.
20. Burgess DC, Hunt D, Li LP, Zannino D, Williamson E, Davis TME, et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J*. 2010;31:92-9.
21. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1997;79:134-9.
22. Pham I, Nguyen MT, Valensi P, Rousseau H, Nitenberg A, Vicaut E, et al. Noninvasive study of coronary microcirculation response to a cold pressor test. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:135-43.
23. Gazzaruso C, Garzanti A, Giordanetti S, Falcone C, De Amici E, Geroldi D, et al. Assessment of asymptomatic coronary artery disease in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients: a role for lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) polymorphism. *Diabetes Care*. 2002;25:1418-24.
24. Valensi P, Avignon A, Sultan A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:104-13.
25. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692-4.
26. The ACCORD Study group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
27. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, Esposti LD. Residual cardiovascular risk in patients who received lipid-lowering treatment in a real-life setting: retrospective study. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2016;8:649-55.
28. Nichols GA, Reynolds K, Olufade T, Kimes TM, O'Keefe-Rosetti M, Sapp DS, et al. Effect of combination cholesterol-lowering therapy and triglyceride-lowering therapy on medical costs in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2017;119:410-5.