

Triglicéridos y riesgo cardiovascular

Carranza-Madrigal J

Resumen

La relación entre triglicéridos y riesgo cardiovascular ha dado lugar a un conflicto de información. Por un lado, se sugiere una fuerte asociación epidemiológica, pero por otro, existe carencia de pruebas generadas por la investigación clínica de que su reducción se asocie con disminución de eventos cardiovasculares. En este artículo se tratan de explicar las posibles razones fisiopatogénicas y metodológicas de esta controversia, se muestran datos recientes del análisis del riesgo que confieren las diferentes clases de dislipidemias encontradas en la clínica, y de probables beneficios del tratamiento con fibratos, así como recomendaciones prácticas de manejo de las dislipidemias asociadas con hipertrigliceridemia más comunes en nuestra población.

PALABRAS CLAVE: dislipidemias, fibratos, riesgo cardiovascular, triglicéridos.

Med Int Méx. 2017 July;33(4):511-514.

Triglycerides and cardiovascular risk.

Carranza-Madrigal J

Abstract

The relationship between triglycerides and cardiovascular risk has led to an information conflict. On the one hand, a strong epidemiological association is suggested, but on the other hand there is a lack of evidence generated by clinical research that its reduction is associated with a decrease in cardiovascular events. In this article we try to explain the possible pathophysiological and methodological reasons for this controversy, we show recent data on the risk analysis of the different types of dyslipidemias found in the clinic, and the probable benefits of treatment with fibrates, as well as practical recommendations of management of the hypertriglyceridaemia-associated dyslipidemias most common in our population.

KEYWORDS: cardiovascular risk; dyslipidemias; fibrates; triglycerides

Profesor Investigador, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán.

Recibido: 2 de enero 2017

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Jaime Carranza Madrigal
jcmavocat@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Carranza-Madrigal J. Triglicéridos y riesgo cardiovascular. Med Int Méx. 2017 julio;33(4):511-514.

Al contestar la pregunta tácita implícita en el título de este artículo: ¿son los triglicéridos un factor de riesgo cardiovascular? La respuesta obvia es ¡**NO!**, ya que ni los triglicéridos ni el colesterol son enfermedades, sino compuestos orgánicos de importancia fisiológica vital en nuestro organismo, que son transportados en la sangre, hacia y desde los tejidos, dentro de unas partículas de naturaleza lipídica y proteica llamadas lipoproteínas.

Si cambiamos la pregunta a: ¿Es la hipertrigliceridemia un factor de riesgo cardiovascular? Tendremos dificultades para responder de manera categórica, porque si bien es cierto que existen numerosos estudios epidemiológicos¹⁻³ que indican una relación directa entre la concentración sérica de triglicéridos y la aparición de eventos cardiovasculares, por otra parte, los estudios de intervención farmacológica destinados a reducir estas concentraciones no han arrojado los resultados esperados en cuanto a reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular.⁴⁻⁸

¿Cuál es la razón de este conflicto de información? Considero que se debe al hecho de querer asociar las concentraciones sanguíneas de triglicéridos y el riesgo cardiovascular sin tomar en cuenta que los triglicéridos se encuentran distribuidos en diversas lipoproteínas y que el aumento en esa concentración sólo es un reflejo del incremento de las lipoproteínas que los transportan. Recordemos que las lipoproteínas varían en cuanto a su densidad (relación masa/volumen), contenido de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y proteínas. Desafortunadamente los laboratorios clínicos habitualmente no miden ninguna lipoproteína, sino que nos reportan las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y calculan el colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y con este perfil asumimos cuáles son las lipoproteínas que están alteradas.

Las lipoproteínas más ricas en triglicéridos son los quilomicrones que transportan las grasas provenientes de la dieta y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) sintetizadas por el hígado; mientras que las lipoproteínas más ricas en colesterol son las LDL producto de la transformación periférica de las VLDL al perder triglicéridos. Las lipoproteínas indudablemente más aterogénicas son las LDL y el incremento en su concentración, como ocurre en la hipercolesterolemia primaria, donde existe disminución de los receptores tisulares a ellas, o en su concentración y modificación de su fenotipo, como ocurre en las dislipidemias mixtas, es lo que conduce con más frecuencia a la formación del ateroma vascular. Esto explica por qué las mediciones de colesterol total son un buen marcador de riesgo cardiovascular en sujetos con hipercolesterolemia primaria cuya única alteración es el incremento en el número de LDL sin otras anormalidades en el resto de las lipoproteínas, y el hecho de que las guías norteamericanas recientes únicamente aborden el manejo de esta dislipidemia y hasta designen el título de sus recomendaciones como “guías para el tratamiento del colesterol”.

En el caso de los triglicéridos el asunto no es tan sencillo, su incremento puede deberse al aumento de quilomicrones séricos, dislipidemia que NO es aterogénica y cuyo riesgo principal es la pancreatitis aguda; pero si su elevación se debe a aumento de la producción hepática de VLDL grandes, ricas en triglicéridos, como ocurre en los casos de obesidad abdominal, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes, entonces se acompañará de un incremento de las LDL pequeñas y densas, escasas en colesterol pero muy aterogénicas, además de la reducción de las HDL y cambios en su composición (escasas en colesterol) y reducción en su capacidad funcional de extraer colesterol y lípidos de los tejidos. Por lo anterior, en este tipo de dislipidemia (la más frecuente en nuestro medio) se nos reportan

concentraciones altas de triglicéridos, bajas del colesterol de las HDL (C-HDL) y variables del colesterol de las LDL (C-LDL) que no necesariamente reflejan la cantidad de LDL circulantes.

En este contexto ahora podemos entender los resultados del análisis reciente del estudio de Framingham,⁹ en el que se evalúa el riesgo cardiovascular en relación con las diversas dislipidemias encontradas en esa población, ya sea aisladas o combinadas, lo que se muestra en el **Cuadro 1**, en el que se observa que la dislipidemia aislada que confiere mayor riesgo es la hipoalfalipoproteinemia, es decir, la reducción del C-HDL, que es indicador indirecto de la concentración de HDL, incluso por encima del aumento de C-LDL aislado, es decir, la hipercolesterolemia pura, en la que el C-LDL refleja con mucha fidelidad la cantidad de LDL séricas. La combinación de C-LDL alto y C-HDL bajo implica mayor riesgo que la hipercolesterolemia aislada. En cuanto a los triglicéridos, su elevación

sin otras anormalidades en el perfil de lípidos no aumenta el riesgo cardiovascular, ya que esta dislipidemia sugiere un incremento en lipoproteínas no aterogénicas como son los quilomicrones. Pero el incremento de triglicéridos asociado con otras dislipidemias **SÍ** aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares, especialmente cuando se asocia con C-HDL bajo y C-LDL normal, lo que es típico de la dislipidemia asociada con obesidad y resistencia a la insulina en el síndrome metabólico y que sugiere el incremento de VLDL grandes, la disminución de las HDL y el aumento de LDL pequeñas y densas con poco colesterol en su interior. El máximo riesgo se observa cuando los triglicéridos elevados se asocian con C-HDL bajo y C-LDL alto, lo que sugiere que las LDL están extremadamente aumentadas en número y, aunque sean densas y con poco colesterol, su cantidad permite que las concentraciones de colesterol calculadas en ellas sobrepase el límite de la normalidad.

Cuadro 1. Probabilidad de eventos cardiovasculares en pacientes con diversos tipos de dislipidemia en el estudio de Framingham

Dislipidemia	Razón de riesgo	IC95%	p
C-LDL alto, TG y C-HDL normales	1.28	1.73-3.02	0.027
C-HDL bajo, TG y C-LDL normales	1.93	1.37-2.71	0.0001
TG altos, C-LDL y C-HDL normales	1.35	0.91-1.98	0.13
TG altos, C-LDL alto y C-HDL normal	1.52	1.12-2.07	0.0073
TG altos, C-HDL bajo y C-LDL normal	1.74	1.28-2.37	0.0005
TG altos, C-LDL alto y C-HDL bajo	2.28	1.73-3.02	<0.0001
C-LDL alto, C-HDL bajo y TG normales	1.82	1.33-2.49	0.0002

C-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos; C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Ha habido cinco grandes estudios de intervención acerca de triglicéridos con el fin de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, por sus siglas identificadoras: ACCORD, FIELD, BIP, HHS y VA-HIT; en todos la intervención fue con fibratos, pero en ninguno se estableció como criterio de inclusión preespecificado la concentración sérica de triglicéridos ni de C-HDL. En ellos, salvo el HHS (Helsinki Heart Study) con gemfibrozil, no se observó un efecto significativo en la reducción de eventos cardiovasculares. Sin embargo, en un metanálisis de todos estos estudios realizado por Sacks y colaboradores,¹⁰ cuando separa los sujetos con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia (2,428 y 302 eventos) y los compara contra el resto de los sujetos participantes (2,298 y 408 eventos), encuentra una reducción significativa de eventos cardiovasculares de 0.65 (0.54-0.78) vs 0.94 (0.84-1.05), expresado como razón de riesgos e intervalo de confianza de 95%, es decir, una disminución de 35% de eventos. El problema radica en que no existe ningún gran estudio

realizado en sujetos con hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia como el criterio de inclusión preespecificado, por tanto, las guías internacionales de dislipidemias norteamericanas¹¹ y europeas¹² explícitamente declaran su posición respecto a estos pacientes así: “no se toma posición, ya que escapan al alcance de los objetivos de las guías” (AHA/ACC) y “las recomendaciones se basan en estudios observacionales o con plausibilidad fisiopatológica” (ESC/EAS).

Podemos concluir que los triglicéridos *per se* no son un factor de riesgo cardiovascular, por este motivo la hipertrigliceridemia aislada no aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares. Pero su incremento en asociación con otras alteraciones de las lipoproteínas es indicador de reducción de HDL, cambios en su fenotipo y función o ambos,¹³ así como también del incremento en la cantidad de LDL con cambios en sus subtipos hacia los más aterogénicos incluso en ausencia de valores elevados de C-LDL. Por tanto, en pacientes con concentraciones de triglicéridos ≥ 200 mg/dL, con C-HDL < 40 mg/dL y cualquier concentración de C-LDL, aún si están en tratamiento con estatinas,¹⁴ deben recibir tratamiento destinado no sólo a reducir las concentraciones de triglicéridos, sino a corregir las alteraciones potencialmente aterogénicas de las otras lipoproteínas, esto es con fibratos,¹⁵ niacina¹⁶ o ambos mientras se cuenta con pruebas contundentes en estudios clínicos destinados a tal fin.

REFERENCIAS

- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 1977;55:767-72.
- The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
- Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-8.
- The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-7.
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45.
- Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585-91.
- Andersson C, Lyass A, Vasan RS, Massaro JM, D'Agostino RB, Robins SJ. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 2014;168:878-883.e1.
- Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363(7):692-94.
- 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Published online November 12, 2013 *Circulation*.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
- Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, et al. HDL Cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:2383-93.
- Posadas-Romero C, Posadas-Sánchez R, Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia A y col. Alteraciones de las lipoproteínas de alta y baja densidad en pacientes coronarios con C-LDL en meta pero C-HDL y triglicéridos anormales. *Arch Cardiol Mex* 2008;78:30-39.
- Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, et al. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-2093.
- Superko HR, Garrett BC, King III SB, Momary KM, et al. Effect of combination nicotinic acid and gemfibrozil treatment on intermediate density lipoprotein, and subclasses of low density lipoprotein and high density lipoprotein in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2009 www.AJConline.or.