



**TESIS DOCTORAL**

***RECURRENCIAS Y MORTALIDAD EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD  
ARTERIOSCLERÓTICA: INFLUENCIA DE  
ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA Y  
COLESTEROL LDL***

**JAVIER GALÁN GONZÁLEZ**

**INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA APLICADA**

Esta tesis cuenta con la autorización del director D. Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

**AÑO 2022**





**TESIS DOCTORAL**

***RECURRENCIAS Y MORTALIDAD EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD  
ARTERIOSCLERÓTICA: INFLUENCIA DE  
ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA Y  
COLESTEROL LDL***

**JAVIER GALÁN GONZÁLEZ**

**INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA APLICADA**

**2022**

Conformidad del director y tutor:

Fdo. Dr. JF. Sánchez Muñoz-Torrero

Fdo. Dr. JD. Pedrera Zamorano



**Don Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero**, Doctor en Medicina y Profesor titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Extremadura y **Don Juan Diego Pedrera Zamorano**, Doctor en Medicina y Catedrático de la Universidad de Extremadura certifican:

Que la presente Tesis para optar al grado de Doctor realizada por el graduado en Medicina y Cirugía **Don Javier Galán González** con el título: **“RECURRENCIAS Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIOSCLERÓTICA: INFLUENCIA DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA Y COLESTEROL LDL”** ha sido realizada bajo nuestra dirección conjunta y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Y para que conste, firman el presente en Cáceres, a 9 de Mayo del 2022.

Dr. Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero

Dr. Juan D. Pedrera Zamorano



## Tesis doctoral por compendio de publicaciones

La presente tesis doctoral se presenta como compendio de publicaciones, de acuerdo con el artículo 46 de la Resolución del 18 de febrero del 2014, en la que se aprueba la normativa de Desarrollo del Régimen relativo a la elaboración, tribunal, defensa y evaluación de la Tesis Doctoral del Real Decreto 99/2011 del 28 de enero (BOE del 10 de febrero). Dichas publicaciones recogen todos los resultados que han sido obtenidos con el fin de alcanzar el objetivo fijado para la consecución de la tesis.

Los artículos que integran la tesis son los siguientes:

**Galán-González J**, Rico-Martín S, Calderón-García JF, Antón J, Ramírez-Moreno JM, Álvarez-Rodríguez LR, Sánchez Muñoz-Torrero JF; for FRENA Investigators. Location of recurrent cardiovascular events and anticardiolipin antibodies. Eur J Clin Invest. 2021 Jul;51(7):e13533. doi: 10.1111/eci.13533. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33666941.

Sánchez-Bacaicoa C, **Galán J**, Guijarro C, Rico-Martín S, Monreal M, Calderón-García JF, Aguilar-Cortés E, Sánchez Muñoz-Torrero JF; for FRENA Investigators. Sustained low-density lipoprotein-cholesterol <70 mg/dl is associated with improved cardiovascular outcomes in the clinical setting. Eur J Clin Invest. 2022 May;52(5):e13732. doi: 10.1111/eci.13732. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34908162.\* *Carmen Sánchez-Bacaicoa and Javier Galán contributed equally to this work.*





*A mi familia,  
sin ellos, no hubiese sido posible.*



## **AGRADECIMIENTOS**

A Don Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero por su ayuda, apoyo y orientación en todo momento, por haber querido compartir conmigo su conocimiento y brindarme la oportunidad de acceder a la investigación y docencia.

A Don Joaquín Antón Martínez por el apoyo recibido en cualquier hora y lugar. Por haber estado ahí siempre que le he necesitado y por todo lo que me ha enseñado tanto científicamente como de la vida.

A Don Juan Diego Pedrera Zamorano por su ayuda y confianza en el programa de doctorado.

A mis padres y hermano, por estar siempre ahí, por ayudarme a luchar y conseguir mis objetivos. A mis abuelas, Agustina, Rosa y Marisa; tío y primos, por estar siempre dispuestos a ayudarme.

A mi novia Lourdes, por su apoyo incondicional y mi fuente de energía constante. Gracias por cada momento y buscar siempre el lado positivo de las cosas.

A Manuel Martín Casado, estimado maestro, sé que estarás orgulloso.

A Don Demetrio Sánchez Fuentes, jefe de Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial de Ávila, por brindarme la oportunidad de introducirme en la Medicina Interna.

A mis compañeros/as del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Cáceres. A todos los residentes de Medicina Interna: Carmen, Leticia, Luis, Marta, Antonio, Ángela, Selene, Álvaro, Itziar, Jaime, Cristina, Eduardo y Marta; que me han apoyado incondicionalmente en este trabajo.

A todos mis amigos/as por su apoyo, cariño y su confianza.



*Aprender es como remar contra corriente:*

*en cuanto se deja, se retrocede*

***Edward Benjamin Britten***

*Queda prohibido no sonreír a los problemas,*

*no luchar por lo que quieres,*

*abandonarlo todo por miedo,*

*no convertir en realidad tus sueños...*

***Pablo Neruda***



# RESUMEN

**Antecedentes:** A pesar del control estricto de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en pacientes que han sufrido un evento vascular reciente, la probabilidad de recurrencias cardiovasculares es alta. Es por ello, que otros factores de riesgo emergentes deben ser considerados. Los anticuerpos anticardiolipina (aCL) son un grupo de anticuerpos que forman parte del síndrome antifosfolípido. Se ha sugerido su papel como factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis sistémica y recurrencias de eventos cardiovasculares isquémicos. Por otra parte, es conocida la relación existente entre niveles elevados de colesterol LDL (c-LDL), el desarrollo de aterosclerosis y recurrencias. Los tratamientos hipolipemiantes constituyen una estrategia fundamental para reducir eventos cardíacos, no siendo evaluado de manera consistente en otros territorios arteriales.

**Objetivos:** El objetivo general de los trabajos de esta tesis es analizar la influencia de los aCL y de niveles mantenidos de c-LDL (<70 mg/dl o >70 mg/dl) sobre las recurrencias de eventos isquémicos vasculares y la localización de estas, así como evaluar el riesgo de mortalidad cardiovascular y global en pacientes con enfermedad arteriosclerótica.

**Material y métodos:** Se analizaron los pacientes incluidos en el Registro de Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial (FRENA). Fue un registro prospectivo de pacientes ambulatorios consecutivos con enfermedad coronaria, cerebrovascular o vascular periférica.

**Resultados:** Respecto al **primer estudio**, del total de 5321, se analizaron 1387 pacientes. Los pacientes con aCL positivos tenían un mayor riesgo de eventos arteriales periféricos que los pacientes con niveles indetectables o bajos (RR: 1,66; IC del 95%: 1,07-2,60). No se encontraron diferencias entre la presencia y ausencia de aCL respecto a la mortalidad cardiovascular como global (RR:0.74; IC del 95%: 0.22-1.89). Respecto al **segundo estudio**, del total de 5321, se analizaron 1182 pacientes. Solo 172 (14.5%) de los pacientes presentaban niveles mantenidos de c-LDL <70 mg/dl. Los pacientes con niveles de c-LDL <70 mg/dl tuvieron un riesgo menor de MACE (HR: 0,61 [IC 95%: 0,39-0,93] p< 0,05).

La reducción de MACE fue a expensas de una disminución en los eventos coronarios y periféricos sin un efecto significativo sobre el accidente cerebrovascular.

**Conclusiones:**

- La presencia de aCL, tanto el subtipo IgG como IgM, se asoció a un mayor riesgo de recurrencias de eventos isquémicos en arterias periféricas (ictus o isquemia grave de miembros inferiores).
- La presencia de aCL podría no suponer un mayor riesgo de mortalidad tanto cardiovascular como global.
- Mantener niveles de c-LDL <70mg/dl en pacientes en prevención secundaria a lo largo del tiempo, es un objetivo difícil de alcanzar.
- Niveles mantenidos de c-LDL <70mg/dl, influyen positivamente en la prevención de recurrencias vasculares a nivel de arterias coronarias y de miembros inferiores, pero no a nivel cerebrovascular.
- En pacientes de nuestra cohorte de vida real, el control estricto de c-LDL no influyó sobre la mortalidad cardiovascular ni general.



# SUMMARY

**Background:** Despite of strict control of classic cardiovascular risk factors in patients who had undergone a recent vascular event, the probability of cardiovascular recurrences is high. Additionally, other emerging risk factors will be considered. Anticardiolipin antibodies (aCL) are a component of antiphospholipid syndrome. Its role as an independent risk factor for the development of systemic atherosclerosis and recurrent ischemic cardiovascular events has been suggested. On the other hand, the relationship between high levels of LDL cholesterol (LDL-C) and the development of atherosclerosis and recurrences is known. Lipid-lowering treatments constitute a primor strategy to reduce cardiovascular events, but the effect in others territories has not been consistently evaluated.

**Objectives:** The main objective of this thesis is to analyze the influence of aCL and maintained levels of c-LDL (<70 mg/dl or >70 mg/dl) on the recurrence of vascular ischemic events and the location of these, as well as to evaluate the risk of cardiovascular and global mortality among patients with atherosclerotic cardiovascular disease.

**Material and methods:** Patients included in the Factores de Riesgo y ENfermedad Arterial (FRENA) Registry were analyzed. It was a prospective registry of consecutive outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease.

**Results:** Regarding the first study, of the total of 5321, 1387 patients were analyzed. Patients with positive aCL had a higher risk of peripheral arterial events than patients with undetectable or low levels (RR: 1.66, 95% CI: 1.07-2.60). No differences were found in the overall mortality between those with the presence of aCL and those without them (RR: 0.74: 95% CI: 0.22-1.89). Regarding the second study, of the total of 5321, 1182 patients were analyzed. Only 172 (14.5%) had sustained LDL-C levels <70 mg/dl. Patients with LDL-C levels <70 mg/dl had a lower risk of MACE (HR: 0.61 [95% CI: 0.39-0.93] p<0.05). MACE reduction was driven by a decrease in coronary and peripheral events with no significant effect on stroke.

**Conclusions:**

- The presence of aCL, both the IgG and IgM subtypes, was associated with higher risk of recurrence of ischemic events in peripheral arteries (stroke or severe lower limb ischaemia).
- The presence of aCL may not imply an increased risk of both cardiovascular and global mortality.
- Sustained LDL-C levels <70mg/dl in secondary prevention, is a difficult goal to achieve.
- Sustained levels of LDL-C <70mg/dl, was effective for prevention of vascular recurrences in coronary arteries and lower limbs, but not at cerebral arteries.
- Patients in our real-life cohort, strict LDL-C control did not influence on cardiovascular or overall mortality.

# ÍNDICE GENERAL

1 INTRODUCCIÓN .....	29
1.1 Enfermedad arteriosclerótica.....	31
1.1.1 Prefacio.....	31
1.1.2 Evolución histórica del concepto.....	35
1.1.3 Estado actual .....	36
1.1.4 Fisiopatología de la enfermedad arteriosclerótica.....	39
1.1.5 Factores implicados en la enfermedad .....	46
1.1.6 Otros factores de riesgo cardiovascular. Factores de riesgo cardiovascular emergentes .....	49
1.2 Riesgo cardiovascular residual.....	53
1.2.1 Riesgo residual asociado a c-LDL. ....	53
1.2.2 Factores inflamatorios.....	59
1.2.3 Factores protrombóticos .....	60
1.3 Síndrome antifosfolípido.....	61
1.3.1 Introducción .....	61
1.3.2 Epidemiología .....	62
1.3.3 Etiología .....	62
1.3.4 Diagnóstico .....	64
1.3.5 Manifestaciones clínicas .....	68
1.3.6 Otras variantes raras.....	68
1.3.7 Síndrome antifosfolípido y riesgo cardiovascular.....	71
1.4 Enfermedad arteriosclerótica asociada a anticuerpos anticardiolipina .....	74
1.4.1 Fisiopatología.....	75

1.4.2	Influencia a nivel cardiovascular .....	76
2	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	81
3	HIPÓTESIS.....	85
3.1	Estudio 1 .....	87
3.1.1	Hipótesis .....	87
3.2	Estudio 2 .....	88
3.2.1	Hipótesis .....	88
4	OBJETIVOS.....	89
4.1	Estudio 1 .....	91
4.1.1	Objetivo principal .....	91
4.1.2	Objetivo secundario .....	91
4.2	Estudio 2 .....	92
4.2.1	Objetivo principal .....	92
4.2.2	Objetivo secundario .....	92
5	MATERIAL Y MÉTODOS .....	93
5.1	Características del registro FRENA.....	95
5.2	Diseño y población estudiada.....	95
5.2.1	Estudio 1 .....	96
5.2.2	Estudio 2 .....	97
5.2.3	Recopilación de datos.....	98
5.2.4	Aspectos éticos y legales.....	98
5.2.5	Criterios de inclusión del estudio 1 .....	99
5.2.6	Criterios de exclusión del estudio 1 .....	99
5.2.7	Criterios inclusión del estudio 2 .....	100
5.2.8	Criterios exclusión del estudio 2 .....	100

5.2.9	Financiación.....	100
5.3	Variables analizadas .....	101
5.3.1	Variables demográficas.....	101
5.3.2	Factores de riesgo cardiovascular .....	101
5.3.3	Definición de evento.....	102
5.3.4	Patología de base .....	102
5.3.5	Pruebas complementarias en consulta .....	103
5.3.6	Variables analíticas .....	103
5.3.7	Tratamiento farmacológico.....	106
5.3.8	Recurrencias de eventos isquémicos .....	107
5.4	Análisis estadístico .....	107
5.4.1	Estudio 1 .....	107
5.4.2	Estudio 2 .....	109
6	RESULTADOS.....	111
6.1	Estudio 1 .....	113
6.1.1	Presentación de la publicación .....	113
6.1.2	Informe.....	114
6.1.3	Contribución del doctorando .....	114
6.1.4	Contribución de coautores .....	114
6.1.5	Resumen en castellano.....	116
6.1.6	Copia de la publicación .....	117
6.2	Estudio 2 .....	127
6.2.1	Presentación de la publicación .....	127
6.2.2	Informe.....	128

6.2.3 Contribución del doctorando .....	128
6.2.4 Contribución de los coautores.....	129
6.2.5 Resumen en castellano.....	130
6.2.6 Copia de la publicación .....	131
7 CONCLUSIONES .....	141
8 BIBLIOGRAFÍA .....	145
9 ANEXOS.....	171
9.1 Criterios de clasificación de Sapporo modificados .....	173
9.2 Manifestaciones clínicas que no forman parte de los criterios de clasificación.....	174
9.3 Consentimiento informado.....	175
9.4 Registro FRENA.....	178
9.5 Aprobación Comité Ético .....	179

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Defunciones según causa de muerte en el periodo de enero a mayo 2020. Imagen obtenida del Instituto Nacional de Estadística. ....	232
Figura 2. Estructura de la población por grandes grupos de edad en los estados miembros de Europa (EU-27). ....	34
Figura 3. Pirámides de población de los estados miembros de Europa EU-27, 2019-2100. ....	34
Figura 4. Tasa media estandarizada de mortalidad cardiovascular por comunidades autónomas. ....	38
Figura 5. Clasificación del proceso de formación de la placa de ateroma según Stry et al. ....	41
Figura 6. Patogénesis de la placa de ateroma. ....	45
Figura 7 Sospecha clínica de Síndrome antifosfolípido. ....	65

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores del factor ajustable de la fórmula de Martin-Hopkins. ....	105
---	-----





# ÍNDICE DE ABREVIATURAS

<b>aCL</b>	Anticuerpos anticardiolipina
<b>ADA</b>	del inglés <i>American Diabetes Association</i>
<b>AEMPS</b>	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
<b>AHA</b>	del inglés <i>American Heart Association</i>
<b>AIT</b>	Accidente isquémico transitorio
<b>AL</b>	Anticoagulante lúpico
<b>aPL</b>	Anticuerpos antifosfolípidos
<b>apoB</b>	Apolipoproteína B
<b>ARA-II</b>	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
<b>ASCVD</b>	del inglés <i>Atherosclerotic cardiovascular disease</i>
<b>AT</b>	Antitrombina
<b>a<math>\beta</math>2GPI</b>	Anticuerpos anti $\beta$ 2 glucoproteína I
<b>Cav-1</b>	Caveolina 1
<b>c-HDL</b>	del inglés <i>High-density lipoprotein cholesterol</i>
<b>CID</b>	Coagulación Intravascular Diseminada
<b>c-LDL</b>	del inglés <i>low density lipoprotein-cholesterol</i>
<b>CLIA</b>	del inglés <i>Chemiluminescent immunoassay</i>
<b>COVID-19</b>	del inglés <i>Coronavirus disease 2019</i>
<b>CrCl</b>	del inglés <i>Creatinine clearance</i>
<b>CT</b>	Colesterol total
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>EAP</b>	Enfermedad arterial periférica
<b>EAS</b>	del inglés <i>European Atherosclerosis Society</i>

<b>ECV</b>	Enfermedades cardiovasculares
<b>ELISA</b>	del inglés <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
<b>EMA</b>	del inglés <i>European Medicines Agency</i>
<b>EPA</b>	del inglés <i>Eicosapentaenoic acid</i>
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>ESC</b>	del inglés <i>European Society of Cardiology</i>
<b>ESVS</b>	del inglés <i>European Society for Vascular Surgery</i>
<b>FEV1</b>	del inglés <i>Forced Expiratory Volume in the first second</i>
<b>FRCV</b>	Factores de riesgo cardiovascular
<b>FRENA</b>	Factores de Riesgo y ENfermedad Arterial
<b>FVC</b>	del inglés <i>Forced vital capacity</i>
<b>FWW</b>	Factor Von Willebrand
<b>GWAS</b>	del inglés <i>Genome-wide association study</i>
<b>HELLP</b>	del inglés <i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets</i>
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glicosilada
<b>HR</b>	del inglés <i>Hazard Ratio</i>
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>HTG</b>	Hipertrigliceridemia
<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ICAM-1</b>	del inglés <i>Intercellular adhesion molecule-1</i>
<b>IECAS</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
<b>Ig</b>	Inmunoglobulina
<b>IL-1 beta</b>	Interleucina humana1 beta
<b>IL-6</b>	Interleucina 6

<b>IL-8</b>	Interleucina 8
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>INE</b>	Instituto Nacional de Estadística
<b>ITB</b>	Índice Tobillo-Brazo
<b>LES</b>	Lupus eritematosos sistémico
<b>Lp(a)</b>	Lipoproteína (a)
<b>Lp-PLA 2</b>	Lipoproteína asociada a fosfolipasa A2
<b>LPS</b>	Lipopolisacáridos
<b>MACE</b>	del inglés <i>Major adverse cardiovascular events</i>
<b>MCH</b>	del inglés <i>Major Histocompatibility Complex</i>
<b>MCP-1</b>	del inglés <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
<b>M-CSF</b>	del inglés <i>Macrophage colony-stimulating factor</i>
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercurio
<b>NO</b>	Óxido nítrico
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>PC</b>	Proteína C
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PDGF</b>	del inglés <i>Platelet-derived growth factor</i>
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	del inglés <i>Peroxisome proliferators-activated receptor <math>\gamma</math></i>
<b>PS</b>	Proteína S
<b>RR</b>	del inglés <i>Rate Ratio</i>
<b>SAF</b>	Síndrome antifosfolípido
<b>SAHOS</b>	Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

<b>SARS-CoV-2</b>	del inglés <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
<b>SNPs</b>	del inglés <i>Single nucleotide polymorphisms</i>
<b>SR-A</b>	del inglés <i>Macrophage scavenger receptor type A</i>
<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>TGRL</b>	del inglés <i>Triglyceride-Rich Lipoproteins</i>
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	del inglés <i>Tumour necrosis factor <math>\alpha</math></i>
<b>TVP</b>	Trombosis venosa profunda
<b>VCAM-1</b>	del inglés <i>vascular cell adhesion molecule 1</i>
<b>VEGF</b>	del inglés <i>Vascular endothelial growth factor</i>
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VOP</b>	Velocidad de onda de pulso

# **1 INTRODUCCIÓN**



## 1.1 Enfermedad arteriosclerótica

### 1.1.1 Prefacio

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen un grupo de enfermedades que continúan siendo una causa importante de morbimortalidad a nivel global a pesar de que la tasa de incidencia y mortalidad están disminuyendo.

Las causas de defunción en el mundo pueden agruparse en tres grandes grupos: 1) enfermedades transmisibles, que incluyen las enfermedades infecciosas y parasitarias, afecciones maternas, perinatales y nutricionales, 2) enfermedades crónicas no transmisibles y 3) muertes producidas por lesiones de cualquier naturaleza.

También pueden clasificarse con arreglo al número total de vidas perdidas. Se atribuyen a tres grandes grupos de enfermedades:

- Cardiovasculares: cardiopatías isquémicas y accidentes cerebrovasculares.
- Respiratorias: enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infecciones de vías respiratorias inferiores.
- Afecciones neonatales que engloban la asfixia y traumatismo en el nacimiento, septicemia y las complicaciones del parto prematuro.

En este sentido, las ECV junto con el cáncer y la diabetes mellitus representan una verdadera pandemia en el siglo XXI, pudiendo ser superada por enfermedades emergentes como la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) responsable del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), todavía presente en el momento actual.

Estas enfermedades representan una causa muy importante de muerte según los datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE) representados en la Figura 1 (1–3).

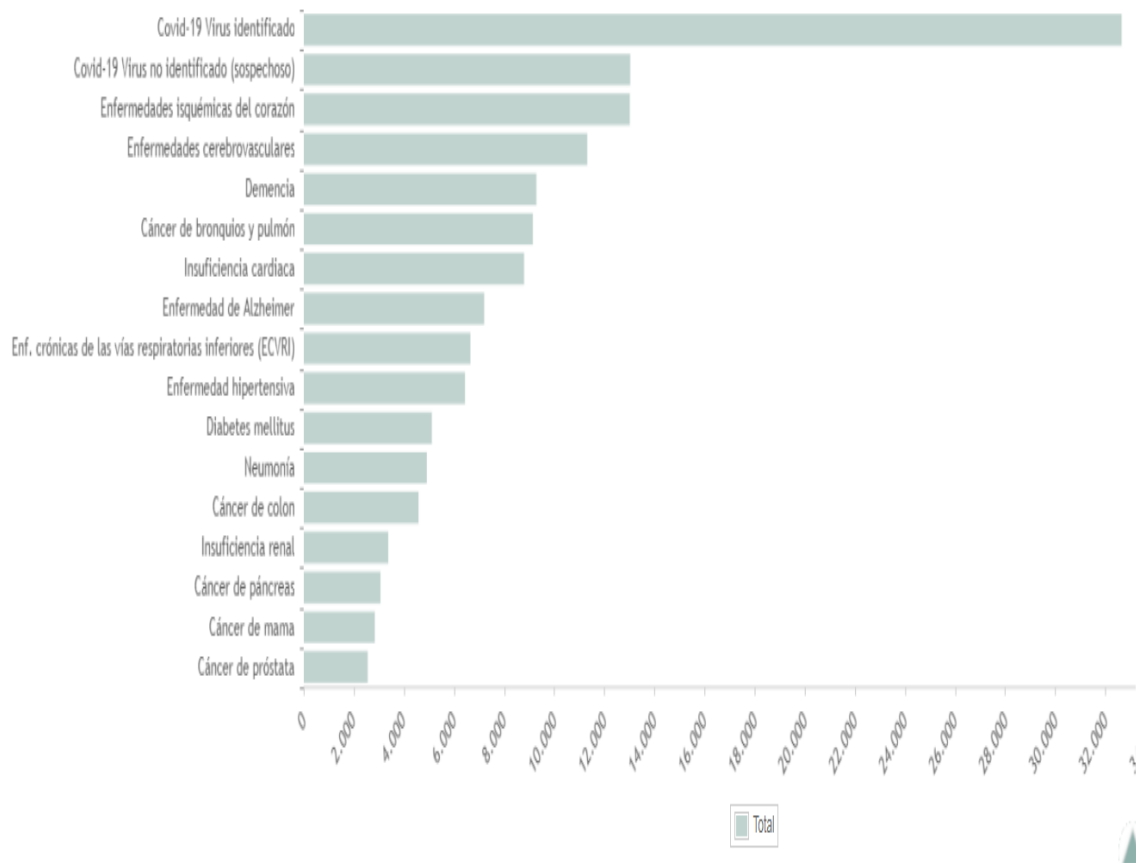


Figura 1. Defunciones según causa de muerte en el periodo de enero a mayo 2020. Imagen obtenida del Instituto Nacional de Estadística (3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como enfermedades cardiovasculares a aquellas enfermedades que afectan al corazón o vasos sanguíneos, entre las que se incluyen:

- Hipertensión arterial.
- Cardiopatía coronaria.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Enfermedad vascular periférica.
- Insuficiencia cardíaca.
- Cardiopatía reumática.
- Cardiopatía congénita.
- Miocardiopatía.

La arteriosclerosis es la base común de estas enfermedades. La forma de presentación clínica varía desde un evento agudo asociado a la formación de



trombos en algún territorio vascular hasta una patología crónica o bien combinación de ambas.

La formación de trombos secundarios es consecuencia de la evolución del daño vascular. Su desarrollo supone un riesgo de sufrir complicaciones importantes como ictus, infarto agudo de miocardio o enfermedad arterial periférica.

Las primeras investigaciones acerca de la trombogénesis, fueron descritas en el siglo XIX por el doctor Rudolph Virchow. Estableció la base fisiopatología fundamental y condiciones necesarias para el desarrollo de la trombosis, lo que más tarde se denominaría la “Triada de Virchow”: estasis y turbulencia, lesión endotelial e hipercoagulabilidad (4).

El desarrollo de síntomas y el empeoramiento de los mismos, lleva a una pérdida de la calidad de vida, disminución de la clase funcional, complicaciones, hospitalizaciones e incluso la muerte.

En Europa, como en el resto países desarrollados, la disminución de la natalidad y el progresivo aumento en la esperanza de vida poblacional influyen de manera directa en la composición de la sociedad, produciéndose un envejecimiento progresivo de la misma. Por tanto, la marcada prevalencia de estos factores predisponentes o enfermedades en el colectivo anciano y el progresivo envejecimiento de la población, auguran un aumento de las enfermedades cardiovasculares (5).

Como se muestran en las figuras 1 y 2, la población en Europa continuará envejeciendo en los próximos años, siendo el grupo de personas mayores de 65 años un grupo importante en la pirámide poblacional. Por ello, es importante el desarrollo de herramientas a la hora de detectar precozmente los factores de riesgo cardiovascular y su posterior control, con el fin de disminuir la probabilidad de sufrir un evento adverso. Por ende, la prevención y control de los factores, es el pilar fundamental para reducir el riesgo de arteriosclerosis.

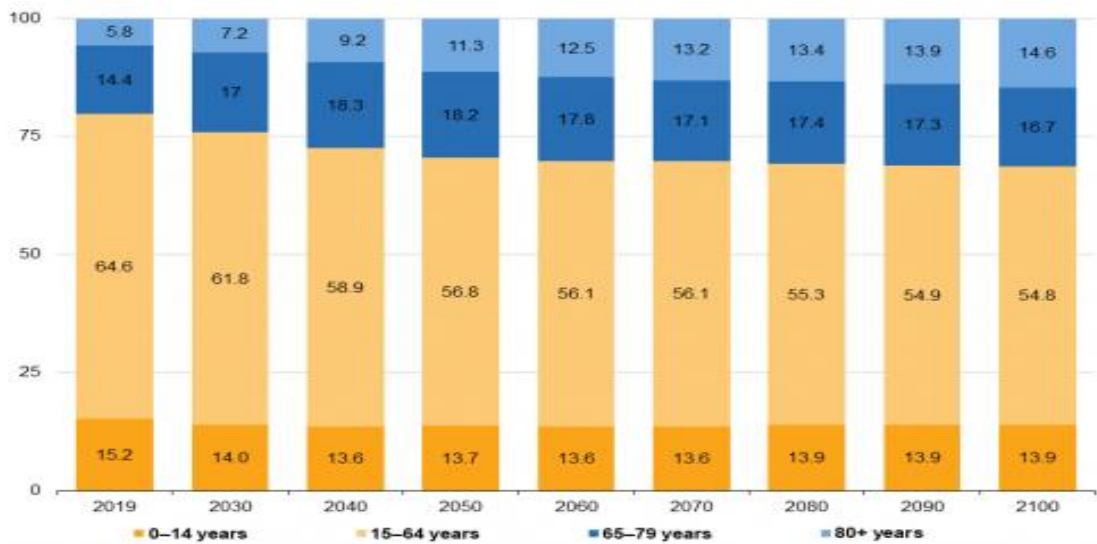


Figura 2. Estructura de la población por grandes grupos de edad en los estados miembros de Europa (EU-27). Imagen obtenida de Eurostat (6).

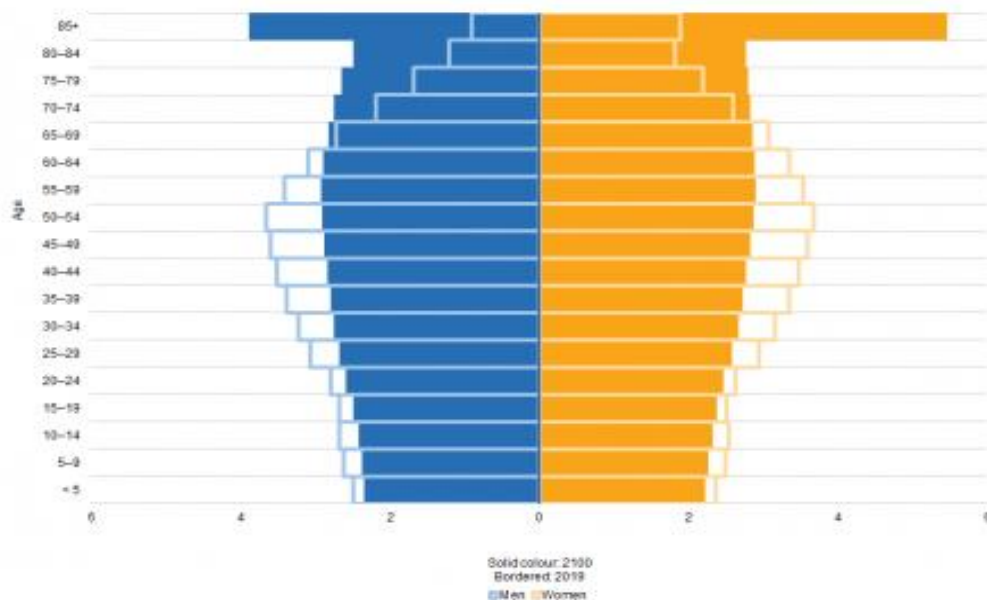


Figura 3. Pirámides de población de los estados miembros de Europa EU-27, 2019-2100. Imagen obtenida de Eurostat (6).

Los conocimientos desarrollados en los últimos años han supuesto un gran avance en el campo del riesgo cardiovascular, pero a pesar de ello, un número importante de pacientes bien tratados y controlados desarrollan algún tipo de evento cardiovascular adverso. Por esta razón surgen nuevos retos para la identificación de factores o mecanismos desconocidos en el momento actual.

### 1.1.2 Evolución histórica del concepto

La arteriosclerosis ha estado presente en el ser humano desde el principio de los tiempos. Es debida al propio paso de los años, el consiguiente daño del tejido vascular y el deterioro progresivo de sus funciones tal y como ocurre en cualquier otro órgano.

En el momento actual, el mayor conocimiento de su patogenia, causas y factores desencadenantes, ha hecho posible el desarrollo de medidas tanto preventivas como terapéuticas muy eficaces, pudiendo llegar a ralentizar el progreso de la enfermedad. Aun así, el riesgo de ateromatosis-arteriosclerosis no se puede eliminar por completo ya que su desarrollo es inherente al paso del tiempo en la especie humana (7).

Es común relacionar el concepto de arteriosclerosis con enfermedad moderna asociada a cambios en el estilo de vida, dieta rica en grasas saturadas, alimentos procesados, etc. En realidad, como apuntan diversos trabajos como el llevado a cabo por Thompson et al. la presencia de aterosclerosis ya se encontraba presentes en poblaciones preindustriales, incluso se ha hallado en momias del antiguo Egipto, el antiguo Perú, pueblos ancestrales de América y en los Unangan de las islas Aleutiana (8).

El término arteriosclerosis proviene de dos palabras de origen griego, “arterio”, que significa arteria, y “sclero”, que significa endurecimiento. Su conjunción hace referencia al engrosamiento y endurecimiento de las arterias, conduciendo a la pérdida progresiva de la propia elasticidad arterial y sus características funcionales (9).

La enfermedad no fue definida hasta el siglo XIX cuando en 1833, J. Frédéric Lobstein introdujo el término “arteriosclerosis” (10). En 1904, Jacob Marchand introdujo un nuevo término, aterosclerosis, que deriva del griego “atero” ,papilla, y “sclero” endurecimiento, haciendo referencia al depósito de material en sus paredes que progresivamente conforma la placa de ateroma, considerada la lesión fundamental de la arteriosclerosis (11).

El uso de ambas nomenclaturas a la hora de describir esta lesión vascular ha oscilado periódicamente. Klotz en 1906 retomó el término “arteriosclerosis”, posteriormente en 1971, Haust y Moore usan de nuevo el término aterosclerosis.

En el momento actual se puede encontrar ambos términos en la bibliografía sin distinguir entre uno y otro, aunque por regla general es más aceptado el uso de aterosclerosis (12).

### **1.1.3 Estado actual**

Roth et al. en un estudio publicado en 2020, evaluaron la evolución de las enfermedades cardiovasculares y los factores de riesgo implicados desde 1990 hasta 2019. En dicho estudio se mostró la importancia y la alta prevalencia de estas enfermedades (13).

Entre los resultados obtenidos, llama la atención el incremento significativo del número de casos de 271 millones en 1990 hasta 523 millones en 2019 y el aumento de muertes de causa cardiovascular pasando de 12.1 millones en 1990 hasta 18.6 millones en 2019 (13).

Otro dato importante a tener en cuenta es el papel de la hipertensión arterial (HTA), considerándose la presencia de cifras de tensión arterial elevadas como el principal factor de riesgo atribuible (13).

A nivel europeo, la enfermedad cardiovascular ocupa el primer puesto entre las distintas causas de muerte. Es responsable de más de 4 millones de muertes cada año que afectan de manera diferente según el sexo. Por un lado, en pacientes mayores de 65 años afectan más a mujeres, en torno a 2.2 millones de mujeres respecto a 1.8 millones en hombres (14). Por otro lado, esta relación es distinta cuando se trata de pacientes menores de 65 años, en los cuales las muertes en varones son más frecuentes que en mujeres, cifrándose en 490000 muertes por año en el sexo masculino respecto a 193000 muertes por año en el sexo femenino (14).

En España las tasas de mortalidad ajustadas por edad para el total de las enfermedades cardiovasculares y para la enfermedad isquémica del corazón y

la enfermedad cerebrovascular, son relativamente más bajas que las de otros países occidentales (15).

España presenta un patrón de muerte coronaria semejante al de otros países mediterráneos pero claramente inferior a la de otros países del centro y norte de Europa y Norteamérica (16).

Las razones de estas diferencias no son bien conocidas. Para dar una explicación a la menor tasa de mortalidad cardiovascular en la población del sur de Europa, se han postulado dos teorías: 1) presencia de placas de ateroma más estables que las de los países del norte de Europa y Norteamérica, y por tanto, menos proclives a la ruptura y 2) influencia de la dieta mediterránea (16).

Desde el año 1996, en España la enfermedad isquémica del corazón es la enfermedad de origen cardiovascular que ocasiona mayor número de muertes. Es responsable de aproximadamente el 30 % del total muertes, afectando a un 37 % en varones y un 23 % en mujeres.

Dentro de todas las causas de enfermedad isquémica del corazón, el 55% corresponde a infarto agudo de miocardio, constituyéndose como la causa más frecuente, afectando a un 56 % de los varones y a un 53 % de las mujeres. En segundo lugar, la enfermedad vascular que más muertes origina corresponde a las causadas por enfermedad cerebrovascular, representando el 26 % de toda la mortalidad cardiovascular, siendo este porcentaje mayor en las mujeres (28 %) que en los varones (24 %). La insuficiencia cardíaca constituye la tercera causa de muerte cardiovascular, siendo responsable del 15 % de la mortalidad cardiovascular total, afectando a un 11 % en varones y a un 18 % en mujeres. El número de muertes asociadas a esta patología puede ser incluso mayores a los registrados debido a que la insuficiencia cardíaca constituye la etapa final de numerosas enfermedades cardíacas (17).

El último informe del INE publicado en el año 2020 señala que, aunque en el año 2018 se produjo una reducción de 1607 muertes respecto a 2017, la enfermedad cardiovascular continua siendo la principal causa de muerte, siendo

responsable del 28,3% del total de muertes, seguida del cáncer con un 26.4% y de las enfermedades del sistema respiratorio con un 12,6% (18).

En lo que respecta a muertes de origen cardiovascular, se produjeron un total de 120.859 muertes, 53,7% corresponden a mujeres y 46,3% a hombres situándose la tasa media estandarizada de mortalidad cardiovascular en 230,5 fallecimientos por cada 100.000 habitantes (18,19).

La comunidad autónoma de Extremadura es una de las comunidades con mayor incidencia y prevalencia de enfermedad cardiovascular. En referencia a los datos publicados por el INE, presenta una tasa media estandarizada de mortalidad de 246,9 fallecimientos por cada 100.000 habitantes (18).

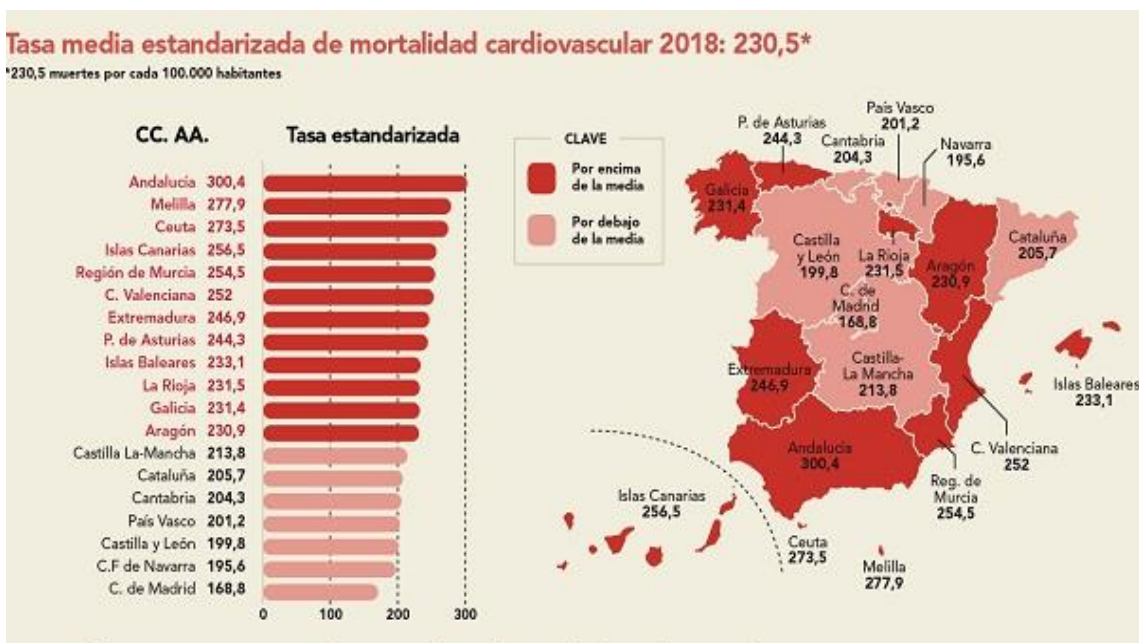


Figura 4. Tasa media estandarizada de mortalidad cardiovascular por comunidades autónomas. Imagen obtenida de la Fundación Española del Corazón (20).

En base a los datos y evidencias obtenidas hasta el día de hoy, la relación arteriosclerosis-aterosclerosis y trombosis constituye el nexo común de las causas más frecuente de muerte cardiovascular y, por tanto, su mayor conocimiento de la relación entre ambos fenómenos podrá contribuir a una mejora de resultados, no solo en mortalidad sino en descenso de eventos y mejora de la calidad de vida.

### **1.1.4 Fisiopatología de la enfermedad arteriosclerótica**

La arteriosclerosis es una enfermedad adquirida y progresiva que se inicia en etapas tempranas de la vida y que poco a poco va progresando a lo largo de la vida hasta desarrollar un daño significativo. Existen diversos factores o condicionantes capaces de acelerar este proceso, denominados factores de riesgo cardiovascular.

El desarrollo de la arteriosclerosis va a depender de múltiples factores entre los que se incluyen los genéticos, moleculares, hemodinámicos y ambientales favoreciendo la disfunción endotelial (21)(22).

Esta enfermedad, no solo afecta a un territorio vascular concreto, sino que puede dañar de forma difusa a distintos tipos de arterias y a distintos niveles, afectando a diferentes órganos y sistemas.

La arteriosclerosis puede desarrollarse en cualquier tipo de vaso, pero es cierto que dicho daño no se produce de manera similar en unos territorios vasculares u otros. De manera predominante, se produce en las arterias que soportan presiones circulatorias elevadas, por ello las arterias sistémicas se ven más frecuentemente afectadas que las arterias pulmonares (23).

Respecto a las zonas arteriales más susceptibles, son aquellas en las que se produce una modificación de la anatomía normal y fisiológica tal como estrechamientos, curvaturas o bifurcaciones de las mismas. Se trata de zonas expuestas a un alto estrés endotelial donde se producen turbulencias del flujo sanguíneo ocasionando una alteración del propio flujo circulatorio. En relación a lo previamente expuesto, las arterias más frecuentemente afectadas son las arterias coronarias, arteria aorta, arterias renales, arterias de miembros inferiores y arterias cerebrales (23).

La clasificación fisiopatológica más aceptada es la aportada por Rabson SM. publicada en el American Journal of Clinical Pathology en 1954 (24). En dicha publicación, se clasifica la arteriosclerosis en tres categorías: 1) aterosclerosis, 2) esclerosis calcificada medial de Mönckeberg y 3) arteriolosclerosis (25–28).

## **Aterosclerosis**

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico, generalizado y progresivo cuya lesión primaria es la denominada placa de ateroma. La aterogénesis se inicia con la formación de la primera lesión incipiente denominada estría grasa que va evolucionando progresivamente.

La formación de la placa de ateroma fue descrita por primera vez por el doctor Marchand a principios del S. XIX. Sus dos componentes básicos son el depósito de lípidos y la proliferación tanto celular como colágena.

La aterosclerosis es un proceso continuo en el cual la placa no se mantiene intacta, sino que va a experimentar una serie de cambios y una evolución progresiva en su morfología.

Ross et al. en su revisión publicada en 1999 a cerca de la patogénesis de la placa de ateroma, definen el proceso de formación en cuatro fases: 1) disfunción endotelial, 2) formación de estría grasa, 3) formación de una lesión avanzada y 4) placa fibrosa inestable (29).

Stary et al. teniendo en cuenta la teoría de Ross, establecieron una nueva clasificación del proceso de formación de la placa de ateroma en 6 etapas. Esta división se realizó en función de la composición y estructura histológica, clasificación aceptada por la American Heart Association (AHA) (30).

Esta nueva clasificación distingue una fase prelesional de una fase de crecimiento progresivo. La fase prelesional se encuentra presente en las primeras décadas de la vida ,en ocasiones es reversible y está constituida por los tipos 1,2 y 3. La fase de crecimiento progresivo se desarrolla en las tres primeras décadas de la vida y se encuentra constituida por los tipos 4,5 y 6 (9).



En la figura 5 se muestran los distintos tipos de lesiones definidas como:

- Lesión tipo I: Se trata de una lesión temprana y mínima.
- Lesión tipo IIa: Estría grasa con tendencia a la progresión.
- Lesión tipo IIb: Estría grasa estable.
- Lesión tipo III: Preateroma (lesión intermedia).
- Lesión tipo IV: Ateroma (lesiones complicadas).
- Lesión tipo V: Fibroateroma.
- Lesión tipo VI: Lesión complicada (hematoma- trombosis).

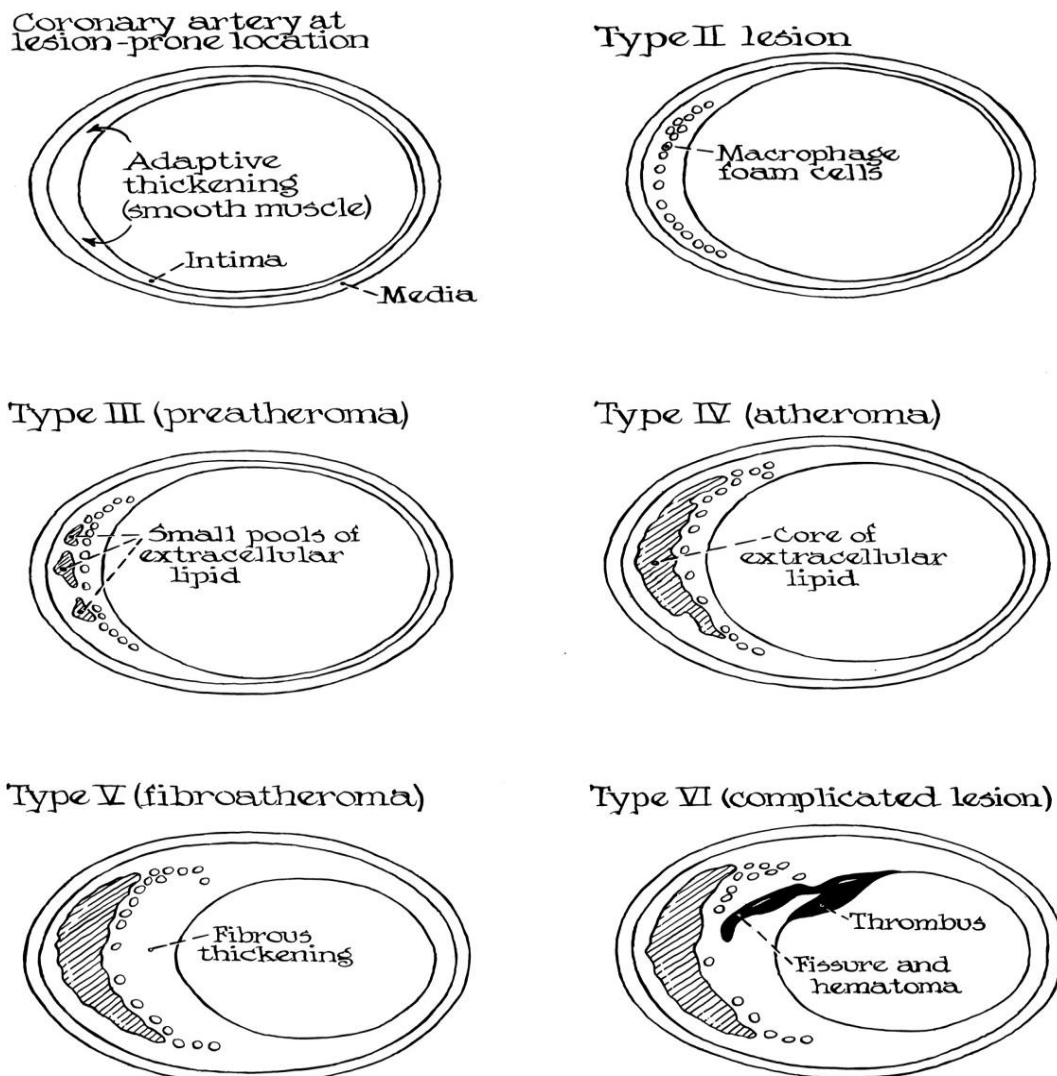


Figura 5. Clasificación del proceso de formación de la placa de ateroma según Stary et al. (9).

## Patogenia de la aterosclerosis

La disfunción endotelial es considerada el primer paso en la formación de la placa de ateroma (31,32).

Existen numerosas causas que ocasionan esta disfunción entre las que destacan: 1) concentración elevada de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), 2) producción de radicales libres secundarios diversas causas como tabaquismo, HTA, diabetes mellitus (DM), alteraciones genéticas, concentraciones elevadas de homocisteína, infecciones por microorganismos como *Herpes virus* o *Chlamydia pneumoniae* y/o 3) combinación de estos factores (29).

El evento iniciador primario es la acumulación de c-LDL en la matriz subendotelial mediado por las interacciones entre la apolipoproteína B (apoB) y los proteoglicanos (33). El depósito de moléculas de c-LDL va a ocasionar:

1. Aumento de la permeabilidad endotelial, favoreciendo el paso de lipoproteínas, prostaciclina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, angiotensina II y endotelina.

2. Favorecer el reclutamiento de monocitos y de linfocitos a través de moléculas de adhesión como la L-selectina, integrinas y la molécula de adhesión plaquetaria-célula endotelial 1; otras moléculas como la E-selectina; P-selectina; molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1).

3. Aumentar la migración leucocitaria hacia la pared arterial a través del aumento de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1).

4. Aumentar el depósito de nuevas moléculas de c-LDL y la expresión de interleucina-8 (IL-8), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y osteopontina (29,34).

Por otra parte, el acúmulo de c-LDL puede interferir en la síntesis de óxido nítrico (NO), un mediador con propiedades antiaterogénicas, llegando a inhibir su producción (32,35).

Los monocitos depositados en la capa íntima de la pared arterial son transformados en macrófagos. Estos favorecen la expresión de receptores de lipoproteínas modificadas, receptor SR-A (receptor scavenger macrofágico tipo A) y CD36, a través del receptor de peroxisoma proliferador activado gamma (PPAR $\gamma$ ), ácidos grasos oxidados y citocinas como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interferón- $\gamma$  (36).

Seguidamente se produce la internalización de las lipoproteínas dentro de los macrófagos acumulándose como pequeñas gotas citoplasmáticas, formando macrófagos cargados de lípidos conocidos como células espumosas (foam cells). Posteriormente, a estos macrófagos cargados de lípidos, se van a unir las células musculares lisas constituyendo una estructura clínicamente no significativa denominada estría grasa (37).

Estos macrófagos se encuentran en el interior de la placa ateroma también secretando factores de crecimiento y citoquinas involucradas en la progresión de la lesión y complicaciones así como en la replicación de los mismos (38).

Además de los linfocitos y macrófagos, las plaquetas también se ven involucradas en este proceso, adhiriéndose y agregándose a la pared vascular.

La estría grasa evoluciona hacia a una lesión más compleja denominada placa fibrosa. Esta nueva placa se encuentra conformada por otras sustancias que resultan del acúmulo de lípidos, células de músculo liso, matriz extracelular y acumulación de macrófagos. Estructuralmente presenta un núcleo central, denominado *core necrótico* constituido por una mezcla de leucocitos, lípidos y productos de desecho y recubierto por una capa fibrosa (39).

Al contrario que la estría grasa, la placa fibrosa es capaz de ocasionar manifestaciones clínicas por disminución del lumen vascular(40).

Las placas van aumentando de tamaño progresivamente hacia la capa adventicia del vaso, traduciéndose en un aumento de tamaño arterial y estrechamiento de la luz vascular.

Los macrófagos activados sintetizan metaloproteinasas y otras sustancias proteolíticas capaces de degradar o debilitar la capa fibrosa, haciendo vulnerable a la placa, es decir, favoreciendo la ruptura o ulceración de la misma. Estas erosiones van a exponer el factor de Von Willebrand (FVW) subendotelial y otras sustancias como el colágeno a la circulación, favoreciendo la posterior adhesión plaquetaria (41).

Asimismo, se va a producir la formación de fisuras o hemorragias intraplaca derivadas de la liberación de sustancias angiogénicas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (42).

En conclusión, todos estos factores contribuyen a constituir una placa vulnerable capaz de romperse y, por tanto, la salida y exposición a la circulación de los lípidos del núcleo. El contacto de estas sustancias con los factores de la coagulación circulantes desencadena la síntesis de trombina y la consiguiente formación de trombos.

### **Esclerosis calcificada medial de Mönckeberg**

La esclerosis calcificada medial de Mönckeberg es una enfermedad rara, más frecuente en pacientes mayores de 50 años y diabetes mellitus mal controlada de larga evolución. Es un proceso de calcificación que afecta a la capa media de las arterias grandes y medianas (25,26).

### **Arterioloesclerosis**

Se trata de una lesión que afecta a pequeños vasos arteriales denominados arteriolas. Estos vasos están constituidos por 1 o 2 capas de células de músculo liso (26).

Es una enfermedad vascular sistémica caracterizada por hialinización de la capa íntima, así como por hipertrofia de la capa media de las arteriolas.

De acuerdo con estos cambios histológicos, la arterioesclerosis se clasifica en dos subtipos, el hialino y el hiperplásico (27). Es más frecuente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular de HTA y DM (28).

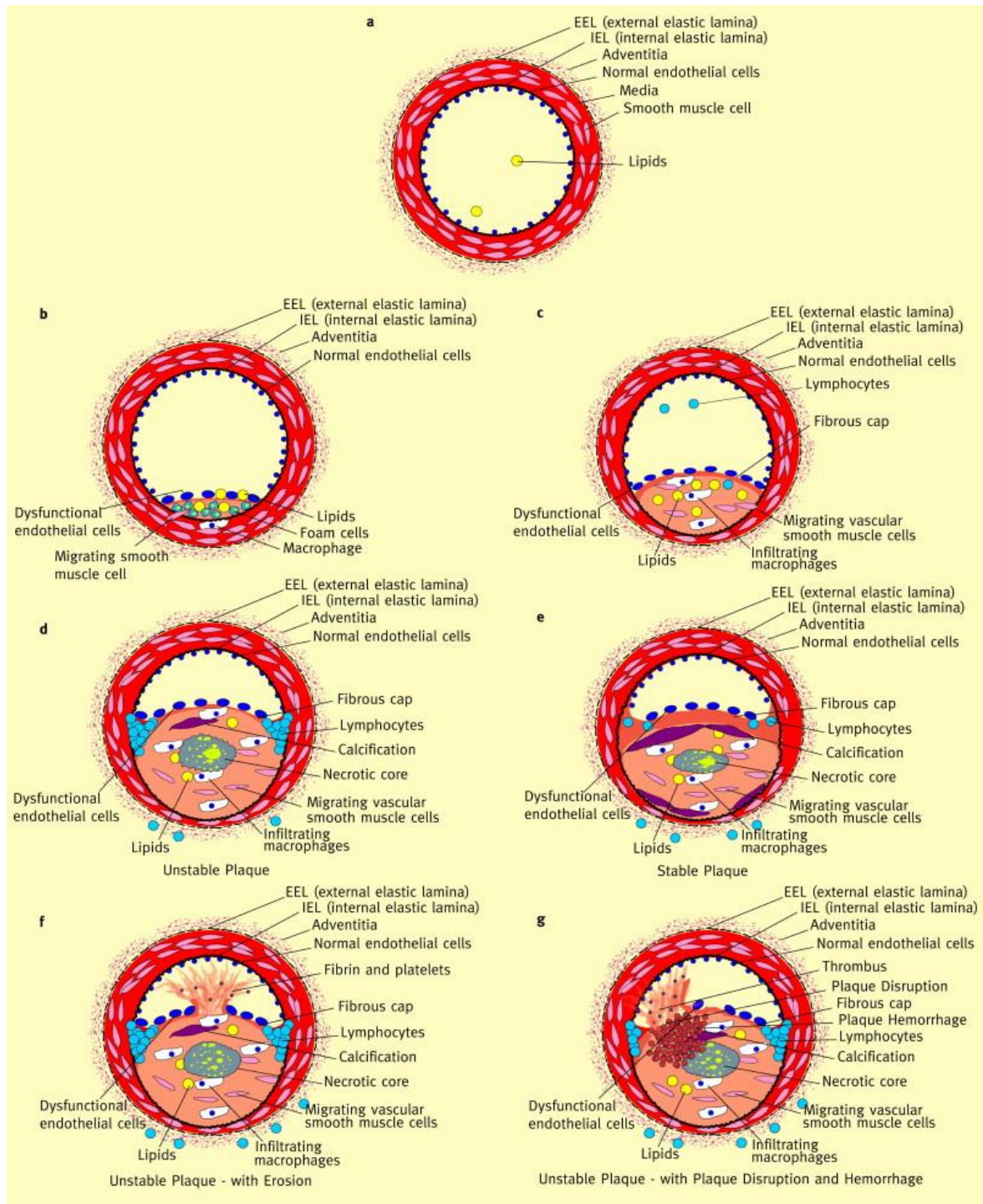


Figura 6. Patogénesis de la placa de ateroma tomada de Wang et al. *Atherosclerosis: pathogenesis and pathology* (43).

## **1.1.5 Factores implicados en la enfermedad**

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) implicados en la enfermedad arteriosclerótica son múltiples. Se han clasificado en dos grandes grupos, por un lado, factores no modificables, es decir, aquellos que no podemos intervenir medicamente y por tanto no corregibles; y modificables, aquellos que pueden ser corregidos o eliminados mediante la intervención médica y cambios en el estilo de vida.

### **1.1.5.1 No modificables**

#### **1.1.5.1.1 Edad**

El paso de los años es por sí solo un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cualquier tipo de enfermedad cardiovascular aumentando la tasa de eventos adversos cardiovasculares tanto en hombres como mujeres (44)(45).

#### **1.1.5.1.2 Sexo**

El índice de eventos cardiovasculares es más prevalentes en el género masculino (45–47). El riesgo cardiovascular en mujeres jóvenes es menor que en hombres debido al papel protector de los estrógenos. Es importante tener en cuenta que, durante la menopausia, debido al descenso estrogénico, el riesgo de aparición de eventos adversos cardiovasculares está aumentado e igualándose al riesgo que presentan los varones. El embarazo también supone un estado de mayor riesgo, pudiendo aparecer complicaciones como HTA gestacional, eclampsia, partos prematuros, abortos espontáneos, diabetes gestacional y obesidad (48).

#### **1.1.5.1.3 Raza**

Diversos estudios demuestran que tanto la raza negra como la asiática presentan mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular (49,50).

#### **1.1.5.1.4 Antecedentes familiares**

La historia familiar, sobre todo de familiares de primer grado y jóvenes, se asocia con mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (51–53).

#### **1.1.5.2 Modificables**

##### **1.1.5.2.1 Hipertensión arterial**

Tal y como se describe en el trabajo realizado por Roth et al. (13), la HTA definida como la presencia de presión arterial sistólica (PAS) igual o mayor a 140mmHg y presión arterial diastólica (PAD) mayor o igual a 90mmHg, constituye el principal factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular. Presenta una relación directa con el riesgo de ictus, infarto agudo de miocardio (IAM) o enfermedad arterial periférica (EAP).

La HTA es la responsable de múltiples eventos a nivel cardiovascular como describen Lloyd et al. (53). Los pacientes con hipertensión de inicio reciente, fueron los que presentaban más probabilidad de experimentar un evento cardiovascular o muerte. Los primeros eventos cardiovasculares graves fueron diferentes según el sexo al que afectara: a) en hombres, el evento cardiovascular grave más frecuente fue el desarrollo de enfermedad coronaria aguda y b) en mujeres, fueron los eventos cerebrovasculares.

Di Napoli et al. realizaron un estudio sobre el posible efecto proinflamatorio asociado a la HTA en el cual los pacientes diagnosticados de ictus isquémico y niveles elevados de PAS, presentaban niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) en sangre. (54).

##### **1.1.5.2.2 Tabaco**

Tras la HTA, el tabaco es la segunda causa más frecuente de enfermedad cardiovascular, siendo el responsable de alrededor del 10% de las mismas (55). Los componentes tóxicos del humo del cigarro presentan innumerables efectos secundarios además del potencial cancerígeno, jugando un papel importante en la inflamación, trombosis o la propia oxidación del c-LDL (56).

Álvarez et al. analizaron la mortalidad en pacientes fumadores activos y en aquellos que habían abandonado el hábito tabáquico. Se analizaron un total de 3523 pacientes de los cuales 1182 eran fumadores activos. El abandono del hábito tabáquico se asoció a una disminución de la mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria y en aquellos con enfermedad cerebrovascular (57).

#### **1.1.5.2.3 Dislipemia**

Es conocido que los niveles elevados de colesterol total (CT) de c-LDL se asocian de manera directa con el aumento de eventos cardiovasculares (58). Además, existen otras anomalías lipídicas también involucradas en desarrollo de la aterosclerosis, como la presencia de niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) o la presencia de hipertrigliceridemia (HTG) (59–61). Gordon et al. demostraron el factor protector que juega el c-HDL en el desarrollo de estas enfermedades (62).

La lipoproteína (a) [Lp(a)] es una partícula lipoproteica de baja densidad que contiene una apolipoproteína B-100 unida por un único puente disulfuro a la apoproteína (a) (55). Niveles elevados, se asocian con mayor riesgo cardiovascular (63,64).

#### **1.1.5.2.4 Obesidad**

La obesidad puede afectar al corazón a través de su influencia en factores de riesgo conocidos como dislipidemia, HTA, intolerancia a la glucosa por aumento de resistencia insulínica, marcadores inflamatorios, síndrome de apnea-hipoventilación obstructiva del sueño (SAHOS) y/o favoreciendo un estado protrombótico además de otros mecanismos aún no reconocidos (65).

A nivel vascular condiciona un aumento de resistencia vascular sistémica ocasionando alteraciones en el gasto cardíaco, conduciendo al desarrollo de hipertrofia ventricular derecha e izquierda y en última instancia, insuficiencia cardíaca derecha e izquierda. Esta serie de cambios junto con el aumento la resistencia insulínica, hacen que la obesidad se posicione como un factor de riesgo de morbimortalidad (66).



#### **1.1.5.2.5 Diabetes mellitus (DM)**

Las muertes cardiovasculares representan el 44% de las muertes en pacientes con DM tipo 1 y el 52% de las muertes en DM tipo 2 (67). Las presentaciones iniciales de ECV en la DM se manifiestan más comúnmente como enfermedad arterial periférica (16,2%) e insuficiencia cardíaca (14,7%), seguidas de angina e infarto de miocardio no mortal. Además, el riesgo de ictus isquémico está aumentado respecto a la población sana (68).

#### **1.1.6 Otros factores de riesgo cardiovascular. Factores de riesgo cardiovascular emergentes**

En la actualidad se tiene un amplio conocimiento de los factores de riesgo clásicos como son la HTA, dislipemia, DM, tabaquismo, etc. como principales causas de daño vascular. Asimismo, diversas enfermedades y hábitos dietéticos también se encuentran involucrados en el desarrollo de esta patología. Entre otras destacan la inactividad física, insuficiencia renal (69), SAHOS, lupus eritematosos sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) (70–72), alcoholismo (73) y dieta rica en grasas saturadas y trans (74,75). En la esfera psicológica, el estrés, ansiedad y depresión juegan un papel importante en este tipo de enfermedades (76).

A pesar del mayor conocimiento de la arteriosclerosis, mecanismo de acción de diversas moléculas o enfermedades y tratamientos disponibles, el desarrollo de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes en tratamiento óptimo y con buen control de los FRCV, hace suponer la existencia de otros factores no identificados ni estudiados a la perfección, denominados factores de riesgo emergentes.

Estos factores participan de manera activa en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Su estudio e identificación han supuesto un nuevo paradigma en la reducción del riesgo cardiovascular y en la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas con la finalidad de suprimir o al menos reducir la morbimortalidad asociada.

A pesar de su potencial como predictores del riesgo cardiovascular, su incorporación o determinación de manera sistemática a la hora de medir o establecer la predicción del riesgo cardiovascular no es del todo clara. Esto es debido a que muchos de ellos se encuentran en estos momentos en fase de investigación activa.

Dentro de estos factores se encuentran:

1. Las trombofilias, se trata de un grupo de enfermedades, hereditarias o adquiridas, que pueden contribuir a aumentar el riesgo de trombosis arterial o venosa.

La etiología de la trombosis es multifactorial. La presencia de un defecto trombofílico es solo uno de los muchos elementos que determinan el riesgo. Se consideran las mutaciones con pérdida de función entre las que se incluyen las que afectan a la antitrombina (AT), a la proteína C (PC), a la proteína S (PS) ; o la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) como el anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (aCL) y/o anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína-1 (a  $\beta$ 2GPI) (77–80).

2. Los niveles Lipoproteína (a) mayores de 30mg/dl se han asociado a un riesgo 5 veces mayor de sufrir un evento cardiovascular y pacientes con niveles mayores de 50mg/dl hasta 10 veces mayor (64). Esta lipoproteína se encuentra genéticamente determinada, contribuyendo potencialmente a la enfermedad arterial a través de efectos proaterogénicos, proinflamatorios y protrombóticos (63,64,81).
3. El síndrome metabólico es una conjunción entre la alteración del metabolismo de la glucosa e insulina, HTA, sobrepeso, distribución de la grasa abdominal, dislipidemia con hipertrigliceridemia y disminución de niveles de c-HDL; favoreciendo el desarrollo de DM tipo 2, un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y aumento de 1,5 veces la mortalidad por cualquier causa (82,83).

4. Niveles elevados de homocisteína podrían constituir un factor de riesgo independiente para el desarrollo de arteriosclerosis y trombosis venosa contribuyendo a mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular (84,85). Diversas investigaciones han puesto de manifiesto influencia en el desarrollo de enfermedades vasculares coronarias, carotídea y de miembros inferiores (86). La homocisteína puede contribuir al desarrollo de las mismas a través de diversos mecanismos, aumentando la proliferación celular a nivel de músculo liso vascular, el daño endotelial, el estrés oxidativo, la síntesis de colágeno y la rigidez arterial (87). La evaluación de la velocidad de onda de pulso (VOP) carótida-femoral en pacientes con niveles elevados de homocisteína, demostró una asociación significativa entre ambas variables (87).
5. Concentraciones sanguíneas elevadas de fibrinógeno reflejan un estado proinflamatorio, postulándose como un factor independiente que contribuye a un mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis, y por tanto, de eventos isquémicos vasculares (88–90).
6. Se ha sugerido diversos biomarcadores de inflamación como la PCR, interleucina-6 (IL-6) e interleucina humana 1 beta (IL-1 beta) aumentan la expresión de factor tisular y la posterior activación de la cascada de la coagulación a través del reclutamiento de macrófagos y monocitos, pudiendo contribuir de manera activa en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, independientemente de los niveles de colesterol (91–93).
7. Infecciones como las producidas por *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), SARS-CoV-2 e infecciones periodontales pueden verse involucradas en el desarrollo de patología vascular. En este sentido, se ha propuesto el papel que juegan las infecciones en la respuesta y activación de la cascada inflamatoria pudiendo favorecer el desarrollo de arteriosclerosis y rotura de la placa que, asociado a otros factores

cardiovasculares, aumentaría el riesgo de desarrollo de eventos trombóticos (94–96).

8. El estudio de asociación de genoma completo (GWAS) ha propuesto la asociación de ciertas alteraciones genéticas con el desarrollo de inflamación de la pared arterial o alteraciones lipídicas. Diversos loci de varios genes regulan la susceptibilidad de la pared arterial a la infiltración, transcitosis, retención y modificación de lipoproteínas de baja densidad. Además de su papel a nivel arterial, regulan el metabolismo a nivel de la célula hepática, afectando a la captación y metabolismo del c-LDL (97). Un ejemplo es la presencia del polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs) rs3807989 que se asocia con mayor expresión de CAV1, induciendo la síntesis de caveolina 1 (Cav-1), proteína de la membrana plasmática cuya función principal es la formación de caveolas lipídicas asociándose con niveles c-LDL alterados y arteriosclerosis (98).

## **1.2 Riesgo cardiovascular residual**

En la actualidad se han conseguido numerosos avances en el tratamiento y control de los factores de riesgo, tanto con terapias no farmacológicas como farmacológicas.

A pesar de su control, muchos de los pacientes en tratamiento activo o bien que se encuentran en prevención secundaria, pueden presentar algún tipo de evento cardiovascular adverso o muerte por infarto agudo de miocardio o ictus.

Este hecho, refleja la existencia de un riesgo cardiovascular residual que no se consigue reducir y/o eliminar por completo a pesar del tratamiento óptimo y buen control de los factores de riesgo clásicos (99).

El riesgo residual, se puede definir como el riesgo de sufrir algún evento cardiovascular o progresión del daño vascular establecido que persiste en pacientes en los siguientes 5 años a pesar de un tratamiento y control óptimo de los factores de riesgo clásicos, como dislipemia, HTA y el riesgo relacionado con factores de riesgo emergentes (100,101). Los factores emergentes presentan un importante peso en la persistencia del riesgo cardiovascular, aunque el control de niveles de c-LDL sigue siendo el principal objetivo. Otras posibles causas que pueden favorecer el desarrollo de eventos cardiovasculares son los factores inflamatorios y protrombóticos, pudiendo estar implicados en el riesgo residual.

### **1.2.1 Riesgo residual asociado a c-LDL.**

El control de los niveles de c-LDL constituye la piedra angular de la estrategia para reducción del riesgo residual.

En esta dirección, Kones R et al. en un estudio realizado en pacientes en tratamiento activo, observaron que en ciertos pacientes, a pesar de haber alcanzado niveles objetivos terapéuticos de c-LDL, tensión arterial y glucemia, los eventos adversos cardiovasculares tanto microvasculares como macrovasculares persisten (102).

Los datos de un metaanálisis realizado por Baigent et al. en el que se incluyeron 90.056 pacientes, mostró como 1 de cada 7 pacientes tratados de manera óptima presentó algún evento durante los 5 años de seguimiento (103). Por ende, la disminución de c-LDL con dosis máximas de estatinas no elimina por completo el riesgo (104).

Motivo de este paradigma, existe la necesidad de modificar o reevaluar las actuales intervenciones con el fin de reducir el riesgo residual de sufrir complicaciones tanto micro como macrovasculares (99).

La presencia de Lp(a) es un fuerte predictor independiente de riesgo residual en pacientes en tratamiento óptimo con estatinas (105). Actualmente no se dispone de terapias específicas para la reducción de dicha proteína. Se ha evaluado el efecto del tratamiento con evolocumab en los niveles de Lp(a), mostrándose una reducción significativa de los mismos en un 26%; RIQ (6.2%-46.7%), pero insuficiente para reducir el riesgo residual (106).

Estudios genéticos sugieren que los triglicéridos (TG) y lipoproteínas ricas en triglicéridos (TGRL) contribuyen al mantenimiento del riesgo residual gracias a su capacidad de penetrar en la pared arterial y ser captadas por los macrófagos sin sufrir ningún proceso oxidativo previo (107). El ensayo REDUCE-IT mostró que los pacientes con niveles elevados de TG en tratamiento con ácido eicosapentaenoico (EPA) junto con estatinas, presentaron menos eventos isquémicos (108). A pesar de estos resultados con EPA, los resultados finales de otros estudios con terapias orientadas a la reducción de TG no son homogéneos (109–111).

El c-HDL posee propiedades protectoras frente a la aterogénesis, inflamación, oxidación, angiogénesis y homeostasis de la glucosa (112). Niveles de c-HDL bajos se ha asociado a mayor riesgo cardiovascular. Las estatinas, niacina o fibratos han demostrado que aumentan el c-HDL pero su efecto cardiovascular global a nivel de mortalidad sigue siendo inconsistente (113).

El control de los niveles de c-LDL, continúa siendo el objetivo principal para la reducción del riesgo cardiovascular. Los tratamientos hipolipemiantes

representan una estrategia muy importante a la hora de reducir los eventos cardiovasculares y la mortalidad.

Adoptar medidas más agresivas a la hora de reducir los niveles de c-LDL proporciona un beneficio aun mayor en los pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida (ASCVD) (114–118).

La evidencia obtenida con el tiempo, ha llevado a modificar las diversas guías de práctica clínica a la hora de recomendar niveles objetivo de c-LDL. Se han establecido niveles más bajos para pacientes con ASCVD, pasando de un objetivo de 100mg/dl a menos de 55 mg/dl, siendo esta la recomendación actual de las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) de 2019 (14).

El control estricto de c-LDL, además de prevenir eventos cardiovasculares primarios y consecuentemente reducir la mortalidad, permite reducir la probabilidad de recurrencias vasculares posteriores.

Los datos de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos han demostrado la importancia que tiene el control de los niveles de c-LDL a la hora de prevenir eventos cardiovasculares en distintos territorios.

Cada reducción absoluta de 1 mmol/L de c-LDL logrado con estatinas, reduce la mortalidad por todas las causas en un 10 % y los eventos vasculares mayores en un 22 %. Por ello, las pautas incluidas en las guías ESC/EAS se han declinado hacia la recomendación de al menos una reducción del 50 % en c-LDL, además de lograr objetivos específicos de c-LDL para las personas con mayor riesgo (119).

La mayoría de estudios se centran en la influencia y riesgo de desarrollar eventos a nivel cerebral y cardiaco. La repercusión a nivel de arterias periféricas no se ha evaluado de manera adecuada. Los pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP), constituyen un grupo de alto riesgo vascular tanto de nuevos eventos trombóticos como de recurrencias, estando infrarrepresentados o incluso ausentes en los distintos análisis.

Esta reducción del riesgo en pacientes con enfermedad vascular cerebral, se plasma, entre otros estudios, en el realizado por Amarenco P et al. en el cual pacientes con accidente cerebrovascular isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT) y presencia de enfermedad aterosclerótica con niveles de c-LDL de menos de 70 mg/dl tuvieron menos eventos cardiovasculares que aquellos con niveles de 90 mg a 110 mg/dl (120).

La reducción de los niveles de c-LDL en plasma, se asoció de forma directa con un menor riesgo de infarto de miocardio o muerte por cardiopatía coronaria (121,122).

El lecho arterial periférico de miembros inferiores también se ve afectado por los niveles de c-LDL y por tanto también se beneficia de una estrategia estricta en el control de los niveles en sangre.

Los pacientes con EAP tienen un mayor riesgo vascular que aquellos con antecedentes de cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular. Tal es su influencia, que incluso los pacientes con enfermedad isquémica cardíaca y/o cerebral, la presencia de EAP empeora su pronóstico. Otro hecho importante a tener en cuenta es, que al contrario que en otras enfermedades vasculares, el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con EAP es menor (123).

A pesar de que la relación entre EAP sintomática y el riesgo de eventos isquémicos es conocida, estos pacientes se encuentran infrarrepresentados o incluso ausentes en la mayoría de ensayos clínicos que evalúan el riesgo vascular asociado a c-LDL (124).

No obstante, estudios controlados y aleatorizados publicados recientemente han demostrado que la terapia intensiva de reducción de c-LDL también puede reducir los eventos isquémicos de miembros inferiores y/o la amputación. Por lo tanto, se debe considerar la reducción de c-LDL en pacientes con EAP para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) independientemente de los antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (125).



La disponibilidad de diversas terapias hipolipemiantes en el momento actual ha permitido tener mayor control de niveles lipídicos en la población y la consiguiente reducción de eventos vasculares adversos, pero sin llegar a suprimirlos. Existe un grupo de pacientes con niveles lipídicos óptimos que presentan nuevos eventos o recurrencias de los mismos. La persistencia de este riesgo, ha llevado a la realización de diversos estudios randomizados y aleatorizados que evalúan el riesgo residual asociado a c-LDL modificando el factor implicado con medidas no farmacológicas y farmacológicas, estudiando su impacto en los resultados:

1. **No farmacológicas**, en el estudio PREDIMED (PREvención con Dieta Mediterránea) en el cual se analizó los beneficios de la dieta mediterránea. Se objetivó mejoras significativas en el control de los factores clásicos presentando un efecto favorable para ambos, con mejoría del control de presión arterial, sensibilidad insulínica, control lipídico, lipoproteínas, inflamación, estrés oxidativo y del desarrollo de aterosclerosis carotídea. Un subanálisis en pacientes obesos, mostró que niveles altos de triglicéridos pero no de c-LDL, estaban directamente relacionados con el desarrollo de eventos vasculares, recalcando la importancia de la dieta en el control de otros factores distintos c-LDL y en la reducción del riesgo asociado (126).

## 2. **Farmacológicas:**

- 2.1. Se evaluó el papel de las estatinas, tanto en prevención primaria como secundaria, en diversos estudios como el 4S (The Scandinavian Simvastatin Survival Study) (127), LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) (128), CARE (Cholesterol And Recurrent Events) (129), HPS (Heart Protection Study) (130), PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) (131), WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) (132), TNT (Treat to New Targets) (133), AFCAPS (Air Force/Coronary Atherosclerosis Prevention Study) (134), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) (135) o estudio JUPITER (Justification for the

Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) (136). En estos estudios se demostró la reducción del número de episodios cardiovasculares con el uso de estatinas, pero, a pesar del correcto tratamiento y el buen control, ciertos pacientes presentaban nuevas complicaciones.

2.2. Se han llevado a cabo estudios para evaluar la eficacia del ezetimibe, un agente hipolipemiante de la clase de inhibidores de la absorción del colesterol, junto a estatinas con el fin de reducir el riesgo residual asociado a estatinas en monoterapia y mejorar en el control de lipídico como se mostró en el estudio IMPROVE-IT (102,137). El ezetimibe supuso una herramienta más para la reducción adicional del riesgo y mejorar los resultados cardiovasculares (138,139). A pesar de la reducción considerable de los niveles de c-LDL, persistían pacientes que presentaban recurrencias.

2.3. Una nueva familia de fármacos, los inhibidores de PCSK9 (IPCSK9), evolocumab y alirocumab, se han establecido como un tratamiento hipolipemiante eficaz y seguro para la reducción de eventos cardiovasculares como queda reflejado en los estudios ODYSSEY (140) o FOURIER (141). Al igual que los estudios realizados con otros grupos hipolipemiantes, el análisis post hoc de los ensayos SPIRE mostraba la persistencia del riesgo inflamatorio residual en los pacientes tratados (142).

2.4. El desarrollo de nuevas moléculas como el ácido bempedoico (ácido 8 hidroxio-2,2,14,14 tetrametilpentadecanodioico) puede suponer una nueva arma terapéutica para reducir el riesgo vascular asociado a c-LDL. Se trata de un profármaco que reduce los niveles de c-LDL inhibiendo la ATP citrato liasa y por ende, la síntesis de acetil coenzima A (Acetil-CoA), sustrato para la biosíntesis de ácidos grasos (143). Además de la acción hipolipemiante, ácido bempedoico podría tener efectos antiinflamatorios. Esta propiedad es sugerida en diversos ensayos al objetivarse reducciones de los niveles de PCR en pacientes

tratados con esta molécula frente a placebo (144). Las evidencias actuales, muestran como ácido bempedoico es efectivo y seguro tanto en monoterapia como asociado a estatinas y ezetimibe para conseguir niveles de c-LDL más estrictos y una posible terapia para reducir el riesgo residual (145–148).

En conclusión, el riesgo residual asociado a lípidos está condicionado por la presencia de niveles elevados de triglicéridos y lipoproteínas ricas en triglicéridos, disminución de c-HDL y aumento de c-LDL. En el momento actual disponemos de terapias hipolipemiantes muy eficaces, capaces de disminuir los niveles de c-LDL, pero no se dispone de evidencia acerca del beneficio cardiovascular con fármacos capaces de disminuir los niveles de TG o de modificar los niveles de c-HDL, y por tanto, del control del riesgo residual (149).

## **1.2.2 Factores inflamatorios**

Los estados inflamatorios comparten un papel importante en la aterosclerosis y sus complicaciones. La presencia de biomarcadores de inflamación como la PCR, IL-6 y lipoproteína asociada a fosfolipasa A2 (Lp-PLA 2) se asocia a un mayor riesgo arteriosclerótico (150,151). Diversos estudios mostraron el efecto antiinflamatorio de la rosuvastatina (Ensayo JUPITER) (152), de pravastatina y atorvastatina (ensayo PROVE-IT TIMI 22) (153) con un descenso de la PCR. Además, los datos obtenidos en estudios previos, sugieren la capacidad de las estatinas para la reducción de Lp-PLA2, consiguiendo un descenso de hasta un 35%, pudiendo ser el mecanismo a través del cual reducen el riesgo asociado a inflamación (154).

El efecto cardiovascular de la inflamación, independientemente de otros factores, quedó reflejado en el estudio CANTOS. En dicho estudio se objetivó una reducción significativa de eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes tratados con canakinumab, un anticuerpo monoclonal antiinterleucina humana 1 beta (91).

El estudio COLCOT evaluó la efectividad de la colchicina en la reducción del riesgo de desarrollar eventos isquémicos, mostrando una reducción

significativa de los mismos sugiriendo la influencia del estado inflamatorio en el desarrollo de eventos cardiovasculares (155).

A pesar de la evidencia del efecto aterosclerótico de la inflamación, no se dispone de guías clínicas que aconsejen el uso de terapias antiinflamatorias como prevención de eventos cardiovasculares.

### **1.2.3 Factores protrombóticos**

Otro pilar importante es el riesgo trombótico residual. Este concepto se refiere al riesgo trombótico que presentan los pacientes con antecedentes de eventos isquémicos de presentar nuevos eventos pese al tratamiento antiagregante y anticoagulante (156). El uso de fármacos antiplaquetarios como prevención primaria en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida no ha demostrado ser beneficiosa, en cambio, en pacientes que si la presentan, constituyen un pilar básico de la prevención de nuevas recurrencias (157,158). A pesar del tratamiento antiagregante óptimo de acuerdo con las guías de práctica clínica, una proporción importante de pacientes desarrollan eventos aterotrombóticos recurrentes (159). Con el objetivo de optimizar el tratamiento farmacológico en prevención secundaria, se han realizado diversos estudios como el COMPASS y ATLAS ACS 2-TIMI 51, objetivándose una reducción del riesgo relativo de desarrollar eventos cardiovascular con la adicción de dosis bajas de rivaroxabán más aspirina, situándose como una posible terapia en la reducción del riesgo residual (160,161). Este beneficio fue mayor en pacientes con enfermedad arterial periférica (162).

Aparte del clopidogrel, se han desarrollado nuevos fármacos antiplaquetarios inhibidores del receptor plaquetario P2Y12 (ticagrelor, prasugrel y cangrelor) que han supuesto una herramienta más para reducir el riesgo residual (163). Su uso como terapia dual junto con aspirina, sobre todo con ticagrelor, en los primeros 12 meses tras el infarto agudo de miocardio, ha demostrado una reducción de eventos trombóticos posteriores pero sin llegar a riesgo cero (164,165).

## 1.3 Síndrome antifosfolípido

### 1.3.1 Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune protrombótica (166). Se caracteriza por: a) trombosis a nivel vascular y microvascular afectando tanto a arterias como venas y b) por el desarrollo de complicaciones obstétricas entre las que se encuentran abortos de repetición, muertes fetales recurrentes o nacimientos prematuros debidos a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria. Esta serie de manifestaciones son consecuencia de la presencia de manera persistente de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), concretamente anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipina (aCL) y/o anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína-I (a $\beta$ 2GPI) (167,168).

Las manifestaciones clínicas son variadas pudiendo afectar a cualquier órgano y lecho vascular. El órgano más frecuentemente afectado es el riñón. A nivel vascular, la trombosis de venas profundas de miembros inferiores y de arterias cerebrales son los territorios vasculares más frecuentemente afectados.

En el momento actual, el SAF es considerado como la trombofilia adquirida más frecuente(169).

En raras ocasiones, puede debutar como una coagulopatía aguda generalizada extremadamente grave y que supone una amenaza vital para el paciente denominado Síndrome Antifosfolípido Catastrófico. Supone alrededor de menos de 1% de los pacientes con SAF. Se caracteriza por el desarrollo simultáneo de numerosas trombosis en diferentes niveles vasculares tanto arterial como venoso junto a la activación de una tormenta de citoquinas proinflamatorias desarrollado durante un corto periodo de tiempo (170). Generalmente, el resultado es un fallo multiorgánico o incluso la muerte. Por tanto, se trata de una entidad muy grave y mortal, siendo imprescindible un diagnóstico y tratamiento precoz.

### 1.3.2 Epidemiología

La prevalencia real del SAF del adulto no se conoce con exactitud. Es más frecuente en mujeres y en personas jóvenes entre 20 y 40 años, aunque puede presentarse en cualquier rango de edad. Diversas series estiman que la incidencia se encuentra en torno a 2-5 casos por 100.000 habitantes por año con una prevalencia de 40-50 casos por 100.000 habitantes (171,172).

Los aPL se encuentran presentes en aproximadamente 1-5% de la población general (173). En el subgrupo de pacientes que han sufrido un evento vascular, se encuentran presentes en el 13-17% de los pacientes con ictus, 11% con infarto de miocardio, 9,5-10% en pacientes con trombosis venosa profunda y en el 6% de pacientes con complicaciones durante embarazo. Por otra parte, diversas enfermedades también se relacionan con la presencia de aPL, estando presente en el 33 % de los pacientes con LES y en el 6-15 % de otras conectivopatías como esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, dermatomiositis y la conectivopatía indiferenciada temprana(171,174).

### 1.3.3 Etiología

La etiología del SAF en el momento actual no se conoce con exactitud. Puede asociarse o no a otro tipo de enfermedades, clasificándose como:

1. **Síndrome antifosfolípido primario** cuando se desarrolla como una condición primaria.
2. **Síndrome antifosfolípido secundario** cuando se encuentra en asociación con:
  - A. Enfermedades autoinmunes. Se ha objetivado su relación con patologías que presentan positividad para aPL , principalmente LES (111,175–178). Además se ha encontrado relación con otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o esclerodermia (179–182).

- B. Infecciones. Los agentes microbianos pueden inducir enfermedades autoinmunes por diversos mecanismos. No se conoce con certeza el mecanismo por el cual las producen. Se ha propuesto el mecanismo de “mimetismo molecular”, según el cual los microorganismos actuarían como superantígenos que pueden dar lugar a una respuesta inmunitaria a través de la activación de linfocitos T y liberación de citocinas y quimiocinas, influyendo en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y II (MCH) (183–185). En relación con este mecanismo propuesto, péptidos bacterianos pueden inducir el desarrollo de anticuerpos monoclonales. Un estudio en ratones inmunizados frente a *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Clostridium tetani*, demostró la presencia de títulos elevados de anticuerpos monoclonales a $\beta$ 2GPI contra un hexapéptido bacteriano (TLRVYK) (186). Se han asociado tanto infecciones por agentes bacterianos (Sífilis, *Leptospira*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Streptococo spp* y *Klebsiella spp*); virus (*Hepatitis A, B, C, VIH, Paramixovirus, Virus linfotropo T humano tipo 1 (HTLV-1), Citomegalovirus, Varicela-Zoster, Parvovirus y Rubeola*); como con parásitos (*Plasmodium, Pneumocystis jirovecci* o *Leishmania*) (183,187–193).
- C. Fármacos. Se ha encontrado asociación de anticuerpos a $\beta$ 2GPI y el uso de minociclina, clorpromazina, fenitoína, hidralazina, quinina, etosuximida, quinidina, interferón alfa, amoxicilina, clorotiazidas, anticonceptivos orales y propranolol (194–196).
- D. Enfermedades malignas. El cáncer aumenta el riesgo de trombosis representando el 15% de todas las muertes en pacientes oncológicos (197). Las células tumorales pueden activar la cascada de coagulación a través de diferentes vías (198). La trombosis también puede estar relacionada con la presencia de aPL, para ellos se han sugerido diversos mecanismos: 1) inducción de autoanticuerpos frente a antígenos tumorales, 2) liberación de aCL de las propias células tumorales y 3) síntesis de inmunoglobulinas con actividad

protrombótica (199). Dentro de este grupo cabe destacar tumores sólidos de colon, mama y pulmón, y neoplasias hematológicas como linfomas, síndromes mieloproliferativos y leucemias (197,200–206).

### **1.3.4 Diagnóstico**

#### **1.3.4.1 Sospecha clínica**

La sospecha clínica del SAF es primordial para un diagnóstico precoz dado que el inicio de un tratamiento óptimo reduce el riesgo de complicaciones secundarias y la probabilidad de muerte asociada. Supone un gran reto debido a la gran variabilidad clínica, por ello se trata de una enfermedad que en numerosas ocasiones está infradiagnosticada.

Es de vital importancia la realización de una rigurosa historia clínica de todos los síntomas presentes y centrada en la naturaleza y frecuencias de los mismos, así como una exploración física completa. Cabe destacar que, a pesar de no existir unos signos patognomónicos en la exploración, la presencia de signos sugerentes de isquemia puede ser de utilidad a la hora de considerar esta entidad.

La variabilidad clínica de esta entidad, lleva a descartar otras posibles enfermedades como trombofilias adquiridas y hereditarias, neoplasias sólidas y hematológicas, arteriopatía, enfermedades microangiopáticas, trombocitopenia secundaria a heparina, coagulación intravascular diseminada (CID), LES o vasculitis sistémicas como el síndrome de Behçet (207).

Los signos y síntomas a tener en cuenta en aquellas situaciones en las cuales se sospeche un SAF se resumen en la figura 7.



<p><b>1. Presencia de fenómenos trombóticos sugestivos de trombofilia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosis venosa o arterial en un paciente menor de 50 años.</li> <li>• Trombosis arterial en pacientes mayores de 50 años que no presenten factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, HTA, dislipemia o diabetes).</li> <li>• Trombosis arterial o venosa recurrente.</li> <li>• Trombosis venosa sin causa clara.</li> <li>• Combinación de trombosis venosa y arterial.</li> <li>• Trombosis de localización atípica.</li> <li>• Antecedentes familiares de trombosis.</li> </ul>
<p><b>2. Pacientes con dos o más abortos o un aborto y un fenómeno trombótico o una muerte fetal.</b></p>
<p><b>3. Pacientes con complicaciones obstétricas durante la gestación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraso en el crecimiento fetal intrauterino.</li> <li>• Desprendimiento prematuro de la placenta normoinsertada o hematoma retrocorial.</li> <li>• Cuadros hipertensivos durante el embarazo (preeclampsia-eclampsia).</li> </ul>
<p><b>4. Pacientes con trombocitopenia periférica menor de 100000/mm<sup>3</sup>, excepto la secundaria a hiperesplenismo.</b></p>
<p><b>5. Presencia de alguna de las siguientes manifestaciones clínicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Livedo reticularis.</li> <li>• Endocarditis trombótica no bacteriana.</li> <li>• Úlceras cutáneas trombóticas no inflamatorias.</li> <li>• Anemia hemolítica autoinmune.</li> <li>• Hipertensión maligna.</li> <li>• Deterioro cognitivo en paciente menor de 60 años sin factores de riesgo.</li> <li>• Presencia de corea.</li> </ul>
<p><b>6. Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.</b></p>

Figura 7. Sospecha clínica. Adaptado de Cervera et al. en *Enfermedades autoinmunes y sistémicas* (208).

### **1.3.4.2 Criterios de clasificación**

En 1999 se establecieron unos criterios preliminares denominados Criterios de Sapporo cuya finalidad era la clasificación del SAF. Estos criterios fueron modificados y actualizados en el año 2006 con el fin de establecer definiciones más concretas de los criterios clínicos y de laboratorio.

Entre las modificaciones realizadas se encuentran las especificaciones para términos como preeclamsia, eclampsia e insuficiencia placentaria, la separación de al menos de 12 semanas en lugar de 6 de dos test diagnósticos de laboratorio positivos y la inclusión de los anticuerpos a $\beta$ 2GPI como criterio de laboratorio. En caso de menos de 12 semanas o más de cinco años de separación de la positividad de anticuerpos antifosfolípidos y la manifestación clínica, se debe evitar el diagnóstico del SAF (Anexo 1) (168).

Se considera que el SAF está presente si se cumple al menos un criterio clínico y uno de laboratorio.

#### **Criterios clínicos**

##### **1. Trombosis vascular:**

Definida como uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe confirmarse mediante criterios objetivos validados, es decir, hallazgos inequívocos en estudios de imagen o histopatología apropiados.

##### **2. Morbilidad del embarazo:**

- a) Presencia de una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal documentada por ecografía o examen directo del feto a partir de la 10ª semana de gestación.

- b) Uno o más nacimientos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal antes de la semana 34<sup>a</sup> de gestación debido a: 1) eclampsia o preeclampsia grave definida de acuerdo con definiciones estándar o 2) características reconocidas de insuficiencia placentaria.
  
- c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos sin explicación antes de la 10<sup>a</sup> semana de gestación, habiendo excluido las anomalías anatómicas u hormonales de la madre y las causas cromosómicas paternas y maternas.

### **Criterios de laboratorio**

1. Anticoagulante lúpico presente en el plasma en dos o más ocasiones separadas al menos 12 semanas, detectado de acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (Subcomité Científico de AL/anticuerpos dependientes de fosfolípidos).
  
2. Anticuerpos anticardiolipinas de isotipo de inmunoglobulina (Ig) G y/o M en suero o plasma, presentes en título medio o alto (es decir, mayor de 40 GPL o MPL o mayor del percentil 99), en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medido mediante técnica de ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) estandarizada.
  
3. Anticuerpo anti-beta-2 glicoproteína-I de isotipo IgG y / o IgM en suero o plasma en título mayor del percentil 99, presentes en dos o más ocasiones, con un intervalo de al menos 12 semanas, medido mediante técnica de ELISA estandarizada.

### **1.3.5 Manifestaciones clínicas**

A parte de los criterios clínicos establecidos como el desarrollo de trombosis y de complicaciones obstétricas, puede cursar con otra serie de manifestaciones clínicas que no forman parte de los criterios de clasificación (Anexo 2) (167). Entre las que se incluyen:

- Hematológicas: trombocitopenia y anemia hemolítica.
- Renales: microangiopatía trombótica aguda y lesiones vasooclusivas crónicas.
- Cardiacas: vegetaciones valvulares.
- Dermatológicas: livedo reticularis y vasculopatía livedoide.
- Neurológicas: deterioro cognitivo en ausencia de ictus y cambios en la sustancia blanca subcortical.

### **1.3.6 Otras variantes raras**

Además del SAF catastrófico, se han descrito otras como SAF seronegativo, SAF pediátrico y el SAF obstétrico.

#### **Síndrome antifosfolípido seronegativo**

Esta entidad generalmente afecta con mayor frecuencia a pacientes jóvenes sin factores de riesgo cardiovasculares conocidos.

Se debe sospechar en aquellos casos que se produzcan eventos clínicos sugerentes de SAF y a nivel de laboratorio presenten negatividad persistente de aPL comprobada al menos en dos ocasiones una vez descartadas otras causas protrombóticas: mutaciones del factor V y II, neoplasias activas, intervenciones quirúrgicas previas, eventos traumáticos o estados que favorezcan estasis sanguínea tales como situaciones que ocasionen un reposo prolongado (209). A pesar de la negatividad de aPL clásicos del SAF, se han identificado otros anticuerpos que si pueden estar presentes: 1) anticuerpos antifosfatidiletanolamina, 2) anticuerpos antiácido fosfatídico , antifosfatidilserina y antifosfatidilinositol, 3) anticuerpos antivimentina, 4) anticuerpos

antiprotrombina y 5) anticuerpos antiAnexina A5. Recientemente se ha propuesto un nuevo isotipo IgA  $\alpha$ 2GPI que se encuentra bajo investigación en este grupo de pacientes (210).

### **Síndrome antifosfolípido pediátrico**

El SAF pediátrico es una afección poco estudiada hasta el día de hoy. Este término se aplica en personas menores de 18 años que presentan un SAF.

La prevalencia del SAF en la edad pediátrica no se conoce con exactitud. A pesar de ser una entidad rara, es probable que también esté infradiagnosticada. La serie de casos más numerosa proviene del Registro Ped-APS. Se trata de un registro internacional que evaluó un total de 121 niños de 14 países y que constituye una ambiciosa colaboración internacional coordinada por el Foro Europeo sobre Anticuerpos Antifosfolípidos y Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil del Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica reunido entre 2004 y 2007. La cohorte estudiada tenía una edad media de aparición de SAF de 10,7 años e incluía niños que iban desde recién nacidos hasta adolescentes (211).

Tal y como ocurre en el SAF del adulto, es más frecuente en mujeres pero la proporción entre hombres y mujeres es menor, con una proporción 1:1.2 frente a 1:5 del SAF del adulto (212).

No existen criterios diagnósticos validados como ocurre en SAF del adulto. Es posible que los criterios de Sapporo puedan adaptarse a los niños excluyendo los criterios relacionados con las morbilidades del embarazo. No obstante, aunque se hayan adaptado los criterios, existe cierta incertidumbre en cuanto a la aplicación de los valores de laboratorio aceptados para el SAF del adulto en la población infantil (213).

De acuerdo con el Registro Ped-APS, la manifestación clínica más frecuente es la trombosis vascular, presente en el 60% de los niños. Su localización más frecuente fue la trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores (214).

## **Síndrome antifosfolípido obstétrico**

Se denomina SAF obstétrico a aquel síndrome antifosfolípido que afecta a mujeres embarazadas y ocasiona una serie de complicaciones tal como aborto espontáneo temprano recurrente, muerte fetal a las 10 o más semanas de gestación y/o parto prematuro como consecuencia del desarrollo de preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria (215).

Las mujeres embarazadas con aPL positivos, presentan un mayor riesgo de complicaciones tromboticas que las mujeres con aPL negativos (216).

La complicación obstétrica más frecuente es el aborto espontáneo recurrente. En la población general, en torno al 10-15% de las embarazadas que presentan aborto espontáneo recurrente presentan aPL con criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido (217). El AL es el más relacionado con el riesgo de aborto espontáneo, pero tanto los aCL IgG como IgM también suponen un mayor riesgo para el desarrollo del mismo (218).

Además del aborto espontáneo, el SAF conlleva numerosas complicaciones obstétricas como oligohidramnios, prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal, trombosis fetal, preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP, insuficiencia placentaria así como un importante aumento del riesgo de trombosis venosa periembarazo (215,219–222).

### **1.3.7 Síndrome antifosfolípido y riesgo cardiovascular**

En referencia a apartados anteriores, el SAF es un estado protrombótico, consecuencia de la presencia de anticuerpos circulantes, que van a afectar a la regulación de la trombina favoreciendo la activación de diversos factores de la coagulación.

Es una entidad que puede cursar con múltiples manifestaciones clínicas a diferentes niveles. A nivel cardiovascular, se caracteriza por el desarrollo de fenómenos trombóticos que generalmente aparecen en pacientes jóvenes sin otros factores de riesgo conocidos. Aunque clásicamente se ha relacionado con trombosis venosa, también puede afectar a nivel arterial.

#### **1.3.7.1 Afectación cerebral**

En arterias cerebrales, el ictus isquémico es la complicación más frecuente y grave (223). Diversas series estiman que más del 20% de los accidentes cerebrovasculares en pacientes menores de 45 años están asociados a la presencia de síndrome antifosfolípido (224).

Un estudio realizado por el grupo “*Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group*” mostró que los pacientes con síndrome antifosfolípido presentaban un riesgo entre 2 y 31 veces mayor de presentar un ictus que aquellos pacientes con pruebas de laboratorio negativas (225).

De los 1000 pacientes con diagnóstico de SAF del estudio Euro-Phospholipid Project Group, el 19,8% presentó un ictus, 11,1% presentó un AIT y 5,5% presentó un IAM (226).

#### **1.3.7.2 Afectación cardíaca**

A nivel cardíaco, las manifestaciones derivadas del SAF pueden ser variadas, siendo las valvulopatías y la enfermedad coronaria las principales manifestaciones.

La enfermedad valvular se caracteriza por el desarrollo de lesiones in situ, así como la propia disfunción en aquellos pacientes sin antecedentes de valvulopatía o proceso infeccioso previo. La válvula más frecuentemente afectada es la mitral seguida de la aórtica (227).

El mecanismo fisiopatológico no es del todo conocido. Cervera et al. sugieren que el depósito de aPL y componentes del sistema del complemento sobre las válvulas pueden causar un proceso inflamatorio (228). Dicho proceso conduce al desarrollo de fibrosis, calcificación y trombosis verrugosa; pudiendo incluso llegar a afectar a los propios capilares intravalvulares (229,230).

La enfermedad coronaria se caracteriza por el desarrollo de aterosclerosis de manera acelerada en la población joven (231). Al igual que la afectación valvular, se ha sugerido que la actividad procoagulante y proinflamatoria de dichos anticuerpos podría ser la causa del desarrollo de la aterosclerosis (232).

El infarto agudo de miocardio generalmente suele afectar a mujeres jóvenes con estudios angiográficos prácticamente normales (233). El desarrollo del infarto es secundario al desarrollo de aterosclerosis acelerada, lesión microvascular y finalmente aparición de trombos coronarios (234,235).

Otras manifestaciones cardiacas menos frecuentes, pero que pueden llegar a desarrollarse, son: 1) la disfunción miocárdica, sobre todo disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y 2) hipertensión pulmonar secundaria a la formación de trombos a nivel vascular o en cámaras cardiacas (236–238).

### **1.3.7.3 Afectación de arterias de miembros inferiores**

La asociación entre enfermedad arterial periférica de miembros inferiores y aPL es motivo de debate por falta de estudio rigurosos. El desarrollo de EAP es consecuencia del deterioro del propio endotelio vascular, aterosclerosis acelerada y presencia de gran carga aterosclerótica; comportando un elevado riesgo de aparición de eventos isquémicos (239,240). La revisión realiza por Gavier et al. sugiere que la presencia de niveles elevados de manera persistente de aPL es mayor en pacientes con EAP de miembros inferiores en comparación con sujetos sanos (241).



En resumen, los pacientes con criterios diagnósticos de SAF por definición presentan un mayor riesgo de eventos trombóticos. Es posible que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes, pero sin llegar a cumplir los criterios diagnósticos establecidos, podría dar lugar a un mayor riesgo de eventos trombóticos. Su presencia en pacientes asintomáticos o con patología vascular por otra causa, podría tener importancia clínica y pronóstica. Es probable que puedan constituir un factor de riesgo cardiovascular que predisponga al desarrollo de eventos isquémicos arteriales y recurrencias. Por consiguiente, estos anticuerpos podrían proponerse como nuevos factores de riesgo cardiovascular independientes.

## 1.4 Enfermedad arteriosclerótica asociada a anticuerpos anticardiolipina

Los aCL son un grupo heterogéneo de anticuerpos de tipo antifosfolípido que reconocen fosfolípidos que forman parte de las membranas celulares, concretamente la cardiolipina (242). Existen tres tipos principales de anticuerpos anticardiolipina que se expresan como IgG, IgM o IgA.

El primer anticuerpo antifosfolípido se identificó en 1906 cuando el doctor Wasserman investigaba las pruebas serológicas (test no treponémicos) en pacientes con infección por *Treponema pallidum*. En estas pruebas detectó una reagina que reaccionaba con muestras hepáticas de recién nacidos fallecidos por sífilis. Es por ello, la falsa reacción luética positiva en pacientes con SAF (243).

En 1941, Pangborn identificó la cardiolipina, un fosfolípido que se encuentra en la membrana interna de la mitocondria (244). No fue hasta la década de 1980, cuando se detectó y cuantificó con mayor fiabilidad los aCL mediante técnicas de radioinmunoensayo, suponiendo un gran avance en el conocimiento de los mismos (245).

Las manifestaciones clínicas de los aCL se puede dividir en dos categorías: por un lado, aCL relacionados con en la enfermedad autoinmune y síndrome antifosfolípido cuyo antígeno objetivo es la  $\beta$ 2-glicoproteína I ( $\beta$ 2GPI), pudiendo ocasionar alteraciones de la coagulación y fenómenos trombóticos y, por otro lado, aCL asociados a enfermedades infecciosas como la sífilis, fármacos, enfermedades malignas u otras enfermedades (246).

Los aCL forman parte del Síndrome Antifosfolípido (166). Tras la modificación de los criterios de Sapporo en 2006, se consideró como punto de corte, presencia de título medio o alto de aCL de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma mayor de 40 GPL/MPL o mayor del percentil 99, presentes en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, medido mediante un ELISA estandarizado (168).

Desde hace unos años, se ha desarrollado una nueva técnica de detección de aCL diferente al ELISA, denominada inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA) y que puede ser una alternativa útil (246,247). Mattia et al. señalan que esta nueva técnica presenta una sensibilidad más baja para IgM en comparación con el ELISA (248).

### 1.4.1 Fisiopatología

El mecanismo fisiopatológico no se conoce con total certeza, por ello, para explicar el papel protrombótico de los aCL se ha propuesto el modelo de “*two hits*” o de “*dos golpes*”(249,250).

El “**primer golpe**” se produce por la propia presencia de los anticuerpos anticardiolipina (251). En esta fase inicial, los aCL ocasionan un estado protrombótico y proinflamatorio, incapaz de formar trombos, siendo necesario un “segundo golpe”.

El “**segundo golpe**” tiene como consecuencia la ruptura del endotelio o de la placa de ateroma. Las causas del mismo no son del todo claras. Para explicar su mecanismo se han establecido diversas hipótesis. Por un lado, la propia  $\beta$ 2-GPI puede ser capaz por si sola de inducir la activación de la vía alternativa del complemento, activación plaquetaria y la cascada de la coagulación, que junto a la alteración endotelial previa, favorecerían la rotura de la placa de ateroma y la formación de trombos (252,253). Por otro lado, otro segundo golpe sugerido es la presencia de lipopolisacáridos (LPS) circulantes. Los LPS son componentes inherentes de la membrana externa de bacterias gramnegativas que proporcionan integridad celular y actúan como mecanismo de interacción con otras superficies (254). Estudios en ratones, a los cuales se les inyectó aCL IgG no presentaron eventos procoagulantes, en cambio, cuando se les inyectó LPS intraperitoneal previo a la infusión de aCL IgG, se objetivó la formación de trombos (252). Laplante et al. sugieren la influencia de la activación del receptor tipo Toll-4 mediante el ligando TLR4 lipopolisacárido en la formación de trombos en presencia de anticuerpos antifosfolípido (255).

En concordancia con esta observación, se ha propuesto que las infecciones podrían constituir el segundo golpe.

La hipótesis de los dos golpes, no explicaría las manifestaciones obstétricas asociadas a aPL tal y como señala Meroni et al. en un estudio con ratones gestantes. La infusión de aPL IgG ocasionaba la pérdida fetal de manera directa sin ser necesario la acción de un segundo golpe (250). La Rosa et al. objetivaron que la presencia de  $\beta 2$  glicoproteína I se encontraba aumentada en las superficies de los trofoblastos de placentas de pacientes con títulos elevados de aPL (256). En esta dirección, se ha propuesto la hipótesis que la excesiva expresión placentaria de  $\beta 2$  glicoproteína sumado a las propias alteraciones asociadas al embarazo, tanto hormonales como vasculares, podrían ser suficientes para el desarrollo de eventos trombóticos sin precisar otros factores (250).

#### **1.4.2 Influencia a nivel cardiovascular**

Vaarala et al. estudiaron la relación entre aCL y el riesgo de IAM. Se analizó una cohorte de hombres con aCL positivos, observándose que los sujetos con niveles altos de aCL presentaban un riesgo relativo (RR) de 2 (IC 95%: 1.1-3.5) , postulándose como factor de riesgo independiente de infarto de miocardio o muerte cardíaca (257).

La asociación de eventos isquémicos y la presencia de aCL hace suponer que puedan constituir un factor de riesgo cardiovascular independiente. En el momento actual dicha asociación no se encuentra definida de manera consistente y en consecuencia, los aCL no son reconocido en la principales guías clínicas de prevención de riesgo cardiovascular (72).

La presencia de aCL IgM o IgG puede jugar un papel importante en el desarrollo de eventos isquémicos adversos y recurrencias vasculares tal y como sugieren Bili et al. Pacientes con aCL IgG elevados presentaban mayor número de eventos coronarios que los pacientes con niveles bajos. Además, la presencia de niveles elevados de aCL IgG y niveles bajos de aCL IgM podría suponer una mayor tasa de eventos cardíacos recurrentes. Además, pacientes con aCL

positivos presentaban mayor riesgo de aterosclerosis y de sufrir algún evento isquémico cardiovascular (258).

Ocasionalmente, aPL persistentemente positivos se encuentran en personas sin ningún evento tromboembólico venoso o arterial. La probabilidad de desarrollar un evento trombótico en estos pacientes es relativamente baja. En cambio, la presencia de triple positividad, es decir la presencia de aCL, anti  $\beta$ 2GPI y AL se podría asociar a mayor riesgo de eventos trombóticos considerando a estos pacientes de alto riesgo (259). Estudios posteriores, proponen un mayor riesgo de sufrir un primer episodio tromboembólico en pacientes sin eventos vasculares previos y la presencia de triple positividad asociado a factores adicionales (260). Además, tras el primer evento, el riesgo de presentar un nuevo episodio trombótico aumenta entre un 10 y 67% (261).

La revisión sistemática realizada por Pastori et al. postula que los pacientes con títulos elevados de aCL IgG, podrían presentar doble de riesgo de eventos mayores cardiovasculares recurrentes, sobre todo tras un primer IAM o revascularización coronaria. En esta situación, el riesgo de un segundo evento isquémico puede verse multiplicado por dos en pacientes con niveles de altos de IgG aCL (262).

A nivel cardíaco, diversas estructuras pueden verse comprometidas. Se incluye la afectación a nivel valvular con el desarrollo de vegetaciones y la consiguiente disfunción, deterioro endotelial de arterias coronarias, disfunción miocárdica, hipertensión pulmonar e incluso se pueden llegar a desarrollar trombos intracardiacos. La prevalencia de aCL en pacientes con IAM es alrededor del 10% (235). La presencia de más de un subtipo de aPL no significó un aumento del riesgo de IAM (234).

El lecho vascular cerebral también puede verse afectado, proponiéndose la relación entre aCL y accidente cerebrovascular (263). Un estudio realizado sobre la cohorte Framingham, mostró un aumento significativo de riesgo de AIT e ictus en pacientes con títulos altos de aCL, sobre todo en el sexo femenino (264). La mayor prevalencia en mujeres podría explicarse con los estudios realizados en ratones, que han demostrado una mayor concentración de aCL en

hembras. Este hecho puede estar relacionado con el efecto inductor de los estrógenos (265).

Otros datos apuntan que títulos elevados de aCL IgG pueden conllevar un mayor riesgo de sufrir un evento isquémico cerebral. Estos paciente configuran grupo de riesgo elevado para el desarrollo de recurrencias cerebrales (266). Los ictus y los eventos trombóticos, representan la causa más frecuente de recurrencia en el primer año tras el primer evento (267). Por otro lado, la presencia de aCL en los pacientes con ictus no predice un mayor riesgo de eventos isquémicos posteriores durante al menos 2 años (268).

El Honolulu Heart Program, un estudio prospectivo de casos y controles, mostró la asociación entre aCL IgG, el ictus e IAM. En varones con anticuerpos anticardiolipina IgG dependientes de  $\beta$ 2GP1 versus aCL negativo, el riesgo de accidente cerebrovascular fue 2.2 veces mayor a los 15 años y 1.5 a los 20 años. El riesgo de IAM fue 1.8 veces mayor a los 15 años y 1,5 veces mayor a los 20 años;  $p < 0.001$ . Estos datos sugieren la consideración de aCL IgG dependiente de  $\beta$ 2GP1 como predictor de eventos isquémicos cerebrales y coronarios (269).

Los resultados de estudios realizados hasta ahora proponen el papel de los aCL como factor de riesgo cardiovascular independiente (224,270).

La influencia de los aCL no se limita al territorio coronario y cerebral, sino que el lecho arterial de miembros inferiores también puede verse afectado. Puisieux et al. objetivaron que personas con antecedentes de enfermedad arterial periférica presentaban títulos elevados de aCL. El subtipo de aCL que más se relacionaba con el desarrollo de arteriopatía a este nivel fue aCL IgG. La mortalidad general fue el doble en este grupo, y el cuádruple en mortalidad de origen cardiovascular respecto al grupo con aCL negativos. Por tanto, se ha propuesto la relación de aCL IgG positivos en pacientes con enfermedad arterial periférica con el desarrollo de arteriosclerosis y mortalidad (271).

En las revisiones sistemáticas realizadas por Gavier B et al. y posteriormente por Merashli et al., la presencia de niveles persistentemente elevados de aCL es mayor en pacientes con enfermedad arterial periférica de

las extremidades inferiores, en comparación con los controles sanos, teniendo en cuenta que los datos expresados de los pacientes positivos para anticuerpos antifosfolípidos limitan la interpretación de los resultados (241,272).

A pesar de los estudios realizados, la relación de los aCL y enfermedad arterial periférica es motivo de debate debido a: 1) falta de estudios bien diseñados, 2) variabilidad del tamaño muestral, 3) falta de homogeneidad en el diagnóstico y gravedad de enfermedad arterial periférica y 4) ausencia de criterios fijos a la hora de medición de los títulos de los aCL y punto de corte para considerarlos positivos.

En definitiva, parece que la presencia aislada de aCL sin criterios de SAF puede asociarse con IAM, ictus y EAP, aunque esta última menos demostrada ante la falta de rigurosos estudios para su evaluación. Además, aunque es menos conocido, los pacientes con antecedentes de evento vascular relacionado con factores de riesgo vascular clásicos, la positividad de aCL podría predisponer a un mayor número de recurrencias.

Los datos aportados en estudios previos, tanto de nuevos eventos isquémicos como de recurrencias a nivel de arteriales coronarias, cerebrales y de miembros inferiores, muestran diferente influencia de los distintos isotipos de aCL. Se ha propuesto que aCL IgM podría jugar un factor protector, en contraposición de aCL IgG que podría ser un factor adverso, tanto en morbimortalidad como recurrencias.





## **2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**



A pesar del control estricto de factores de riesgo cardiovascular clásicos, la probabilidad de recurrencias cardiovasculares es elevada. Esto lleva a la identificación de otros factores de riesgo, entre los que se incluyen los aCL.

La asociación de aCL, manifestaciones tromboticas vasculares y comorbilidades obstétricas está bien descrita con un papel patogénico plausible.

La relación entre la presencia de estos anticuerpos con el desarrollo de aterosclerosis sistémica y el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares isquémicos, en pacientes sin enfermedades autoinmunes previas ni criterios de SAF, no está bien definida.

Los escasos estudios se centran en la relación de anticuerpos anticardiolipina y enfermedad de arterias coronarias o cerebrovascular, sin embargo, la influencia de los aCL en la enfermedad arterial periférica no ha sido evaluada de manera consistente.

Por otro lado, es conocida la relación que existe entre niveles elevados de c-LDL y el desarrollo de aterosclerosis. Alcanzar los niveles objetivos deseados, constituye una estrategia de vital importancia para la reducción del riesgo de desarrollar ECV y la mortalidad, como se demuestra en estudios realizados.

Las guías terapéuticas han sufrido modificaciones periódicas a la hora de establecer los niveles de c-LDL, siendo cada vez más estrictos. A pesar de las recomendaciones de las guías y la disponibilidad de una terapia hipolipemiente más intensificada, muchos pacientes con ASCVD no alcanzan los objetivos de c-LDL.

Sin embargo, los datos observados en estos estudios, a menudo no se correlacionan con los resultados en la práctica clínica. En este sentido, los trabajos de eficacia clínica en vida real y su repercusión en distintos territorios arteriales son escasos, particularmente para pacientes con enfermedad vascular periférica. En la mayoría de los casos, los estudios proporcionan información transversal de niveles de c-LDL, sin información sobre los niveles sostenidos de c-LDL a largo plazo. Además, los pacientes con enfermedad arterial periférica y

un alto riesgo de recurrencia suelen estar infrarrepresentados o simplemente ausentes.

Para evaluar la relación entre positividad del aCL, nivel de c-LDL menor o mayor de 70 mg/dl, recurrencias de evento cardiovasculares y mortalidad en pacientes con ASCVD, analizamos los datos de un registro español de control de factores de riesgo cardiovascular en prevención secundaria (Registro FRENA).

### **3 HIPÓTESIS**



## **3.1 Estudio 1**

### **Location of recurrent cardiovascular events and anticardiolipin antibodies**

**Galán-González J**, Rico-Martín S, Calderón-García JF, Antón J, Ramírez-Moreno JM, Álvarez-Rodríguez LR, Sánchez Muñoz-Torrero JF; for FRENA Investigators.

Eur J Clin Invest. 2021 Jul;51(7):e13533. doi: 10.1111/eci.13533. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33666941.

#### **3.1.1 Hipótesis**

La presencia de anticuerpos anticardiolipina circulantes aumenta el riesgo de recurrencias de eventos isquémicos arterioscleróticos.

## 3.2 Estudio 2

### **Sustained low-density lipoprotein-cholesterol <70 mg/dl is associated with improved cardiovascular outcomes in the clinical setting**

Sánchez-Bacaicoa C, **Galán J**, Guijarro C, Rico-Martín S, Monreal M, Calderón-García JF, Aguilar-Cortés E, Sánchez Muñoz-Torrero JF; for FRENA Investigators. \* *Carmen Sánchez-Bacaicoa and Javier Galán contributed equally to this work.*

Eur J Clin Invest. 2022 May;52(5):e13732. doi: 10.1111/eci.13732. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34908162.

#### 3.2.1 Hipótesis

Niveles mantenidos de c-LDL menores de 70mg/dl reducen el riesgo de eventos isquémicos arteriales.



## **4 OBJETIVOS**



## **4.1 Estudio 1**

### **Location of recurrent cardiovascular events and anticardiolipin antibodies**

**Galán-González J**, Rico-Martín S, Calderón-García JF, Antón J, Ramírez-Moreno JM, Álvarez-Rodríguez LR, Sánchez Muñoz-Torrero JF; for FRENA Investigators.

Eur J Clin Invest. 2021 Jul;51(7):e13533. doi: 10.1111/eci.13533. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33666941.

#### **4.1.1 Objetivo principal**

Analizar la influencia de anticuerpos anticardiolipina sobre las recurrencias de eventos isquémicos vasculares y localización de estas, en pacientes de práctica clínica habitual con enfermedad cardiovascular establecida.

#### **4.1.2 Objetivo secundario**

Valorar la influencia de la positividad de aCL sobre la mortalidad cardiovascular y global.

## 4.2 Estudio 2

**Sustained low-density lipoprotein-cholesterol <70 mg/dl is associated with improved cardiovascular outcomes in the clinical setting**

Sánchez-Bacaicoa C, **Galán J**, Guijarro C, Rico-Martín S, Monreal M, Calderón-García JF, Aguilar-Cortés E, Sánchez Muñoz-Torrero JF; for FRENA Investigators. \* *Carmen Sánchez-Bacaicoa and Javier Galán contributed equally to this work.*

Eur J Clin Invest. 2022 May;52(5):e13732. doi: 10.1111/eci.13732. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34908162.

### 4.2.1 Objetivo principal

Analizar la incidencia y recurrencias de eventos isquémicos vasculares mayores en pacientes de práctica clínica habitual con enfermedad cardiovascular establecida y niveles mantenidos de c-LDL < 70mg/dl o >70mg/dl.

### 4.2.2 Objetivo secundario

Evaluar el riesgo de mortalidad cardiovascular y global en función de niveles de c-LDL < 70mg/dl o > 70 mg/ dl.

## **5 MATERIAL Y MÉTODOS**



## **5.1 Características del registro FRENA**

El registro FRENA (Factores de Riesgo y ENfermedad Arterial), es un registro observacional prospectivo, multicéntrico de la práctica clínica habitual en el cual participan más de 50 centros sanitarios del territorio nacional y distintas especialidades médicas. En este registro se recopilan y analizan datos sobre los patrones de tratamiento y los resultados de pacientes ambulatorios con enfermedad isquémica sintomática del corazón, cerebro y/o arterias periféricas principales de manera consecutiva.

El periodo de reclutamiento se inició en marzo de 2003 y finalizó en octubre de 2018. El estudio se diseñó para registrar de manera prospectiva el manejo clínico y el resultado de pacientes ambulatorios con enfermedad arterial establecida en hospitales españoles, siendo muchos de los datos objeto de análisis en el momento actual.

Los datos de este registro se han utilizado para evaluar la influencia del peso corporal, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, el control de la glucosa, la función renal o las lipoproteínas a nivel cardiovascular (69,273,274).

## **5.2 Diseño y población estudiada**

Se realizó un estudio prospectivo observacional de práctica clínica habitual sin intervención, para el cual se reclutó una muestra de pacientes mayores de 18 años. Todos los pacientes analizados pertenecían al registro FRENA (Factores de Riesgo y ENfermedad Arterial).

El total de pacientes analizados fue de 5321, de los cuales 160 procedían de la consulta de riesgo cardiovascular del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Cáceres.

### 5.2.1 Estudio 1

Del total de 5321 pacientes, se estudiaron 1387 sujetos de los que se disponía de la determinación de anticuerpos. De estos 1387 pacientes, en 1267 eran negativos, mientras que en 120 se detectó su presencia.

El protocolo del estudio llevado a cabo fue el siguiente:

Los pacientes que cumplían criterios de inclusión, fueron citados en consultas externas de riesgo cardiovascular tras el episodio vascular agudo y antes de los 3 meses desde el inicio del mismo.

Se informó de las características del estudio y se les proporcionó información verbal y escrita acerca de las características, desarrollo y objetivos del estudio.

En la primera consulta, se realizó una historia clínica y exploración física por aparatos detallada. El examen físico también incluyó peso corporal, altura, frecuencia cardíaca y niveles de presión arterial en condiciones estándar tras 5 minutos de reposo. Además, se realizó un electrocardiograma.

Todos los pacientes que formaron parte del estudio firmaron el consentimiento informado (Anexo 3). Tras su autorización, se solicitaron las pruebas analíticas y una cita en consulta con los resultados.

Después de la visita inicial, el seguimiento de los pacientes se realizó mediante visitas clínicas periódicas cada 3-6 meses durante al menos 12 meses.

En cada una de estas visitas se registraron los antecedentes médicos y los datos del examen físico con especial atención a los factores de riesgo, pruebas de laboratorio, hábitos de estilo de vida, tipo, dosis y duración del tratamiento recibido y los resultados clínicos. Además, se investigó la aparición de cualquier nuevo evento vascular.

Si el paciente no acudía a la consulta se documentaba el motivo y se le proporcionaba una nueva cita. En caso de fallecimiento se recogían los datos



disponibles en el historial clínico de cada hospital y se registraba la causa de fallecimiento, si bien no se disponía de dichos datos, se contactaba con la familia y se solicitaba información escrita de la causa del fallecimiento.

## **5.2.2 Estudio 2**

Del total de 5321 pacientes, se estudiaron 1182 los cuales habían sido seguidos durante 5 años y cumplían los criterios de inclusión.

El protocolo del estudio llevado a cabo fue el siguiente:

Los pacientes que cumplían criterios de inclusión, fueron citados en consultas externas de riesgo cardiovascular.

Se informó de las características del estudio y se les proporcionó información verbal y escrita acerca de las características, desarrollo y objetivos del estudio.

En la primera consulta se realizó una historia clínica y exploración física por aparatos detallada. El examen físico también incluyó peso corporal, altura, frecuencia cardíaca y niveles de presión arterial en condiciones estándar tras 5 minutos de reposo. Además, se realizó un electrocardiograma.

Todos los pacientes que formaron parte del estudio firmaron el consentimiento informado (Anexo 3). Tras su autorización se solicitaron las pruebas analíticas y una cita en consulta con los resultados.

Tras la visita inicial, los pacientes fueron seguidos cada 4 meses durante los 2 primeros años y luego cada 6 meses hasta el final de seguimiento a los 5 años. En todas las visitas se registró cualquier cambio en la historia clínica y datos de la exploración física, estilo de vida, tensión arterial, pruebas de laboratorio, sobre todo los niveles de lípidos, tratamiento farmacológico y repercusión clínica.

Los medicamentos prescritos fueron los aprobados de acuerdo con las guías de práctica clínica y las agencias del medicamento.

Todos los pacientes incluidos se siguieron durante un máximo de 5 años en consultas externas o hasta la aparición de nuevos MACE o muerte en caso de que ocurrieran previamente.

### **5.2.3 Recopilación de datos**

El investigador se aseguró de que los pacientes elegidos fueran inscritos de manera consecutiva. Los datos de los casos se registraron en una base de datos electrónica a través de la página web [www.registroFrena.org](http://www.registroFrena.org) (Anexo 4). La calidad de los datos fue monitoreada periódicamente y documentada electrónicamente para detectar inconsistencias o errores y para asegurar la calidad del registro.

La calidad de los datos del registro FRENA también se controló mediante visitas periódicas a los hospitales participantes por parte de organizaciones de investigación contratadas que compararon los registros médicos con los datos en la web. Además, se realizaron auditorías de control de datos periódicamente.

### **5.2.4 Aspectos éticos y legales**

El protocolo del estudio fue aprobado por cada uno de los comités éticos de cada hospital participante además de la aprobación del comité ético del Hospital Germans Trias y Puyol, centro de origen del IP del registro (Anexo 5).

Todos los pacientes firmaron su consentimiento para su participación en el estudio (Anexo 3).

El estudio cumplió los principios éticos y normas legales establecidas en la Declaración de Helsinki y el Convenio del Consejo de Europa en lo relativo a los derechos humanos y la biomedicina.

La recopilación de los datos se realizó de manera anónima. Las identidades de los pacientes se mantuvieron de manera confidencial mediante el uso de un número único asignado en todo momento de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Nuestro estudio no supuso ningún riesgo vital para el paciente ni el requerimiento de ninguna intervención farmacológica.

Los datos proporcionados por registro nacional FRENA de la Sociedad Española de Medicina Interna también fueron analizados de acuerdo con la ley vigente. Derivado de este registro, ya se han realizado multitud de publicaciones en las cuales se informa sobre normativas éticas.

### **5.2.5 Criterios de inclusión del estudio 1**

Pacientes con enfermedad arterial sintomática con al menos un episodio reciente (menos de 3 meses antes de la inscripción) de:

- Enfermedad coronaria aguda, definida como como angina o síndrome coronario agudo.
- Enfermedad cerebrovascular, es decir la presencia de ataque isquémico transitorio o un accidente cerebrovascular isquémico.
- Enfermedad arterial periférica, ya sea claudicación intermitente con un índice tobillo-brazo (ITB) menor de 0,9, intervención vascular previa o amputación de una extremidad.

### **5.2.6 Criterios de exclusión del estudio 1**

- Sujetos con claudicación intermitente con un ITB > 1,4.
- Pacientes con cáncer activo en el momento del episodio cardiovascular.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes diagnosticadas previamente.
- Pacientes en tratamiento activo con corticoesteroides.
- Casos en los que los pacientes no estarían disponibles para el seguimiento.
- Pacientes que estaban participando en un ensayo clínico con terapia a ciegas.
- Pacientes que no comprendiesen la información aportada ni el objetivo del estudio.

- Embarazadas.
- Menores de 18 años.

### **5.2.7 Criterios inclusión del estudio 2**

Pacientes con un seguimiento completo de 5 años, muerte o desarrollo de un evento isquémico definido como:

- Enfermedad coronaria aguda, definida como como angina o síndrome coronario agudo.
- Enfermedad cerebrovascular, es decir la presencia de ataque isquémico transitorio o un accidente cerebrovascular isquémico.
- Enfermedad arterial periférica, ya sea claudicación intermitente con un ITB menor de 0,9, intervención vascular previa o amputación de una extremidad

### **5.2.8 Criterios exclusión del estudio 2**

- Pacientes que no asistieron a 3 o más citas médicas.
- Pacientes que se perdieron en el seguimiento.
- Pacientes que estaban incluidos en un ensayo clínico con terapia a ciegas.
- Pacientes con cáncer activo en el momento del episodio cardiovascular agudo.
- Embarazadas.
- Menores de 18 años.

### **5.2.9 Financiación.**

Esta tesis doctoral no ha precisado de ninguna fuente de financiación.

El estudio FRENA fue apoyado administrativa y técnicamente por S & H Medical Science Service y parcialmente por Sanofi-Aventis.

## **5.3 Variables analizadas**

En función de los objetivos expuestos en el apartado correspondiente, se seleccionaron las siguientes variables:

### **5.3.1 Variables demográficas**

- Sexo.
- Edad.
- Peso.
- Talla.
- Índice de Masa Corporal (IMC).

### **5.3.2 Factores de riesgo cardiovascular**

- Hipertensión arterial definida como:
  - Historia de hipertensión diagnosticada o tratada con medidas no farmacológicas y/o farmacológicas.
  - PAS mayor o igual 140 mmHg o PAD mayor o igual a 90 mmHg en al menos dos tomas.
- Diabetes mellitus según los criterios de la American Diabetes Association (ADA) vigentes en el momento de inclusión o en tratamiento activo con antidiabético orales y/o insulina.
- Niveles de colesterol LDL (mg/dl).
- Tabaquismo activo.

- Historia familiar de enfermedad coronaria prematura en menores de 65 años para mujeres y de 55 para varones.

### **5.3.3 Definición de evento.**

Se definió enfermedad coronaria aguda, como la presencia de síntomas isquémicos en combinación con un aumento transitorio de CK-MB o troponina, y/o signos típicos del electrocardiograma (desarrollo de ondas Q patológicas o elevación o depresión del segmento ST).

Se consideró enfermedad cerebrovascular isquémico o ictus. la presencia de un cuadro clínico y hallazgo compatible en pruebas radiológicas como tomografía computarizada o resonancia magnética cerebral.

Se definió enfermedad arterial periférica, como isquemia aguda crítica de la extremidad inferior o isquemia aguda que requirió revascularización con stent o intervención quirúrgica con bypass o amputación de dedos, pies, supracondílea o de miembro completo.

### **5.3.4 Patología de base**

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) definida como la obstrucción persistente y poco reversible de las vías aéreas inferiores, objetivada mediante espirometría forzada con un cociente Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1) / Capacidad Vital Forzada (FVC) inferior a 0.7, después de practicar una prueba broncodilatadora.
- Insuficiencia cardíaca crónica, definida como la presencia de síntomas (disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas en miembros inferiores y fatiga), signos (ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, tercer ruido cardíaco, crepitantes pulmonares) y elevación de péptidos natriuréticos NT-proBNP > 125 pg/ml o BNP>35pg/ml.

- Historia de cáncer de cualquier naturaleza, documentado en historia clínica y sin actividad en los últimos 3 años.
- Patología previa al evento actual que motivó su inclusión en el registro FRENA de:
  - Infarto agudo de miocardio.
  - Ictus.
  - Enfermedad arterial periférica.

### **5.3.5 Pruebas complementarias en consulta**

- Ritmo cardiaco en electrocardiograma.
- Presión arterial sistólica.
- Presión arterial diastólica.

### **5.3.6 Variables analíticas**

#### **5.3.6.1 Anticuerpos anticardiolipina**

Se determinó la presencia de anticuerpos anticardiolipina en muestra de sangre, en los primeros 3 meses después del evento, repitiéndose a las 12 semanas.

Los resultados se expresan como unidades GPL para aCL IgG y unidades MPL para los anticuerpos IgM. Se consideró la positividad de los anticuerpos cuando las dos determinaciones de los niveles de GPL o MPL eran  $\geq 40$ . El valor medio de las dos determinaciones fue el considerado para nuestros propósitos. La medición se realizó en dos laboratorios del servicio de inmunología del H. San Pedro de Alcántara de Cáceres y del H. Universitario Germans Trias i Pujol. En ambos se empleó la misma técnica, Thermo Scientific Phadia <sup>TM</sup>.

Para su determinación se siguieron las indicaciones del fabricante, cumpliendo todas las normas establecidas.

Todas las pruebas cumplieron los estándares de control de calidad determinados por el fabricante.

### 5.3.6.2 Tasa del filtrado glomerular

Se evaluó la tasa de filtrado glomerular mediante la fórmula de Cockcroft y Gault.

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad (años)}) \times \text{peso (Kg)}}{\text{creatinina sérica } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) \times 72} \text{ (x 0.85 en mujeres)}$$

### 5.3.6.3 Niveles de c-LDL

El nivel de c-LDL se estimó mediante la fórmula de Martin-Hopkins. Se consideró el promedio de las determinaciones de c-LDL de cada visita médica antes del desarrollo de un nuevo MACE.

$$\text{Fórmula Martin-Hopkins (MH)} = \text{Colesterol no HDL} - \frac{\text{Triglicéridos}}{\text{factor ajustable}}$$

El factor ajustable, es un valor que varía de 3.1 a 11.9 dependiendo de la concentración de triglicéridos y colesterol no HDL. Se expone en la siguiente tabla.



Triglicéridos, mg/dl	Colesterol no HDL, mg/dl					
	<100	100-129	130-159	160-189	190-219	≥220
7-49	3.5	3.4	3.3	3.3	3.2	3.1
50-56	4.0	3.9	3.7	3.6	3.6	3.4
57-61	4.3	4.1	4.0	3.9	3.8	3.6
62-66	4.5	4.3	4.1	4.0	3.9	3.9
67-71	4.7	4.4	4.3	4.2	4.1	3.9
72-75	4.8	4.6	4.4	4.2	4.2	4.1
76-79	4.9	4.6	4.5	4.3	4.3	4.2
80-83	5.0	4.8	4.6	4.4	4.3	4.2
84-87	5.1	4.8	4.6	4.5	4.4	4.3
88-92	5.2	4.9	4.7	4.6	4.4	4.3
93-96	5.3	5.0	4.8	4.7	4.5	4.4
97-100	5.4	5.1	4.8	4.7	4.5	4.3
101-105	5.5	5.2	5.0	4.7	4.6	4.5
106-110	5.6	5.3	5.0	4.8	4.6	4.5
111-115	5.7	5.4	5.1	4.9	4.7	4.5
116-120	5.8	5.5	5.2	5.0	4.8	4.6
121-126	6.0	5.5	5.3	5.0	4.8	4.6
127-132	6.1	5.7	5.3	5.1	4.9	4.7
133-138	6.2	5.8	5.4	5.2	5.0	4.7
139-146	6.3	5.9	5.6	5.3	5.0	4.8
147-154	6.5	6.0	5.7	5.4	5.1	4.8
155-163	6.7	6.2	5.8	5.4	5.2	4.9
164-173	6.8	6.3	5.9	5.5	5.3	5.0
174-185	7.0	6.5	6.0	5.7	5.4	5.1
186-201	7.3	6.7	6.2	5.8	5.5	5.2
202-220	7.6	6.9	6.4	6.0	5.6	5.3
221-247	8.0	7.2	6.6	6.2	5.9	5.4
248-292	8.5	7.6	7.0	6.5	6.1	5.6
293-399	9.5	8.3	7.5	7.0	6.5	5.9
400-13975	11.9	10.0	8.8	8.1	7.5	6.7

Tabla 1. Valores del factor ajustable de la fórmula de Martin-Hopkins.

### 5.3.7 Tratamiento farmacológico

Se consideraron todos fármacos con acción cardiovascular comercializados y aprobados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Los grupos fueron:

- Diuréticos de asa.
- Betabloqueantes.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS).
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).
- Antagonistas del calcio.
- Insulina y antidiabéticos orales.
- Antiagregantes plaquetarios.
- Anticoagulantes.
- Terapia hipolipemiante definida como:
  - Estatinas de alta intensidad: rosuvastatina 20-40mg o atorvastatina 40-80mg.
  - Estatinas de moderada intensidad: rosuvastatina <20mg o atorvastatina <40mg y otros fármacos hipolipemiantes como ezetimiba o fibratos.
  - Ningún paciente estaba recibiendo inhibidores de PCSK9.

### **5.3.8 Recurrencias de eventos isquémicos**

Los resultados se analizaron en tres subgrupos según presencia de anticuerpos anticardiolipina isotipo IgG, anticardiolipina isotipo IgM o ambos en:

- A. Arterias periféricas, según la clasificación de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Cirugía Vascul ar (ESVS) (92), que incluyen todas las enfermedades arteriales excepto la enfermedad de las arterias coronarias y de aorta. Se consideraron las recurrencias vasculares isquémicas a nivel de arterias carótidas y de miembros inferiores, es decir, ictus o enfermedad arterial de miembros inferiores respectivamente.
  
- B. Arterias centrales o coronarias, definido como la presencia de cardiopatía isquémica.

## **5.4 Análisis estadístico**

### **5.4.1 Estudio 1**

Las características clínicas de los pacientes con aCL positivos frente a los pacientes con aCL negativos, se compararon mediante la prueba de chi cuadrado o la prueba de t-Student según correspondiera.

Las tasas de incidencia para las recurrencias de eventos se calcularon como eventos por 100 pacientes-año e intervalo de confianza (IC) al 95%. Su asociación se analizó mediante la razón de tasas (Rate Ratio (RR)) e intervalo de confianza (IC) al 95%.

Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado (bilateral).

La relación entre la presencia aCL IgG e IgM se realizó mediante un análisis univariante y fue evaluado mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y la prueba de chi-cuadrado, según correspondiera. Las asociaciones

entre los grupos de pacientes y el riesgo de recurrencias posteriores, se evaluaron utilizando mediante método de Cox (Cox proportional hazards survivorship mode). Las variables incluidas como predictores/factores de confusión fueron la edad, el sexo y el índice de masa corporal, antecedentes familiares de arteriopatía coronaria prematura, antecedentes de cáncer, EPOC, cardiopatía crónica, HTA, dislipidemia, diabetes, hábito tabáquico durante el seguimiento, tasa de filtrado glomerular en el momento de la presentación, niveles medios de presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca durante el seguimiento, y el uso de diuréticos, betabloqueantes, IECA, ARA-II, antagonistas del calcio, terapia con insulina, antidiabéticos orales, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes o estatinas durante el seguimiento.

Todas las variables con significación  $p < 0.1$  se incluyeron en un modelo multivariable de supervivencia según el modelo de regresión de Cox. Las proporciones de tasas estimadas a lo largo del tiempo se muestran en las gráficas de supervivencia de Kaplan-Meier.

En todas las comparaciones se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Todos los análisis se han llevado a cabo con el paquete estadístico *Social Sciences* (SPSS versión 24.0 para Windows, SPSS, Inc) salvo el cálculo de razón de tasas que se calculó con la aplicación *Openepi* con acceso: <https://www.openepi.com>.

## 5.4.2 Estudio 2

Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de Chi cuadrado bilateral y el test de Fisher bilateral.

Se calcularon los Hazard Ratios (HR) y los correspondientes intervalos de confianza al 95%, considerándose significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Las tasas de incidencia para las recurrencias de eventos se calcularon como eventos por 100 pacientes-año e intervalo de confianza (IC) al 95%. Su asociación se analizó con la razón de tasas (Rate Ratio (RR)) e intervalo de confianza (IC) al 95%.

La asociación de variables independientes con la aparición de nuevos eventos vasculares se evaluó mediante un análisis univariante y método de Cox (Cox proportional hazards survivorship mode) y se expresaron como HR (IC 95%).

Todas las variables con significación  $p < 0.1$  se incluyeron en un modelo multivariable de supervivencia según el modelo de regresión de Cox para predictores de eventos isquémicos posteriores y mortalidad. Las variables en el modelo fueron las siguientes: mayor edad (>65 años), sexo, territorio del primer evento cardiovascular, ECV familiar temprana, PAS, comorbilidad (insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, cáncer y bronquitis crónica), c-LDL, TG, aclaramiento de creatinina y tratamiento farmacológico (estatinas, otros hipolipemiantes, inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, betabloqueantes y anticoagulantes).

La incidencia acumulada de MACE recurrente según los niveles de c-LDL se realizó mediante un análisis multivariable y se muestra como un gráfico de regresión de Cox.

También se compararon las causas de muerte según los niveles de c-LDL mediante la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

En todas las comparaciones se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Todos los análisis se han llevado a cabo con el paquete estadístico *Social Sciences* (SPSS versión 24.0 para Windows, SPSS, Inc) salvo el cálculo de razón de tasas que se calculó con la aplicación *Openepi* con acceso: <https://www.openepi.com>.

## **6 RESULTADOS**





## 6.1 Estudio 1

### Location of recurrent cardiovascular events and anticardiolipin antibodies

#### 6.1.1 Presentación de la publicación

- **Título:** “Location of recurrent cardiovascular events and anticardiolipin antibodies”.
- **Autores:** Javier Galán González <sup>1</sup>, Sergio Rico Martín <sup>2</sup>, Julián Fernando Calderón García <sup>2</sup>, Joaquín Antón Martínez<sup>1</sup>, José María Ramírez Moreno <sup>3</sup>, Lorenzo Ramón Álvarez-Rodríguez <sup>4</sup>, Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero <sup>1</sup>. Investigadores del registro FRENA.
- **Filiación:**
  - 1 Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres, España.
  - 2 Departamento de Enfermería, Facultad de enfermería y terapia ocupacional, Universidad de Extremadura, Cáceres, España.
  - 3 Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, España.
  - 4 Servicio de Cirugía Vascul ar, Hospital de Terrassa, Terrassa, España.
- **Revista:** European Journal of Clinical Investigation (EJCI).
- **Volumen:** 51 **Número:** 7 **DOI:** 10.1111/eci.13533
- **Año publicación:** 2021.

## 6.1.2 Informe

El trabajo titulado “Location of recurrent cardiovascular events and anticardiolipin antibodies” se publicó en la revista European Journal of Clinical Investigation (EJCI).

En el momento actual, la publicación se encuentra indexada en múltiples bases de datos destacando: Science Citation Index Expanded, Scopus, Academic Search Premier, BIOSIS, CAB Abstracts, EMBASE, MEDLINE, PUBMED y Veterinary Science Database.

Respecto a la revista, los datos publicados en el **Journal Citation Reports**, indican que la revista:

- Ocupa la posición 35 de 167 del área de medicina, medicina general y medicina interna, lo que equivale a un **1er Cuartil (Q1)**.
- El **factor de impacto de la revista es de 4.686** (año 2022).
- En los últimos 5 años ha mantenido una **posición Q1** dentro del área.

## 6.1.3 Contribución del doctorando

El doctorando ha participado activamente en el planteamiento y diseño del estudio realizado, corresponsable del desarrollo de la metodología utilizada para abordar la investigación y desarrollo, análisis e interpretación de los datos y elaboración del manuscrito. Además, ha participado activamente en reuniones y seminarios diseñados para la formación doctoral.

## 6.1.4 Contribución de coautores

Los coautores han contribuido al diseño, recopilación de datos, análisis e interpretación de los mismos.

Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero realizó la supervisión, contribuyó en el diseño, recopilación de datos, análisis, interpretación y revisión crítica del manuscrito de acuerdo con los estándares éticos y de calidad científica.

Los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

El manuscrito presentado se ajusta a las normas establecidas de calidad científica y cumple todos los requisitos necesarios para la realización de la Tesis Doctoral para ser defendida ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Conformidad del director:

Dr. Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero.

## 6.1.5 Resumen en castellano

**Antecedentes:** La relación entre los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y los eventos cardiovasculares es incierta y puede variar según la localización arterial.

**Material y métodos:** El registro FRENA es un registro de pacientes ambulatorios estables con enfermedad arterial coronaria sintomática, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. La tasa de eventos isquémicos recurrentes se comparó con la presencia de anticuerpos aCL (cualquier subtipo, IgG o IgM).

**Resultados:** En junio de 2017, se reclutaron 1387 pacientes ambulatorios estables. De estos, 120 (8,7%) mostraron niveles positivos de anticuerpos aCL. Durante un seguimiento promedio de 18 meses, 250 pacientes desarrollaron eventos isquémicos posteriores: 101 infartos de miocardio, 57 accidentes isquémicos cerebrovasculares y 92 eventos isquémicos arteriales de miembros inferiores. Los pacientes con aCL positivos tenían un mayor riesgo de eventos arteriales periféricos que los pacientes con niveles indetectables o bajos (RR: 1,66; IC del 95%: 1,07-2,60). Sin embargo, no se encontró asociación con eventos coronarios. El análisis multivariante de Cox después del ajuste de las covariables clínicas, mostró que la positividad de los anticuerpos aCL es un factor de riesgo independiente para eventos isquémicos en arterias periféricas (HR: 1,60; IC del 95%: 1,01-2,55;  $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** La positividad de los anticuerpos aCL se asocia a un mayor riesgo de eventos isquémicos de arterias periféricas (arterias cerebrales o de miembros inferiores), pero no eventos en arterias coronarias. Los anticuerpos anticardiolipina parecen tener una relación diferente según la localización de eventos isquémicos en pacientes con arteriopatía sintomática.

**Palabras clave:** anticuerpos anticardiolipina, IgG, IgM, evento isquémico, infarto de miocardio, arteriopatía.

## 6.1.6 Copia de la publicación



Received: 22 January 2021 | Revised: 22 February 2021 | Accepted: 23 February 2021

DOI: 10.1111/eci.13533

ORIGINAL PAPER

WILEY

# Location of recurrent cardiovascular events and anticardiolipin antibodies

Javier Galán-González<sup>1</sup> | Sergio Rico-Martín<sup>2</sup> | Julián F. Calderón-García<sup>2</sup> |  
Joaquín Antón<sup>1</sup> | José M. Ramírez-Moreno<sup>3</sup> | Lorenzo R. Álvarez-Rodríguez<sup>4</sup> |  
Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero<sup>1</sup> | for FRENA Investigators

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres, Spain

<sup>2</sup>Department of Nursing, Nursing and Occupational Therapy College, University of Extremadura, Cáceres, Spain

<sup>3</sup>Department of Neurology, Hospital Universitario de Badajoz, Badajoz, Spain

<sup>4</sup>Department of Vascular Surgery, CST-Hospital de Terrassa, Terrassa, Spain

### Correspondence

Sergio Rico-Martín, Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional de Cáceres, Universidad de Extremadura, Avd. La Universidad s/n 10003, Cáceres, Spain.  
Email: sergiorico@unex.es

### Abstract

**Background:** The relationship between anticardiolipin (aCL) antibodies and cardiovascular events is uncertain and may vary according to arterial location.

**Materials and methods:** FRENA is an ongoing registry of stable outpatients with symptomatic coronary artery disease (CAD), cerebrovascular disease (CVD) or peripheral artery disease (PAD). The rate of subsequent ischaemic events was cross-referenced with the presence of aCL antibodies (any isotype, IgG or IgM).

**Results:** As of June 2017, 1387 stable outpatients were recruited. Of these, 120 (8.7%) showed positive levels of aCL antibodies. Over an average follow-up of 18 months, 250 patients developed subsequent events: 101 myocardial infarction, 57 ischaemic stroke and 92 critical leg events. Patients with positive aCL antibodies had a higher risk of distal artery events (a composite of ischaemic stroke or critical leg events) than patients with undetectable or low levels (rate ratio: 1.66; 95% CI: 1.07-2.60). However, an association with central coronary events was not found. The multivariate Cox analysis after adjustment for relevant clinical covariates showed that positivity of aCL antibodies is an independent risk factor for distal events (hazard ratio: 1.60; 95% CI: 1.01-2.55;  $P < .05$ ).

**Conclusions:** Positivity of aCL antibodies is associated with an increased risk of subsequent distal artery ischaemic events (cerebral or leg arteries) but not coronary artery events. Anticardiolipin antibodies appear to have a different relationship on the localisation of ischaemic events in patients with symptomatic artery disease.

### KEYWORDS

anticardiolipin antibodies, IgG, IgM, ischaemic event, myocardial infarction, symptomatic artery disease

Galán-González and Rico-Martín these authors contributed equally to this work.

A full list of the FRENA Investigators is given in the Appendix.

© 2021 Stichting European Society for Clinical Investigation Journal Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd

*Eur J Clin Invest.* 2021;00:e13533.  
<https://doi.org/10.1111/eci.13533>

wileyonlinelibrary.com/journal/eci | 1 of 10

## 1 | INTRODUCTION

Anticardiolipin antibodies are a component of antiphospholipid syndrome, which manifests clinically as vascular thrombosis and obstetric morbidity. The antibodies can also be associated with autoimmune disorders, infection, drugs, malignancies or other acute illnesses.<sup>1</sup> Furthermore, although not recognised as a risk factor for cardiovascular disease in major guidelines,<sup>2</sup> accelerated atherosclerosis and a higher risk of ischaemic cardiovascular events have been suggested in patients with aCL antibody positivity.<sup>3</sup> Most studies have focused on the relation between aCL antibodies and coronary artery disease (CAD) or cerebrovascular disease (CVD).<sup>4,5</sup> However, the influence of aCL antibodies in peripheral artery disease (PAD) patients has not been consistently evaluated.<sup>6,7</sup> Given that PAD is a prevalent manifestation of systemic atherosclerosis with an elevated risk of major cardiovascular events, assessing the role of aCL antibodies in vascular complications and whether there are potential differences in the arterial location is warranted.<sup>8</sup>

The FRENA (Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial) registry is an ongoing, multicentre, observational registry designed to gather and analyse data on treatment patterns and outcomes in stable outpatients with CAD, CVD or PAD in Spanish hospitals. Data from this registry have been used to assess the influence of body weight, smoking habits, alcohol consumption, glucose control, renal function or lipoprotein a on outcome during follow-up.<sup>9-14</sup>

The current study aimed to assess the association between persistent aCL antibodies and recurrent ischaemic events, analysing differences in central atherosclerosis (heart attacks) and peripheral atherosclerosis (acute critical leg ischaemia and ischaemic stroke).

## 2 | MATERIALS AND METHODS

### 2.1 | Inclusion criteria

Participating hospitals in the FRENA registry prospectively enrolled consecutive outpatients with symptomatic artery disease with at least one recent (<3 months before enrolment) episode of CAD (manifesting as angina or acute coronary syndrome), CVD (manifesting as a transient ischaemic attack or an ischaemic stroke) or PAD (either intermittent claudication with an ankle-brachial index (ABI) less than 0.9, previous vascular intervention or limb amputation for PAD). Subjects with intermittent claudication with an ABI >1.4 were excluded.

The exclusion criteria were patients with active cancer, autoimmune diseases, steroid therapy, cases in which would not be available for follow-up or if they were currently participating in a clinical trial with blind therapy. All the patients

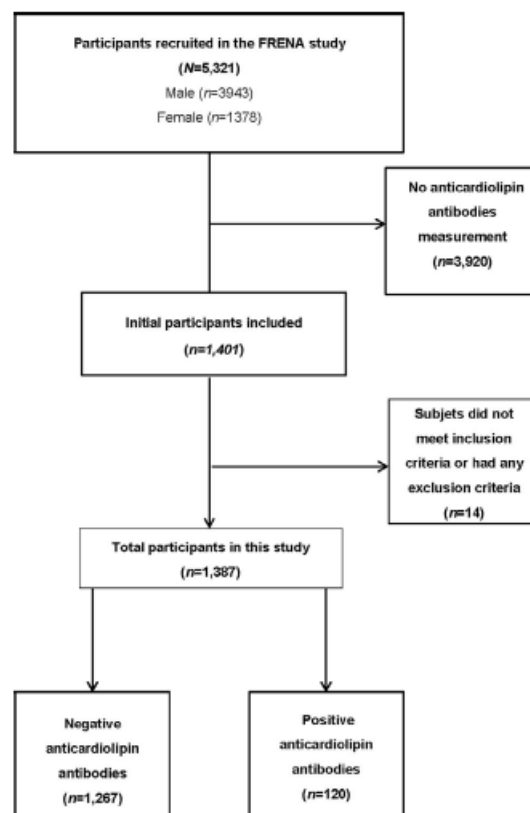


FIGURE 1 Participant selection process

provided consent for their participation in the registry, according to the requirements of the ethics committee within each hospital. Follow-up with patients was made via regular clinic visits every 3-6 months depending on clinical criteria. All the recruited patients needed at least a 12-month follow-up. Figure 1 shows the participant selection process.

### 2.2 | Study design

The primary outcomes were as follows: incidence of subsequent ischaemic events, myocardial infarction, ischaemic stroke and critical limb acute ischaemia (needing revascularisation or limb amputation). All outcomes were ascertained and adjudicated after revision of the clinical record. The secondary outcomes were the composite outcome of myocardial infarction, ischaemic stroke or critical acute limb ischaemia (major cardiovascular events, MACE) and mortality. The outcomes were analysed as three subgroups depending on the presence or elevation of IgG aCL or IgM aCL.

Reporting of the study conforms to broad EQUATOR guidelines (Simera et al January 2010 issue of EJCI).<sup>15</sup>

### 2.3 | Definitions

Myocardial infarction (MI) was defined as the presence of ischaemic symptoms in combination with a transient increase in CK-MB or troponin, and/or typical electrocardiogram signs (development of pathologic Q waves or ST-segment elevation or depression). Ischaemic stroke was diagnosed if the patient had an appropriate clinical event and had a brain CT or MRI showing a compatible low-density lesion. PAD was defined as critical acute limb ischaemia or acute ischaemia requiring revascularisation or amputation. The creatinine clearance levels were measured at baseline as per the Cockcroft and Gault formulas.

### 2.4 | Measurement of anticardiolipin antibodies

The study protocol recommended ACI determination for all included subjects. However, it was only performed routinely at five centres with identical laboratory technicals. All tests were completed in the first 3 months after the event and then were confirmed again after at least 12 weeks. Positivity was considered when the two determinations for GPL or MPL levels were  $\geq 40$  MPL units; then, mean value was obtained. The determination of aCL antibodies was performed in two laboratories using the enzyme-linked immunosorbent assay (Thermo Scientific™; Phadia™) according to the manufacturer's instructions. The results were expressed as GPL units for the IgG (positive  $\geq 40$  GPL units) and MPL units for the IgM (positive) aCL antibodies. All the tests met the quality control standards, as determined by the manufacturer.

### 2.5 | Follow-up

A detailed clinical history was performed on all the patients at study entry (<3 months after an acute ischaemic event). Co-morbid conditions were considered, including a history of CAD, CVD or PAD, hypertension and smoking status. Next, physical examination was performed that included the body weight, height, heart rate and blood pressure levels under standard conditions, after 5 minutes of rest. An electrocardiogram was also recorded. After the initial visit, the patients were followed up at 3- to 6-month intervals. At these visits, the medical history and data from physical examination were recorded with special focus on risk factors, laboratory tests, lifestyle habits, type, dose, and duration of treatment received and clinical outcomes. The physicians could use any appropriate medications, as dictated by their usual clinical practice patterns.

### 2.6 | Data collection

The physician ensured that eligible patients were consecutively enrolled. The data were recorded on a computer-based case report form at each participating hospital and were submitted to a centralised coordinating centre through a secure website. The patient identities remained confidential using a unique number assigned by the study coordinating centre, which was responsible for all data management. The data quality was regularly monitored and electronically documented to detect inconsistencies or errors, which were resolved by the local coordinators. The data quality was also monitored by regular visits to participating hospitals by contract research organisations that compared the medical records with the data on the web. Full data audits were performed at periodic intervals.

### 2.7 | Statistical analysis

The baseline characteristics of patients positive for aCL antibodies vs patients without aCL were compared by the chi-square test or Student's *t* test. The incidence rates were calculated as the cumulative incidence (events/100 patient-years) and compared using the rate ratio. Categorical variables were compared using the chi-square test (two-sided). The rate ratios and corresponding 95% confidence intervals were calculated, and a *P* value <0.05 was considered statistically significant. Univariate analysis of the IgG and IgM aCL in relation to the outcome was performed by Wilcoxon's rank-sum test and the chi-square test, where appropriate. The associations between the groups of patients and risk of subsequent ischaemic events were assessed using the Cox proportional hazards survivorship model. The variables included as predictors/confounders were patient's age, sex and body mass index, family history of premature coronary artery disease, history of cancer, chronic lung disease, chronic heart disease, hypertension, dyslipidaemia or diabetes, current smoking habit during follow-up, eGFR at presentation, mean systolic blood pressure levels and heart rate during follow-up, and the use of diuretics, beta-blockers, ACE inhibitors, angiotensin II antagonists, calcium antagonists, insulin therapy, oral antidiabetics, antiplatelets, anticoagulants or statins during follow-up. All variables achieving a significance level of *P* < .1 in univariate analysis were considered for inclusion in the construction of the Cox model. The estimated rate ratios over time were shown in the Kaplan-Meier survival plots. Statistical analyses were conducted using SPSS for Windows Release 24.0 (SPSS, Inc).



**TABLE 1** Clinical characteristics of the patients according to the anticardiolipin antibody titres

Characteristic	Anticardiolipin antibodies	
	Negative	Positive
Patients, N	1267 (91.3%)	120 (8.7%)
Clinical characteristics		
Median age (IQR)—yr	66 (58-71)	66 (58-74)
Male sex—no. (%)	992 (78%)	94 (78%)
Body mass index ( $\pm$ SD)	28 $\pm$ 4.2	28 $\pm$ 4.1
Family history of premature coronary artery disease—no./total no. (%)	246 (19%)	4 (3.3%) <sup>***</sup>
Underlying diseases		
Diabetes—no. (%)	504 (40%)	44 (38%)
Hypertension—no./total no. (%)	904 (71%)	78 (65%)
Current smoker—no./total no. (%)	435 (34%)	38 (32%)
Former smoker—no./total no. (%)	529 (42%)	57 (47%)
Chronic lung disease	171 (13%)	20 (17%)
Chronic heart disease	70 (5.5%)	7 (5.8%)
History of cancer	75 (5.9%)	11 (9.2%)
Previous cardiovascular events		
Previous myocardial infarction—no./total no. (%)	155 (12%)	13 (11%)
Previous stroke—no./total no. (%)	92 (7.3%)	14 (12%)
History of peripheral artery disease—no./total no. (%)	589 (46%)	55 (46%)
Clinical presentation		
Coronary artery disease	219 (17%)	12 (10%) <sup>*</sup>
Cerebrovascular disease	230 (18%)	29 (24%)
Peripheral artery disease	830 (65%)	80 (67%)
Physical examination		
Sinus rhythm	1139 (91%)	100 (91%)
Mean SBP levels (mm Hg)	144 $\pm$ 21	137 $\pm$ 20 <sup>**</sup>
Mean DBP levels (mm Hg)	78 $\pm$ 14	75 $\pm$ 11 <sup>*</sup>
Mean laboratory levels,		
Platelets	236 $\pm$ 73	268 $\pm$ 115 <sup>*</sup>
Creatinine clearance (mL/min)	1.02 $\pm$ 0.4	1.10 $\pm$ 0.5
Total cholesterol (mg/100 mL)	208 $\pm$ 54	176 $\pm$ 47 <sup>***</sup>

(Continues)

**TABLE 1** (Continued)

Characteristic	Anticardiolipin antibodies	
	Negative	Positive
LDL cholesterol (mg/100 mL)	137 $\pm$ 53	105 $\pm$ 47 <sup>***</sup>
HDL cholesterol (mg/100 mL)	45 $\pm$ 14	46 $\pm$ 24
Triglycerides (mg/100 mL)	146 $\pm$ 93	158 $\pm$ 100
Glucose (mg/100 mL)	117 $\pm$ 36	118 $\pm$ 37
Drugs		
Diuretics	509 (40%)	55 (46%)
Beta-blockers	502 (40%)	48 (40%)
ACE inhibitors	559 (44%)	47 (39%)
Angiotensin II antagonists	375 (30%)	37 (31%)
Calcium antagonists	343 (27%)	27 (22%)
Antiplatelets	1144 (90%)	104 (87%)
Anticoagulants	180 (14%)	23 (19%)
Statins	1052 (83%)	102 (85%)
Insulin	184 (14%)	16 (13%)
Oral antidiabetics	395 (31%)	39 (32%)

<sup>\*</sup>*P* < .05.<sup>\*\*</sup>*P* < .01.<sup>\*\*\*</sup>*P* < .001.

### 3 | RESULTS

As of June 2017, 1387 patients with a blood test for aCL antibodies had been enrolled in 24 participating centres. Of these, 231 (17%) had CAD, 259 (19%) had CVD and 910 (66%) PAD. Those positive for aCL antibodies numbered 120 patients (8.6%), while 1267 (91.3%) were negative. Patients with aCL positivity had less family history of premature coronary artery disease and a lower likelihood to be CAD at clinical presentation (Table 1). At follow-up, positive aCL patients showed a lower mean SBP (systolic blood pressure) and DBP (diastolic blood pressure) and total or LDL cholesterol and higher platelet levels than negative aCL patients. No differences were found when looking at the medications they received, including antithrombotic drugs.

Over an average follow-up of 18 months, 250 patients developed recurrent events: 149 had distal artery events (57 ischaemic stroke and 92 major limb events), 101 had myocardial infarctions, and 53 died (Table 2). Patients with any positive aCL antibodies (IgG or IgM) had a nonsignificant higher rate of recurrent cardiovascular events (RR: 1.19; 95% CI: 0.81-1.76) than those with negative aCL antibodies. Patients with any positive aCL antibodies showed significantly higher distal artery events (ischaemic stroke or



TABLE 2 Recurrent cardiovascular events according to anti-cardiolipin antibodies

	Negative			Any IgG or IgM-positive			IgG-positive			IgM-positive		
	N	100 patient-years (95% CI)	Rate ratio (95% CI)	N	100 patient-years (95% CI)	Rate ratio (95% CI)	N	100 patient-years (95% CI)	Rate ratio (95% CI)	N	100 patient-years (95% CI)	Rate ratio (95% CI)
Patients, N	1267			120			51			94		
Follow-up (years)	19 539			2145			1168			1681		
Recurrent events	221	1.13 (0.98-1.29)		29	1.35 (0.90-1.94)	1.19 (0.81-1.76)	12	1.03 (0.53-1.79)	0.76 (0.40-1.43)	21	1.25 (0.77-1.91)	1.10 (0.71-1.73)
Distal artery event	126	0.64 (0.54-0.77)		23	1.07 (0.68-1.61)	1.66 (1.07-2.60)*	10	0.86 (0.41-1.57)	1.33 (0.69-2.53)	16	0.95 (0.54-1.55)	1.47 (0.88-2.48)
Ischaemic stroke	48	0.24 (0.18-0.32)		9	0.42 (0.19-0.79)	1.71 (0.84-3.48)	6	0.51 (0.19-1.11)	2.09 (0.89-4.88)	7	0.41 (0.16-0.85)	1.69 (0.70-3.58)
Major limb event	78	0.40 (0.31-0.49)		14	0.65 (0.36-1.10)	1.52 (0.84-2.73)	6	0.51 (0.19-1.11)	1.29 (0.56-2.95)	9	0.53 (0.24-1.01)	1.34 (0.63-2.57)
Myocardial infarction	95	0.48 (0.39-0.58)		6	0.28 (0.10-0.61)	0.57 (0.22-1.23)	2	0.17 (0.02-0.62)	0.35 (0.05-1.19)	5	0.29 (0.09-0.69)	0.61 (0.21-1.39)
Death	49	0.25 (0.18-0.33)		4	0.18 (0.05-0.47)	0.74 (0.22-1.89)	2	0.17 (0.01-0.62)	0.68 (0.11-2.35)	4	0.23 (0.06-0.60)	1.07 (0.64-1.71)

\* $P < .05$ .

major limb events) (RR: 1.66; 95% CI: 1.07-2.60;  $P < .05$ ) compared with negative aCL antibodies patients. However, we found no significant differences in ischaemic stroke (RR: 1.71; 95% CI: 0.84-3.48) or major limb events (RR: 1.52; 95% CI: 0.84-2.73) compared with those with negative aCL antibodies. Patients with any aCL positivity showed a nonsignificant lower rate of subsequent myocardial infarction (RR: 0.57; 95% CI: 0.22-1.23) than those without aCL. No differences were found in the overall mortality between those with the presence of aCL antibodies in plasma (RR: 0.74; 95% CI: 0.22-1.89) and those without them.

On univariate analysis, a direct correlation was found among patients with positivity in any aCL antibody and the rate of subsequent distal artery ischaemic events (risk ratio: 1.95; 95% CI: 1.17-3.24;  $P = .012$ ) but not in myocardial infarctions (risk ratio: 0.64; 95% CI: 0.25-1.43;  $P = .460$ ), which did not occur in patients with negative aCL antibodies. Moreover, patients presenting with distal artery ischaemic event were associated with diabetes (risk ratio: 1.50; 95% CI: 1.06-2.12;  $P = .012$ ), LDL cholesterol  $> 70$  mg/dL (risk ratio: 0.44; 95% CI: 0.23-0.92;  $P = .016$ ) and family early vascular event (risk ratio: 0.34; 95% CI: 0.17-0.62;  $P < .001$ ). On the other hand, patients with myocardial infarction were related to diabetes (risk ratio: 1.50; 95% CI: 1.06-2.12;  $P = .011$ ), family early vascular event (risk ratio: 0.42 95% CI: 0.19-0.82;  $P = .011$ ) and insulin therapy (risk ratio: 2.21; 95% CI: 1.35-3.53;  $P = .002$ ).

Multivariable analysis (Table 3) confirmed that patients with any aCL antibodies were at an increased risk of recurrent

distal artery events (adjusted HR: 1.60; 95% CI: 1.01-2.55;  $P = .048$ ) than those with negative aCL antibodies. However, these patients did not have a significantly higher risk of subsequent myocardial infarctions.

The Kaplan-Meier aCL antibody survivorship plots for patients with any positive IgG or IgM aCL antibodies compared with the absence of aCL and cumulative recurrent distal artery ischaemic events or coronary events are shown in Figure 2 and Figure 3.

#### 4 | DISCUSSION

In the current cohort of 1387 consecutive patients who had undergone a recent vascular event involved in the FRENA registry, over a mean follow-up period of 18 months, the presence of aCL antibodies (IgG or IgM) was associated with a higher risk of subsequent distal artery events (ischaemic stroke or critical acute limb ischaemia). By contrast, we found no relationship between the risk of myocardial infarction and positivity for aCL antibodies.

This study probably represented the largest report and longitudinal follow-up that evaluates the relationship between aCL antibodies and recurrent cardiovascular events. Most previous reports were focused on the influence of aCL antibodies on heart attacks or strokes, but limited data exist regarding PAD patients.<sup>7,16</sup> A strength of the current study was that it included a substantial portion of PAD patients, 910/1387 (66%). This representation is critical because the

	Distal artery ischaemic event (ictus or PAD)	Myocardial infarction
Family history of premature coronary artery disease	0.37 (0.20-0.68)**	0.45 (0.22-0.94)*
Diabetes	1.44 (1.04-2.01)*	-
Creatinine clearance $< 60$ mL/min	-	1.16 (0.75-1.79)
LDL cholesterol $< 70$ mg/dL in follow-up	0.61 (0.32-1.13)	-
Diuretic therapy	1.31 (0.94-1.82)	-
Insulin therapy	-	2.06 (1.32-3.22)***
Antiplatelet therapy	-	2.15 (0.87-5.29)
IgG or IgM-positive aCL	1.60 (1.01-2.55)*	-

Note: Variables included in model were as follows: patient's age, sex and body mass index, family history of premature coronary artery disease, history of cancer, chronic lung disease, chronic heart disease, hypertension, dyslipidaemia or diabetes, current smoking habit during follow-up, eGFR at presentation, mean systolic blood pressure levels and heart rate during follow-up, and the use of diuretics, beta-blockers, ACE inhibitors, angiotensin II antagonists, calcium antagonists, insulin therapy, oral antidiabetics, antiplatelets, anticoagulants or statins during follow-up.

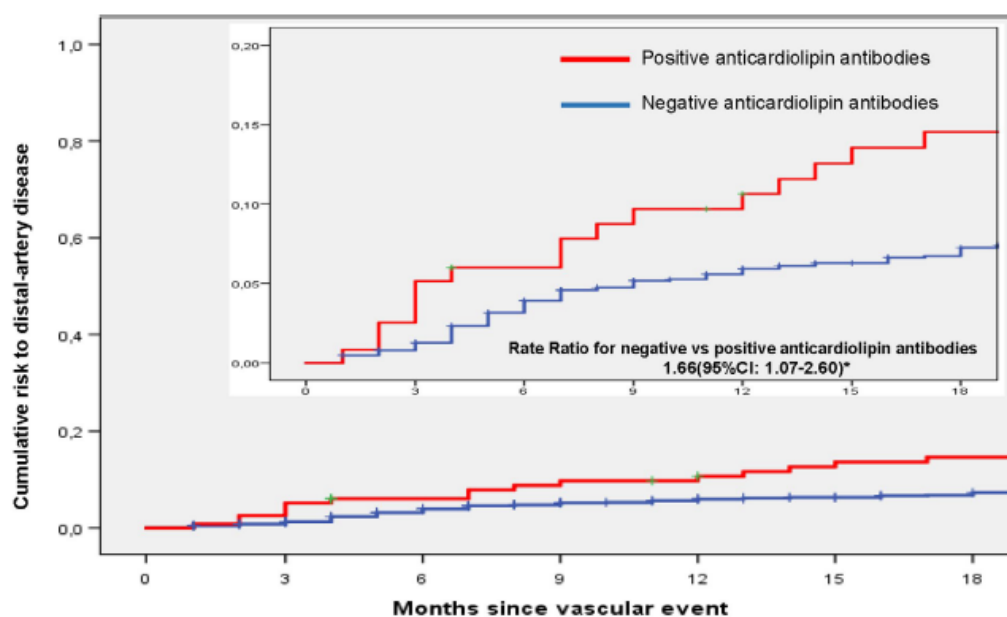
Abbreviations: aCL, anticardiolipin; LDL, low-density lipoprotein; PAD, peripheral artery disease.

\* $P < .05$ .

\*\* $P < .01$ .

\*\*\* $P < .001$ .

**TABLE 3** Hazard ratios of anticardiolipin antibodies in the multivariate Cox model according to the risk of recurrent distal artery events and myocardial infarction



Negative anticardiolipin antibodies	1196	1177	1143	1125	1111	1109	1098
Positive anticardiolipin antibodies	116	111	111	110	104	102	99

**FIGURE 2** Kaplan–Meier cumulative recurrent distal-artery event rates according to anticardiolipin antibody positivity

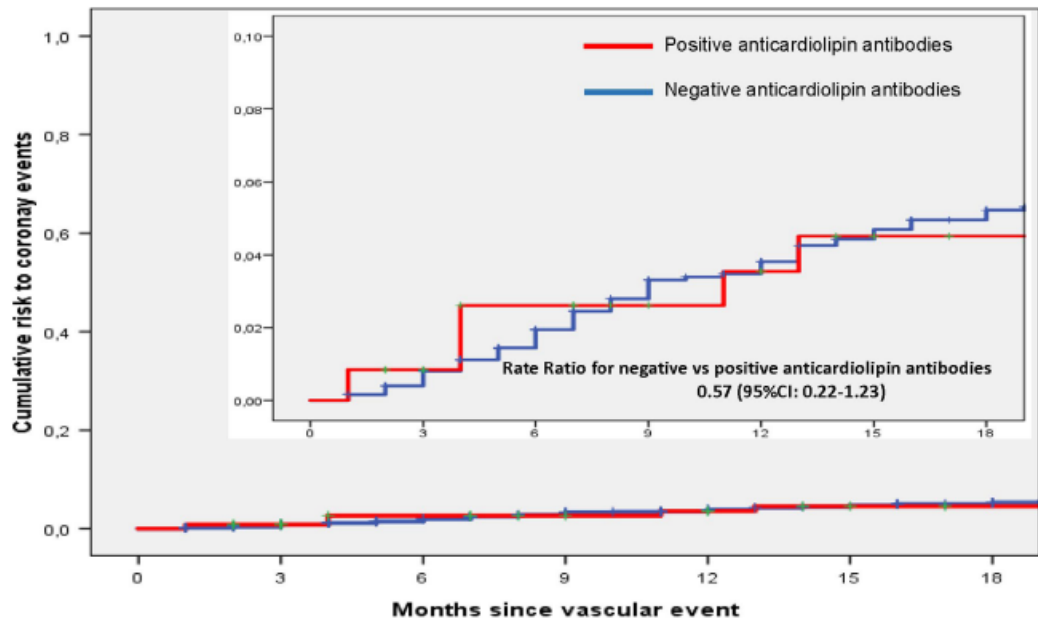
risk of events is greater among PAD patients. Consequently, these results provide new valuable prognostic information on atherosclerotic disease concerning the association of aCL on outcomes.

The prevalence of aCL antibodies in the general population has been estimated to be approximately 1%–5%.<sup>17,18</sup> However, in some reports, the selection of a low cut-off point for aCL antibodies or inclusion of transient elevations could have been a common bias that raised its true clinically meaningful incidence.<sup>16,19,20</sup> In the present study, we selected >40 units for GPL and MPL to define aCL antibody positivity, the current threshold used to diagnose antiphospholipid syndrome.<sup>1</sup> We speculate that the prevalence of 8.7% in this population might be even higher if a lower cut-off point is applied as in other reports. These results are consistent with previously reported findings among patients with cardiovascular disease and support a higher incidence of aCL antibodies among patients with established cardiovascular disease than in the general population.<sup>20</sup>

Overall, a relationship between aCL antibodies and myocardial infarction has been proposed.<sup>3</sup> Furthermore, it has been suggested that IgG aCL antibody elevation is associated positively with CAD recurrence, while IgM could play a protective role.<sup>3,17,21</sup> Our findings might be considered

inconsistent with this relationship. Although they were not statistically significant, aCL antibody positivity was related to a lower number of coronary events. We also found no association between any specific aCL antibody isotype (IgG or IgM) and recurrent CAD. A larger population and a longer-term follow-up may be needed to fully understand this potential relationship. Additionally, a strong positive association was suggested between aCL antibodies and stroke<sup>5</sup> and, although less consistent, was also observed in a few studies concerning critical leg ischaemic events.<sup>6,17</sup> Our results showed that aCL antibodies represented an independent risk factor for recurrent peripheral artery events (composite of stroke and acute critical limb events) with an HR of 1.60 after adjusting for other relevant clinical variables. This risk was comparable to the impact of other known risk factors, such as diabetes (HR: 1.44), and supports a positive influence of aCL antibodies on recurrent events in peripheral arteries.

We might speculate that the potential variable impact of aCL antibodies on distinct vascular beds may be affected by underlying arterial factors.<sup>8,22</sup> The risk factors for atherosclerosis may have different effects on specific arterial beds. Cholesterol is particularly important in CAD, hypertension in CVD and hypertension, and renal insufficiency, smoking and diabetes in PAD.<sup>23,24</sup> Moreover, cerebral or



**FIGURE 3** Kaplan–Meier cumulative recurrent coronary event rates according to anticardiolipin antibody positivity

leg arteries share similar muscular anatomical structures and support higher hemodynamic stress than coronary arteries.<sup>25</sup> Furthermore, recent studies have shown evidence that the role of platelets and clotting factors may be different in ischaemic syndromes depending on the vascular bed<sup>25,26</sup> with a cardinal role in PAD patients.<sup>26,27</sup> Our findings support that the potential pro-coagulant effect of aCL antibodies may be more relevant in distal vessels than in coronary arteries.

The roles of glycaemic, lipid and blood pressure control are well-established in the prevention of atherosclerotic outcomes. Additionally, other emerging risk factors will be incorporated into clinical paradigms for disease management.<sup>28,29</sup> Our findings highlight that the presence of aCL antibodies might be considered among these emerging factors, helping to explain unexpected vascular outcomes and propose specific approaches. However, the findings of this report could have an impact on clinical practice; routine testing for aCL antibodies after the first ischaemic events cannot be recommended based on the current evidence,<sup>1,5</sup> but could be a suitable strategy for some high-risk subgroups of patients such as those with arterial ischaemic events at young age. Designed studies to assess the specific role of cardiovascular

outcomes in aCL antibody carrier patients are lacking and should be undertaken to make decisions about the management approach.

In our study, only 120 subjects were aCL-positive vs 1267 aCL-negative. This difference in the number of subjects could be a limitation of this research. The present report is an observational study with great likelihood for confounding. However, both groups of patients were well-balanced considering other vascular risk factors and patients with aCL antibodies were better protected for lipid or blood pressure control, strong reasons to support our conclusions. Another limitation was not testing lupus anticoagulant or other components of aCL, such as antibodies against 2-glycoprotein I and antibodies against additional phospholipids that might contribute to clarify the role of other aCL antibodies in the vascular outcome. Most of the patients were males; thus, these results cannot be certainly applied to females. The FRENA registry provides insights into the natural history of arterial disease with an unselected patient population, in contrast to the rigorously controlled conditions of randomised clinical studies that monitor patients in a sophisticated manner that is not amenable to regular practice. It can help to identify factors associated with better or worse patient outcomes and



provide feedback from real-world clinical situations that may be valuable when designing new randomised clinical studies. This research could provide preliminary hypothesis to elucidate mechanism related to generating future studies.

In conclusion, the results of this study suggest that, in patients with recent symptomatic artery disease, the positivity of aCL antibodies may have a different impact on outcomes according to arterial localisation. Patients with positive aCL antibodies seem to be associated with a worse vascular prognosis in distal arteries than in coronary beds. More investigations are needed to clarify the role of aCL antibodies in recurrent vascular events.

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

### ORCID

Sergio Rico-Martín  <https://orcid.org/0000-0003-4932-1940>  
 José M. Ramírez-Moreno  <https://orcid.org/0000-0001-5061-1510>

### REFERENCES

- García D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-2021.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e563-e595.
- Bili A, Moss AJ, Francis CW, Zareba W, Watelet LF, Sanz I. Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events: a prospective study of 1150 patients. Thrombotic factors, and recurrent coronary events investigators. *Circulation*. 2000;102(11):1258-1263.
- Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac manifestations of antiphospholipid syndrome with focus on its primary form. *Front Immunol*. 2019;10:941.
- Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004;291(5):576-584.
- Gavie B, Vazquez F, Gandara E. Antiphospholipid antibodies and lower extremity peripheral arterial disease - a systematic review and meta-analysis. *Vasa*. 2016;45(4):325-330.
- Merashli M, Bucci T, Pastori D, et al. Antiphospholipid antibodies and lower extremity peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1291-1298.
- Dalager S, Paaske WP, Kristensen IB, Laurberg JM, Falk E. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. *Stroke*. 2007;38(10):2698-2705.
- Bernaudo D, Coll R, Sanchez Munoz-Torrero JF, et al. Renal function and short-term outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):258-262.
- Barba R, Bisbe J, Pedrajas JNA, et al. Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: findings from the FRENA registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(4):457-463.
- García-Díaz AM, Marchena PJ, Toril J, et al. Alcohol consumption and outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2011;54(4):1081-1087.
- Alvarez LR, Balibrea JM, Surinach JM, et al. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(3):486-495.
- Sanchez Munoz-Torrero JF, Rico-Martín S, Alvarez LR, Aguilar E, Alcalá JN, Monreal M. Lipoprotein (a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;276:10-14.
- Munoz-Torrero JFS, Zamorano J, Rico-Martín S, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent ischemic events or death in outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis*. 2020;292:84-89.
- Simera I, Moher D, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. A catalogue of reporting guidelines for health research. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(1):35-53.
- Chighizola CB, Andreoli L, de Jesus GR, Banzato A, Pons-Estel GJ, Erkan D. The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Lupus*. 2015;24(9):980-984.
- Puisieux F, de Groote P, Masy E, et al. Association between anticardiolipin antibodies and mortality in patients with peripheral arterial disease. *Am J Med*. 2000;109(8):635-641.
- Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Battle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost*. 1994;72(2):209-213.
- Ruffatti A, Olivieri S, Tonello M, et al. Influence of different IgG anticardiolipin antibody cut-off values on antiphospholipid syndrome classification. *J Thromb Haemost*. 2008;6(10):1693-1696.
- Selmi C, De Santis M, Battezzati PM, et al. Anti-phospholipid antibody prevalence and association with subclinical atherosclerosis and atherothrombosis in the general population. *Int J Cardiol*. 2020;300:209-213.
- Pastori D, Bucci T, Triggiani M, et al. Immunoglobulin G (IgG) anticardiolipin antibodies and recurrent cardiovascular events. A systematic review and Bayesian meta-regression analysis. *Autoimmun Rev*. 2019;18(5):519-525.
- Nazir S, Tachamo N, Lohani S, Hingorani R, Poudel DR, Donato A. Acute myocardial infarction and antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Coron Artery Dis*. 2017;28(4):332-335.
- Joosten MM, Pai JK, Bertoa ML, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012;308(16):1660-1667.
- Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1994-2004.
- Jashari F, Ibrahim P, Nicoll R, Bajraktari G, Wester P, Henein MY. Coronary and carotid atherosclerosis: similarities and differences. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):193-200.
- Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, et al. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2152-2163.
- Yin D, Matsumura M, Rundback J, et al. Comparison of plaque morphology between peripheral and coronary artery disease (from the CLARITY and ADAPT-DES IVUS substudies). *Coron Artery Dis*. 2017;28(5):369-375.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131.

29. Tsimikas S, Karwowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2020;382(3):244-255.

**How to cite this article:** Galán-González J, Rico-Martín S, Calderón-García JF, et al; for FRENA Investigators. Location of recurrent cardiovascular events and anticardiolipin antibodies. *Eur J Clin Invest*. 2021;00:e13533. <https://doi.org/10.1111/eci.13533>

#### APPENDIX

**FRENA Investigators:** Aguilar E, Alcalá-Pedrajas JN, Alvarez LR, Arnedo G, Coll R, García-Díaz A, López-Jiménez L, Monreal M, Pascual MT, Sahuquillo JC, Muñoz-Torrero JF, Sanclemente C, Suriñach JM, Toril J, Yeste M.

## 6.2 Estudio 2

### Sustained low-density lipoprotein-cholesterol <70 mg/dl is associated with improved cardiovascular outcomes in the clinical setting

#### 6.2.1 Presentación de la publicación

- **Título:** “Sustained low-density lipoprotein-cholesterol <70 mg/dl is associated with improved cardiovascular outcomes in the clinical setting”.
- **Autores:** Carmen Sánchez Bacaicoa<sup>1</sup>, **Javier Galán González**<sup>2</sup>, Carlos Guijarro<sup>3</sup>, Sergio Rico Martín<sup>4</sup>, Manuel Monreal Bosch<sup>5</sup>, Julián Fernando Calderón García<sup>4</sup>, Eduardo Aguilar Cortés<sup>6</sup>, Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero<sup>2</sup>; Investigadores del registro FRENA. \* Carmen Sánchez Bacaicoa y Javier Galán González contribuyeron de igual manera en este trabajo.
- **Filiación:**
  - 1 Medicina de Atención Primaria, Hospital de Menorca, Menorca, España.
  - 2 Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres, España.
  - 3 Servicio de Salud Pública, Hospital Universitario de Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España.
  - 4 Departamento de Enfermería, Facultad de enfermería y terapia ocupacional, Universidad de Extremadura, Cáceres, España.
  - 5 Servicio de Medicina Interna, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España.
  - 6 Servicio de Medicina Interna, Hospital de Alcañiz, Teruel, España.

- **Revista:** European Journal of Clinical Investigation (EJCI).
- **Volumen:** 52 **Número:** 5 **DOI:** 10.1111/eci.13732
- **Año publicación:** 2022. Versión online en 2021

### 6.2.2 Informe

El trabajo titulado “Sustained low-density lipoprotein-cholesterol <70 mg/dl is associated with improved cardiovascular outcomes in the clinical setting” se publicó en la revista European Journal of Clinical Investigation (EJCI).

En el momento actual, la publicación se encuentra indexada en múltiples bases de datos destacando: Science Citation Index Expanded, Scopus, Academic Search Premier, BIOSIS, CAB Abstracts, EMBASE, MEDLINE, PUBMED y Veterinary Science Database.

Respecto a la revista, los datos publicados en el **Journal Citation Reports**, indican que la revista:

- Ocupa la posición 35 de 167 del área de medicina, medicina general y medicina interna, lo que equivale a un **1er Cuartil (Q1)**.
- El **factor de impacto de la revista es de 4.686** (año 2022).
- En los últimos 5 años ha mantenido una **posición Q1** dentro del área.

### 6.2.3 Contribución del doctorando

El doctorando ha participado activamente el planteamiento y diseño del estudio realizado, corresponsable del desarrollo de la metodología utilizada para abordar la investigación y desarrollo, análisis e interpretación de los datos y elaboración del manuscrito. Además, ha participado activamente en reuniones y seminarios diseñados para la formación doctoral.



#### **6.2.4 Contribución de los coautores**

Los coautores han contribuido al diseño, recopilación de datos, análisis e interpretación de los mismos.

Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero realizó la supervisión, contribuyó el diseño, recopilación de datos, análisis, interpretación y revisión crítica del manuscrito de acuerdo con los estándares éticos y de calidad científica.

Los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

El manuscrito presentado se ajusta a las normas establecidas de calidad científica y cumple todos los requisitos necesarios para la realización de la Tesis Doctoral para ser defendida ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Conformidad del director:

Dr. Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero.

## 6.2.5 Resumen en castellano

**Antecedentes:** Los ensayos clínicos han demostrado que la reducción intensiva del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) supone una mejoría de los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), pero en la práctica clínica real, los datos son limitados, sobre todo en pacientes con ASCVD en diferentes territorios.

**Material y métodos:** El registro FRENA es un registro prospectivo de pacientes ambulatorios consecutivos con enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica. Comparamos la incidencia de eventos recurrentes entre pacientes con niveles sostenidos de c-LDL <70 mg/dl y aquellos con  $\geq 70$  mg/dl.

**Resultados:** En diciembre de 2018, 1182 pacientes fueron incluidos en este estudio. Entre ellos, 172 (14,5%) tenían niveles medios de c-LDL  $\leq 70$  mg/dl y 1010 (85,5%) tenían  $> 70$  mg/dl. Sus características clínicas al inicio del estudio fueron similares. Durante 5 años de seguimiento, 252 pacientes (21%) sufrieron eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). Las tasas de incidencia de MACE fueron 3,42 eventos por 100 pacientes-año (IC 95%: 2,17-5,14) en pacientes con niveles  $< 70$  mg / dl y 5,57 (IC 95%: 4,87-6,34) en aquellos con  $\geq 70$  mg/dl; RR 0,61 (IC:95%: 0,39-0,92),  $p=0,019$ . En el análisis multivariante, los pacientes con niveles de c-LDL  $< 70$  mg/dl tuvieron un riesgo menor de MACE (HR: 0,61 [IC 95%: 0,39-0,93]  $p < 0,05$ ). La reducción de MACE fue a expensas de una disminución de los eventos coronarios y en arterias periféricas de miembros inferiores sin un efecto significativo sobre el accidente cerebrovascular.

**Conclusiones:** Niveles mantenidos de c-LDL  $< 70$  mg/dl a largo plazo en la práctica clínica, se asocia con una reducción de eventos isquémicos arteriales de miembros inferiores y cardiacos sin efecto aparente a nivel cerebrovascular.

**Palabras clave:** Colesterol LDL, mortalidad, evento isquémico recurrente, arteriopatía sintomática.

## 6.2.6 Copia de la publicación



Received: 2 November 2021 | Accepted: 10 December 2021

DOI: 10.1111/eci.13732

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

# Sustained low-density lipoprotein-cholesterol <70 mg/dl is associated with improved cardiovascular outcomes in the clinical setting

Carmen Sánchez-Bacaicoa<sup>1</sup> | Javier Galán<sup>2</sup> | Carlos Guijarro<sup>3</sup> | Sergio Rico-Martín<sup>4</sup> | Manuel Monreal<sup>5</sup> | Julián F. Calderón-García<sup>4</sup> | Eduardo Aguilar-Cortés<sup>6</sup> | Juan F. Sánchez Muñoz-Torrero<sup>2</sup> | for FRENA Investigators<sup>†</sup>

<sup>1</sup>Department of Family Medicine, Hospital of Menorca, Menorca, Spain

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres, Spain

<sup>3</sup>Department of Medical Specialties and Public Health, Alcorcon University Hospital. Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain

<sup>4</sup>Department of Nursing, Nursing and Occupational Therapy College, University of Extremadura, Cáceres, Spain

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Hospital de Alcañiz, Teruel, Spain

### Correspondence

Sergio Rico-Martín, Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional de Cáceres, Universidad de Extremadura, Avd. La Universidad, s/n 10003, Cáceres, Spain.  
Email: sergiorico@unex.es

### Abstract

**Background and aims:** Clinical trials have shown that intensive low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering improves cardiovascular outcomes among patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), but data are limited in real clinical practice, particularly for patients with ASCVD informing different territories.

**Methods:** FRENA was a prospective registry of consecutive outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. We compared the incidence of recurrent events in patients with sustained LDL-C levels <70 mg/dl compared with those with ≥70 mg/dl.

**Results:** As of December 2018, 1182 patients were eligible for this study. Among them, 172 (14.5%) had mean LDL-C levels ≤70 mg/dl, and 1010 (85.5%) had <70 mg/dl. Their clinical characteristics at baseline were similar. During 5 years of follow-up, 252 patients (21%) suffered major adverse cardiovascular events (MACE). The incidence rates of MACE were 3.42 events per 100 patient-years (95% confidence interval [95% CI] 2.17–5.14) in patients with levels <70 mg/dl and 5.57 (95% CI, 4.87–6.34) in those with ≥70 mg/dl; the rate ratio was 0.61 (95% CI, 0.39–0.92),  $p = 0.019$ . On multivariable analysis, patients with LDL-C levels <70 mg/dl were at lower risk for MACE (hazard ratio [HR]: 0.61 [95% CI, 0.39–0.93]  $p < 0.05$ ). MACE reduction was driven by a decrease in coronary and peripheral events with no significant effect on stroke.

**Conclusions:** Long-term sustained LDL-C <70 mg/dl in the clinical practice is associated with reduction in cardiovascular and peripheral vascular events with no apparent effect on stroke.

Carmen Sánchez-Bacaicoa and Javier Galán contributed equally to this work.

<sup>†</sup>A full list of the FRENA investigators is given in the Appendix.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *European Journal of Clinical Investigation* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Stichting European Society for Clinical Investigation Journal Foundation.

*Eur J Clin Invest.* 2021;00:e13732.  
<https://doi.org/10.1111/eci.13732>

wileyonlinelibrary.com/journal/eci | 1 of 10

**KEYWORDS**

LDL Cholesterol, mortality, outcomes, recurrent ischaemic event, symptomatic artery disease

## 1 | INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) is a leading cause of mortality worldwide.<sup>1</sup> Treatments that reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels represent an important strategy to reduce cardiovascular (CV) events, as well as mortality.<sup>2</sup> Moreover, aggressive therapy to decrease LDL-C levels provides an even greater benefit for patients with established atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD),<sup>3–7</sup> particularly for patients with cardiovascular heart disease (CHD). The effects of sustained LDL-C reduction on CV events from other territories have received little attention. Over time, successive evidence has led to the recommendation of more stringent LDL-C target levels for ASCVD patients, decreasing from 100 mg/dl to the current recommendation by the 2019 European Society Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Guidelines of levels <55 mg/dl for ASCVD patients or levels <40 mg/dl for those who experience a recurrent vascular event within 2 years.<sup>8</sup> However, scientific evidence is often poorly implemented when it is incorporated into clinical practice and surveys from multiple countries indicated that targeted cardiovascular risk management practices remain far from optimal.<sup>9</sup> Despite guideline recommendations and availability of more intensified lipid-lowering therapy, many ASCVD patients do not achieve LDL-C goals.<sup>10–12</sup>

Randomized clinical trials are considered the “gold standard” for assessing the effects of decreasing LDL-C levels among patients with ASCVD. However, these studies had restrictive inclusion criteria, and are conducted in a highly controlled setting that cannot be replicated in clinical practice. In this way, reports of clinical efficacy in a real-world setting with the full spectrum of ASCVD are scarce, particularly for patients with peripheral vascular disease.<sup>12–15</sup> However, these studies analysed large populations and have some limitations. These reports provide evidence from analysis of large populations, but also have some limitations. Most observational studies are retrospective studies collected from electronic national databases analysing a short number of factors, excluding other associated with the development of cardiovascular events. Most often studies provide cross-sectional information on LDL-C with no information on long-term sustained LDL-C levels. Additionally, patients with peripheral artery disease (PAD) and a high risk of recurrence are often underrepresented or simply absent.<sup>16</sup> As such, data on the actual translation of guideline recommendations for ASCVD patients and derived real-life outcomes remain uncertain.

The Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial (FRENA) Registry was a study that prospectively gathered data on the clinical management and outcome of patients with atherosclerotic vascular diseases in several Spanish hospitals. FRENA was a multicentre, observational registry of consecutive stable outpatients with symptomatic ischaemic arterial disease of the heart, brain and/or major peripheral arteries. Data from this registry have been shown as valuable tools for studying outcomes of in a diverse patient population such as influence of body weight, smoking habits, alcohol consumption, glucose control, renal function, proton pump inhibitors, systolic blood pressure, anticardiolipin antibodies or lipoprotein (a) on clinical outcomes.<sup>17–25</sup> The aim of the current study was to assess the effect of sustained LDL-C levels <70 mg/dl on the incident rate of subsequent ischaemic arterial events among a cohort of ASCVD followed-up for 5 years.

## 2 | PATIENTS AND METHODS

The FRENA registry was a Spanish prospective study from March 2003 to October 2018. Participating hospitals in the FRENA registry prospectively enrolled consecutive stable outpatients with symptomatic artery disease with an indexing event in the previous 3 months. The original study established a minimum requirement of 1-year follow-up. For the purpose of this analysis, only subjects with a complete follow-up of 5 years, or a recurrent ischaemic event or death (whichever occurred first), were included. Symptomatic artery disease was defined as an acute coronary episode (unstable angina requiring revascularization or acute myocardial infarction); ischaemic cerebrovascular (transient ischaemic attack or ischaemic stroke) or peripheral artery disease (intermittent claudication with an ankle-brachial index <0.9, previous limb revascularization or amputation). Patients were excluded if they did not attend to 3 or more medical appointments, were lost to follow-up or if they were enrolled in therapeutic clinical trial. All patients provided informed consent prior to their participation in the registry, according to the requirements of the ethics committee within each hospital. Reporting of the study conforms to broad EQUATOR guidelines.<sup>26</sup>

### 2.1 | Study design

Treatment goals were defined according to recommendation of contemporary international Guidelines. Consequently,



patients were categorized into two groups according to LDL-C levels: LDL-C <70 mg/dl or  $\geq$ 70 mg/dl. The primary outcome was the incidence of subsequent major adverse cardiovascular events (MACE) during follow-up. MACE were defined as the composite of major coronary events (myocardial infarction or urgent coronary revascularization), ischaemic stroke (stroke with neurologic sequelae or urgent revascularization), amputation (leg or foot/toes amputations) or related death (whichever occurred first). Transient ischaemic attacks or stable angina were not considered as outcomes.

## 2.2 | Definitions and laboratory tests

Quantification of blood tests was performed by using local laboratory standard methods in each participant hospital. LDL-C level was estimated by the Martin–Hopkin formula.<sup>27,28</sup> The average of LDL-C determinations of each medical visit was considered before the occurrence of a new MACE. Glomerular filtration rate was estimated with the Cockcroft–Gault formula. All participant hospitals carried out identical quality controls according to guidelines of Spanish Ministry of Health.

Diabetes was considered for patients with fasting plasma glucose >126 mg/dl, a previous diagnosis of diabetes or treatment with insulin or oral antidiabetic agents. Hypertension was defined as blood pressure above 140/90 mmHg, previous diagnosis of hypertension or treatment with antihypertensive medications.

Lipid-lowering therapy was defined as: (a) high-intensity statin: patients receiving 20–40 mg rosuvastatin or 40–80 mg atorvastatin; and (b) moderate-intensity statin: patients receiving lower doses of rosuvastatin (<20 mg) or atorvastatin (<40 mg) or any other statin or other lipid-lowering drugs included ezetimibe or fibrates. No patients were receiving proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor therapy, according to the date of the inception of the cohort.

Cardiovascular event-free survival was calculated for all patients. Patients were censored after the occurrence of the first arterial ischaemic event (MACE), death or last follow-up visit, whichever occurred first. Odyssey MACE outcome criteria were considered,<sup>29</sup> with the addition of ischaemic lower limb amputation. (1) Coronary: Myocardial infarction was defined as the presence of typical chest pain in combination with a transient increase in creatine kinase-MB or troponin and/or typical electrocardiogram signs (development of pathologic Q-waves or ST-segment elevation or depression); (2) Cerebrovascular: Ischaemic stroke was diagnosed if the patient had a focal neurological deficit lasting >24 h, and had an acute ischaemic nonhaemorrhagic cerebrovascular lesion on brain

computed tomography or magnetic resonance imaging; (3) Peripheral: Lower limb amputation if secondary to chronic or acute ischaemic lesions.

## 2.3 | Follow-up

A detailed history was performed by a hospital physician investigator in each medical appointment. Co-morbid conditions were recorded, including a previous history of coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease, diabetes, hypertension, chronic lung disease, heart failure, cancer as well as smoking status and alcohol consumption. Physical examination included weight, height, BMI, heart rate and blood pressure levels on standard conditions, after 5 min of rest. An electrocardiogram was also recorded. After the initial visit, patients were followed-up at 4-month intervals in the outpatient clinic during first 2 years and then every 6 months until the end of a 5-year follow-up period. At all visits, any change in medical history and data from physical examination were recorded, with special attention to lifestyle habits; blood pressure measurement; laboratory tests including lipid basic evaluation; drug therapy and clinical outcomes. Attending clinicians were allowed to prescribe all appropriate medications according to national guidelines and clinical judgement. All patients included were followed for up to 5 years in the out-patient hospital clinics (or until the appearance of new MACE or death if they occurred earlier). Most outcomes were classified as reported by the clinical centres. A central adjudicating committee revised all cases with uncertain classification (<10% of events).

## 2.4 | Data collection

Data were recorded on a computer-based case report form at each participating hospital and submitted to a centralized coordinating centre through a secure website. Patient identities remained confidential as they were identified by a unique code assigned by the study coordinating centre, which was responsible for all data management. Data quality was regularly monitored and documented electronically to detect inconsistencies or errors, which were resolved by the local coordinators. Data quality was also monitored by periodic visits to participating hospitals, by a contract research organization, which compared the medical records with the data in the web. A data audit was performed at 6-month intervals.

## 2.5 | Statistical analysis

Categorical variables were compared using the Chi-square test (two-sided) and Fisher's exact test (two-sided). Hazard

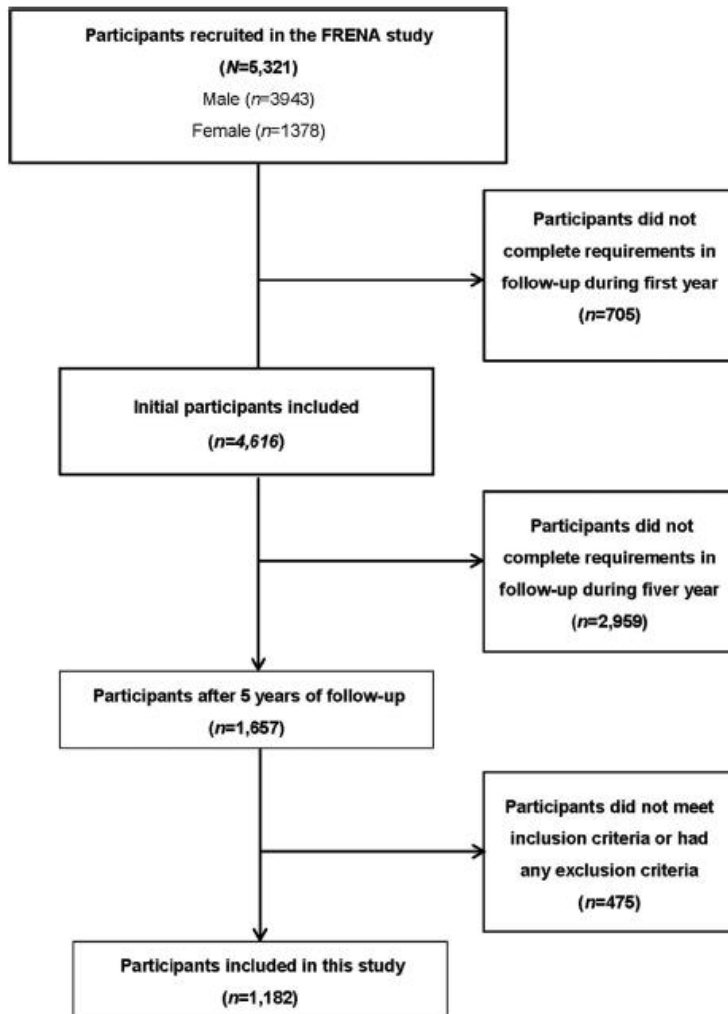


FIGURE 1 Participant selection process

ratios (HR) and corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated, and  $p$  value  $< 0.05$  was statistically significant. Incidence rates were calculated as cumulative incidence (events/100 patient-years) and compared using the rate ratio. Recurrent MACE cumulative incidence according to LDL-C levels is shown as an adjusted multivariable Cox regression plot. The association of independent variables with the occurrence of new ischaemic events was evaluated by univariate Cox models. All variables achieving a significance level of 0.1 on univariate analysis were considered for inclusion in the multivariate Cox model for predictors of subsequent ischaemic events and mortality. Variables in the model were as follows: older age ( $>65$  years), sex, territory of the first CV event, early familial CV disease, systolic blood pressure, comorbidity (heart failure, atrial fibrillation, cancer and

chronic bronchitis), LDL-C levels, triglycerides, creatinine clearance and pharmacologic therapy (statins, other lipid-lowering therapy, proton pump inhibitors, diuretic, beta-blockers and anticoagulants). Causes of death according to LDL-C levels were also compared by the Chi-square test or Fisher's exact test. Statistical analyses were conducted with IBM® statistical program SPSS® Statistics V.24 (IBM Corporation).

### 3 | RESULTS

FRENA registry recruited 5321 patients, 705 of whom were lost or did not complete requirements in follow-up during first year. Of the remaining 4616 cases, 5-year follow-up was attained for 1657 participants, of whom 210

TABLE 1 Baseline characteristics of the at-entry population and mean analytical levels in follow-up

	LDL-C < 70 mg/dl	LDL-C > 70 mg/dl	p-value
Patients, N	172	1010	
Clinical characteristics			
Mean age (years ± SD)	68 ± 13	68 ± 12	0.55
Gender (male)	123 (71%)	729 (72%)	0.85
Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> ± SD)	28 ± 5	28 ± 4	0.99
Vascular risk factor			
Hypertension	116 (67%)	681 (67%)	1.00
Diabetes	55 (32%)	396 (39%)	0.07
Current smokers	29 (17%)	169 (17%)	0.83
History of family early vascular events	25 (14%)	131 (13%)	0.63
First ischaemic event	85 (49%)	495 (49%)	0.93
Underlying diseases			
Cancer	11 (6.4%)	77 (7.6%)	0.64
Chronic lung disease	29 (17%)	168 (17%)	0.91
Heart failure	17 (10%)	100 (10%)	1.00
Atrial fibrillation	25 (15%)	96 (10%)	0.09
Any of the above	61 (36%)	339 (34%)	0.66
Clinical presentation			
Coronary artery disease	67 (39%)	374 (37%)	0.67
Cerebrovascular disease	46 (27%)	314 (31%)	0.28
Peripheral artery disease	62 (36%)	359 (35%)	0.93
Physical examination, in follow-up			
Mean SBP levels (mm Hg)	137 ± 23	138 ± 23	0.57
Mean DBP levels (mm Hg)	75 ± 13	75 ± 13	0.92
Mean analytical levels, in follow-up			
Total cholesterol (mg/100 ml)	128 ± 19	181 ± 30	<0.001
LDL cholesterol (mg/100 ml)	59 ± 10	109 ± 25	<0.001
HDL cholesterol (mg/100 ml)	50 ± 14	48 ± 13	0.27
Triglycerides (mg/100 ml)	102 ± 46	134 ± 70	<0.001
HbA1c (%) <sup>a</sup>	5.9 ± 1.7	5.8 ± 1.6	0.06
Creatinine Clearance (ml/min)	74 ± 31	73 ± 31	0.67
Drugs			
Diuretics	65 (38%)	402 (40%)	0.67
Beta blockers	73 (42%)	399 (39%)	0.50
ACE or ARA antagonists	116 (67%)	690 (68%)	0.86
Calcium antagonists	44 (26%)	287 (28%)	0.46
Antiplatelets	150 (87%)	898 (89%)	0.52
Clopidogrel	72 (42%)	401 (40%)	0.61
Anticoagulants	32 (19%)	182 (18%)	0.83
Statins	156 (%)	884 (%)	0.26
High-intensity statins	135 (86%)	733 (83%)	0.29
Moderate-intensity statins	21 (6.5%)	151 (17%)	
Other lipid lowering	70 (41%)	353 (35%)	0.09
Insulin	25 (14%)	142 (14%)	0.91
Oral antidiabetics	45 (26%)	268 (26%)	1.00

Abbreviations: ACE, angiotensin converse enzyme; ARA, aldosterone receptor antagonists; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>For diabetic patients.



TABLE 2 Incidence of subsequent ischaemic events or death according to mean LDL-cholesterol levels in 5 years follow-up

	LDL-C < 70 mg/dl		LDL-C ≥ 70 mg/dl		Rate ratio (95% CI)	p-value
	N	N per 100 patient-years (95% CI)	N	N per 100 patient-years (95% CI)		
All patients, n = 1182	172		1010			
Follow-up (years)	671		4111			
MACE	23	3.42 (2.17–5.14)	229	5.57 (4.87–6.34)	0.61 (0.39–0.92)	0.019
Overall death	33	4.91 (3.38–6.90)	173	4.20 (3.60–4.88)	1.16 (0.79–1.67)	0.409
CHD, n = 441	67		374			
Follow-up (years)	278		1520			
MACE	10	3.59 (1.72–6.61)	107	7.03 (5.76–8.50)	0.51 (0.25–0.94)	0.029
Overall death	11	3.95 (1.97–7.08)	47	3.09 (2.72–4.11)	1.28 (0.63–2.40)	0.456
CVD, n = 354	48		306			
Follow-up (years)	152		1260			
MACE	9	5.92 (2.70–11.24)	59	4.68 (3.56–6.04)	1.26 (0.59–2.46)	0.500
Overall death	9	5.92 (2.70–11.24)	52	4.12 (3.08–5.41)	1.43 (0.66–2.81)	0.322
PAD, n = 387	59		328			
Follow-up (years)	241		1331			
MACE	4	1.66 (0.44–4.24)	63	4.73 (3.63–6.05)	0.35 (0.10–0.88)	0.022
Overall death	13	5.39 (2.87–9.22)	74	4.73 (3.63–6.05)	1.14 (0.60–2.02)	0.650

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; CAD, coronary artery disease; CVD, cardiovascular disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MACE, major adverse cardiovascular events; PAD, peripheral artery disease.

did not attend to 3 or more medical appointments, 187 did not have a full plasma lipid profile and 78 were excluded for missing critical data during follow-up. Finally, 1182 patients were included in analysis for a total follow-up of 5000 patient years (Figure 1). The mean number of LDL-C measurements over follow-up was  $13.4 \pm 2.3$  for each participant. Among them, 172 (14.5%) had LDL-C <70 mg/dl (mean  $\pm$  standard deviation (SD),  $59 \pm 10$  mg/dl) and 1010 (85.5%) had LDL-C  $\geq$ 70 mg/dl (mean  $\pm$  SD,  $109 \pm 25$  mg/dl), a difference of 50 mg/dl compared with patients in the LDL-C <70 mg/dl. Mean age and sex were similar for patients with LDL-C <70 mg/dl and  $\geq$ 70 mg/dl (Table 1). Triglycerides were lower for patients with LDL-C <70 mg/dl compared to LDL-C  $\geq$ 70 mg/dl:  $102 \pm 46$  and  $134 \pm 70$ , respectively,  $p < 0.001$ . No other differences were present between both groups with respect to vascular risk factor, underlying diseases, clinical presentation, physical examination or therapies including high-intensity statin and other lipid-lowering drugs.

After 5 years of follow-up, MACE occurred in 252 patients (21%); 5.27 events per 100 person-years (95% CI 4.64–5.95) and 206 (17%) died (Table 2). Patients with LDL-C <70 mg/dl exhibited a lower rate of MACE (rate ratio [RR]: 0.61; 95% CI: 0.39–0.92). MACE reduction was driven by patients with initial coronary heart disease (RR: 0.51; 95% CI 0.25–0.94) and initial limb amputation (RR: 0.35; 95% CI: 0.10–0.88), with no differences for initial ischaemic stroke. Death rate did not differ between

achieved LDL-C groups. In our cohort, the overall mortality was 4.30 (95% CI, 3.74–4.92) per 100 person-years. After adjustment for age, gender, prior cardiovascular event, history of early cardiovascular disease, hypertension, heart failure, atrial fibrillation, cancer, chronic lung disease, triglycerides, creatinine clearance and drug therapy, the HR for subsequent MACE outcome (HR 0.61, 95% CI 0.39–0.93) was significantly lower for patients with LDL-C <70 mg/dl versus  $\geq$ 70 mg/dl, whereas no difference was observed across LDL-C categories for all-cause death (Table 3). By univariate analysis, several factors were associated with mortality, age, glycated haemoglobin (HbA1c)  $>7\%$ , initial CHD, heart failure, cancer, triglycerides  $>200$  mg/dl, creatinine clearance  $<60$  ml/min and anticoagulant therapy. The most frequent causes of death are shown in Table 4. There were no significant differences between subgroups according to LDL-C levels for any of them. Estimates of efficacy over time that were based on adjusted multivariable Cox regression plot (Figure 2) show the probability of recurrent MACE in two groups according to the mean levels of LDL-C (HR was significantly lower for patients with LDL-C <70 mg/dl [0.61 (0.39–0.93)]). Patients with LDL-C level <70 mg/dl occurred a lower number of vascular recurrences, 23 (13.4%) compared to those with LDL-C higher 70 mg/dl, 229 (22.7%). Cardiovascular deaths occurred in 10 (5.8%) and 72 (7.1%) and all-cause death was 33 (19.0%) and 173 (17.1%) respectively.



**TABLE 3** Predictors for subsequent ischaemic events and mortality

	MACE	All-cause death
Clinical characteristics		
Age >65 years	1.16 (0.85–1.18)	2.57 (1.68–3.93) <sup>‡</sup>
Gender (males)	1.21 (0.89–1.62)	1.26 (0.90–1.77)
First CV event		1.33 (0.96–1.86)
Vascular risk factor		
Early familial CV disease		1.73 (0.98–3.02)
Diabetes		1.35 (0.99–1.84)
A1cHb >7%		1.63 (1.09–2.44)*
Hypertension		1.06 (0.75–1.50)
SBP >140 mmHg	1.07 (0.81–1.42)	0.79 (0.59–1.05)
Clinical presentation		
Coronary artery disease	0.96 (0.70–1.30)	0.68 (0.47–0.98)*
Peripheral artery disease	1.15 (0.81–1.62)	1.30 (0.87–1.95)
Underlying diseases		
Heart failure	2.11 (1.47–3.04) <sup>‡</sup>	2.18 (1.50–3.18) <sup>‡</sup>
Cancer		1.67 (1.11–2.51)*
Chronic lung disease		1.21 (0.85–1.73)
Mean laboratory levels in follow-up		
LDL-cholesterol <70 mg/dl	0.61 (0.39–0.93)*	0.70 (0.48–1.02)
Triglycerides >200 mg/dl		1.59 (1.12–2.27)*
Creatinine clearance <60 ml/min	1.17 (0.87–1.58)	1.43 (1.06–1.93)*
Drugs		
Diuretic	1.11 (0.83–1.47)	0.92 (0.69–1.24)
Anticoagulants		0.49 (0.32–0.75) <sup>†</sup>
Insulin		1.01 (0.69–1.50)
High-intensity statin	0.08 (0.03–0.23) <sup>‡</sup>	0.70 (0.48–1.02)

Abbreviations: CV, cardiovascular; HbA1c, glycated haemoglobin; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure.

Comparisons: \* $p < 0.05$ ; <sup>†</sup> $p < 0.01$ ; <sup>‡</sup> $p < 0.001$ .

## 4 | DISCUSSION

We report the attainment of sustained LDL-C level goals and outcomes of patients with established ASCVD of all vascular beds participating in the historical FRENA registry based on real clinical practice. Sustained LDL-C mean

**TABLE 4** Causes of death according to LDL-C levels

	LDL < 70 mg/dl	LDL ≥ 70 mg/dl
Patients, N	172	1010
All-cause death	33 (19%)	173 (17%)
Cardiovascular death	10 (5.8%)	72 (7.1%)
Heart failure	4 (2.3%)	29 (2.9%)
Sudden, unexpected	3 (1.7%)	23 (2.2%)
Arrhythmia	0	5 (0.5%)
Cerebral oedema	1 (0.5%)	13 (1.3%)
Mesenteric ischaemia	1 (0.5%)	0
Abdominal aneurysm	1 (0.5%)	2 (0.2%)
Noncardiovascular death	23 (13.4%)	101 (10.0%)
Malignancy	7 (4.0%)	22 (2.2%)
Infection	3 (1.7%)	13 (1.3%)
Bleeding	1 (0.5%)	8 (0.8%)
Chronic lung disease	0	6 (0.6%)
Unknown	6 (3.5%)	31 (3.1%)
Others	6 (3.5%)	21 (2.1%)

levels less than 70 mg/dl for the 5-year follow-up was only achieved by 16% of the patients. Interestingly, a lower rate of major vascular recurrences was observed among patients with LDL-C levels less than 70 mg/dl compared to those higher than 70 mg/dl. However, all-cause death was similar in both groups.

The 16% rate of patients achieving LDL-C <70 mg/dl was much lower than recent contemporary review of 230,000 patients with coronary heart disease<sup>12,13</sup> or 29% in Da Vinci study.<sup>30–32</sup> However, these studies were retrospective nature, and considered cross-sectional LDL-C levels obtained only at the baseline or short-term follow-up visit, which may magnify the rate of patients on target. It is estimated that up to 50% of patients do not maintain long-term lipid-lowering therapies even in secondary prevention.<sup>33</sup> Our results are based on sustained LDL-C levels for 5 years, reflecting the difficulty of maintaining this target during the period of FRENA registry in clinical practice.

Data from clinical trials and epidemiologic studies have shown the value of achieved LDL-C levels in predicting cardiovascular outcomes.<sup>34</sup> LDL-C target level lower than 70 mg/dl was selected for the present study, in accordance with recommendations of the European guidelines for patients in secondary prevention at the time of the beginning of the FRENA study.<sup>35</sup> Current target of LDL-C <55 mg/dl implies an increased therapeutic effort. But contemporary therapies enable better optimized statins, greater utilization of PCSK9 inhibitors monoclonal antibodies and Bempedoic acid likely facilitates achievement of very low LDL-C levels with no reported safety issues.<sup>36</sup>

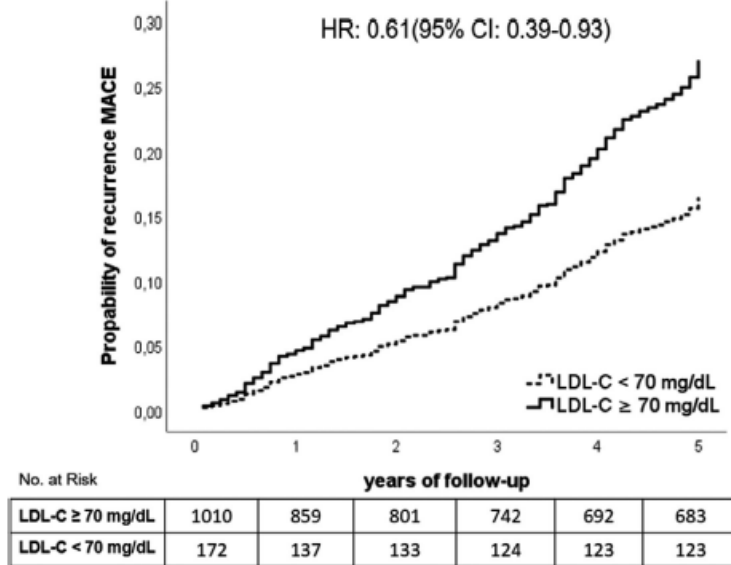


FIGURE 2 Probability of recurrent MACE according to LDL-cholesterol level. Adjusted multivariate Cox regression plot

A composite MACE recurrence in the FRENA study was of 5.27 per 100 person-years, comparable to the 4.5 per 100 person-years reported from randomized controlled trials (RCTs) but half that of 8.1 per 100 person-years reported from the global literature of real-world studies.<sup>37</sup> Although it has been suggested that recurrences in real-life settings are far more numerous than in clinical trials,<sup>16,37</sup> our results suggest that whether regular monitoring is carried out in clinical practice, outcomes may be comparable than those reported in RCTs. Patients with LDL-C levels <70 mg/dl had a lower incidence of MACE than those with higher LDL-C. This benefit was greater if location of prior event was coronary or lower limb than cerebral. Ischaemic stroke is a far more complex situation as compared to coronary and peripheral vascular disease, with a weaker relationship with atherosclerosis and cholesterol levels. However, in adequately selected stroke patients with evidence of atherosclerosis, LDL-C levels <70 mg/dl have also been shown to be protective from recurrent CV events.<sup>38</sup>

Patients with PAD have a higher vascular risk than those with ischaemic heart or cerebrovascular disease and among them, prognosis is worse if PAD is associated.<sup>39</sup> Furthermore, the degree of control of vascular risk factors is usually poorer in PAD. Subjects with PAD have been underrepresented in clinical trials.<sup>40</sup> In spite of this, increasing evidence support the use of intensive lipid-lowering therapy in patients with PAD. In addition to the prevention of coronary and cerebrovascular events, recent randomized controlled studies have demonstrated that intensive lipid-lowering therapy may also reduce major ischaemic limb events and amputation.<sup>41</sup> Our data

lend further support to the relevance of intensive lipid-lowering therapy in these patients.

FRENA study involved a balanced number of patients for different sites of vascular disease; in fact, one in three patients had PAD. Consequently, our results provide a global perspective on the risk of recurrence for the principal range of clinical manifestations of atherosclerosis. The systematic inclusion of PAD patients in future clinical trials may be useful to clarify their prognosis and define tailored therapies. In our cohort, the overall mortality was 4.30 (95% CI, 3.74–4.92) per 100 person-years, without differences according to the degree of lipid control. A large range from 1.0 to 48 per 100 person-years has been described in other large reports of ADSCV patients, reflecting large differences among the study populations.

It must be noted that mortality in our cohort was most often related to noncardiovascular causes, and probably reflects the high number of patients with underlying diseases as it is common in cohorts derived from Internal Medicine settings as opposed to coronary or cerebrovascular clinics.<sup>42</sup> Although no benefit was found for overall survival, among patients with tight lipid control, significant differences may emerge as more data are accrued. The 40% decrease in the proportion of event-free patients observed in the FRENA study among patients with better lipid control could almost certainly translate into an overall survival benefit among patients without serious underlying disease s at sufficient follow-up, as has been suggested by clinical trial results.

The present study has some potential limitations. First, as an observational study, the FRENA registry study was not designed to answer questions regarding the relative efficacy and safety of different modalities of therapy. Nevertheless,

knowledge of the characteristics driving different lipid-lowering therapies could help to improve strategies for the preventative care of patients in secondary prevention. Another limitation is that this study lacks information on patients who were included in the FRENA study but were not followed up rigorously for 5 years. Consequently, the initial sample size suffered a substantial attenuation, including only one quarter of the cases met the analysis requirements in this study. Despite these limitations, our data may serve as an important reminder to physicians that stable outpatients with symptomatic artery disease should be strongly considered for close follow-up to improve their adherence to intensive lipid-lowering treatment.

The study also has several strengths. All patients who were analysed completed 5 years of follow-up with extensive information on their lipid levels. Furthermore, despite not being a randomized study, the groups were similar except for the intensity of lipid therapy, suggesting that LDL-C levels were the main factor contributing to differences in the outcomes. The FRENA registry provides insights into the natural history of arterial disease with an unselected patient population, in contrast to the rigorously controlled conditions of randomized clinical studies. It can, therefore, help to identify factors associated with better or worse patient outcomes and provide feedback from real-world clinical situations, which may be valuable when designing new randomized clinical studies.


In summary, this real-world nationwide registry shows the difficulty of maintaining lipid goals among patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. Furthermore, a sustained LDL-C level lower than 70 mg/dl through the 5-year follow-up was effective for preventive vascular outcomes, supporting the applicability of clinical trial results in clinical practice.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

#### ORCID

Carlos Guijarro  <https://orcid.org/0000-0001-8132-9366>

Sergio Rico-Martin  <https://orcid.org/0000-0003-4932-1940>

#### REFERENCES

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360.
- Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(15):1566-1579.
- Bavry AA, Mood GR, Kumbhani DJ, Borek PP, Askari AT, Bhatt DL. Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for an acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7(2):135-141.
- Bauters C, Tricot O, Lemesle G, et al. Reaching low-density lipoprotein cholesterol treatment targets in stable coronary artery disease: determinants and prognostic impact. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111(11):634-643.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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(9753):1670-1681.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):438-445.
- Brown RE, Welsh P, Logue J. Systematic review of clinical guidelines for lipid lowering in the secondary prevention of cardiovascular disease events. *Open Heart*. 2020;7(2):e001396.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
- Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in diabetes treatment and control in U.S. adults, 1999-2018. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2219-2228.
- Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):459-467.
- Primatesta P, Poulter NR. Lipid concentrations and the use of lipid lowering drugs: evidence from a national cross sectional survey. *BMJ*. 2000;321(7272):1322-1325.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636-648.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373(9667):929-940.
- Chamberlain AM, Cohen SS, Weston SA, et al. Relation of cardiovascular events and deaths to low-density lipoprotein cholesterol level among statin-treated patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2019;123(11):1739-1744.
- Rockberg J, Jørgensen L, Taylor B, Sobocki P, Johansson G. Risk of mortality and recurrent cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes on high intensity statin treatment. *Prev Med Rep*. 2017;6:203-209.
- Lindh M, Banefelt J, Fox KM, et al. Cardiovascular event rates in a high atherosclerotic cardiovascular disease risk population: estimates from Swedish population-based register data. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(3):225-232.
- Barba R, Bisbe J, Pedrajas JNA, et al. Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: findings from the FRENA registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(4):457-463.
- Alvarez LR, Balibrea JM, Surinach JM, et al. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(3):486-495.



19. Garcia-Diaz AM, Marchena PJ, Toril J, et al. Alcohol consumption and outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2011;54(4):1081-1087.
20. Camafort M, Alvarez-Rodríguez LR, Muñoz-Torrero JFS, et al. Glucose control and outcome in patients with stable diabetes and previous coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. Findings from the FRENA Registry. *Diabet Med*. 2011;28(1):73-80.
21. Bernaudo D, Coll R, Sanchez Muñoz-Torrero JF, et al. Renal function and short-term outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):258-262.
22. Muñoz-Torrero JFS, Zamorano J, Rico-Martin S, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent ischemic events or death in outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis*. 2020;292:84-89.
23. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Escudero-Sánchez G, Calderón-García JF, et al. Systolic blood pressure and outcomes in stable outpatients with recent symptomatic artery disease: a population-based longitudinal study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17):9348.
24. Galán-González J, Rico-Martín S, Calderón-García JF, et al. Location of recurrent cardiovascular events and anticardiolipin antibodies. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(7):e13533.
25. Sanchez Muñoz-Torrero JF, Rico-Martín S, Álvarez LR, Aguilar E, Alcalá JN, Monreal M. Lipoprotein (a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;276:10-14.
26. Simeria I, Moher D, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. A catalogue of reporting guidelines for health research. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(1):35-53.
27. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013;310(19):2061-2068.
28. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):732-739.
29. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014;168(5):682-689.
30. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824-835.
31. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-1289.
32. Cannon CP, de Lemos JA, Rosenson RS, et al. Use of lipid-lowering therapies over 2 years in GOULD, a registry of patients with atherosclerotic cardiovascular disease in the US. *JAMA Cardiol*. 2021;6(9):1-9.
33. Khunti K, Danese MD, Kutikova L, et al. Association of a combined measure of adherence and treatment intensity with cardiovascular outcomes in patients with atherosclerosis or other cardiovascular risk factors treated with statins and/or ezetimibe. *JAMA Netw Open*. 2018;1(8):e185554.
34. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485-494.
35. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
36. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124(20):2202-2207.
37. Cherepanov D, Bentley TKG, Hsiao W, et al. Real-world cardiovascular disease burden in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a comprehensive systematic literature review. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(3):459-473.
38. Amarencu P, Kim JS, Labreuche J, et al. A Comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020;382(1):9.
39. Sáez-Jiménez R, Esteban-Hernández J, Herreros B, Huelmos A, Guijarro C. Albuminuria and polyvascular disease improve multivariate predictive models after an acute cardiovascular event. The AIRVAG cohort. *Rev Clin Esp*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2021.01.003>. Online ahead of print.
40. Hussain MA, Al-Omran M, Mamdani M, et al. Efficacy of a guideline-recommended risk-reduction program to improve cardiovascular and limb outcomes in patients with peripheral arterial disease. *JAMA Surg*. 2016;151(8):742-750.
41. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137(4):338-350.
42. Baron-Franco B, McLean G, Mair FS, Roger VL, Guthrie B, Mercer SW. Comorbidity and polypharmacy in chronic heart failure: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2017;67(658):e314-e320.

**How to cite this article:** Sánchez-Bacaicoa C, Galán J, Guijarro C, et al; for FRENA Investigators. Sustained low-density lipoprotein-cholesterol <70 mg/dl is associated with improved cardiovascular outcomes in the clinical setting. *Eur J Clin Invest*. 2021;00:e13732. doi:[10.1111/eci.13732](https://doi.org/10.1111/eci.13732)

## APPENDIX

### FRENA Investigators

E Aguilar, JN Alcalá-Pedrajas, LR Alvarez, G Arnedo, R Coll, A García-Díaz, L López-Jiménez, M Monreal, MT Pascual, JC Sahuquillo, JF Muñoz-Torrero, C Sanclemente, JM Suriñach, J Toril, M Yeste.

## **7 CONCLUSIONES**



- La presencia de aCL, tanto el subtipo IgG como IgM, se asoció a un mayor riesgo de recurrencias de eventos isquémicos en arterias periféricas (ictus o isquemia grave de miembros inferiores). Por el contrario, no se encontró relación entre aCL positivos y un mayor riesgo de eventos isquémicos coronarios.
- La presencia de aCL podría no suponer un mayor riesgo de mortalidad tanto cardiovascular como global, en comparación con pacientes con ausencia de aCL.
- Mantener niveles de c-LDL <70mg/dl en pacientes en prevención secundaria a lo largo del tiempo, es un objetivo difícil de alcanzar.
- Niveles mantenidos de c-LDL <70mg/dl, influyen positivamente en la prevención de recurrencias vasculares a nivel de arterias coronarias y de miembros inferiores, pero no a nivel cerebrovascular.
- En pacientes de nuestra cohorte de vida real, el control estricto de c-LDL no influyó sobre la mortalidad cardiovascular ni general.





## **8 BIBLIOGRAFÍA**



1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 23 de febrero de 2010;121(7):948-54.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 25 de agosto de 2020;324(8):782-93.
3. Defunciones según causa de muerte. Avance enero-mayo 2020 [Internet]. INE. [citado 2 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/mapas/svg/indicadoresDefuncionCausa.htm>
4. Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Grote; 1862. 1052 p.
5. Bertomeu V, Castillo-Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol*. 1 de diciembre de 2008;8:2E-9E.
6. Population structure and ageing/es [Internet]. [citado 1 de junio de 2021]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population\\_structure\\_and\\_ageing/es](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing/es)
7. Cheng TO. *Ann Intern Med*. 1984;101:714-5.
8. Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet Lond Engl*. 6 de abril de 2013;381(9873):1211-22.
9. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1 de septiembre de 1995;92(5):1355-74.
10. Lobstein JG. *Tratie d'anatomiepathologique*. París; 1833.
11. F Marchand. *Uber Arterioskerose*. En Leipzig; 1904.
12. Herreros Ruiz Valdepeñas B, Bandrés Moya F. *Prevención primaria de la arteriosclerosis*. Paracuellos de Jarama, Madrid: ADEMÁS Comunicación Gráfica; 2009.
13. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 3 de diciembre de 2020;

14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 1 de enero de 2020;41(1):111-88.
15. Global Health Observatory [Internet]. [citado 20 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho>
16. Dégano IR, Elosua R, Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Grau M, Marrugat J. Plaque stability and the southern European paradox. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. enero de 2013;66(1):56-62.
17. Banegas JR. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España: importancia de la dislipidemia. *Nefrología*. 1 de diciembre de 2013;4(4):4-8.
18. Instituto Nacional de Estadística. (National Statistics Institute) [Internet]. [citado 4 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=6177&capsel=6179>
19. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 8 de octubre de 2016;388(10053):1459-544.
20. Iglesias S. El sur de España y Levante encabezan la mortalidad cardiovascular del país [Internet]. Sociedad Española de Cardiología. [citado 2 de junio de 2021]. Disponible en: <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/11279-el-sur-de-espana-y-levante-encabezan-la-mortalidad-cardiovascular-del-pais>
21. Tölle M, Reshetnik A, Schuchardt M, Höhne M, van der Giet M. Arteriosclerosis and vascular calcification: causes, clinical assessment and therapy. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(9):976-85.
22. E Cowles Andrus, M.D. Chairman,, Edgar V Allen, M.D et al. The pathogenesis of arteriosclerosis. *Int J Epidemiol*. 2015;44(6):1791-3.
23. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 21 de diciembre de 2004;44(12):2293-300.
24. Rabson SM. Arteriosclerosis: Definitions. *Am J Clin Pathol*. 1 de abril de 1954;24(4):472-3.
25. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J*. 14 de junio de 2014;35(23):1515-25.

26. Fishbein GA, Fishbein MC. Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Arch Pathol Lab Med.* agosto de 2009;133(8):1309-16.
27. Gavornik P, Galbavy S. Clinical picture of arteriolosclerosis. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(7):326-31.
28. Kashgarian M. Pathology of small blood vessel disease in hypertension. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* abril de 1985;5(4):A104-110.
29. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. Epstein FH, editor. *N Engl J Med.* 14 de enero de 1999;340(2):115-26.
30. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* mayo de 1994;89(5):2462-78.
31. Gimbrone MA. Vascular Endothelium, Hemodynamic Forces, and Atherogenesis. *Am J Pathol.* julio de 1999;155(1):1-5.
32. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 14 de septiembre de 2000;407(6801):233-41.
33. Borén J, Olin K, Lee I, Chait A, Wight TN, Innerarity TL. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest.* 15 de junio de 1998;101(12):2658-64.
34. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature.* 15 de marzo de 1990;344(6263):254-7.
35. De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest.* julio de 1995;96(1):60-8.
36. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell.* 17 de abril de 1998;93(2):241-52.
37. Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, Kamada N, Kataoka M, Jishage K, et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature.* 20 de marzo de 1997;386(6622):292-6.

38. Violi F, Loffredo L, Carnevale R, Pignatelli P, Pastori D. Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxid Redox Signal*. 10 de noviembre de 2017;27(14):1083-124.
39. Libby P, Hansson GK. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. enero de 1991;64(1):5-15.
40. Gonzalez L, Trigatti BL. Macrophage Apoptosis and Necrotic Core Development in Atherosclerosis: A Rapidly Advancing Field with Clinical Relevance to Imaging and Therapy. *Can J Cardiol*. marzo de 2017;33(3):303-12.
41. Faggiotto A, Ross R, Harker L. Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arterioscler Dallas Tex*. agosto de 1984;4(4):323-40.
42. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 11 de diciembre de 2003;349(24):2316-25.
43. Wang T, Palucci D, Law K, Yanagawa B, Yam J, Butany J. Atherosclerosis: pathogenesis and pathology. *Diagn Histopathol*. 1 de noviembre de 2012;18(11):461-7.
44. Dhingra R, Vasan RS. Age as a risk factor. *Med Clin North Am*. enero de 2012;96(1):87-91.
45. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health*. abril de 1957;47(4 Pt 2):4-24.
46. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 12 de febrero de 2008;117(6):743-53.
47. Moreno VP, García-Raso A, García-Bueno MJ, Sánchez-Sánchez C, Meseguer E, Mata R, et al. [Vascular risk factors in patients with ischaemic stroke. Distribution according to age, sex and stroke subtype]. *Rev Neurol*. 16 de mayo de 2008;46(10):593-8.
48. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SAE. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. julio de 2015;241(1):211-8.
49. Markus HS, Khan U, Birns J, Evans A, Kalra L, Rudd AG, et al. Differences in stroke subtypes between black and white patients with stroke: the South London Ethnicity and Stroke Study. *Circulation*. 6 de noviembre de 2007;116(19):2157-64.

50. Chaturvedi N. Ethnic differences in cardiovascular disease. *Heart Br Card Soc.* junio de 2003;89(6):681-6.
51. Valerio L, Peters RJ, Zwinderman AH, Pinto-Sietsma S. Association of Family History With Cardiovascular Disease in Hypertensive Individuals in a Multiethnic Population. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet]*. 21 de diciembre de 2016 [citado 18 de diciembre de 2020];5(12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5210427/>
52. Kolber MR, Scrimshaw C. Family history of cardiovascular disease. *Can Fam Physician.* noviembre de 2014;60(11):1016.
53. Lloyd-Jones DM, Nam B-H, D'Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA.* 12 de mayo de 2004;291(18):2204-11.
54. Di Napoli M, Papa F. Association between blood pressure and C-reactive protein levels in acute ischemic stroke. *Hypertens Dallas Tex* 1979. diciembre de 2003;42(6):1117-23.
55. Tobacco: totally avoidable risk factor of CVD [Internet]. World Heart Federation. [citado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.world-heart-federation.org/resources/tobacco-totally-avoidable-risk-factor-cvd/>
56. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 19 de mayo de 2004;43(10):1731-7.
57. Alvarez LR, Balibrea JM, Suriñach JM, Coll R, Pascual MT, Toril J, et al. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur J Prev Cardiol.* junio de 2013;20(3):486-95.
58. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis - Endotext - NCBI Bookshelf [Internet]. [citado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>
59. Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid Management for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 17 de octubre de 2019;381(16):1557-67.
60. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet Lond Engl.* 16 de agosto de 2014;384(9943):626-35.
61. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series - PubMed [Internet]. [citado 20 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165986/>

62. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* mayo de 1977;62(5):707-14.
63. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif J-C, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 16 de enero de 2020;382(3):244-55.
64. Sanchez Muñoz-Torrero JF, Rico-Martín S, Álvarez LR, Aguilar E, Alcalá JN, Monreal M, et al. Lipoprotein (a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis.* septiembre de 2018;276:10-4.
65. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 14 de febrero de 2006;113(6):898-918.
66. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 26 de mayo de 2009;53(21):1925-32.
67. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* septiembre de 2001;44 Suppl 2:S14-21.
68. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 4 de marzo de 2019;21(4):21.
69. Bernaudo D, Coll R, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Pascual MT, García-Díaz AM, Alvarez LR, et al. Renal function and short-term outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. *Atherosclerosis.* julio de 2013;229(1):258-62.
70. Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res.* noviembre de 2016;113(Pt A):600-9.
71. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* julio de 2015;3(7):514-25.



72. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 10 de septiembre de 2019;140(11):e596-646.
73. Mostofsky E, Chahal HS, Mukamal KJ, Rimm EB, Mittleman MA. Alcohol and Immediate Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Circulation*. 8 de marzo de 2016;133(10):979-87.
74. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 20 de noviembre de 1997;337(21):1491-9.
75. Wilczek MM, Olszewski R, Krupienicz A. Trans-Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Urgent Need for Legislation. *Cardiology*. 2017;138(4):254-8.
76. Kivimäki M, Kawachi I. Work Stress as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. septiembre de 2015;17(9):630.
77. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. enero de 2016;41(1):154-64.
78. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus*. octubre de 2020;29(12):1571-93.
79. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med*. 13 de diciembre de 1984;311(24):1525-8.
80. Bertolotti L, Benhamou Y, Béjot Y, Marechaux S, Cheggour S, Aleil B, et al. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review. *Blood Rev*. julio de 2018;32(4):272-9.
81. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Rivas MD, Zamorano J, Alonso R, Joya-Vazquez P, Padró T, et al. rs1801275 Interleukin-4 receptor alpha polymorphism in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. agosto de 2014;8(4):418-22.
82. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 28 de septiembre de 2010;56(14):1113-32.

83. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 4 de diciembre de 2002;288(21):2709-16.
84. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 23 de octubre de 2002;288(16):2015-22.
85. Marcus J, Sarnak MJ, Menon V. Homocysteine lowering and cardiovascular disease risk: lost in translation. *Can J Cardiol*. julio de 2007;23(9):707-10.
86. Okura T, Miyoshi K-I, Irita J, Enomoto D, Nagao T, Kukida M, et al. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males. *Sci Rep*. 11 de julio de 2014;4:5663.
87. Zhang S, Bai Y-Y, Luo L-M, Xiao W-K, Wu H-M, Ye P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *J Geriatr Cardiol JGC*. marzo de 2014;11(1):32-8.
88. Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Briasoulis A, Antoniadis C, Stefanadis C. Fibrinogen and cardiovascular disease: genetics and biomarkers. *Blood Rev*. noviembre de 2011;25(6):239-45.
89. van Dijk AC, Donkel SJ, Zadi T, Sonneveld M a. H, Schreuder FHBM, Chohan MF, et al. Association between fibrinogen and fibrinogen  $\gamma'$  and atherosclerotic plaque morphology and composition in symptomatic carotid artery stenosis: Plaque-At-RISK study. *Thromb Res*. mayo de 2019;177:130-5.
90. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, et al. Association of Fibrinogen With Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation*. 3 de octubre de 2000;102(14):1634-8.
91. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 21 de septiembre de 2017;377(12):1119-31.
92. Aboyans A del G de TV, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol*. 1 de febrero de 2018;71(2):111.e1-111.e69.
93. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med*. 3 de abril de 1997;336(14):973-9.

94. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 1 de julio de 2020;5(7):831-40.
95. Avila J, Long B, Holladay D, Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* enero de 2021;39:213-8.
96. Lowe GD. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. *Ann Periodontol.* diciembre de 2001;6(1):1-8.
97. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 21 de junio de 2020;41(24):2313-30.
98. Brænne I, Civelek M, Vilne B, Di Narzo A, Johnson AD, Zhao Y, et al. Prediction of Causal Candidate Genes in Coronary Artery Disease Loci. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* octubre de 2015;35(10):2207-17.
99. Fruchart J-C, Sacks FM, 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 dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res.* noviembre de 2008;5(4):319-35.
100. Vanuzzo D. The epidemiological concept of residual risk. *Intern Emerg Med.* octubre de 2011;6 Suppl 1:45-51.
101. Mantilla Morató T, Millán Núñez-Cortés J. Concepto y componentes del riesgo residual. *Clínica E Investig En Arterioscler.* 1 de julio de 2012;24:8-13.
102. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:617-70.
103. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet Lond Engl.* 8 de octubre de 2005;366(9493):1267-78.
104. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 7 de abril de 2005;352(14):1425-35.
105. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, Hantash FM, Wohlgemuth J, Ridker PM, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of

- Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation*. 11 de febrero de 2014;129(6):635-42.
106. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 19 de marzo de 2019;139(12):1483-92.
  107. Miller YI, Choi S-H, Fang L, Tsimikas S. Lipoprotein modification and macrophage uptake: role of pathologic cholesterol transport in atherogenesis. *Subcell Biochem*. 2010;51:229-51.
  108. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 3 de enero de 2019;380(1):11-22.
  109. Reiner Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. julio de 2017;14(7):401-11.
  110. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 29 de mayo de 2010;375(9729):1875-84.
  111. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med*. enero de 1994;96(1):3-9.
  112. Nicholls SJ, Nelson AJ. HDL and cardiovascular disease. *Pathology (Phila)*. febrero de 2019;51(2):142-7.
  113. Ali KM, Wonnerth A, Huber K, Wojta J. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol – current therapies and future opportunities. *Br J Pharmacol*. noviembre de 2012;167(6):1177-94.
  114. Bavry AA, Mood GR, Kumbhani DJ, Borek PP, Askari AT, Bhatt DL. Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for an acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2007;7(2):135-41.
  115. Bauters C, Tricot O, Lemesle G, Meurice T, Hennebert O, Farnier M, et al. Reaching low-density lipoprotein cholesterol treatment targets in stable coronary artery disease: Determinants and prognostic impact. *Arch Cardiovasc Dis*. noviembre de 2018;111(11):634-43.
  116. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 13 de noviembre de 2010;376(9753):1670-81.

117. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1 de agosto de 2006;48(3):438-45.
118. Brown RE, Welsh P, Logue J. Systematic review of clinical guidelines for lipid lowering in the secondary prevention of cardiovascular disease events. *Open Heart*. diciembre de 2020;7(2):e001396.
119. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 20 de septiembre de 2021;28(11):1279-89.
120. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2 de enero de 2020;382(1):9.
121. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 21 de agosto de 2017;38(32):2459-72.
122. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 20 de junio de 2012;307(23):2499-506.
123. Sáez-Jiménez R, Esteban-Hernández J, Herreros B, Huelmos A, Guijarro C, AIRVAG Investigators. Albuminuria and polyvascular disease improve multivariate predictive models after an acute cardiovascular event. The AIRVAG cohort. *Rev Clin Esp*. 16 de junio de 2021;S2254-8874(21)00104-1.
124. Hussain MA, Al-Omran M, Mamdani M, Eisenberg N, Premji A, Saldanha L, et al. Efficacy of a Guideline-Recommended Risk-Reduction Program to Improve Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Peripheral Arterial Disease. *JAMA Surg*. 1 de agosto de 2016;151(8):742-50.
125. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 23 de enero de 2018;137(4):338-50.
126. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E, et al. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*. agosto de 2015;58(1):50-60.
127. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet Lond Engl*. 19 de noviembre de 1994;344(8934):1383-9.

128. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. *The Lancet*. 20 de abril de 2002;359(9315):1379-87.
129. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, East C, Glasser S, Kell S, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol*. julio de 1998;32(1):140-6.
130. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. abril de 2007;45(4):645-54; discussion 653-654.
131. Austin PC, Mamdani MM. Impact of the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22/Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering trials on trends in intensive versus moderate statin therapy in Ontario, Canada. *Circulation*. 30 de agosto de 2005;112(9):1296-300.
132. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men With Primary Elevations of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above: Analyses From the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-Year Randomized Trial and 20-Year Observational Follow-Up. *Circulation*. 14 de noviembre de 2017;136(20):1878-91.
133. Waters DD. Clinical insights from the Treating to New Targets trial. *Prog Cardiovasc Dis*. junio de 2009;51(6):487-502.
134. Downs JR, Clearfield M, Tyroler HA, Whitney EJ, Kruyer W, Langendorfer A, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin. *Am J Cardiol*. 1 de mayo de 2001;87(9):1074-9.
135. Sever PS. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: implications and further outcomes. *Hypertens Dallas Tex* 1979. agosto de 2012;60(2):248-59.
136. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol*. 16 de enero de 2006;97(2A):33A-41A.
137. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 18 de junio de 2015;372(25):2387-97.

138. Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context*. 2018;7:212534.
139. Pradhan A, Bhandari M, Sethi R. Ezetimibe and Improving Cardiovascular Outcomes: Current Evidence and Perspectives. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020:9815016.
140. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 29 de noviembre de 2018;379(22):2097-107.
141. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 4 de mayo de 2017;376(18):1713-22.
142. Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, Ridker PM. Residual Inflammatory Risk on Treatment With PCSK9 Inhibition and Statin Therapy. *Circulation*. 10 de julio de 2018;138(2):141-9.
143. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun*. 28 de noviembre de 2016;7:13457.
144. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, Ray KK, Saseen JJ. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. *Cardiovasc Drugs Ther*. agosto de 2021;35(4):853-64.
145. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 14 de marzo de 2019;380(11):1022-32.
146. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2 de abril de 2019;8(7):e011662.
147. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 12 de noviembre de 2019;322(18):1780-8.
148. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. octubre de 2018;277:195-203.

149. Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, Mantilla T, et al. Residual cardiovascular risk of lipid origin. Components and pathophysiological aspects. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler.* abril de 2019;31(2):75-88.
150. Carpenter KL, Dennis IF, Challis IR, Osborn DP, Macphee CH, Leake DS, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 diminishes the death-inducing effects of oxidised LDL on human monocyte-macrophages. *FEBS Lett.* 21 de septiembre de 2001;505(3):357-63.
151. Ariyo AA, Thach C, Tracy R, Cardiovascular Health Study Investigators. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *N Engl J Med.* 27 de noviembre de 2003;349(22):2108-15.
152. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 20 de noviembre de 2008;359(21):2195-207.
153. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 8 de abril de 2004;350(15):1495-504.
154. Ridker PM, MacFadyen JG, Wolfert RL, Koenig W. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> 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.* mayo de 2012;58(5):877-86.
155. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 26 de diciembre de 2019;381(26):2497-505.
156. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand S-LT, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA.* 26 de abril de 2016;315(16):1735-49.
157. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 18 de octubre de 2018;379(16):1509-18.
158. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 22 de enero de 2019;321(3):277-87.
159. Gallone G, Baldetti L, Pagnesi M, Latib A, Colombo A, Libby P, et al. Medical Therapy for Long-Term Prevention of Atherothrombosis Following an Acute Coronary Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 11 de diciembre de 2018;72(23 Pt A):2886-903.



160. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 5 de enero de 2012;366(1):9-19.
161. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 5 de octubre de 2017;377(14):1319-30.
162. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 20 de enero de 2018;391(10117):219-29.
163. Roldán Rabadán I. Nuevos antiagregantes en el síndrome coronario agudo. El futuro es hoy. *Rev Esp Cardiol.* 1 de diciembre de 2010;10:12-22.
164. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 7 de mayo de 2015;372(19):1791-800.
165. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 28 de septiembre de 2019;394(10204):1169-80.
166. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* abril de 2002;46(4):1019-27.
167. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 24 de mayo de 2018;378(21):2010-21.
168. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH.* febrero de 2006;4(2):295-306.
169. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 7 de marzo de 2002;346(10):752-63.
170. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol.* abril de 2017;10(4):365-74.
171. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* marzo de 2014;48-49:20-5.

172. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, et al. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome. A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. septiembre de 2019;71(9):1545-52.
173. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost*. agosto de 1994;72(2):209-13.
174. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res*. noviembre de 2013;65(11):1869-73.
175. Taraborelli M, Leuenberger L, Lazzaroni MG, Martinazzi N, Zhang W, Franceschini F, et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. octubre de 2016;25(12):1365-8.
176. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. enero de 2017;76:10-20.
177. Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. The spectrum between antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. marzo de 2014;33(3):293-5.
178. Tincani A, Andreoli L, Chighizola C, Meroni PL. The interplay between the antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. mayo de 2009;42(4):257-9.
179. Wolf P, Gretler J, Aglas F, Auer-Grumbach P, Rainer F. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis: their relation to rheumatoid nodules and cutaneous vascular manifestations. *Br J Dermatol*. julio de 1994;131(1):48-51.
180. Cajiao K, Gómez-Puerta JA. Coexistence of antiphospholipid syndrome and cryoglobulinemia in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. septiembre de 2020;39(9):2833-5.
181. O'Leary RE, Hsiao JL, Worswick SD. Antiphospholipid syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. *Cutis*. marzo de 2017;99(3):E21-4.
182. Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev*. marzo de 2010;9(5):A299-304.
183. Cervera R, Asherson RA, Acevedo ML, Gómez-Puerta JA, Espinosa G, De La Red G, et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Ann Rheum Dis*. octubre de 2004;63(10):1312-7.

184. Oldstone MB. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* octubre de 1998;12(13):1255-65.
185. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med.* 30 de diciembre de 1999;341(27):2068-74.
186. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* marzo de 2002;109(6):797-804.
187. Sène D, Piette J-C, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmun Rev.* febrero de 2008;7(4):272-7.
188. Harel M, Aron-Maor A, Sherer Y, Blank M, Shoenfeld Y. The infectious etiology of the antiphospholipid syndrome: links between infection and autoimmunity. *Immunobiology.* 2005;210(10):743-7.
189. Zachou K, Liaskos C, Christodoulou DK, Kardasi M, Papadamou G, Gatselis N, et al. Anti-cardiolipin antibodies in patients with chronic viral hepatitis are independent of beta2-glycoprotein I cofactor or features of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest.* febrero de 2003;33(2):161-8.
190. Palomo I, Alarcón M, Sepulveda C, Pereira J, Espinola R, Pierangeli S. Prevalence of antiphospholipid and antiplatelet antibodies in human immunodeficiency virus (HIV)-infected Chilean patients. *J Clin Lab Anal.* 2003;17(6):209-15.
191. Asherson RA, Cervera R. Antiphospholipid antibodies and infections. *Ann Rheum Dis.* mayo de 2003;62(5):388-93.
192. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* febrero de 2002;31(4):256-63.
193. García Moncó JC, Wheeler CM, Benach JL, Furie RA, Lukehart SA, Stanek G, et al. Reactivity of neuroborreliosis patients (Lyme disease) to cardiolipin and gangliosides. *J Neurol Sci.* julio de 1993;117(1-2):206-14.
194. Merrill JT, Shen C, Gugnani M, Lahita RG, Mongey AB. High prevalence of antiphospholipid antibodies in patients taking procainamide. *J Rheumatol.* junio de 1997;24(6):1083-8.
195. Dlott JS, Roubey RAS. Drug-induced lupus anticoagulants and antiphospholipid antibodies. *Curr Rheumatol Rep.* febrero de 2012;14(1):71-8.
196. Risse J, Vieira M, Beuret F, Petitpain N, Zuily S, Wahl D. Reversible drug-induced antiphospholipid syndrome. *Lupus.* febrero de 2018;27(2):333-5.

197. Gómez-Puerta JA, Espinosa G, Cervera R. Antiphospholipid Antibodies: From General Concepts to Its Relation with Malignancies. *Antibodies Basel Switz.* 2 de agosto de 2016;5(3).
198. Rickles FR, Patierno S, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest.* septiembre de 2003;124(3 Suppl):58S-68S.
199. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Aguiló S, Bucciarelli S, Ramos-Casals M, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum.* abril de 2006;35(5):322-32.
200. Yoon KH, Wong A, Shakespeare T, Sivalingam P. High prevalence of antiphospholipid antibodies in Asian cancer patients with thrombosis. *Lupus.* 2003;12(2):112-6.
201. Miesbach W, Scharrer I, Asherson R. Thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with malignancies. *Clin Rheumatol.* noviembre de 2006;25(6):840-4.
202. Özgüroğlu M, Arun B, Erzin Y, Demir G, Demirelli F, Mandel NM, et al. Serum cardiolipin antibodies in cancer patients with thromboembolic events. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* julio de 1999;5(3):181-4.
203. Pusterla S, Previtali S, Marziali S, Cortelazzo S, Rossi A, Barbui T, et al. Antiphospholipid antibodies in lymphoma: prevalence and clinical significance. *Hematol J Off J Eur Haematol Assoc.* 2004;5(4):341-6.
204. Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, Rosenvald-Zuckerman T, Sabo E, Shmuel Z, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer.* agosto de 1995;72(2):447-51.
205. de Meis E, Monteiro RQ, Levy RA. Lung adenocarcinoma and antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev.* mayo de 2009;8(6):529-32.
206. Vassalo J, Spector N, de Meis E, Rabello LSCF, Rosolem MM, do Brasil PEAA, et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients with cancer: a prospective cohort study. *J Crit Care.* agosto de 2014;29(4):533-8.
207. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Ciucciarelli L, Cameli AM, Denas G, et al. An approach to differential diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome and related conditions. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:341342.
208. R Cervera Segura, G Espinosa Garriga, M Ramos Casals, J Hernández-Rodríguez, S Prieto González, G Espígol-Frigolé, MC Cid Xutglà. *Enfermedades autoinmunes sistémicas. Diagnóstico y tratamiento.* 6.<sup>a</sup> ed. Madrid: Panamericana; 2021.
209. Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* diciembre de 2003;62(12):1127.

210. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of «non-criteria» antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. marzo de 2020;105(3):562-72.
211. Madison JA, Zuo Y, Knight JS. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Eur J Rheumatol*. 3 de diciembre de 2019;1-10.
212. Berkun Y, Padeh S, Barash J, Uziel Y, Harel L, Mukamel M, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum*. 15 de diciembre de 2006;55(6):850-5.
213. Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, Myones BL. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. abril de 2015;17(4):27.
214. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. noviembre de 2008;122(5):e1100-1107.
215. Di Prima FAF, Valenti O, Hyseni E, Giorgio E, Faraci M, Renda E, et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med*. 2011;5(2):41-53.
216. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum*. junio de 2001;44(6):1466-7.
217. Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod Oxf Engl*. agosto de 1995;10(8):2001-5.
218. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*. noviembre de 2006;33(11):2214-21.
219. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 15 de noviembre de 2005;143(10):697-706.
220. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*. octubre de 1992;80(4):614-20.
221. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol*. junio de 2003;101(6):1333-44.

222. Avcin T, Cimaz R, Meroni PL. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric populations. *Lupus*. 2002;11(1):4-10.
223. Ricarte IF, Dutra LA, Abrantes FF, Toso FF, Barsottini OGP, Silva GS, et al. Neurologic manifestations of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. agosto de 2018;27(9):1404-14.
224. Rodrigues CEM, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. abril de 2010;40(4):350-9.
225. Anticardiolipin antibodies and the risk of recurrent thrombo-occlusive events and death. The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study Group (APASS). *Neurology*. enero de 1997;48(1):91-4.
226. Cervera R, Boffa M-C, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. septiembre de 2009;18(10):889-93.
227. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. agosto de 2006;32(3):491-507.
228. Cervera R. Recent advances in antiphospholipid antibody-related valvulopathies. *J Autoimmun*. septiembre de 2000;15(2):123-5.
229. Roldan CA. Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: Systemic Disorders in heart disease. *Heart Br Card Soc*. agosto de 2008;94(8):1089-101.
230. Long BR, Leya F. The role of antiphospholipid syndrome in cardiovascular disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. febrero de 2008;22(1):79-94, vi-vii.
231. Jara LJ, Medina G, Vera-Lastra O, Amigo M-C. Accelerated atherosclerosis, immune response and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. marzo de 2006;5(3):195-201.
232. Bilora F, Boccioletti V, Girolami B, Zanon E, Armani M, Petrobelli F, et al. Are antiphospholipid antibodies an independent risk factor for atherosclerosis? *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. abril de 2002;8(2):103-13.
233. Gualtierotti R, Biggioggero M, Meroni PL. Cutting-edge issues in coronary disease and the primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. febrero de 2013;44(1):51-6.
234. Nazir S, Tachamo N, Lohani S, Hingorani R, Poudel DR, Donato A. Acute myocardial infarction and antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Coron Artery Dis*. junio de 2017;28(4):332-5.

235. Kolitz T, Shiber S, Sharabi I, Winder A, Zandman-Goddard G. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front Immunol.* 2019;10:941.
236. Paran D, Caspi D, Levartovsky D, Elkayam O, Kaufman I, Litinsky I, et al. Cardiac dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* abril de 2007;66(4):506-10.
237. Chen Y, Chen G, Zhu C, Lu X, Ye S, Yang C. Severe systemic lupus erythematosus in emergency department: a retrospective single-center study from China. *Clin Rheumatol.* noviembre de 2011;30(11):1463-9.
238. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T. The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* febrero de 1996;9(2):356-63.
239. Sartori M, Favaretto E, Legnani C, Cini M, Conti E, Amato A, et al. Thrombophilic risk factors and peripheral arterial disease severity. *Thromb Haemost.* julio de 2010;104(1):71-7.
240. Vlachoyiannopoulos PG, Samarkos M. Peripheral vascular disease in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):509-19.
241. Gavier B, Vazquez F, Gandara E. Antiphospholipid antibodies and lower extremity peripheral arterial disease - a systematic review and meta-analysis. *VASA Z Gefasskrankheiten.* 2016;45(4):325-30.
242. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 15 de enero de 2007;109(2):422-30.
243. Bialynicki-Birula R. The 100th anniversary of Wassermann-Neisser-Bruck reaction. *Clin Dermatol.* febrero de 2008;26(1):79-88.
244. Pangborn MC. A New Serologically Active Phospholipid from Beef Heart. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1 de noviembre de 1941;48(2):484-6.
245. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet Lond Engl.* 26 de noviembre de 1983;2(8361):1211-4.
246. Wang D, Lv W, Zhang S, Zhang J. Advances in the Research on Anticardiolipin Antibody. *J Immunol Res.* 2019;2019:8380214.
247. Roggenbuck D, Borghi MO, Somma V, Büttner T, Schierack P, Hanack K, et al. Antiphospholipid antibodies detected by line immunoassay differentiate among patients with antiphospholipid syndrome, with infections and asymptomatic carriers. *Arthritis Res Ther.* 21 de mayo de 2016;18(1):111.

248. Mattia E, Ruffatti A, Meneghel L, Tonello M, Faggian D, Hoxha A, et al. A contribution to detection of anticardiolipin and anti- $\beta$ 2glycoprotein I antibodies: Comparison between a home-made ELISA and a fluorescence enzyme immunoassay. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 15 de junio de 2015;446:93-6.
249. Bordin G, Boldorini R, Meroni PL. The two hit hypothesis in the antiphospholipid syndrome: acute ischaemic heart involvement after valvular replacement despite anticoagulation in a patient with secondary APS. *Lupus*. 2003;12(11):851-3.
250. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. junio de 2011;7(6):330-9.
251. Lackner KJ, Müller-Calleja N. Cofactor-Independent Antiphospholipid Antibodies: Implications for Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Antiphospholipid Syndrome. *Hamostaseologie*. junio de 2019;39(2):188-94.
252. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood*. 1 de octubre de 2005;106(7):2340-6.
253. Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum*. julio de 2005;52(7):2120-4.
254. Farhana A, Khan YS. Biochemistry, Lipopolysaccharide. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554414/>
255. Laplante P, Fuentes R, Salem D, Subang R, Gillis M-A, Hachem A, et al. Antiphospholipid antibody-mediated effects in an arterial model of thrombosis are dependent on Toll-like receptor 4. *Lupus*. febrero de 2016;25(2):162-76.
256. La Rosa L, Meroni PL, Tincani A, Balestrieri G, Faden D, Lojacono A, et al. Beta 2 glycoprotein I and placental anticoagulant protein I in placentae from patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. septiembre de 1994;21(9):1684-93.
257. Vaarala O, Mänttari M, Manninen V, Tenkanen L, Puurunen M, Aho K, et al. Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation*. 1 de enero de 1995;91(1):23-7.



258. Bili A, Moss AJ, Francis CW, Zareba W, Watelet LF, Sanz I. Anticardiolipin antibodies and recurrent coronary events: a prospective study of 1150 patients. Thrombogenic Factors, and Recurrent Coronary Events Investigators. *Circulation*. 12 de septiembre de 2000;102(11):1258-63.
259. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Iliceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. junio de 2005;93(6):1147-52.
260. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 27 de octubre de 2011;118(17):4714-8.
261. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA*. 1 de marzo de 2006;295(9):1050-7.
262. Pastori D, Bucci T, Triggiani M, Ames PRJ, Parrotto S, Violi F, et al. Immunoglobulin G (IgG) anticardiolipin antibodies and recurrent cardiovascular events. A systematic review and Bayesian meta-regression analysis. *Autoimmun Rev*. mayo de 2019;18(5):519-25.
263. Coull BM, Goodnight SH. Antiphospholipid antibodies, prethrombotic states, and stroke. *Stroke*. septiembre de 1990;21(9):1370-4.
264. Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. *Stroke*. marzo de 2004;35(3):736-41.
265. Ahmed SA, Verthelyi D. Antibodies to cardiolipin in normal C57BL/6J mice: induction by estrogen but not dihydrotestosterone. *J Autoimmun*. junio de 1993;6(3):265-79.
266. Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, Salowich-Palm L, Kokkinos J, Kostrzema B, et al. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol*. julio de 1995;38(1):119-24.
267. Rosove MH, Brewer PM. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med*. 15 de agosto de 1992;117(4):303-8.
268. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JLP, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 4 de febrero de 2004;291(5):576-84.

269. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, et al. beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu heart program. *Stroke*. agosto de 2001;32(8):1701-6.
270. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. *Stroke*. octubre de 2002;33(10):2396-400.
271. Puisieux F, de Groote P, Masy E, Di Pompeo C, Millaire A, Bouillanne O, et al. Association between anticardiolipin antibodies and mortality in patients with peripheral arterial disease. *Am J Med*. 1 de diciembre de 2000;109(8):635-41.
272. Merashli M, Bucci T, Pastori D, Pignatelli P, Marottoli V, Arcaro A, et al. Antiphospholipid antibodies and lower extremity peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. diciembre de 2020;50(6):1291-8.
273. Monreal M, Alvarez L, Vilaseca B, Coll R, Suárez C, Toril J, et al. Clinical outcome in patients with peripheral artery disease. Results from a prospective registry (FRENA). *Eur J Intern Med*. mayo de 2008;19(3):192-7.
274. Barba R, Bisbe J, Pedrajas JNA, Toril J, Monte R, Muñoz-Torrero JFS, et al. Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: findings from the FRENA registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. agosto de 2009;16(4):457-63.

## **9 ANEXOS**



## 9.1 Criterios de clasificación de Sapporo modificados

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria that follow are met\*

Clinical criteria

### 1. Vascular thrombosis<sup>†</sup>

One or more clinical episodes<sup>‡</sup> of arterial, venous, or small vessel thrombosis<sup>§</sup>, in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria (i.e. unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.

### 2. Pregnancy morbidity

(a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus, or

(b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of: (i) eclampsia or severe pre-eclampsia defined according to standard definitions [11], or (ii) recognized features of placental insufficiency<sup>¶</sup>, or

(c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

In studies of populations of patients who have more than one type of pregnancy morbidity, investigators are strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

Laboratory criteria\*\*

1. Lupus anticoagulant (LA) present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies) [82,83].

2. Anticardiolipin (aCL) antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (i.e. > 40 GPL or MPL, or > the 99th percentile), on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA [100,129,130].

3. Anti- $\beta_2$  glycoprotein-I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer > the 99th percentile), present on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA, according to recommended procedures [112].

\*Classification of APS should be avoided if less than 12 weeks or more than 5 years separate the positive aPL test and the clinical manifestation.

<sup>†</sup>Coexisting inherited or acquired factors for thrombosis are not reasons for excluding patients from APS trials. However, two subgroups of APS patients should be recognized, according to: (a) the presence, and (b) the absence of additional risk factors for thrombosis. Indicative (but not exhaustive) such cases include: age (> 55 in men, and > 65 in women), and the presence of any of the established risk factors for cardiovascular disease (hypertension, diabetes mellitus, elevated LDL or low HDL cholesterol, cigarette smoking, family history of premature cardiovascular disease, body mass index  $\geq 30$  kg m<sup>-2</sup>, microalbuminuria, estimated GFR < 60 mL min<sup>-1</sup>), inherited thrombophilias, oral contraceptives, nephrotic syndrome, malignancy, immobilization, and surgery. Thus, patients who fulfil criteria should be stratified according to contributing causes of thrombosis. <sup>‡</sup>A thrombotic episode in the past could be considered as a clinical criterion, provided that thrombosis is proved by appropriate diagnostic means and that no alternative diagnosis or cause of thrombosis is found. <sup>§</sup>Superficial venous thrombosis is not included in the clinical criteria. <sup>¶</sup>Generally accepted features of placental insufficiency include: (i) abnormal or non-reassuring fetal surveillance test(s), e.g. a non-reactive non-stress test, suggestive of fetal hypoxemia, (ii) abnormal Doppler flow velocimetry waveform analysis suggestive of fetal hypoxemia, e.g. absent end-diastolic flow in the umbilical artery, (iii) oligohydramnios, e.g. an amniotic fluid index of 5 cm or less, or (iv) a postnatal birth weight less than the 10th percentile for the gestational age. \*\*Investigators are strongly advised to classify APS patients in studies into one of the following categories: I, more than one laboratory criteria present (any combination); IIa, LA present alone; IIb, aCL antibody present alone; IIc, anti- $\beta_2$  glycoprotein-I antibody present alone.

## 9.2 Manifestaciones clínicas que no forman parte de los criterios de clasificación

### **Hematologic**

#### **Thrombocytopenia**

More common: mild (platelet count, 50,000–150,000 per  $\text{mm}^3$ ), asymptomatic

Less common: severe (platelet count,  $<20,000$  per  $\text{mm}^3$ ), with or without thrombotic microangiopathy

#### **Hemolytic anemia**

Without schistocytes, suggesting immune-mediated hemolytic anemia

With schistocytes, suggesting thrombotic microangiopathy

### **Renal**

#### **Acute thrombotic microangiopathy**

Chronic vaso-occlusive lesions (cortical ischemia or infarction with arteriosclerosis, arteriolosclerosis, arterial fibrous intimal hyperplasia, glomerular ischemia, interstitial fibrosis, tubular thyroidization, tubular atrophy, organized thrombi with or without recanalization, or a combination of such lesions)

### **Cardiac**

Valve vegetations or thickening (valve thickness  $>3$  mm, thickening of the proximal or middle portion of the leaflet, or irregular nodules on the atrial face of the edge of the mitral valve, the vascular face of the aortic valve, or both)

### **Dermatologic**

Livedo reticularis or racemosa

Livedoid vasculopathy (recurrent, painful skin ulcerations)

### **Neurologic**

Cognitive dysfunction (in the absence of stroke)

Subcortical white-matter changes

## 9.3 Consentimiento informado

### MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto: *RECURRENCIAS Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIOSCLERÓTICA: INFLUENCIA DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA Y COLESTEROL LDL*

Paciente: \_\_\_\_\_ Paciente ID#: \_\_\_\_\_

Centro: \_\_\_\_\_ Centro ID#: \_\_\_\_\_

Investigador: **Juan F Sánchez Muñoz-Torrero**

LEA DETENIDAMENTE LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE DOCUMENTO Y ASEGÚRESE QUE ENTIENDE ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN. POR FAVOR SI ESTA DE ACUERDO EN PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO, FIRME ESTE DOCUMENTO. POR SU FIRMA RECONOCE QUE HA SIDO INFORMADO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PROYECTO, DE SUS REQUISITOS Y SUS RIESGOS Y QUE ACEPTA LIBREMENTE PARTICIPAR EN ÉL. UNA COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO LE SERÁ ENTREGADA.

#### OBJETO DEL ESTUDIO.

Ha sido invitado/a a participar en un estudio de investigación dirigido a hombres y mujeres con edad superior a los 18 que han presentado un infarto de miocardio, ictus o claudicación intermitente. Durante el seguimiento se recogerán datos de control de sus factores de riesgo vascular de manera anónima.

#### PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN DEL ESTUDIO.

La recogida de datos se realizara de su historia clínica de las consultas que Ud realizo con su médico. La duración del proyecto será de 12 meses aproximadamente, durante los cuales usted nos autoriza a usar los datos correspondientes al control de los factores de riesgo vascular. Los datos que cede serán utilizados exclusivamente con finalidad de investigación sin ánimo de lucro.

#### RESULTADOS DEL ESTUDIO.

Al finalizar el estudio se le informará del resultado global del mismo si usted lo desea, pero NO de su resultado personal, que se tratará con total confidencialidad de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la Ley 14/2007, de Investigación biomédica.

#### RIESGOS DERIVADOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

No existen riesgos asociados a la toma de datos retrospectiva. Se emplearán las instalaciones de Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres y los datos de obtendrán por personal cualificado.

**BENEFICIOS.**

La participación en el proyecto no será recompensada económicamente. Aparte de lo comentado anteriormente, se estima que el desarrollo del estudio en el que participará comportará información pronóstica importante a cerca de la asociación de los anticuerpos anticardiolipinas con la enfermedad aterosclerótica.

**COSTES.**

El coste derivado de la decisión de su participación no le supondrá ningún coste.

**CONTACTO.**

El investigador principal, Javier Galán González, puede ser contactado en cualquier momento en el siguiente correo electrónico, [javier.galang@salud-juntaex.es](mailto:javier.galang@salud-juntaex.es) a fin de recabar información acerca del proyecto.

**CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS.**

De acuerdo con la normativa legal vigente, los resultados de los datos se tratarán con total confidencialidad. El protocolo de recogida de datos será archivado, y a cada participante se le asignará una clave de tal modo que no pueda relacionarse los datos e información obtenida con la identidad del sujeto. Los datos serán anonimizados, asegurando la imposibilidad de inferir su identidad, para su estudio y potencial análisis ulterior.

El investigador principal del proyecto se compromete a que la confidencialidad de los datos que se puedan obtener en dicho proyecto será escrupulosamente observada, y que los datos personales de los sujetos participantes no serán conocidos por los investigadores del proyecto.

El investigador principal del proyecto se compromete a no utilizar los datos para otros estudios diferentes a los de este proyecto y a no traspasar los datos a otros posibles proyectos o equipos de investigación.

Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal, Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Si fuese necesario el almacenamiento de los datos para análisis ulteriores, tal como recoge la Ley 41/2007, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (art. 9.3), el consentimiento escrito del paciente será necesario para cada una de las actuaciones que se lleven a cabo. Acción que podrá ser ejercitada por el paciente, por sus representantes, o por sus herederos si éste hubiera fallecido.

Los resultados del estudio pueden ser publicados en revistas científicas o publicaciones de carácter general. No obstante, la información concerniente a su participación será mantenida como confidencial.

Recibirá una copia de esta hoja de información y del consentimiento informado firmado por usted.

**DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE.**

He sido informado por el personal relacionado con el proyecto mencionado:

- De las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Del fin para el que se utilizarán mis datos.



- He sido informado de que los datos que facilito serán utilizados exclusivamente con finalidad de investigación sin ánimo de lucro.
- Que mis datos serán proporcionadas de forma anónima a los investigadores del proyecto.
- Que en cualquier momento puedo solicitar información genérica sobre los estudios para los que se han utilizado mis datos.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Usted tiene derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento.

SE ME HA PROPORCIONADO COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO. ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

Nombre:..... Firma:

- Declaración del profesional de que ha informado debidamente al participante.

Nombre:..... Firma:

## 9.4 Registro FRENA

Registro Informatizado **FRENA**  
Factores de Riesgo y Enfermedad Arterial

Analizador Mis Pacientes Volcado de Datos Mis Datos Empresa coordinadora Consultas Salir

**Exploraciones**

Paciente :

Datos Paciente  
Visitas  
 **Visita Inicial**  
 Visita 2  
 Visita 3  
 Visita 4  
 Visita 5  
 Visita 6  
 Tratamientos  
 Eventos  
 Efectos Adversos  
 Finalización

**Visita inicial**  
(Datos en el momento de la Visita Inicial. No antes del evento que motive la inclusión en el Registro)

**IMPORTANTE:** no olvide consignar el/los tratamientos del paciente en la pestaña de Tratamientos

Hábitos Antecedentes Enfermedad **Exploraciones** Analítica

Fecha Visita Inicial 21 / 01 / 2003  
 Talla  cm.  
 Peso 80  kg.  
 TAS en reposo 123  mmHg.  
 TAD en reposo 144  mmHg.  
 Presión de pulso 110  mmHg.  
 Frecuencia Cardíaca 78  puls/min.  
 Perímetro Abdominal 95  cm.

**Antecedentes**

Paciente :

Datos Paciente  
Visitas  
 **Visita Inicial**  
 Visita 2  
 Tratamientos  
 Eventos  
 Efectos Adversos  
 Finalización

**Visita inicial**  
(Datos en el momento de la Visita Inicial. No antes del evento que motive la inclusión en el Registro)

**IMPORTANTE:** no olvide consignar el/los tratamientos del paciente en la pestaña de Tratamientos

Hábitos **Antecedentes** Enfermedad Exploraciones Analítica

Diabetes  Sí  No  
 HTA  Sí  No  
 Hiperlipidemia  Sí  No  
 Antecedentes familiares en < 50 años  Sí  No  
 Ha pasado la menopausia  Sí  No  
 ¿Es el primer episodio de enfermedad arterial?  Sí  No

## 9.5 Aprobación Comité Ético

 <p><b>Germans Trias i Pujol</b> Hospital</p>	 <p>Institut Català de la Salut</p>
<b>AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	
<p>Dr. Joan Costa i Pagès, como Vicepresidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol</p>	
<b>CERTIFICO:</b>	
<p>Que ha sido sometido a este Comité para su aceptación el Protocolo de Investigación: "<b>REGISTRO FACTORES DE RIESGO Y ENFERMEDAD ARTERIAL (FRENA).</b>"</p>	
<p>Que dicho proyecto, así como la capacidad del equipo investigador y medios disponibles del Centro, fue aprobado por este Comité en el año 2002. Este Comité renueva la aprobación del mismo y su conducción en nuestro centro por el Dr. Manel MONREAL BOSCH como Investigador Principal.</p>	
<p>Dicho acuerdo figura referenciado en el Acta del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente a la reunión celebrada el 27.4.2007.</p>	
<p>Badalona, 27 de abril de 2007.</p>	 <p><b>Germans Trias i Pujol</b> Hospital  Institut Català de la Salut Comité Ètic d'Investigació Clínica</p>
 <p>Dr. Joan Costa i Pagès VICEPRESIDENTE DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA</p>	

Dña. Patricia Fernández del Valle, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Cáceres,

#### CERTIFICA

Que este Comité, con fecha 26 de mayo de 2021, ha evaluado la documentación relativa al proyecto de investigación para la elaboración del Tesis Doctoral dentro del programa de Investigación Biomédica Aplicada de la Universidad de Extremadura, titulado *"Influencia de los anticuerpos anticardiolipina en la aparición de eventos cardiovasculares recurrentes"*.

- **Investigador Principal.**- D. Javier Galán González. MIR de Medicina Interna, en el Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres.
- **Tutor académico.**- D. Juan Diego Pedrera Zamorano. Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional. Universidad de Extremadura.
- **Tutor asistencial.**- D. Juan Francisco Sánchez Muñoz-Torrero. Jefe de sección de Medicina Interna.
- **Código CEIm.**-043-2021

Que revisada la documentación presentada en respuesta a la solicitud de aclaraciones emitidas como consecuencia de la evaluación llevada a cabo en la reunión del 29 de abril de 2021 (acta 04-2021), y teniendo en cuenta la respuesta aportada por el investigador principal, ésta reúne los requisitos sobre los aspectos éticos requeridos y considera que:

- El estudio cumple los requisitos metodológicos y técnicos y los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio, tal y como se ha informado.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Que este Comité decidió **evaluar favorablemente** dicho estudio en la reunión celebrada el 26 de mayo de 2021 (acta nº 5 de 2021)

Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEIm sea válida.

Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Cáceres, tanto en su composición como en el PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, estando acreditado por Resolución de 28 de Enero de 2014 de la Dirección General de Planificación, Calidad y Consumo, modificada por resoluciones de 26 de enero de 2016 y de 23 de noviembre de 2017, de la Dirección General de Planificación, Formación y Calidad Sanitarias y Sociosanitarias (DOE nº 29 del 12 de Febrero de 2016 y D.O.E. nº 11 del 16 de enero de 2018) y renovada su acreditación por resolución de 27 de junio de 2018 (D.O.E. nº

Lo que firmo en Cáceres, a 26 de mayo de 2021



Comité de Ética de la Investigación  
con medicamentos

JUNTA DE EXTREMADURA  
Fdo. Patricia Fernández del Valle  
Secretaría Técnica del CEIm

Firmado por FERNANDEZ DEL  
VALLE PATRICIA - 33398873K el  
día 27/05/2021 con un  
certificado emitido por AC

