

Se debe disminuir el nivel de triglicéridos para reducir el riesgo cardiovascular

Triglyceride Levels Should be Lowered to Reduce Cardiovascular Risk

AGONISTA

PABLO CORRAL^{MTSAC}

La hipertrigliceridemia se define como valores de laboratorio de triglicéridos (TG) en ayunas y postprandiales mayores de 150 y 175 mg/dL, respectivamente. Esta elevación puede ser causada por un aumento en la producción de TG, un catabolismo alterado de las lipoproteínas ricas en TG (TRL), o una reducción en su depuración. La prevalencia estimada de hipertrigliceridemia es del 25 % a nivel global. (1)

El papel de los TG como factor de riesgo cardiovascular (CV) ha sido objeto de debate durante muchos años dentro de la comunidad médica y científica. (2) El denominado riesgo residual aterosclerótico se debe en parte a la persistencia de partículas aterogénicas con apolipoproteína B (Apo B), y podemos encontrarlas no solo en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), sino también en otras lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de densidad intermedia (IDL) o remanentes de colesterol, característicamente presentes en pacientes con diabetes de tipo 2, síndrome metabólico y resistencia a la insulina.

A continuación, se presentan los argumentos a favor de considerar los TG, expresados como valor absoluto, como No-colesterol de HDL [colesterol total (CT) menos colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL)] o remanentes de colesterol, como un factor de riesgo CV significativo, donde descender los valores contribuye a disminuir el riesgo CV, ello respaldado por evidencia reciente de estudios epidemiológicos, genéticos y de intervención (Figura 1). (3,4)

ARGUMENTOS A FAVOR DEL ROL DE LOS TRIGLICÉRIDOS COMO FACTOR DE RIESGO CV

1. Evidencia epidemiológica:

Estudios poblacionales: Diferentes estudios observacionales, entre ellos el estudio PREDIMED y el *Copenhagen General Population Study*, han de-

mostrado consistentemente una correlación entre niveles elevados de TG y un aumento en el riesgo de eventos CV como infarto de miocardio y enfermedad coronaria. (5-7)

Datos de seguimiento: Estudios longitudinales han observado que individuos con hipertrigliceridemia tienen una mayor incidencia de eventos cardiovasculares (ECV), independientemente de otros factores de riesgo como los niveles de colesterol LDL. (8)

2. Mecanismos bioquímicos:

Formación de placas ateroscleróticas: Los TG contribuyen a la formación de placas ateroscleróticas a través de sus remanentes, que son partículas ricas en colesterol capaces de infiltrarse en la pared arterial y fomentar la formación de placas. Estas partículas, al ser atrapadas en el subendotelio vascular, desencadenan el fenómeno de retención, generación de placa de aterosclerosis y posterior complicación (ruptura), proceso fisiopatológico clásico del fenómeno de aterosclerosis. (9)

Disfunción endotelial e inflamación: La presencia de altos niveles de TG está asociada con disfunción endotelial y la generación dentro del subendotelio vascular y liberación de mediadores inflamatorios y citoquinas que favorecen y potencian el proceso de aterosclerosis. De esta manera se plantea el doble efecto o impacto en cuanto al daño vascular derivado de estas lipoproteínas, no solo capaces de internalizarse en el subendotelio sino también de generar inflamación local que potencia el mecanismo deletéreo. (9)

3. Estudios genéticos y de intervención:

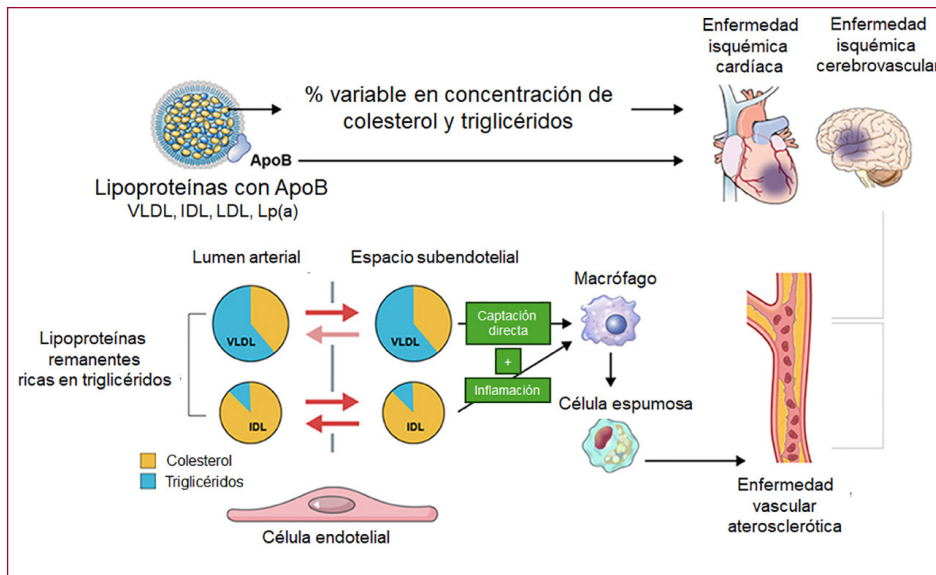
Randomización mendeliana: Estudios que aplican la técnica de randomización mendeliana han encontrado una relación causal entre variantes genéticas que elevan los TG y un incremento en el riesgo de enfermedad CV. (10)

REV ARGENT CARDIOL 2025;93:55-60. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.i1.20865>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología



IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp (a): lipoproteína (a); VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

Fig. 1. Triglicéridos y remanentes y enfermedad cardiovascular

ENSAYOS CLÍNICOS DE INTERVENCIÓN

Los agentes terapéuticos para el tratamiento de los valores elevados de TG incluyen estatinas, fibratos agonistas de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas tipo alfa (PPAR-alfa) y ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Los fibratos tienen la mayor potencia para reducir los TG (descenso entre 30-50 %, dependiendo de las concentraciones plasmáticas basales) y el colesterol no-HDL (entre 6-16 %); el uso de fibratos puede provocar un aumento en los niveles de LDL en pacientes con hipertrigliceridemia grave. El ácido eicosapentaenoico (EPA) tiene un efecto reductor de TG más débil que los fibratos, pero es de remarcar múltiples otros potenciales efectos beneficiosos que incluyen mejora de la función endotelial vascular, inhibición de la agregación plaquetaria y acción antiinflamatoria.

Intervenciones farmacológicas que reducen los TG, como el uso de fibratos, en análisis de subgrupos, han mostrado reducir el riesgo de ECV en pacientes con TG elevados. Adicionalmente el efecto legado, evidenciado en el seguimiento a largo plazo de los pacientes que recibieron fenofibrato, muestra un claro beneficio con estos fármacos. (11,12) El omega-3 en altas dosis (específicamente EPA), demostró el ensayo REDUCE-IT un beneficio CV claro en aquellos pacientes con TG elevados, planteándose como uno de los mecanismos que explicarían en parte este beneficio, el impacto sobre los niveles de TG. (13)

CONCLUSIONES

A pesar de que los TG han sido históricamente eclipsados por el enfoque en el LDL, la evidencia acumulada sugiere que no deben ser ignorados como un factor de

riesgo CV y deben claramente ser tenidos en cuenta al valorar lo que se denomina riesgo residual aterosclerótico. Los TG y sus remanentes tienen implicancias directas en la patogénesis de la enfermedad CV aterosclerótica y su manejo podría representar una estrategia terapéutica adicional en la lucha contra la epidemia global de enfermedad CV. Sin embargo, se necesita más investigación para optimizar las estrategias de tratamiento y para establecer pautas claras sobre cómo y cuándo intervenir en casos de hipertrigliceridemia.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.
(Ver formulario de conflicto de intereses en la web)

BIBLIOGRAFÍA

1. Vallejo-Vaz AJ, Corral P, Schreier L, Ray KK. Triglycerides and residual risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020;27:95-103. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000530>
2. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. Beyond LDL-C levels, does remnant cholesterol estimation matter? *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:1088-90. <https://doi.org/10.1177/2047487319899622>
3. Packard CJ. Remnants, LDL, and the quantification of lipoprotein-associated risk in atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24:133-42. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-00994-z>
4. Toth PP. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *VHRM* 2016;12:171-83. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S104369>
5. Castañer O, Pintó X, Subirana I, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2712-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.008>
6. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026>

7. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin Chem* 2015;61:533-43. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.234146>
8. Drexel H, Tamargo J, Kaski JC, Lewis BS, Saely CH, Fraunberger P, et al. Triglycerides revisited: is hypertriglyceridaemia a necessary therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023;9:570-82. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad044>
9. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Dual elevated remnant cholesterol and C-reactive protein in myocardial infarction, atherosclerotic cardiovascular disease, and mortality. *Atherosclerosis* 2023;379:117141 <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.05.010>
10. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, Kathiresan S, Gaudet D. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2525-40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.042>
11. Kim NH, Han KH, Choi J, Lee J, Kim SG. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ* 2019;366 :l5125. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5125>
12. Zhu L, Hayen A, Bell KL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:28. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01002-x>
13. 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* 2019;380:11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>

ANTAGONISTA

AUGUSTO LAVALLE COBO^{MTSAC, }

“*Ser o no ser, esa es la cuestión*”, además de ser la frase inicial del soliloquio de Hamlet en la obra homónima de William Shakespeare, es quizá una de las citas más famosas de la literatura universal. Con todo el respeto que la obra y su autor merecen, la tomaré prestada para argumentar mi postura frente a esta interesante controversia.

La asociación entre lípidos, particularmente el colesterol, y el riesgo de desarrollar ECV comenzó a establecerse de manera robusta en el año 1953 a partir de la publicación de Ancel Keys. (1) Desde entonces, está claramente demostrado el rol del colesterol en el desarrollo de la ECV aterosclerótica, así como el impacto de su reducción, especialmente del colesterol LDL, en la disminución del riesgo CV. (2)

En cuanto a los TG, también existe evidencia de la su asociación con un mayor riesgo de ECV ateroscleróticos. (3,4) Sin embargo, desde mi rol de antagonista en esta controversia, es necesario analizar por qué no debo enfocarme en disminuir los TG para reducir el riesgo CV. Traigo a colación una frase que le he escuchado en repetidas ocasiones al Dr. Corral, quien actúa como agonista en este debate: “Correlación no implica causalidad”. Volviendo a la cita inicial del texto, la cuestión clave es la siguiente: ¿son los TG un factor causal o simplemente un marcador de riesgo cardiovascular? Esta distinción es fundamental y va más allá de una simple diferencia semántica. Mientras que un marcador permite identificar individuos o poblaciones con mayor riesgo de desarrollar un evento (en este caso CV) pero dicho riesgo no se modifica con el tratamiento del mismo, un factor de riesgo es una condición que al modificarse reduce la chance de que ocurra un evento, convirtiéndose entonces en una diana terapéutica.

Desde un punto de vista fisiológico, los lípidos circulan en el torrente sanguíneo unidos a proteínas, conformando partículas denominadas lipoproteínas, cuyo contenido varía entre cada una de ellas. Los TG son transportados principalmente en partículas que se originan en el hígado (VLDL e IDL) y en los quilomicrones, que se originan en el intestino. Aunque estas partículas son ricas en TG, se estima que transportan aproximadamente un tercio del colesterol circulante (colesterol remanente), (5) y su proteína constitutiva, al igual que en las LDL, es la Apo B. (6) De lo antes mencionado surge la pregunta de si el aumento del riesgo CV observado en pacientes con niveles aumentados de TG se debe directamente a estos (causalidad) o al colesterol transportado concomitantemente (correlación). Aunque este análisis se enfoca en la perspectiva lipídica de las partículas, el factor común en el riesgo aterogénico asociado a ambas fracciones lipídicas parece estar más relacionado con el número de partículas ricas en Apo B que la masa de colesterol transportada. (7)

Es relevante también considerar qué ocurre en pacientes con valores extremadamente elevados de TG debido a alteraciones genéticas en su metabolismo. Aunque esta breve revisión fisiopatológica podría sugerir que los TG no son la causa principal del problema, distintos grupos de investigación han evaluado estrategias para reducir el riesgo cardiovascular a partir de la disminución de los TG.

En este contexto, voy a focalizarme en los dos grupos farmacológicos más utilizados actualmente para el tratamiento de las hipertrigliceridemias leves y moderadas: los fibratos y los ácidos grasos omega 3.

Entre los estudios más destacados sobre fibratos se encuentran el BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention*), (8) FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study*) (9) y ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*). (10) En estos estudios el uso de bezafibrato (BIP) y fenofibrato (FIELD y ACCORD) no mostró una reducción significativa en ECV, a pesar de lograr reducciones en los niveles de TG del 21 %, 29 % y 25,6% respectivamente. Sin embargo, un metanálisis que incluyó 45 048 pacientes con hipertrigliceridemia y c-HDL bajo evidenció reducción significativa del 10 % en ECV mayores y del 13% en eventos coronarios. (11) Esto sugiere que el impacto de los TG podría ser clínicamente relevante en pacientes con c-HDL bajo y plantea dudas sobre si las poblaciones evaluadas en los estudios mencionados fueron las adecuadas para confirmar la causalidad de la hipertrigliceridemia en la patología aterosclerótica.

Para responder a este interrogante, se realizó el estudio PROMINENT (*Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes*). (12) Este ensayo incluyó pacientes con diabetes, TG plasmáticos entre 200 y 499 mg/dL y valores de colesterol HDL ≤ 40 mg/dL, asignados aleatoriamente a recibir pema fibrato o placebo. A pesar de una reducción del 26,2 % en los niveles de TG en el grupo tratado, no se observó una disminución significativa en los objetivos CV evaluados. Este hallazgo podría atribuirse al aumento en los niveles de Apo B observado en el grupo tratado con pema fibrato, lo que reabre el debate: “*Triglicéridos o Apo B, esa pareciera ser la cuestión*”.

Con relación a los ácidos grasos omega-3, voy a omitir voluntariamente el estudio GISSI-Prevenzione. La omisión no se debe a una conveniencia para mi posición antagónica, sino a que el tratamiento de base utilizado en el mismo no es acorde al concepto actual de manejo de riesgo CV. (13) Cabe destacar en primer lugar el estudio JELIS (*Japan EPA lipid intervention study*), en el cual se evaluó el uso de EPA en personas con hipercolesterolemia, que recibían estatinas y que presentaban mediana (rango intercuartilo) de TG de 154 mg/dL (111 mg/dL – 224 mg/dL). (14) Los pacientes tratados con 1800 mg diarios de EPA presentaron una reducción del 19% ($p=0,048$) en la incidencia de eventos coronarios mayores en comparación con aquellos que recibieron solo estatinas. Sin embargo, la diferencia en la reducción de TG entre ambos grupos fue solo del 4% (9% vs 5%), lo que sugiere que este modesto descenso no explicaría completamente el beneficio observado. Mas recientemente, el estudio REDUCE-IT evaluó el uso de ácido etil eicosapentilo (E-EPA) en pacientes con ECV o diabetes asociada a otros factores de riesgo, tratados con estatinas, con niveles de TG entre 135 y 499 mg/dL. (15) Los pacientes tratados con 4 g/día de E-EPA tuvieron una reducción del 25% (HR 0,75, $p<0,001$) en el riesgo de presentar el combinado de eventos isquémicos (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, revascularización coronaria o angina inestable) y muerte CV, además de beneficiarse en el resto de los

objetivos secundarios. A diferencia del estudio JELIS se observó una mayor reducción en los niveles de TG, que fue en este caso del 18,3 %. ¿Alcanza esta reducción del 18,3 % para justificar el beneficio CV? Considero que no, y apoyo mi punto de vista en dos argumentos: el primero es que en el estudio STRENGTH (*Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia*), que evaluó una combinación de EPA con ácido docosahexaenoico (DHA) en una población similar, no se observó reducción de ECV pese a lograr una reducción de TG prácticamente igual a la reportada en el estudio REDUCE-IT. (16) El segundo es que en el análisis de subgrupos del estudio REDUCE-IT el beneficio fue similar en pacientes con niveles basales de TG <150 mg/dL comparado con aquellos con valores ≥ 150 mg/dL o <200 mg/dL vs ≥ 200 mg/dL, agregando además que el valor de TG al año de la aleatorización tampoco fue un factor predictor de beneficio CV. El estudio fue positivo incluso en el subgrupo de pacientes con TG <150 mg/dL, (17) sugiriendo que posiblemente sean otros los mecanismos responsables del beneficio CV observado en el estudio REDUCE-IT. (18)

De lo expuesto en los párrafos anteriores se puede inferir mi postura, y los argumentos que sostienen que no debemos considerar el descenso de los TG como una herramienta clave para reducir el riesgo CV. En este contexto, la hipertrigliceridemia debe considerarse un marcador de riesgo más que una diana terapéutica, ya que su asociación con niveles elevados de colesterol remanente y partículas ricas en Apo B parece ser el principal determinante del aumento en el riesgo CV observado. Por lo tanto, el enfoque terapéutico debería dirigirse hacia la reducción de las partículas ricas en Apo B.

Adicionalmente, algunos tratamientos, como el E-EPA, podrían representar una alternativa, gracias a sus efectos pleiotrópicos que van más allá de la simple reducción de TG.

Para concluir, retomo y adapto al contexto de esta controversia la célebre frase de Hamlet con la que inicié esta postura: “*Ser o no ser una fracción lipídica causal de aterosclerosis, esa es la cuestión.*”

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.

(Ver formulario de conflicto de intereses en la web)

BIBLIOGRAFÍA

1. Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer public health. *J Mt Sinai Hosp NY* 1953;20:118-39.
2. 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* 2020;41:2313-30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>
3. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 2013;34:1826-33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs431>

4. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:427-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026>
5. Balling M, Langsted A, Afzal S, Varbo A, Davey Smith G, Nordestgaard BG. A third of nonfasting plasma cholesterol is in remnant lipoproteins: Lipoprotein subclass profiling in 9293 individuals. *Atherosclerosis* 2019;286:97-104. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.011>
6. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018;64:1006-33. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.287037>
7. Cantey EP, Wilkins JT. Discordance between lipoprotein particle number and cholesterol content: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25:130-6. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000389>
8. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:21-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.1.21>
9. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2)
10. ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>
11. 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*. 2010;375:1875-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60656-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60656-3)
12. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2022;387:1923-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>
13. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07072-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07072-5)
14. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3)
15. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
16. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. 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* 2020;324:2268-80. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>
17. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Jiao L, et al. REDUCE-IT Investigators. Reduction in First and Total Ischemic Events With Icosapent Ethyl Across Baseline Triglyceride

Tertiles. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1159-61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.043>

18. Borghi C, Bragagni A. Clinical results and mechanism of action of icosapent ethyl. *Eur Heart J Suppl* 2023;25(Suppl B):B37-B40. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad088>

RESPUESTA DEL AGONISTA

En primer lugar debo agradecer la posibilidad de este intercambio y felicitar a mi amigo el Dr. Augusto Lavalle Cobo por tan clara exposición y repaso de la evidencia disponible, fundamentalmente de los estudios de intervención farmacológica.

Sin embargo debo remarcar que si se plantea que los TG no debieran medirse y tratarse, no se utilizaría el No-cHDL como objetivo terapéutico, ni la Apo B (hoy en todas las guías y recomendaciones nacionales e internacionales), ya que la representación del valor de los TG en sangre está dada por las partículas remanentes ricas en TG, y con Apo B presente, que tienen una capacidad dual de daño, infiltrando el subendotelio y generando un fenómeno inflamatorio que acelera y potencia el proceso de aterosclerosis

Al margen de lo anteriormente mencionado, debemos entender y repasar la fisiología y la fisiopatología lipídica, en que las partículas de LDL son un producto del catabolismo y degradación de las VLDL secretadas por el hígado y ese continuo proceso metabólico (desde VLDL, pasando por IDL para finalmente llegar a LDL) no deja de ser único y lineal, en que la presencia de TG aumentados claramente evidencia una mayor riesgo cardiovascular.

Yendo a la práctica cotidiana, me pregunto, ¿por qué pediría una Apo B o calcularía el No-cHDL de un paciente? La respuesta a este planteo es simple: porque ese paciente tiene valores de TG elevados, tiene riesgo residual derivado de TRL y remanentes de colesterol y está demostrado que en ese contexto la mera medición de cLDL no es suficiente para valorar el riesgo (en mi paciente con TG de 70 mg/dL medir Apo B o calcular No-HDLc no aporta más información para el manejo).

Para concluir y remitiéndome al planteo inicial de la controversia (descender triglicéridos para disminuir el riesgo cardiovascular), tendré que remarcar que los TG no son un mero “marcador” de riesgo CV (como son por ejemplo la troponina T o el NT-proBNP) y que la futilidad observada con diferentes estudios farmacológicos hasta hoy en día no debe hacernos dejar de lado que a mi paciente, con un nivel de TG de 300 mg/dL debo “tratarlo”, que no es sinónimo de “medicarlo”, porque tiene un claro riesgo evidenciado, y porque la intervención (dieta, ejercicio, en un futuro los inhibidores de Apo C3?) permite modificar este biomarcador pero fundamentalmente, mejorar su pronóstico cardiovascular.

Pablo Corral

RESPUESTA DEL ANTAGONISTA

Es un placer compartir esta controversia con el Dr. Pablo Corral, con quien, además de un gran interés por los lípidos, me une una profunda amistad. Felicito al Dr. Corral por la clara y precisa explicación ofrecida durante su intervención como defensor de la postura agonista en esta controversia. En su exposición, resalta la evidencia proveniente de diversos tipos de estudios que demuestran la relación entre los niveles elevados de triglicéridos y el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos.

Como dice el refrán: “Dime con quién andas y te diré quién eres”. En este contexto, es relevante señalar que los triglicéridos, como se mencionó previamente, circulan en el torrente sanguíneo en partículas que contienen como proteína constitutiva Apo B. En la mayoría de estas partículas, los triglicéridos están asociados con otras fracciones lipídicas, como el colesterol, lo que justifica el uso de la medición de Apo B o el cálculo del colesterol

No-HDL para evaluar el riesgo lipídico residual de un individuo.

Personalmente, cuando me enfrento a un paciente con hipertrigliceridemia moderada, me planteo la siguiente cuestión: ¿Debería centrarme en reducir los triglicéridos o ser más agresivo en la disminución de la Apo B? Tras todo lo expuesto, probablemente se imaginarán cuál es mi enfoque.

Quiero concluir con una reflexión que tal vez resulte obvia, pero que siempre es importante resaltar cuando hablamos de riesgo cardiovascular: el enfoque debe ser integral. Esto es aún más relevante cuando nos referimos a la hipertrigliceridemia, ya que, en muchos casos, esta condición refleja un mal estado “cardio-metabólico”. En estos casos, las intervenciones en el estilo de vida (como el control del peso, la mejora en la alimentación y el aumento de la actividad física) no solo impactan positivamente en el riesgo cardiovascular, sino también en los niveles plasmáticos de triglicéridos.

Augusto Lavallo Cobo