

<https://doi.org/10.69639/arandu.v13i3.2528>

Riesgo cardiovascular residual: el nuevo desafío clínico - Revisión bibliográfica

Residual Cardiovascular Risk: A New Clinical Challenge - A Narrative Review

Welky Giuseppe Colamarco Navas

dr.wcolamarco@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-9772-3652>

Hospital de Especialidades de la Ciudad
Ecuador – Guayaquil

Kevin Carabazo Murillo

<https://orcid.org/0000-0003-0183-101X>

kevin_criscaram92@hotmail.com

Universidad de Especialidades Espíritu Santo
Ecuador – Guayaquil

Jorge Daniel Paucar Jacho

jpaucar@uees.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0003-1102-4112>

Universidad de Especialidades Espíritu Santo
Ecuador – Guayaquil

Christian Adrián Morales Barzola

cmorales6@uees.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0006-6282-2570>

Universidad de Especialidades Espíritu Santo
Ecuador – Guayaquil

Artículo recibido: 10 julio 2026- Aceptado para publicación: 16 agosto 2026
Conflictos de intereses: Ninguno que declarar.

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas continúan siendo una causa principal de morbimortalidad, incluso en pacientes que reciben tratamiento conforme a las guías y alcanzan los objetivos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). El riesgo cardiovascular residual refleja la contribución persistente e interrelacionada de mecanismos lipídicos, inflamatorios, trombóticos, metabólicos y renales, además del efecto del tabaquismo, la hipertensión arterial, la obesidad, la diabetes y la adherencia terapéutica insuficiente. El objetivo de esta revisión bibliográfica es sintetizar la evidencia contemporánea sobre su definición, principales determinantes, biomarcadores y estrategias de reducción. La literatura identifica como componentes relevantes el colesterol remanente y las lipoproteínas ricas en triglicéridos, la apolipoproteína B, el colesterol no HDL, la lipoproteína(a) y la inflamación de bajo grado, evaluada mediante proteína C reactiva ultrasensible. La reducción intensiva del c-LDL con estatinas y terapias no estatinas constituye la base del tratamiento; sin embargo, determinados perfiles clínicos pueden beneficiarse de intervenciones dirigidas al riesgo hipertrigliceridémico, inflamatorio y cardiometabólico. Las terapias emergentes contra la lipoproteína(a), la

apolipoproteína C-III y la proteína 3 similar a la angiopoyetina logran reducciones sustanciales de sus biomarcadores, aunque todavía debe confirmarse su efecto sobre los desenlaces cardiovasculares. En conclusión, el riesgo residual no representa una entidad única, sino un fenómeno multidimensional que exige fenotipificación individual, adherencia sostenida y control integral de los factores modificables. La prevención cardiovascular debe evolucionar desde un enfoque centrado exclusivamente en el c-LDL hacia una estrategia personalizada y de precisión.

Palabras clave: riesgo cardiovascular residual, aterosclerosis, lipoproteína(a), inflamación, prevención cardiovascular

ABSTRACT

Atherosclerotic cardiovascular disease remains a leading cause of morbidity and mortality, even among patients receiving guideline-directed therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) targets. Residual cardiovascular risk reflects the persistent and interrelated contribution of lipid, inflammatory, thrombotic, metabolic, and renal mechanisms, in addition to the effects of smoking, hypertension, obesity, diabetes, and suboptimal therapeutic adherence. This literature review aims to synthesize contemporary evidence regarding its definition, major determinants, biomarkers, and risk-reduction strategies. Current evidence identifies remnant cholesterol and triglyceride-rich lipoproteins, apolipoprotein B, non-high-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein(a), and low-grade inflammation assessed by high-sensitivity C-reactive protein as relevant components. Intensive LDL-C lowering with statins and non-statin therapies remains the cornerstone of treatment; however, selected clinical phenotypes may benefit from interventions targeting hypertriglyceridemic, inflammatory, and cardiometabolic risk. Emerging therapies directed against lipoprotein(a), apolipoprotein C-III, and angiopoietin-like protein 3 produce substantial reductions in their respective biomarkers, although their effects on cardiovascular outcomes require further confirmation. In conclusion, residual risk is not a single entity but a multidimensional phenomenon that requires individualized phenotyping, sustained adherence, and comprehensive control of modifiable risk factors. Cardiovascular prevention must evolve from an approach focused exclusively on LDL-C toward a personalized, precision-based strategy.

Keywords: residual cardiovascular risk, atherosclerosis, lipoprotein(a), inflammation, cardiovascular prevention

Todo el contenido de la Revista Científica Internacional Arandu UTIC publicado en este sitio está disponible bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0 International. 

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el mundo y continúan generando una carga clínica, social y económica desproporcionada. Las estimaciones del *Global Burden of Disease 2023* atribuyeron a estas enfermedades alrededor de 19,2 millones de muertes y 437 millones de años de vida ajustados por discapacidad durante ese año, con una concentración especialmente alta de mortalidad prematura en países de ingresos bajos y medios (Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators, 2025). Aunque la prevención, la reperfusión coronaria, la revascularización, la terapia antitrombótica y el control de los factores de riesgo han mejorado de manera sustancial el pronóstico, una proporción relevante de pacientes presenta nuevos eventos cardiovasculares o progresión de la enfermedad a pesar de recibir tratamiento. Esta aparente paradoja revela que reducir un factor aislado no elimina la compleja red biológica y clínica que sostiene la aterosclerosis y ha situado al riesgo cardiovascular residual entre los principales desafíos de la medicina contemporánea.

Durante décadas, la prevención cardiovascular se organizó alrededor del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), cuya relación causal, continua y acumulativa con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica se encuentra sólidamente demostrada. Las estatinas transformaron el pronóstico de la enfermedad coronaria y los ensayos con ezetimiba, inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) y ácido bempedoico confirmaron que una reducción adicional del c-LDL produce una disminución incremental de eventos (Cannon et al., 2015; Sabatine et al., 2017; Schwartz et al., 2018; Nissen et al., 2023). Sin embargo, los resultados también mostraron el límite clínico de un enfoque exclusivamente centrado en el c-LDL. En FOURIER, por ejemplo, el grupo tratado con evolocumab alcanzó concentraciones medianas cercanas a 30 mg/dL, pero el 9,8 % experimentó el desenlace cardiovascular primario durante una mediana de seguimiento de 2,2 años (Sabatine et al., 2017). Este hallazgo no debilita la hipótesis lipídica; por el contrario, confirma que el c-LDL es un objetivo indispensable, aunque no suficiente, especialmente cuando la intervención se inicia después de años de exposición aterogénica y cuando coexisten otros mecanismos de riesgo.

El riesgo cardiovascular residual puede definirse como la probabilidad de presentar un primer evento o una recurrencia que permanece después de aplicar las medidas preventivas recomendadas y controlar razonablemente los factores de riesgo convencionales. No representa una enfermedad independiente ni se explica mediante un único biomarcador. Constituye un fenómeno heterogéneo y dinámico en el que convergen la carga aterosclerótica acumulada, las lipoproteínas aterogénicas no identificadas por el c-LDL, la inflamación persistente, la propensión trombótica, la disfunción endotelial y los trastornos metabólicos y renales. También conviene distinguir el riesgo verdaderamente residual del riesgo atribuible a una implementación incompleta: inercia terapéutica, falta de adherencia, dosis insuficientes, estilos de vida no

saludables, acceso limitado a medicamentos y seguimiento clínico fragmentado. Ambos componentes coexisten en la práctica, pero requieren respuestas diferentes. El primero exige nuevas herramientas de estratificación y tratamientos dirigidos; el segundo demanda cerrar la brecha entre la evidencia y la atención real.

La base fisiopatológica de este concepto se relaciona con el modelo de respuesta a la retención. Las partículas que contienen apolipoproteína B (apoB) atraviesan el endotelio, quedan retenidas en la íntima arterial y desencadenan modificaciones lipídicas, activación inmunitaria y una respuesta inflamatoria que favorece el crecimiento y la inestabilidad de la placa. Por ello, la aterosclerosis no depende únicamente de la concentración de colesterol transportado por las LDL, sino del número, la composición y el tiempo de exposición a todas las partículas aterogénicas (Borén et al., 2020). Esta perspectiva ayuda a comprender por qué dos personas con el mismo c-LDL pueden conservar riesgos diferentes y por qué el colesterol no HDL, la apoB, el colesterol remanente y la lipoproteína(a) [Lp(a)] aportan información adicional. Asimismo, explica que alcanzar una meta bioquímica actual no borra de inmediato la “memoria” vascular de exposiciones previas ni elimina una placa ya establecida.

El componente lipídico residual incluye varias situaciones: persistencia del c-LDL por encima de la meta individual; discordancia entre c-LDL y apoB o colesterol no HDL; aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos y de sus remanentes; y elevación de Lp(a), determinada principalmente por la genética. Una revisión reciente del *European Heart Journal* propone considerar al c-LDL, el colesterol remanente y la Lp(a) como especies lipoproteicas causalmente relacionadas, aunque con mecanismos y magnitudes de riesgo diferentes (Nordestgaard & Hegele, 2026). En concordancia, las actualizaciones europeas de 2025 y la guía multisocietaria estadounidense de 2026 ampliaron la evaluación más allá del perfil lipídico convencional. Recomiendan integrar el colesterol no HDL y, en pacientes seleccionados, la apoB para detectar riesgo subestimado, además de medir la Lp(a) al menos una vez en la edad adulta (Mach et al., 2025; Blumenthal et al., 2026). Esta evolución representa un cambio conceptual importante: alcanzar la meta de c-LDL es el punto de partida de una evaluación más completa y no el cierre automático del proceso preventivo.

La inflamación constituye otro eje central. La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica modulada por lípidos, inmunidad innata y factores metabólicos. La proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) permite reconocer un fenotipo de riesgo inflamatorio residual, habitualmente definido por valores persistentes iguales o superiores a 2 mg/L después de excluir infecciones u otras causas agudas. En un análisis conjunto de 31.245 participantes de los ensayos PROMINENT, REDUCE-IT y STRENGTH que recibían estatinas, las concentraciones elevadas de PCR-us se asociaron con eventos cardiovasculares mayores, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa con mayor fuerza que el c-LDL (Ridker et al., 2023). Ensayos como CANTOS, COLCOT y LoDoCo2 demostraron que modular determinadas vías

inflamatorias puede reducir eventos sin depender exclusivamente de la disminución lipídica, aunque la eficacia, la seguridad y el momento de uso no son uniformes para todos los fármacos ni escenarios clínicos (Ridker et al., 2017; Tardif et al., 2019; Nidorf et al., 2020). La declaración científica del American College of Cardiology sobre inflamación cardiovascular consolidó en 2026 la relevancia pronóstica de la PCR-us y la necesidad de incorporar el riesgo inflamatorio a la valoración clínica (Mensah et al., 2026).

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos y el colesterol contenido en sus remanentes también participan en la progresión aterosclerótica mediante depósito de colesterol, inflamación local y alteraciones endoteliales. No obstante, la evidencia terapéutica exige una interpretación prudente. REDUCE-IT mostró una reducción significativa de eventos con icosapento de etilo en pacientes seleccionados con hipertrigliceridemia y tratamiento con estatinas, mientras que STRENGTH no demostró beneficio con una formulación combinada de ácidos grasos omega-3 y PROMINENT tampoco redujo eventos con pema fibrato, pese al descenso de los triglicéridos (Bhatt et al., 2019; Nicholls et al., 2020; Das Pradhan et al., 2022). Estas diferencias indican que el riesgo asociado a los triglicéridos no se resuelve mediante cualquier intervención que reduzca su concentración y que el mecanismo farmacológico, la modificación de las partículas remanentes y la selección del paciente importan tanto como el valor analítico aislado.

El riesgo residual también posee una dimensión cardiovascular-renal-metabólica. La obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y la albuminuria interactúan entre sí, amplifican la inflamación y aceleran el daño vascular. Los beneficios cardiovasculares de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 y los antagonistas no esteroideos del receptor de mineralocorticoides demostraron que el tratamiento preventivo debe superar la lógica de corregir cifras aisladas. El ensayo SELECT, por ejemplo, documentó una reducción del 20 % en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores con semaglutida en personas con sobrepeso u obesidad y enfermedad cardiovascular establecida, pero sin diabetes (Lincoff et al., 2023). La guía AHA/ACC/ADA/ASN de 2026 formalizó esta integración mediante el concepto de síndrome cardiovascular-renal-metabólico y propuso una atención escalonada que conecte adiposidad, función renal, metabolismo y enfermedad cardiovascular, en lugar de tratarlos como compartimentos independientes (Ndumele et al., 2026).

A estos mecanismos se suman el riesgo trombotico persistente, la edad, los antecedentes familiares, la carga de placa, el tabaquismo, la contaminación ambiental y los determinantes sociales de la salud. La intensificación antitrombótica puede reducir eventos isquémicos en pacientes seleccionados, pero aumenta el riesgo hemorrágico, lo que obliga a individualizar la relación entre beneficio y riesgo. Del mismo modo, ningún biomarcador sofisticado compensa una presión arterial no controlada, el consumo continuado de tabaco o la interrupción del tratamiento. Por esta razón, el riesgo residual no debe convertirse en una etiqueta para medicalizar

de forma indiscriminada ni en una coartada para abandonar las medidas fundamentales. Su utilidad clínica radica en identificar qué mecanismo continúa activo en cada paciente, qué parte del riesgo es modificable y qué intervención posee evidencia de beneficio sobre desenlaces clínicos, no solo sobre marcadores intermedios.

El reto actual consiste en avanzar desde una prevención uniforme hacia una prevención de precisión, sin perder simplicidad ni viabilidad. La combinación de datos clínicos con c-LDL, colesterol no HDL, apoB, triglicéridos, colesterol remanente, Lp(a), PCR-us, función renal, albuminuria e imágenes de aterosclerosis subclínica permite construir una caracterización más completa. No todos estos estudios deben solicitarse de manera indiscriminada; su valor depende de que modifiquen la clasificación del riesgo o la conducta terapéutica. Paralelamente, los fármacos dirigidos contra Lp(a), apolipoproteína C-III, ANGPTL3 y vías inflamatorias específicas abren una etapa prometedora. Sin embargo, las reducciones profundas de biomarcadores no deben confundirse con beneficio clínico hasta que los ensayos de desenlaces confirmen su eficacia y seguridad. La historia de los triglicéridos ofrece una lección sobria: en prevención cardiovascular, una curva de laboratorio puede ser seductora, pero el desenlace del paciente conserva la última palabra.

En este contexto, estudiar el riesgo cardiovascular residual resulta relevante porque permite explicar por qué persisten eventos a pesar de los avances terapéuticos, identificar brechas de atención y ordenar un campo que crece con rapidez. Una síntesis actualizada puede ayudar al clínico a diferenciar entre riesgo lipídico, inflamatorio, trombotico y cardiovascular-renal-metabólico; seleccionar biomarcadores con utilidad práctica; intensificar las intervenciones de eficacia comprobada; y reconocer qué estrategias permanecen todavía en investigación.

Por lo expuesto, el objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar críticamente el concepto de riesgo cardiovascular residual, sus fundamentos fisiopatológicos, principales determinantes, biomarcadores y repercusiones clínicas, así como examinar la evidencia disponible sobre las intervenciones actuales y las terapias emergentes destinadas a reducirlo. De manera específica, se busca integrar los componentes lipídicos, inflamatorios, tromboticos y cardiovascular-renales-metabólicos en un marco clínico individualizado que facilite la estratificación y la toma de decisiones. Por tratarse de una revisión bibliográfica, no se formula una hipótesis experimental; se adopta como premisa que la reducción adicional de eventos cardiovasculares requiere superar un modelo centrado en un solo factor y avanzar hacia una prevención integral, fenotípica y basada en desenlaces.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa de alcance clínico, con búsqueda estructurada y síntesis temática de la evidencia. El estudio adoptó un enfoque cualitativo, documental y descriptivo-analítico, orientado a integrar el conocimiento sobre el riesgo

cardiovascular residual, sus mecanismos fisiopatológicos, biomarcadores, formas de estratificación y alternativas terapéuticas. Se eligió este diseño debido a la heterogeneidad de los conceptos, poblaciones e intervenciones analizados. La unidad de análisis estuvo constituida por publicaciones científicas y documentos normativos; por tanto, no se reclutó población humana, no se calculó una muestra clínica ni se aplicó muestreo probabilístico.

La búsqueda principal comprendió publicaciones difundidas entre enero de 2015 y agosto de 2026. También se admitieron investigaciones anteriores cuando representaban hitos indispensables para explicar la relación entre lipoproteínas aterogénicas, inflamación y eventos cardiovasculares. Se consultaron PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Cochrane Library. Google Scholar se utilizó como fuente complementaria y para realizar búsqueda inversa de referencias. Además, se revisaron guías, consensos y declaraciones científicas de la European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, American Heart Association, American College of Cardiology, American Diabetes Association y organizaciones relacionadas con enfermedad renal y prevención cardiovascular. La búsqueda se actualizó el 31 de agosto de 2026 para incorporar guías, consensos y ensayos disponibles hasta el cierre definitivo de la revisión bibliográfica.

La estrategia combinó descriptores MeSH, términos libres y operadores booleanos. Los conceptos centrales fueron: “residual cardiovascular risk”, “residual atherosclerotic risk”, “residual lipid risk”, “residual inflammatory risk”, “atherosclerotic cardiovascular disease”, “LDL cholesterol”, “apolipoprotein B”, “non-HDL cholesterol”, “remnant cholesterol”, “triglyceride-rich lipoproteins”, “lipoprotein(a)”, “high-sensitivity C-reactive protein”, “inflammation”, “thrombosis”, “obesity”, “diabetes mellitus”, “chronic kidney disease” y “cardiovascular-kidney-metabolic syndrome”. La ecuación general enlazó los términos de riesgo residual con enfermedad cardiovascular aterosclerótica y con cada determinante mediante AND; los sinónimos se agruparon mediante OR. La sintaxis, los filtros y los campos se adaptaron a cada base. La búsqueda se efectuó en inglés y español, sin restricción geográfica.

Se incluyeron estudios en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o riesgo elevado; ensayos clínicos aleatorizados; cohortes prospectivas o retrospectivas; estudios genéticos; revisiones sistemáticas y metaanálisis; guías clínicas; consensos; y revisiones narrativas de especial relevancia conceptual. Las publicaciones debían examinar la persistencia de eventos después del tratamiento preventivo, aportar información sobre mecanismos o biomarcadores residuales, o evaluar intervenciones destinadas a reducirlos. Se priorizaron revistas indexadas, estudios multicéntricos, documentos de sociedades científicas y trabajos con desenlaces cardiovasculares clínicamente relevantes.

Se excluyeron duplicados, informes de casos, series pequeñas, resúmenes de congresos sin publicación completa, cartas sin datos originales, artículos con métodos insuficientemente descritos, investigaciones exclusivamente pediátricas y estudios preclínicos sin relación clara con

la práctica. También se descartaron publicaciones centradas únicamente en modificaciones de laboratorio cuando no aportaban datos mecanísticos relevantes ni resultados clínicos. No se excluyeron estudios por presentar resultados negativos, con el propósito de reducir el sesgo de confirmación.

La selección se desarrolló en etapas sucesivas. Primero se revisaron títulos y resúmenes para eliminar registros duplicados o ajenos al objetivo. Después se examinó el texto completo de los documentos potencialmente elegibles. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en sus referencias y en artículos que los citaron. Las diferencias de interpretación se resolvieron mediante discusión entre los autores, considerando pertinencia clínica, calidad metodológica y contribución al objetivo. Por el carácter narrativo del trabajo, no se efectuó cálculo muestral; el corpus respondió al cumplimiento de los criterios de elegibilidad y a la suficiencia temática.

La información se organizó en una matriz de extracción. Para cada documento se registraron autor, año, país, diseño, población, tamaño muestral, exposición o intervención, comparador, seguimiento, biomarcadores, desenlaces cardiovasculares, resultados principales, limitaciones y financiación cuando estuvo disponible. Los datos se clasificaron en cinco dominios: riesgo lipídico residual, riesgo inflamatorio, riesgo trombótico, riesgo cardiovascular-renal-metabólico y estrategias terapéuticas actuales o emergentes.

La calidad metodológica se valoró según el diseño mediante RoB 2 para ensayos aleatorizados, la escala Newcastle-Ottawa para estudios observacionales, AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas y AGREE II para guías clínicas. Se examinaron los sesgos de selección, asignación, cegamiento, pérdidas, medición y comunicación selectiva, además de la transparencia y el manejo de conflictos de interés. Esta valoración permitió ponderar la solidez de los hallazgos y no funcionó como criterio automático de exclusión. Permitted estimar su aplicabilidad en contextos clínicos.

Debido a la heterogeneidad clínica y metodológica, no se realizó metaanálisis. Los resultados se integraron mediante síntesis narrativa, contrastando consistencia, magnitud, aplicabilidad y vacíos de evidencia. Se distinguieron las terapias con reducción comprobada de eventos de aquellas sustentadas solamente en cambios de biomarcadores. Como se utilizaron fuentes públicas y no se accedió a información individual identificable, no fue necesaria la aprobación de un comité de ética ni la obtención de consentimiento informado. Se respetaron los principios de integridad científica, citación de fuentes y declaración transparente de limitaciones.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis identificó cinco dominios interrelacionados del riesgo cardiovascular residual: lipídico, inflamatorio, trombótico, cardiovascular-renal-metabólico y asociado con la implementación incompleta de las medidas preventivas. La persistencia de eventos no responde a un mecanismo único. Aun con el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL)

en metas, pueden mantenerse partículas aterogénicas, inflamación, susceptibilidad trombótica, carga de placa y comorbilidades. Esta heterogeneidad explica los límites de una estrategia uniforme y fundamenta la fenotipificación del riesgo.

En el dominio lipídico, los ensayos con ezetimiba, inhibidores de PCSK9 y ácido bempedoico confirmaron que intensificar la reducción del c-LDL disminuye eventos sin eliminar las recurrencias (Cannon et al., 2015; Sabatine et al., 2017; Schwartz et al., 2018; Nissen et al., 2023). El c-LDL puede subestimar el número de partículas aterogénicas cuando existe discordancia con apolipoproteína B (apoB) o colesterol no HDL. Además, el colesterol remanente y la lipoproteína(a) [Lp(a)] aportan riesgo independiente (Nordestgaard & Hegele, 2026). Las guías europeas de 2025 y estadounidenses de 2026 respaldan la medición de apoB y la determinación de Lp(a) al menos una vez en la edad adulta (Mach et al., 2025; Blumenthal et al., 2026). Por ello, alcanzar la meta de c-LDL es necesario, pero no demuestra un riesgo controlado.

El componente inflamatorio mostró una asociación consistente con recurrencia y mortalidad. En el análisis conjunto de PROMINENT, REDUCE-IT y STRENGTH, la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) predijo eventos y muerte con mayor fuerza que el c-LDL (Ridker et al., 2023). CANTOS aportó prueba clínica al reducir eventos mediante inhibición de interleucina-1 β , mientras COLCOT y LoDoCo2 respaldaron la colchicina en escenarios coronarios seleccionados. Los resultados negativos con otros antiinflamatorios y en contextos agudos impiden considerar este beneficio como un efecto de clase. Una PCR-us igual o superior a 2 mg/L puede identificar riesgo inflamatorio residual después de excluir causas inflamatorias secundarias.

Los hallazgos sobre triglicéridos fueron controversiales. REDUCE-IT demostró reducción de eventos con icosapento de etilo, pero STRENGTH y PROMINENT no mostraron beneficio con omega-3 combinados o pema fibrato, pese a disminuir triglicéridos (Bhatt et al., 2019; Nicholls et al., 2020; Das Pradhan et al., 2022). La reducción analítica de triglicéridos no constituye un sustituto del beneficio cardiovascular. El mecanismo farmacológico, el efecto sobre partículas remanentes y la selección del paciente parecen determinar la respuesta.

Tabla 1
Fenotipos principales del riesgo cardiovascular residual y su aplicación clínica

DOMINIO	INDICADORES PRINCIPALES	HALLAZGO DE LA EVIDENCIA	APLICACIÓN CLÍNICA
LIPÍDICO	c-LDL, colesterol no HDL, apoB, remanentes, Lp(a)	Persiste riesgo por partículas no reflejadas adecuadamente por el c-LDL	Intensificar terapias probadas y evaluar discordancias
INFLAMATORIO	PCR-us $\geq$ 2 mg/L	Predice recurrencia y mortalidad pese al tratamiento con estatinas	Excluir causas secundarias y considerar intervenciones individualizadas

DOMINIO	INDICADORES PRINCIPALES	HALLAZGO DE LA EVIDENCIA	APLICACIÓN CLÍNICA
TROMBÓTICO	Eventos recurrentes, extensión de la enfermedad, riesgo hemorrágico	La reducción de isquemia puede acompañarse de mayor sangrado	Ajustar tratamiento según balance isquémico-hemorrágico
CARDIOVASCULAR-RENAL-METABÓLICO	Obesidad, diabetes, albuminuria, enfermedad renal crónica	Las alteraciones se potencian y amplifican el riesgo absoluto	Integrar terapias cardioprotectoras, renales y metabólicas
IMPLEMENTACIÓN	Adherencia, presión arterial, tabaquismo, acceso	Parte del riesgo proviene de tratamiento insuficiente o discontinuado	Corregir brechas antes de añadir terapias complejas

Nota. apoB: apolipoproteína B; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína(a); PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible.

El dominio cardiovascular-renal-metabólico evidenció que obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica y albuminuria no actúan aisladamente. SELECT mostró que semaglutida redujo 20 % el riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores en personas con sobrepeso u obesidad, enfermedad cardiovascular y sin diabetes (Lincoff et al., 2023). Los inhibidores de SGLT2 y los antagonistas no esteroideos del receptor de mineralocorticoides aportan protección cardiovascular y renal en poblaciones apropiadas. Estos resultados sustentan el modelo de la guía AHA/ACC/ADA/ASN de 2026, que integra el riesgo cardiovascular, metabólico y renal (Ndumele et al., 2026).

El riesgo trombótico residual conservó un equilibrio difícil: intensificar la terapia antitrombótica puede disminuir eventos isquémicos, pero aumenta el sangrado. Deben considerarse infarto previo, enfermedad multivascular, diabetes, función renal, edad y riesgo hemorrágico. Paralelamente, parte del riesgo denominado “residual” deriva de falta de adherencia, inercia terapéutica, tabaquismo persistente, hipertensión no controlada o acceso desigual. Reconocer esta brecha evita escalar tratamientos costosos cuando el problema continúa siendo la implementación.

La novedad científica radica en interpretar el riesgo residual como fenotipos coexistentes y no como una fracción inespecífica posterior a la reducción del c-LDL. Este modelo favorece una secuencia práctica: verificar adherencia y control convencional; cuantificar partículas aterogénicas; valorar Lp(a), inflamación y condición cardiovascular-renal-metabólica; y seleccionar intervenciones con beneficio demostrado sobre desenlaces.

Las terapias contra Lp(a), apolipoproteína C-III, ANGPTL3 y vías inflamatorias específicas son prometedoras, aunque su capacidad para modificar eventos requiere confirmación. La controversia principal consiste en decidir qué biomarcadores deben incorporarse rutinariamente y cuándo cambian la conducta. La heterogeneidad de diseños y poblaciones, la ausencia de metaanálisis y la rápida evolución terapéutica limitan esta revisión. Aun así, la

evidencia converge en una aplicación concreta: combinar metas lipídicas intensivas con evaluación inflamatoria, trombótica y cardiovascular-renal-metabólica dentro de decisiones individualizadas, basadas en desenlaces y sostenibles.

CONCLUSIONES

El riesgo cardiovascular residual representa la persistencia de eventos aterotrombóticos, progresión vascular o muerte cardiovascular, incluso después de aplicar las medidas preventivas recomendadas. La evidencia analizada demuestra que no constituye una entidad única ni el simple resultado de incumplir una meta lipídica. Es un fenómeno multidimensional en el que convergen la exposición acumulada a lipoproteínas aterogénicas, la inflamación, la propensión trombótica, la carga de enfermedad establecida y las alteraciones cardiovasculares, renales y metabólicas. Esta comprensión responde al objetivo de la revisión y desplaza la atención desde un biomarcador aislado hacia la valoración integral del paciente.

La reducción intensiva del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad continúa siendo la base de la prevención cardiovascular y su eficacia no debe relativizarse. Sin embargo, alcanzar la meta de c-LDL no garantiza la desaparición del riesgo, cuando persiste discordancia con apolipoproteína B o colesterol no HDL, concentraciones elevadas de colesterol remanente o lipoproteína(a), o una carga aterosclerótica acumulada durante años. La evaluación lipídica debe ampliarse, priorizando las mediciones que puedan reclasificar al paciente, modificar el tratamiento o explicar eventos recurrentes.

La inflamación residual emerge como un determinante relevante, independiente y modificable. La proteína C reactiva ultrasensible constituye el marcador más accesible para reconocer este fenotipo, siempre que se interprete fuera de procesos infecciosos o inflamatorios agudos. La evidencia no justifica administrar antiinflamatorios indiscriminadamente. Los beneficios dependen de la vía biológica, el escenario, el momento de administración y la seguridad. Por consiguiente, la inflamación debe incorporarse a la estratificación sin convertir un resultado aislado en una indicación automática.

La hipertrigliceridemia y las partículas remanentes muestran la necesidad de diferenciar la reducción de un biomarcador del beneficio clínico. Los resultados divergentes indican que disminuir triglicéridos no produce necesariamente una reducción equivalente de eventos. Del mismo modo, el riesgo trombótico residual exige equilibrar prevención isquémica y seguridad hemorrágica. Ambas áreas requieren selección cuidadosa, evaluación de comorbilidades y decisiones compartidas, en lugar de esquemas universales.

La integración cardiovascular-renal-metabólica constituye uno de los avances. La obesidad, diabetes, hipertensión, albuminuria y enfermedad renal crónica interactúan y amplifican el riesgo absoluto. Su manejo no debe fragmentarse por especialidades ni limitarse al control de glucosa, peso o función renal como objetivos separados. Las terapias con beneficios

cardiovasculares y renales comprobados permiten intervenir sobre varios componentes y favorecen una atención coordinada, longitudinal y centrada en desenlaces.

Parte del riesgo denominado residual no es biológicamente inevitable, sino asistencialmente corregible. La falta de adherencia, la inercia terapéutica, el tabaquismo, la hipertensión no controlada, el sedentarismo, la alimentación inadecuada y las barreras de acceso pueden mantener un riesgo elevado antes de considerar terapias emergentes. Verificar estos elementos debe preceder a la solicitud indiscriminada de biomarcadores complejos o tratamientos costosos. La medicina de precisión comienza por ejecutar con precisión las intervenciones fundamentales.

La aplicación práctica propone una secuencia: confirmar adherencia y control convencional; optimizar el c-LDL con terapias eficaces; identificar discordancias mediante colesterol no HDL o apolipoproteína B; medir lipoproteína(a) al menos una vez; valorar inflamación persistente, función renal, albuminuria, obesidad y diabetes; y estimar los riesgos trombótico y hemorrágico. Después, las intervenciones deben seleccionarse según el fenotipo, las preferencias del paciente, la disponibilidad y el beneficio absoluto esperado.

Las terapias dirigidas contra lipoproteína(a), apolipoproteína C-III, ANGPTL3 y vías inflamatorias específicas abren perspectivas prometedoras, pero deben demostrar que la modificación de biomarcadores se traduce en menos eventos, mejor supervivencia y seguridad aceptable. Las investigaciones futuras deberán definir umbrales terapéuticos, combinaciones eficaces, costo-efectividad y aplicabilidad en poblaciones diversas, particularmente en sistemas sanitarios con recursos limitados.

En conclusión, reducir el riesgo cardiovascular residual exige pasar de una prevención fragmentada a una estrategia fenotípica, integral y dinámica. El futuro no consiste en abandonar el c-LDL, sino en mirar más allá cuando el contexto clínico lo justifique. La meta final no es normalizar cifras aisladas, sino evitar nuevos eventos, preservar las funciones cardiovascular y renal, y prolongar una vida de mayor calidad mediante decisiones basadas en evidencia, individualizadas y sostenibles.

REFERENCIAS

- Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., Doyle, R. T., Jr., Juliano, R. A., Jiao, L., Granowitz, C., Tardif, J.-C., & Ballantyne, C. M. (2019). Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*, 380(1), 11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
- Blumenthal, R. S., Morris, P. B., Gaudino, M., Johnson, H. M., Anderson, T. S., Bittner, V. A., Blankstein, R., Brewer, L. C., Cho, L., de Ferranti, S. D., Gianos, E., Gluckman, T. J., Gradney, K. F., Isiadino, I., Lloyd-Jones, D. M., Marrs, J. C., Martin, S. S., McLain, K. H., Mehta, L. S., Wilkins, J. T. (2026). 2026
- ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of dyslipidemia: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 87(19), 2624–2757. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.11.016>
- Borén, J., Chapman, M. J., Krauss, R. M., Packard, C. J., Bentzon, J. F., Binder, C. J., Daemen, M. J., Demer, L. L., Hegele, R. A., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., Watts, G. F., Bruckert, E., Fazio, S., Ference, B. A., Graham, I., Horton, J. D., Landmesser, U., Laufs, U., ... Ginsberg, H. N. (2020). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, 41(24), 2313–2330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>
- Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., Fervers, B., Graham, I. D., Grimshaw, J., Hanna, S. E., Littlejohns, P., Makarski, J., & Zitzelsberger, L. (2010). AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*, 182(18), E839–E842. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>
- Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., Darius, H., Lewis, B. S., Oude Ophuis, T., Jukema, J. W., De Ferrari, G. M., Ruzyllo, W., De Lucca, P., Im, K., Bohula, E. A., Reist, C., Wiviott, S. D., Tershakovec, A. M., Musliner, T. A., ... Califf, R. M. (2015). Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*, 372(25), 2387–2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
- Das Pradhan, A., Glynn, R. J., Fruchart, J.-C., MacFadyen, J. G., Zaharris, E. S., Everett, B. M., Campbell, S. E., Oshima, R., Amarenco, P., Blom, D. J., Brinton, E. A., Eckel, R. H., Elam, M. B., Felicio, J. S., Ginsberg, H. N., Goudev, A., Ishibashi, S., Joseph, J., Kodama, T., ... Ridker, P. M. (2022). Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk.

The New England Journal of Medicine, 387(21), 1923–1934.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>

- Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. (2025). Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases and risk factors in 204 countries and territories, 1990–2023. *Journal of the American College of Cardiology*, 86(22), 2167–2243. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.015>
- Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F.-F., Mann, J. F. E., McMurray, J. J. V., Lindberg, M., Rossing, P., Sjöström, C. D., Toto, R. D., Langkilde, A.-M., & Wheeler, D. C. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- Kronenberg, F., Mora, S., Stroes, E. S. G., Ference, B. A., Arsenault, B. J., Berglund, L., Dweck, M. R., Koschinsky, M., Lambert, G., Mach, F., McNeal, C. J., Moriarty, P. M., Natarajan, P., Nordestgaard, B. G., Parhofer, K. G., Virani, S. S., von Eckardstein, A., Watts, G. F., Stock, J. K., ... Catapano, A. L. (2022). Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*, 43(39), 3925–3946. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
- Lincoff, A. M., Brown-Frandsen, K., Colhoun, H. M., Deanfield, J., Emerson, S. S., Esbjerg, S., Hardt-Lindberg, S., Hovingh, G. K., Kahn, S. E., Kushner, R. F., Lingvay, I., Oral, T. K., Michelsen, M. M., Plutzky, J., Tornøe, C. W., & Ryan, D. H. (2023). Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 389(24), 2221–2232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>
- Mach, F., Koskinas, K. C., Roeters van Lennep, J. E., Tokgözoğlu, L., Badimon, L., Baigent, C., Benn, M., Binder, C. J., Catapano, A. L., De Backer, G. G., Delgado, V., Fabin, N., Ference, B. A., Graham, I. M., Landmesser, U., Laufs, U., Mihaylova, B., Nordestgaard, B. G., Richter, D. J., & Sabatine, M. S. (2025). 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 46(42), 4359–4378. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>
- Mensah, G. A., Arnold, N., Prabhu, S. D., Ridker, P. M., & Welty, F. K. (2026). Inflammation and cardiovascular disease: 2025 ACC scientific statement: A report of the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 87(11), 1381–1404. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.047>
- Ndumele, C. E., Rodriguez, F., Dixon, D. L., Khan, S. S., Mukherjee, D., Bajaj, M., Bangalore, S., Bozkurt, B., Breathett, K., Clarke, S. L., de Boer, I. H., Ellison, D. H., Evangelista, L. S., Heffron, S. P., Kazi, D. S., Kulshreshtha, A., Lingvay, I., Low Wang, C. C., Mercado, C. A., ... Virani, S. S. (2026). 2026 AHA/ACC/ADA/ASN guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: A

report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 87(22S), e1889–e2007. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2026.03.056>

- Nicholls, S. J., Lincoff, A. M., Garcia, M., Bash, D., Ballantyne, C. M., Barter, P. J., Davidson, M. H., Kastelein, J. J. P., Koenig, W., McGuire, D. K., Mozaffarian, D., Ridker, P. M., Ray, K. K., Katona, B. G., Himmelmann, A., Loss, L. E., Rensfeldt, M., Lundström, T., Agrawal, R., ... Nissen, S. E. (2020). Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*, 324(22), 2268–2280. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>
- Nidorf, S. M., Fiolet, A. T. L., Mosterd, A., Eikelboom, J. W., Schut, A., Opstal, T. S. J., The, S. H. K., Xu, X.-F., Ireland, M. A., Lenderink, T., Latchem, D., Hoogslag, P., Jerzewski, A., Nierop, P., Whelan, A., Hendriks, R., Swart, H., Schaap, J., Kuijper, A. F. M., ... Thompson, P. L. (2020). Colchicine in patients with chronic coronary disease. *The New England Journal of Medicine*, 383(19), 1838–1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
- Nissen, S. E., Lincoff, A. M., Brennan, D., Ray, K. K., Mason, D., Kastelein, J. J. P., Thompson, P. D., Libby, P., Cho, L., Plutzky, J., Bays, H. E., Moriarty, P. M., Menon, V., Grobbee, D. E., Louie, M. J., Chen, C.-F., Li, N., Bloedon, L., Robinson, P., ... Nicholls, S. J. (2023). Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *The New England Journal of Medicine*, 388(15), 1353–1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
- Nordestgaard, B. G., & Hegele, R. A. (2026). Residual lipid risk in atherosclerotic cardiovascular disease. *European Heart Journal*, 47(26), 3347–3365. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag087>
- Ridker, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., Chang, W. H., Ballantyne, C., Fonseca, F., Nicolau, J., Koenig, W., Anker, S. D., Kastelein, J. J. P., Cornel, J. H., Pais, P., Pella, D., Genest, J., Cifkova, R., Lorenzatti, A., Forster, T., Kobalava, Z., ... Glynn, R. J. (2017). Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *The New England Journal of Medicine*, 377(12), 1119–1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
- Ridker, P. M., Bhatt, D. L., Pradhan, A. D., Glynn, R. J., MacFadyen, J. G., & Nissen, S. E. (2023). Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: A collaborative analysis of three randomised trials. *The Lancet*, 401(10384), 1293–1301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00215-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00215-5)
- Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., Kuder, J. F., Wang, H., Liu, T., Wasserman, S. M., Sever, P. S., & Pedersen, T. R. (2017).

Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 376(18), 1713–1722.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoal615664>

Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M., Bhatt, D. L., Bittner, V. A., Diaz, R., Edelberg, J. M., Goodman, S. G., Hanotin, C., Harrington, R. A., Jukema, J. W., Lecorps, G., Mahaffey, K. W., Moryusef, A., Pordy, R., Quintero, K., Roe, M. T., Sasiela, W. J., Tamby, J.-F., ... Zeiher, A. M. (2018). Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 379(22), 2097–2107.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoal801174>

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 358, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366, 14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>

Tardif, J.-C., Kouz, S., Waters, D. D., Bertrand, O. F., Diaz, R., Maggioni, A. P., Pinto, F. J., Ibrahim, R., Gamra, H., Kiwan, G. S., Berry, C., López-Sendón, J., Ostadal, P., Koenig, W., Angoulvant, D., Grégoire, J. C., Lavoie, M.-A., Dubé, M.-P., Rhainds, D., ... Roubille, F. (2019). Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*, 381(26), 2497–2505.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoal912388>

Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (s. f.). *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Ottawa Hospital Research Institute.
https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp