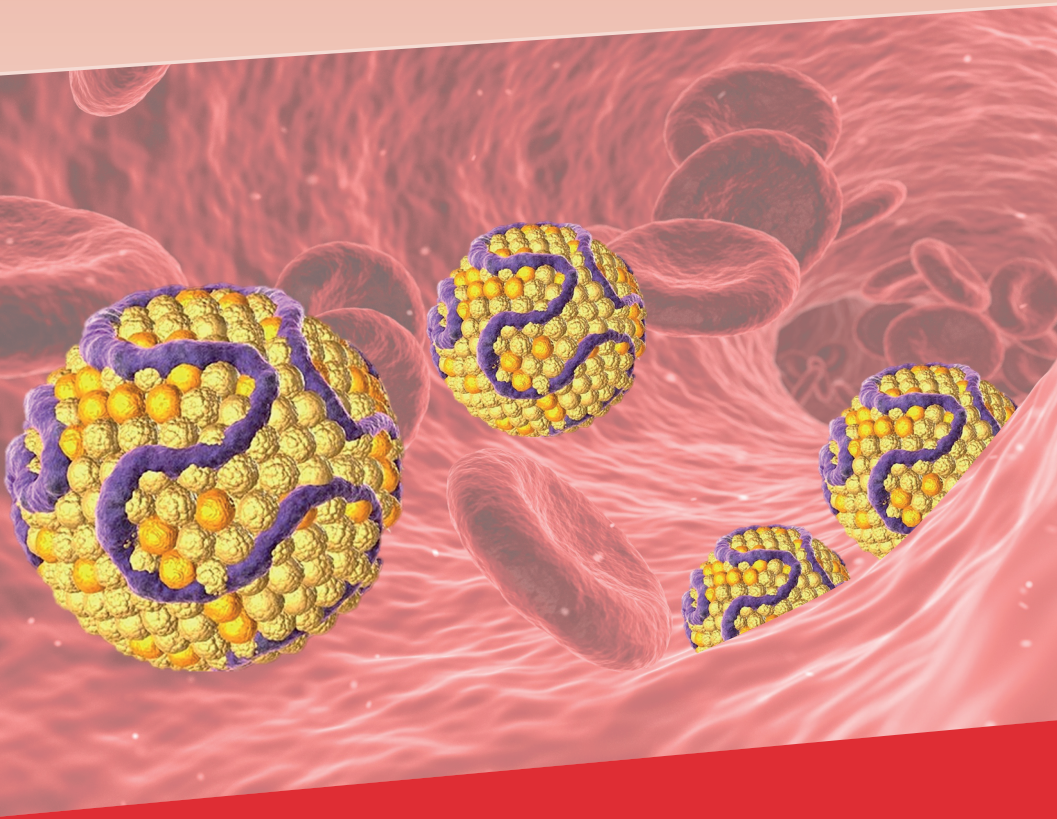


Lipoproteínas ricas en triglicéridos y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Profesores Børge G. Nordestgaard MD, DMSc,
Michel P. Hermans MD
y Jean-Charles Fruchart PharmD, PhD



Lipoproteínas ricas en triglicéridos y enfermedad cardiovascular aterosclerótica

**Profesores Børge G. Nordestgaard MD, DMSc¹,
Michel P. Hermans MD², y
Jean-Charles Fruchart PharmD, PhD³**

¹ Departamento de Bioquímica Clínica y Estudio de la Población General de Copenhague, Hospital Herlev y Gentofte, Hospital de la Universidad de Copenhague, Herlev, Dinamarca; Departamento de Medicina Clínica, Facultad de Salud y Ciencias Médicas, Universidad de Copenhague, Copenhague, Dinamarca

² División de Endocrinología y Nutrición, Cliniques Universitaires St-Luc e Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Université Catholique de Louvain, Bruselas, Bélgica

³ Presidente, Fundación de la Iniciativa de Reducción del Riesgo Residual (R3i), Basilea, Suiza

Prefacio

Reducir el colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) es el principal objetivo lipídico para prevenir la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Sin embargo, con niveles muy bajos de C-LDL, los paciente de alto riesgo continúan experimentando episodios cardiovasculares.

En la búsqueda de factores que contribuyan a este elevado riesgo cardiovascular residual, la atención se centra en la dislipidemia aterogénica, la combinación de bajos niveles plasmáticos de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y niveles elevados de triglicéridos. La "hipótesis del HDL", que proponía que el C-HDL podía proteger contra la ASCVD, ha sido en gran medida abandonada después de que no se observaran beneficios cardiovasculares en los ensayos que evaluaban numerosas estrategias para elevar el C-HDL y comparar los resultados con información de la mejor medicina basada en la evidencia incluyendo estatinas.

Ahora están dadas las condiciones para volver a considerar las lipoproteínas ricas en triglicéridos como un factor causal del riesgo cardiovascular. Desde 2007, se ha observado un interés renovado en los triglicéridos elevados en plasma, un criterio de valoración indirecto de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes. Este cambio radical en el análisis ha estado impulsado por nuevas apreciaciones genéticas que muestran que las lipoproteínas ricas en triglicéridos están implicadas en la trayectoria causal de la ASCVD. El cúmulo de indicios epidemiológicos también corrobora una relación entre las lipoproteínas ricas en triglicéridos y el riesgo de ASCVD.

La prueba decisiva consiste en saber si bajar los niveles elevados de triglicéridos reduce el riesgo cardiovascular residual. El ensayo PROMINENT (Pema fibrato para Reducir Resultados Cardiovasculares mediante la Baja de los Triglicéridos en Pacientes Diabéticos) es una prueba decisiva de la hipótesis de que disminuir los triglicéridos elevados con el nuevo pema fibrato —modulador selectivo del receptor alfa activado por proliferadores peroxisomales (SPPARM α)— reducirá el riesgo cardiovascular residual elevado en pacientes con diabetes tipo 2 (con o sin ASCVD) bajo tratamiento intensivo con estatinas.

Este folleto proporciona información previa crítica relacionada con las lipoproteínas ricas en triglicéridos y su papel en la ASCVD, y concluye con análisis de los estudios —pasados y presentes— que han puesto el foco en los triglicéridos elevados para disminuir el riesgo cardiovascular residual.

Contenidos

SECCIÓN 1:

¿Qué son las lipoproteínas ricas en triglicéridos?	9
Puntos clave.	20

SECCIÓN 2:

¿Los niveles elevados de lipoproteínas ricas en triglicéridos contribuyen a la aterosclerosis?	21
Puntos clave.	33

SECCIÓN 3:

Lipoproteínas ricas en triglicéridos y ASCVD, ¿cuáles son los datos que sugieren esta relación?	35
Puntos clave.	61

SECCIÓN 4:

Lipoproteínas ricas en triglicéridos y ASCVD, apreciaciones de ensayos clínicos	63
Puntos clave.	86

SECCIÓN 5:

Lipoproteínas ricas en triglicéridos y ASCVD, mirando al futuro	87
Conclusiones	99
Abreviaturas	100

¿Qué son las lipoproteínas ricas en triglicéridos?

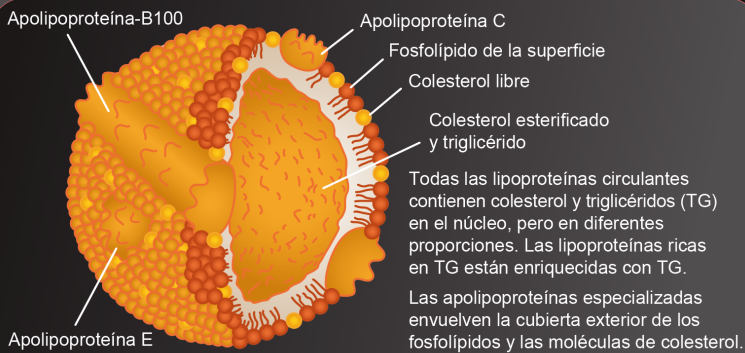
SECCIÓN

1

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

Acerca de las lipoproteínas

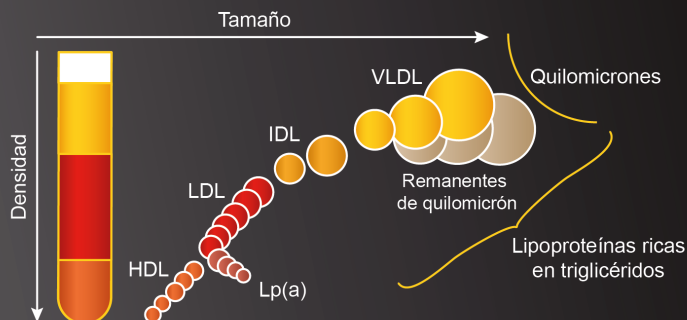


R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Acerca de las lipoproteínas

Todas las lipoproteínas están compuestas por un núcleo de triglicéridos (TG) y colesterol esterificado con proporciones variables. Estos triglicéridos lipófilos están cubiertos por una capa superficial de fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteínas, cada uno de los cuales tiene partes lipófilas orientadas hacia el centro de la lipoproteína y partes hidrófilas orientadas hacia la fase acuosa del plasma, lo que da como resultado una forma esférica.

Acerca de las lipoproteínas



Las lipoproteínas difieren en términos de tamaño, densidad y composición. Las **lipoproteínas ricas en triglicéridos** son las partículas transportadoras de lípidos más grandes en el plasma

Langlois MR *et al. Clin Chem* 2018;**64**:1006-33.

R3i
Residual Risk Reduction Initiative

Acerca de las lipoproteínas

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos, compuestas por quilomicrones y sus remanentes, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), son las partículas que transportan lípidos más grandes de las que circulan en el plasma.

Langlois MR *et al. Clin Chem* 2018;**64**:1006-33.

Características de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG) comparadas con LDL

Tipos de lipoproteínas	Densidad (g/ml)*	Componente principal	Diámetro (nm)
Quilomicrones	<0.95	TG (90-95%)	75-120
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	0.93-1.006	TG (50-65%)	30-80
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)	1.006-1.019	TG (25-40%) Éster de colesterol (20-35 %)	25-35
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	1.019-1.063	Éster de colesterol (~35 %)	18-25

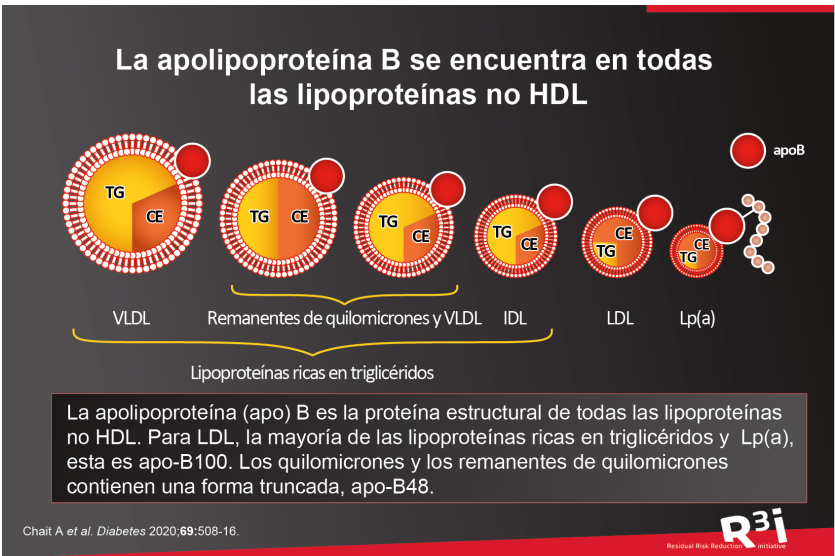
* Por ultracentrifugación Chait A *et al. Diabetes* 2020;**69**:508-16.

R3i
Residual Risk Reduction Initiative

Características de las lipoproteínas ricas en triglicéridos

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos representan un grupo heterogéneo de lipoproteínas, que varían en términos de tamaño, densidad, carga de proteínas y composición lipídica básica.

Chait A *et al. Diabetes* 2020;**69**:508-16.

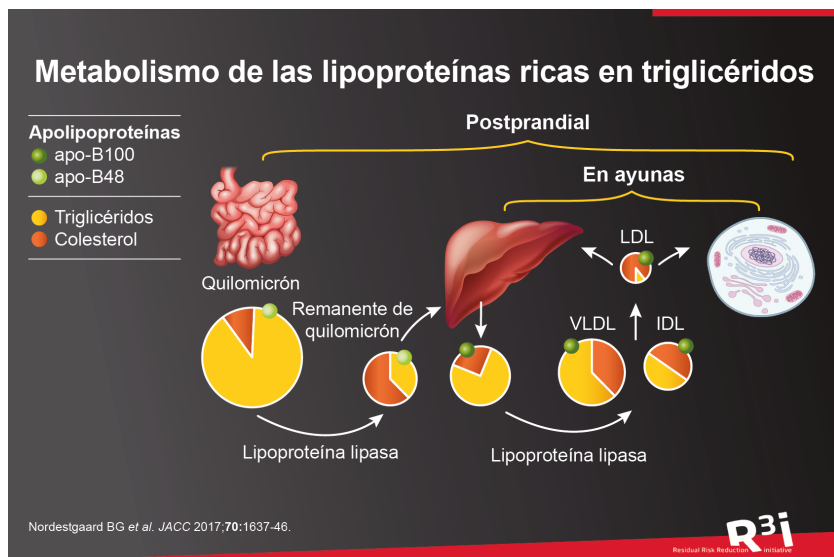


La apolipoproteína B se encuentra en todas las lipoproteínas no HDL

Todas las lipoproteínas que causan ASCVD tienen una molécula de apolipoproteína B (apoB), el ligando del receptor de LDL. Los quilomicrones y los remanentes de quilomicrones tienen una forma truncada de apoB (apo B48) con un 48 % del tamaño molecular de apo B100 de tamaño normal.

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos también transportan otras proteínas, en particular, apolipoproteínas C y E.

Chait A *et al. Diabetes* 2020;**69**:508-16.

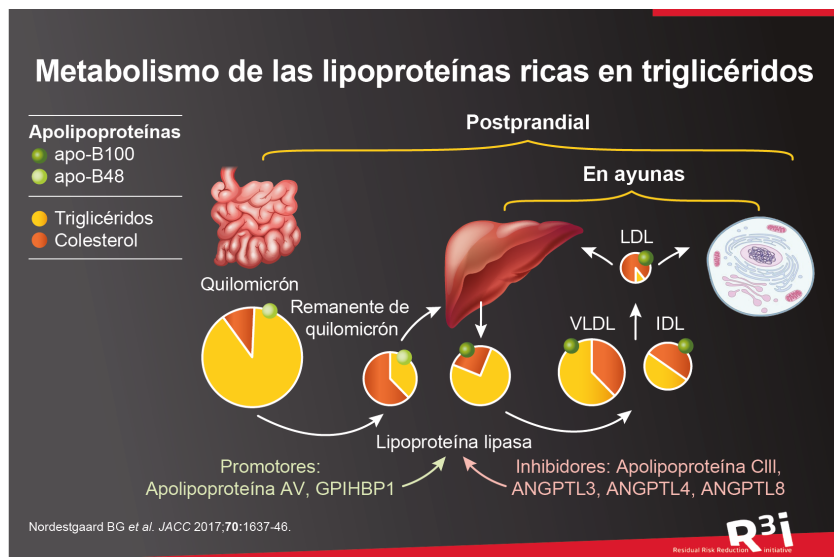


Metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos

Después de la ingesta de una comida rica en grasas, los TG alimentarios se hidrolizan y se transforman en ácidos grasos y 2-monoacilglicerol en el estómago y el intestino delgado, son absorbidos por los enterocitos e incorporados en los quilomicrones que contienen apo B48 después de la resíntesis de los TG. Estos son transportados por el sistema linfático a la circulación. Allí, la lipoproteína lipasa (LpL) de la superficie luminal de los capilares hidroliza los TG en el núcleo de los quilomicrones para formar remanentes de quilomicrones más pequeños y enriquecidos en colesterol, que son captados por el hígado.

En el hígado, los TG son vueltos a empaquetar junto con el colesterol esterificado, y se producen partículas de VLDL. Una vez que las partículas de VLDL son secretadas en el plasma, la LpL de la superficie luminal de los capilares hidroliza los TG en el núcleo de las partículas de VLDL. Mientras que se liberan ácidos grasos de las VLDL, las lipoproteínas ricas en TG experimentan una reacción en cadena de remodelación en partículas más densas y más pequeñas de VLDL e IDL, y finalmente LDL. Este proceso también implica el enriquecimiento de éster de colesterol de VLDL, IDL y LDL incorporando TG de otras lipoproteínas.

Nordestgaard BG *et al.* JACC 2017;70:1637-46; Sandesara PB *et al.* Endocr Rev 2019;40:537-57.



Metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos

Varias proteínas ejercen influencia en la actividad de la lipoproteína lipasa (LpL), el regulador clave del metabolismo de la lipoproteína rica en TG. Entre las que promueven la actividad de la LpL se incluye la GPIHBP1 (proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol-1), una proteína endotelial que proporciona una plataforma para el procesamiento lipolítico mediado por LpL en la luz de los capilares y la apolipoproteína (apo) AV.

Otras proteínas actúan para inhibir la actividad de LpL; entre ellas se incluyen apoCIII y las proteínas similares a la angiopoyetina ANGPTL3, ANGPTL4 y ANGPTL8. Cabe destacar que apoCIII tiene un papel pleiotrópico en la regulación del metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG que es independiente de las vías de las LpL. Estas actividades incluyen la inhibición de la actividad de la lipasa hepática (HL) y la inhibición de la depuración hepática de los remanentes de lipoproteínas ricas en TG.

Nordestgaard BG *et al.* JACC 2017;70:1637-46; Sandesara PB *et al.* Endocr Rev 2019;40:537-57.

Proteínas que modulan la lipoproteína lipasa

Promotores	Mecanismo	Efecto en los niveles de TG
Apo-CII	No está claro	↓
Apo-AV	No está claro	↓
Inhibidores		
Apo-CIII	Desplaza LpL de las partículas ricas en TG	↑
ANGPTL3	Hace que la LpL sea más susceptible a la inactivación proteolítica mediante las proproteínas convertasas	↑
ANGPTL4	Se une al extremo N-terminal de la LpL y disocia sus homodímeros catalíticamente activos en monómeros	↑
ANGPTL8	Puede inhibir la actividad de la LpL directa o indirectamente favoreciendo la descomposición y la activación de ANGPTL3.	↑

Sandesara PB *et al.* *Endocr Rev* 2019;**40**:537-57.

R³i
Resilient Risk Reduction Initiative

Proteínas que modulan la lipoproteína lipasa

Esta tabla resume los efectos y los mecanismos posibles de las proteínas que modulan la actividad de la LpL.

Sandesara PB *et al.* *Endocr Rev* 2019;**40**:537-57.

Remanentes y colesterol remanente

Remanente de quilomicrón Remanente de VLDL IDL

Remanentes: productos de la degradación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos

El colesterol remanente es el colesterol presente en estos remanentes

Nordestgaard BG *Circ Res* 2016;**118**:547-63.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Remanentes y colesterol remanente

El colesterol remanente se refiere al contenido de colesterol de las lipoproteínas ricas en TG parcialmente lipolizadas, es decir, la carga de colesterol de VLDL e IDL en ayunas y además los remanentes de quilomicrones postprandiales.

Cuando se liberan en la sangre quilomicrones y VLDL, la lipoproteína lipasa comienza a degradar de inmediato sus triglicéridos. Esto significa, básicamente, que todas las lipoproteínas ricas en TG pueden considerarse remanentes. A causa de esto, los TG presentes en estas lipoproteínas no ocasionan directamente la formación de placa. Esto sugiere que el contenido de colesterol de las lipoproteínas ricas en TG, es decir, el colesterol remanente, es más importante en la aterogénesis.

Nordestgaard BG. *Circ Res* 2016;**118**:547-63.

¿Qué se debe medir?

Colesterol no HDL	Colesterol presente en todas las lipoproteínas no HDL Incluye el colesterol remanente y el C-LDL
Triglicéridos (TG)	TG en todas las lipoproteínas
Colesterol remanente	Colesterol en todas las lipoproteínas ricas en TG En ayunas = colesterol en VLDL e IDL Calculado como el colesterol total - (C-LDL + C-HDL) o medido directamente

Langlois MR *et al.* *Clin Chem* 2018;**64**:1006-33.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

¿Qué se debe medir?

Para el uso clínico, las lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes pueden considerarse un solo grupo. Se han propuesto varias mediciones para consignar el contenido de colesterol de las lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes.

El colesterol remanente puede calcularse a partir de un perfil de lípidos estándar como: colesterol total - (C-LDL + C-HDL), con el C-LDL calculado usando la fórmula de Friedewald, siempre que los TG sean <5.7 mmol/l (<500 mg/dl). Por otro lado, el colesterol remanente puede medirse directamente con una variedad de métodos analíticos, incluida la ultracentrifugación, la espectroscopía de resonancia magnética nuclear o un análisis directo automatizado.

Langlois MR *et al.* *Clin Chem* 2018;**64**:1006-33.

¿Medición de triglicéridos en ayunas o postprandiales?

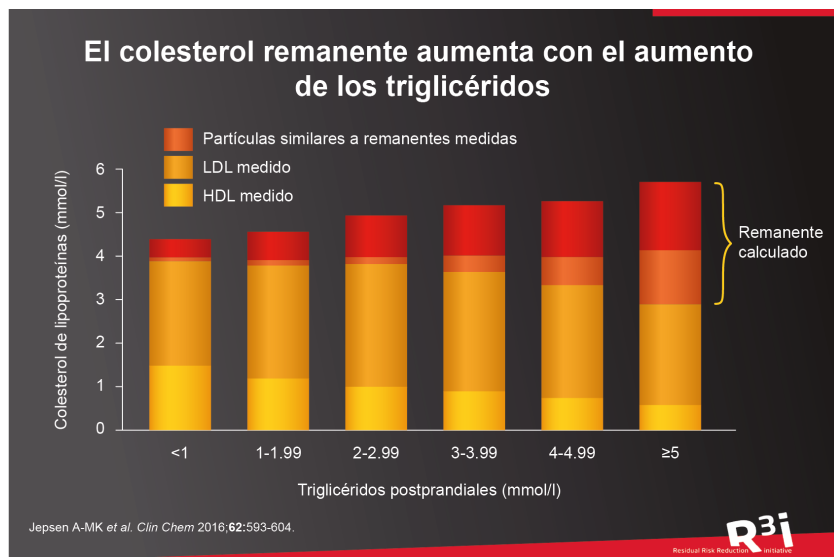
- No se requiere de manera habitual el ayuno para un perfil de lípidos
- Cuando los triglicéridos postprandiales son >5 mmol/l (>440 mg/dl), a veces se repite la medición en ayunas, pero no se requiere necesariamente

Nordestgaard BG *et al.* *Eur Heart J* 2016;**37**:1944-58.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

¿Medición de triglicéridos en ayunas o postprandial?

Por lo general, se recomienda la medición en ayunas si los TG en ayunas son >5 mmol/l (>440 mg/dl). Las concentraciones de TG en ayunas o postprandial pueden servir como marcadores del aumento del riesgo de episodios cardiovasculares. Nordestgaard BG *et al.* *Eur Heart J* 2016;**37**:1944-58.



El colesterol remanente aumenta con el aumento de los triglicéridos

Con concentraciones plasmáticas más elevadas de TG postprandiales, la medición del colesterol remanente registra una parte cada vez mayor de colesterol con partículas similares a remanentes medidas. Con niveles de TG <1 mmol/l (89 mg/dl), el colesterol remanente medido constituía el 9 % del colesterol remanente calculado; esto aumentaba al 43 % en el caso de niveles de TG ≥5 mmol/l (≥443 mg/dl). Ahora también es posible medir todo el colesterol remanente directamente (= colesterol de lipoproteínas ricas en TG).

Jepsen A-MK *et al. Clin Chem* 2016;62:593-604.

Puntos clave

- Todas las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG) contienen apolipoproteína B, como apo-B100 o una forma truncada, apo-B48, en los quilomicrones y sus remanentes
- El colesterol remanente es el contenido de colesterol de las lipoproteínas ricas en TG
- Los TG en plasma son una medida indirecta tanto de las lipoproteínas ricas en TG como del colesterol remanente

**¿Los niveles elevados
de lipoproteínas
ricas en triglicéridos
contribuyen a la
aterosclerosis?**

SECCIÓN

2

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

Definición de niveles elevados de triglicéridos

Grupo de lineamientos	Niveles de triglicéridos mmol/l (mg/dl)
Lineamientos de ESC/EAS 2019	Deseable <1.7 (<150) Hipertrigliceridemia moderada: >2 a 10 (>177 a 880) Hipertrigliceridemia extrema: >10 (>880)
Lineamientos de ACC/AHA 2018	Hipertrigliceridemia: >2,0 (>175)
Panel de Consenso EAS 2014	Hipertrigliceridemia leve a moderada: 2 a 10 (177 a 880) Hipertrigliceridemia grave: >10 (>880)

Los triglicéridos en ayunas o postprandiales pueden usarse como un marcador de la disminución del riesgo de ASCVD

Mach F *et al.* *Eur Heart J* 2020;**41**:111-88; Grundy SM *et al.* *Circulation* 2019;**139**:e1082-143; Hegele RA *et al.* *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:655-66.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Definición de niveles elevados de triglicéridos

No hay un consenso en la definición de niveles elevados de TG en los diferentes lineamientos. Los lineamientos sobre dislipidemia de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Aterosclerosis de 2019 recomiendan un nivel de TG <1,7 mmol/l (<150 mg/dl). Se define a la hipertrigliceridemia moderada como >2.0 mmol/l (>177 mg/dl); los niveles extremos (>10 mmol/l o >880 mg/dl) están asociados con un aumento del riesgo de pancreatitis aguda.

Mach F *et al.* *Eur Heart J* 2020;**41**:111-88.

Causas secundarias de la hipertrigliceridemia

- Obesidad
- Síndrome metabólico
- Alimentación elevada en grasas o con índices glucémicos altos
- Consumo excesivo de alcohol
- Diabetes (principalmente diabetes tipo 2)
- Hipotiroidismo
- Nefropatía (proteinuria, uremia o glomerulonefritis)
- Embarazo (principalmente en el tercer semestre)
- Lupus eritematoso sistémico
- Ciertos medicamentos (incluidos los corticoesteroides, las tiacidas, los betabloqueantes no cardiosselectivos, secuestradores de ácidos biliares y antipsicóticos de segunda generación)

Hegele RA et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655-66.

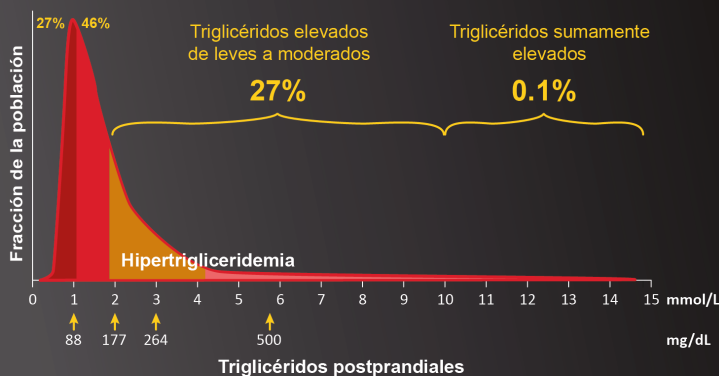
R³i
Resistencia Insulínica e Intolerancia

Causas secundarias de la hipertrigliceridemia

Con frecuencia se asocia a la hipertrigliceridemia con otros trastornos que de manera independiente aumentan los niveles de TG en plasma, en particular, la diabetes tipo 2, la obesidad, el síndrome metabólico y la ingesta excesiva de alcohol. La alimentación (elevada en grasas con índices glucémicos altos) y el consumo excesivo de fructosa también son causas secundarias importantes.

Hegele RA et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655-66.

Distribución de los triglicéridos postprandiales: Estudio de la Población General de Copenhague



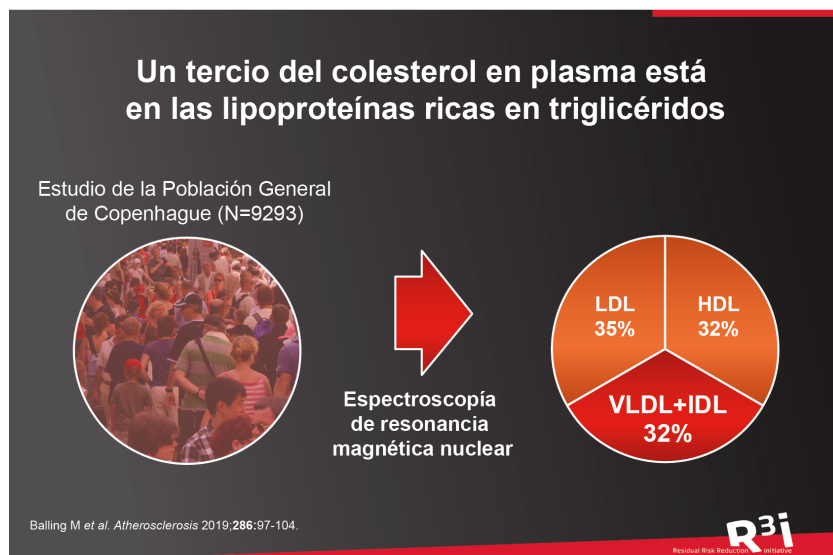
Nordestgaard BG & Varbo A. *Lancet* 2014;**384**:626-365.

R3i
Residual Risk Reduction Initiative

Distribución de los triglicéridos postprandiales

Los niveles de triglicéridos en la población general tienen una distribución asimétrica. En el Estudio de la Población General de Copenhague, el 27 % de los adultos tenía niveles de TG de leves a moderadamente elevados (2 a 10 mmol/l o 177 a 880 mg/dl), mientras que solo el 0.1 % de los adultos tenía TG muy elevados >10 mmol/l (>880 mg/dl). En comparación, solo el 27 % de las personas tenía niveles normales de TG (<1.0 mmol/l o <88 mg/dl).

Nordestgaard BG & Varbo A. *Lancet* 2014;**384**:626-35.

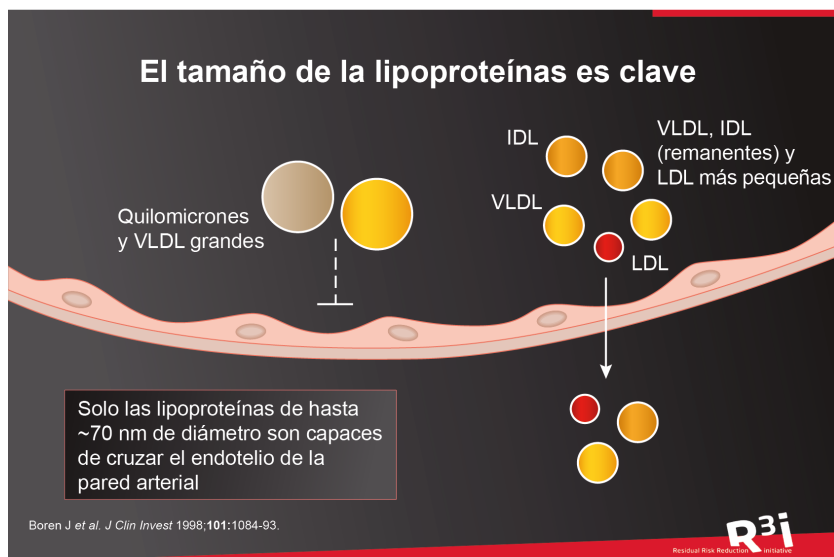


Un tercio del colesterol en plasma está en las lipoproteínas ricas en triglicéridos

Se utilizó la espectroscopía de resonancia magnética nuclear para medir el colesterol total, el colesterol libre y esterificado, los TG, los fosfolípidos y la concentración de partículas en 14 clases de lipoproteínas en participantes del Estudio de la Población General de Copenhague (n = 9293).

En líneas generales, un tercio del colesterol total en plasma estaba presente en las lipoproteínas remanentes, es decir, las lipoproteínas ricas en TG IDL y VLDL.

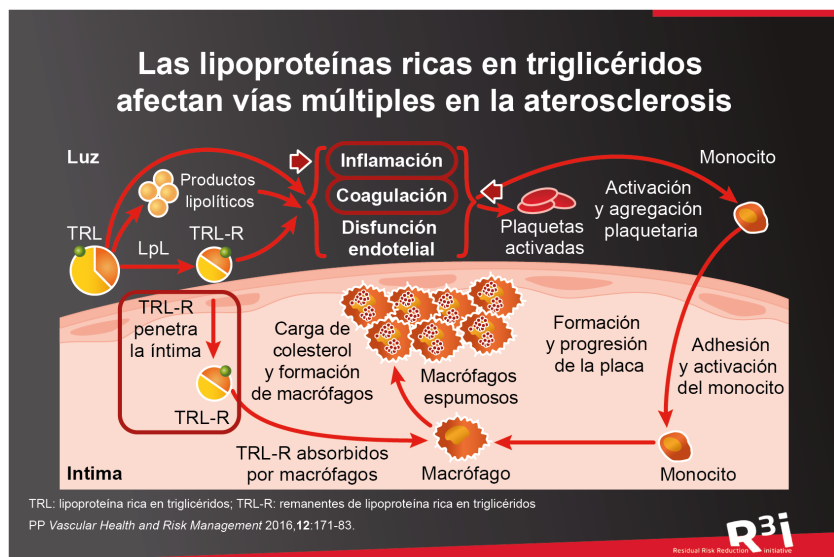
Balling M *et al.* *Atherosclerosis* 2019; 286:97-104.



El tamaño de la lipoproteína es clave

Solo las lipoproteínas de hasta ~70 nm de diámetro son capaces de entrar en la pared arterial. En consecuencia, los quilomicrones y las partículas de VLDL más grandes probablemente tengan un tamaño excesivo como para cruzar con eficacia el endotelio de la pared arterial, en comparación con las lipoproteínas remanentes más pequeñas (remanentes de VLDL e IDL). Esto está documentado con datos de personas con síndrome de hiperquilomicronemia familiar debido a la deficiencia de lipoproteína lipasa, quienes a pesar de la hipertrigliceridemia grave no presentan aterosclerosis en ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

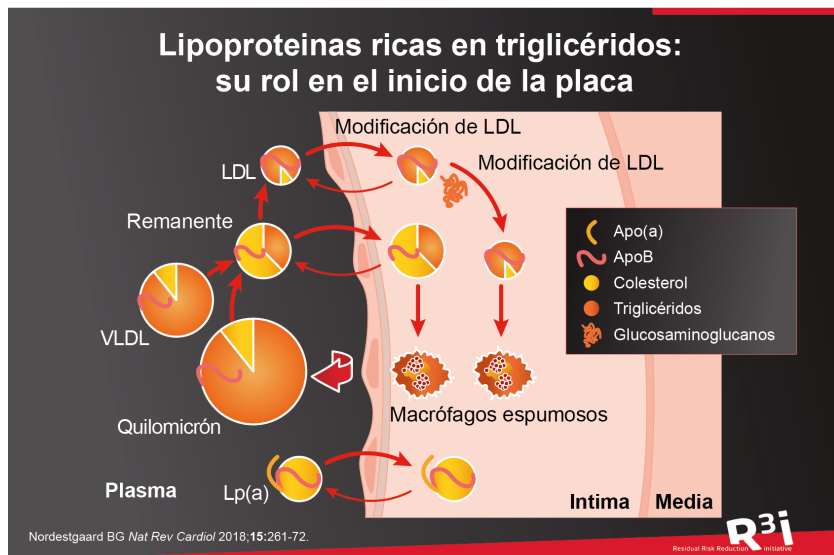
Teramoto R, et al. *Atherosclerosis* 2018;**269**:272-8.



Las lipoproteínas ricas en triglicéridos afectan vías múltiples en la aterosclerosis

No están claros los mecanismos exactos subyacentes por los cuales las lipoproteínas ricas en TG están involucradas en la formación de la placa aterosclerótica. Esta figura proporciona un panorama general de las vías fisiopatológicas propuestas que probablemente contribuyan al inicio y avance de la aterosclerosis.

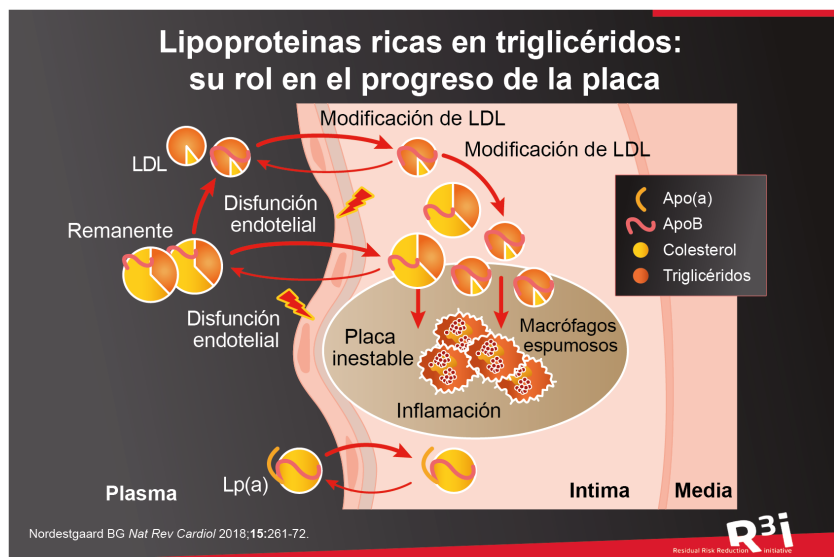
Toth PP. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:171-83.



Lipoproteínas ricas en triglicéridos: su rol en el inicio de la placa

Las lipoproteínas ricas en TG más pequeñas enriquecidas en colesterol y sus remanentes penetran fácilmente en la pared arterial y son retenidas en la matriz del tejido conjuntivo. Dado su tamaño más grande, estas lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes transportan más colesterol por partícula que la LDL. La acumulación de colesterol en macrófagos ocasiona la formación de macrófagos espumosos y el inicio de la aterosclerosis. A diferencia de las LDL, las lipoproteínas ricas en TG también son absorbidas por los macrófagos de la pared arterial directamente sin modificaciones. Las lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes también pueden promover la disfunción endotelial, que precede la aterosclerosis.

Sandesara PB *et al. Endocr Rev* 2019;40:537-57. Rosenson RS *et al. J Am Coll Cardiol* 2014;64:2525-40.



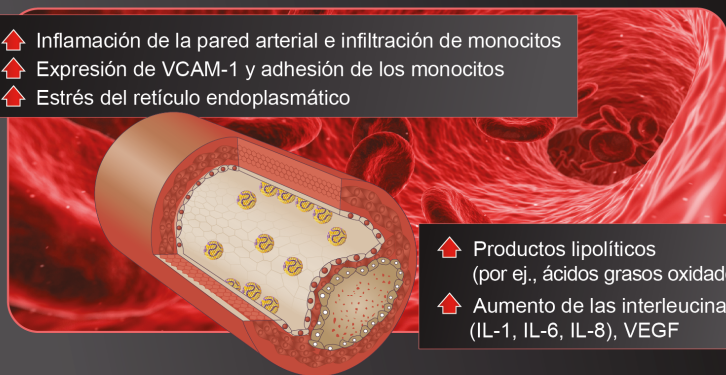
Lipoproteínas ricas en triglicéridos: su rol en la progresión de la placa

La acción de la lipoproteína lipasa (LpL) sobre las lipoproteínas ricas en TG activa las vías de señalización proinflamatorias, procoagulantes y proapoptóticas que contribuyen al avance de la aterosclerosis. Las lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes también promueven la agregación plaquetaria y amplifican la cascada de coagulación, mediante la formación del complejo de protrombina y el aumento de la expresión del gen inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y el antígeno inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1. En conjunto, estos procesos llevan a la hiperagregabilidad plaquetaria y la formación de trombos.

Nordestgaard BG *et al. Nat Rev Cardiol* 2018;**15**:261-72; Rosenson RS *et al. J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:2525-40.

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos son proinflamatorias

- ⬆ Inflamación de la pared arterial e infiltración de monocitos
- ⬆ Expresión de VCAM-1 y adhesión de los monocitos
- ⬆ Estrés del retículo endoplasmático



- ⬆ Productos lipolíticos (por ej., ácidos grasos oxidados)
- ⬆ Aumento de las interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8), VEGF

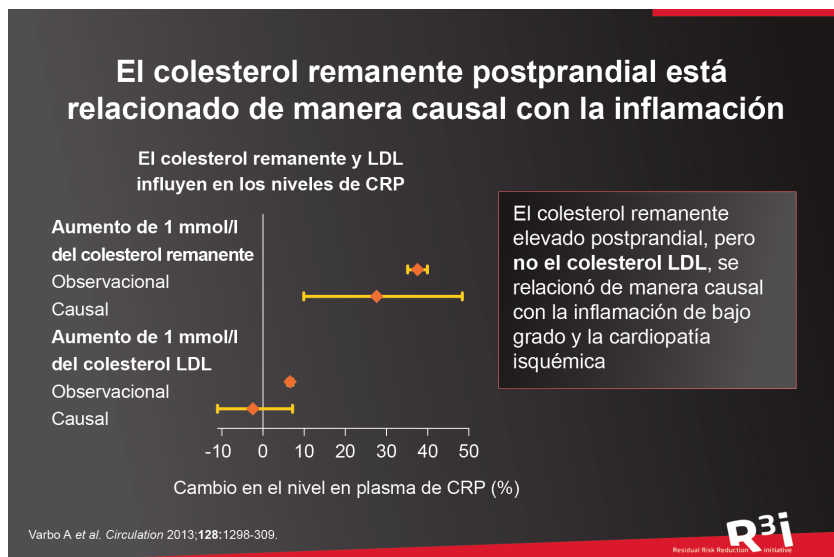
R³i

Residual Risk Reduction Initiative

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos son proinflamatorias

Los productos lipolíticos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes inducen la producción de citocinas, interleucinas (es decir, IL-1, IL-6, IL-8) y moléculas de adhesión proaterogénicas (es decir, molécula de adhesión intracelular tipo 1 y molécula de adhesión de la célula vascular tipo 1), que facilitan la migración de leucocitos al lugar de la inflamación. La respuesta inflamatoria se caracteriza por la adhesión de los monocitos al endotelio y la activación de neutrófilos.

Toth PP. *Vasc Health Risk Manag* 2016;**12**:171-83.

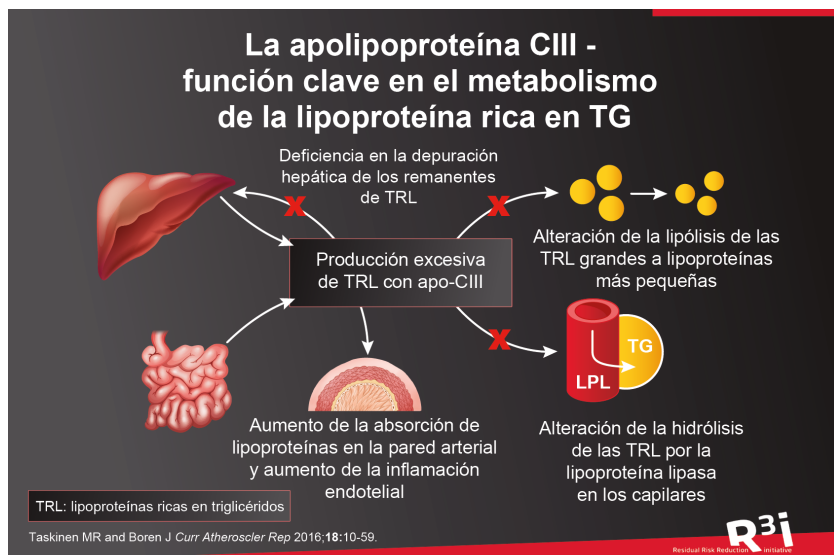


El colesterol remanente postprandial está asociado de manera causal con la inflamación

En un estudio con aleatorización mendeliana que incluyó datos de más de 60,000 personas del Estudio de la Población General de Copenhague, el Estudio del Corazón de la Ciudad de Copenhague y el Estudio de Cardiopatía Isquémica de Copenhague, se demostró que el colesterol remanente postprandial estaba asociado de manera causal con la inflamación de bajo grado (como lo indica la proteína C-reactiva [CRP] elevada) y con la cardiopatía isquémica. En comparación, el C-LDL elevado solo estaba asociado de manera causal con la cardiopatía isquémica.

Varbo A et al. *Circulation* 2013;128:1298-309.

La apolipoproteína CIII - función clave en el metabolismo de la lipoproteína rica en TG



La apolipoproteína CIII - función clave en el metabolismo de la lipoproteína rica en TG

La apolipoproteína CIII (apo CIII) es una proteína polifacética que cumple una función clave en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG.

Puntos clave

- Los niveles elevados de lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes desempeñan una función en el inicio y el avance de la aterosclerosis mediante múltiples mecanismos
- El contenido de colesterol de estas lipoproteínas es importante por la acumulación de colesterol en las placas ateroscleróticas

**Lipoproteínas ricas en
triglicéridos y ASCVD,
¿cuáles son los datos
que sugieren esta
relación?**

SECCIÓN

3

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

Triglicéridos (TG): un marcador indirecto de las lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes

Los TG en plasma representan un marcador indirecto de la concentración de lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes. Mientras que las células degradan fácilmente los TG, el colesterol de las lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes probablemente estén implicados en el riesgo aterogénico.

Esta sección se centra en los datos que indican que bajar los TG (o el colesterol remanente) está asociado con la reducción de los episodios relacionados con la ASCVD.

Estudios de población

Colaboración de Factores de Riesgo Emergentes: TG y episodios cardiovasculares

Cardiopatía coronaria (isquémica)

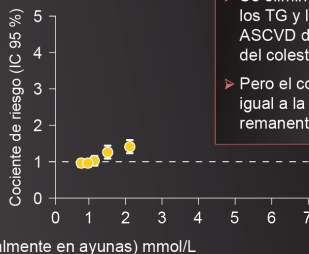
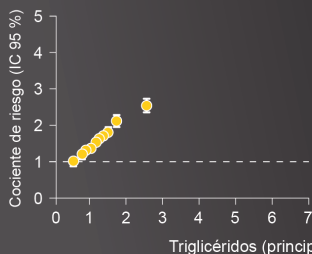
n = 302 430 (Episodios = 12 785)

Mediana de seguimiento de 8 años

Accidente cerebrovascular isquémico

(Episodios = 2534)

Mediana de seguimiento de 8 años



- Se eliminó la relación entre los TG y los episodios de ASCVD después del ajuste del colesterol no HDL
- Pero el colesterol no HDL es igual a la suma del colesterol remanente y el C-LDL

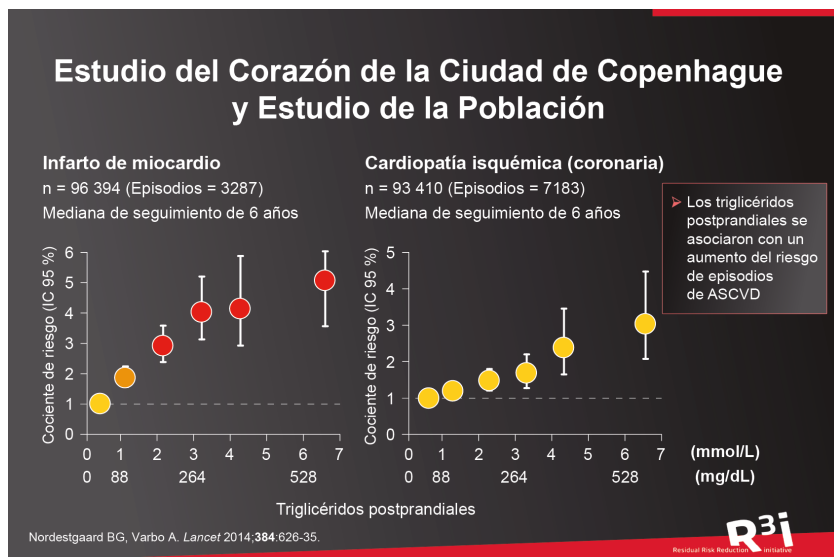
Emerging Risk Factors Collaboration *JAMA* 2009;302:1993-2000.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Colaboración de Factores de Riesgo Emergentes: TG y episodios cardiovasculares

En la Colaboración de Factores de Riesgo Emergentes se analizaron datos de más de 300 000 personas en 68 estudios prospectivos de largo plazo. En el análisis sin ajustar, el aumento de los TG en plasma se relacionó con un aumento del riesgo de episodios relacionados con ASCVD. Esta asociación se vio atenuada después del ajuste por C-HDL y anulada después del ajuste adicional por colesterol no HDL. Debe recordarse, sin embargo, que el colesterol no HDL capta el colesterol que se encuentra en el C-LDL y sus lipoproteínas remanentes.

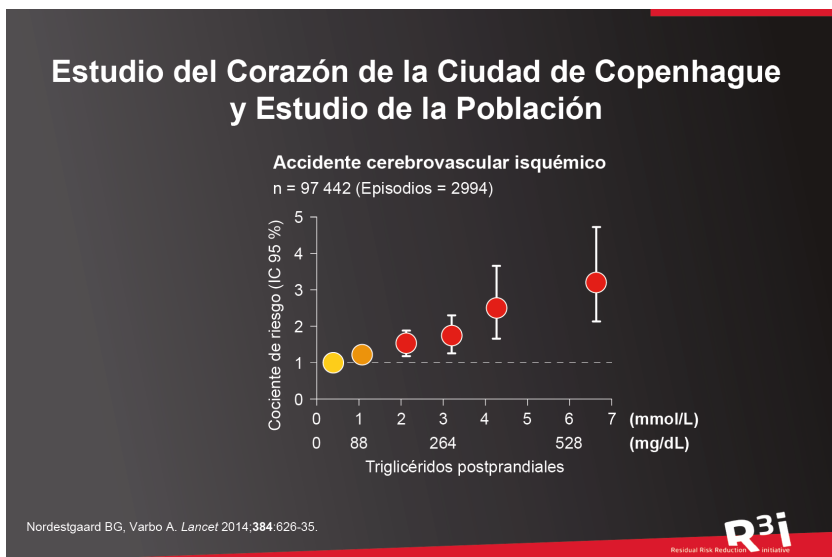
Colaboración de Factores de Riesgo Emergentes *JAMA* 2009;302:1993-2000.



Estudio del Corazón de la Ciudad de Copenhague y Estudio de la Población General de Copenhague: TG y riesgo de cardiopatía isquémica

Los análisis combinados del Estudio del Corazón de la Ciudad de Copenhague y el Estudio de la Población General de Copenhague, que incluyeron más de 100 000 personas, demostraron que el aumento de las concentraciones de TG postprandial se asoció con un aumento del riesgo de episodios de cardiopatía isquémica, tales como infarto de miocardio (IM). Cuando se los compara con personas con niveles óptimos de TG (<1.0 mmol/l o <88 mg/dl), aquellas con niveles de TG postprandial >5 mmol/l (440 mg/dl) tuvieron un riesgo 5 veces mayor de IM.

Nordestgaard BG, Varbo A. *Lancet* 2014;**384**:626-35.



Estudio del Corazón de la Ciudad de Copenhague y Estudio de la Población General de Copenhague: TG y riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

Los análisis del Estudio del Corazón de la Ciudad de Copenhague y el Estudio de la Población General de Copenhague también mostraron un aumento del riesgo del accidente cerebrovascular isquémico con el aumento de los TG.

Cuando se las compara con las personas con niveles óptimos de TG (<1.0 mmol/l o <88 mg/dl), las personas con niveles de TG postprandial >5 mmol/l (>440 mg/dl) tenían un riesgo 3 veces superior de accidente cerebrovascular isquémico.

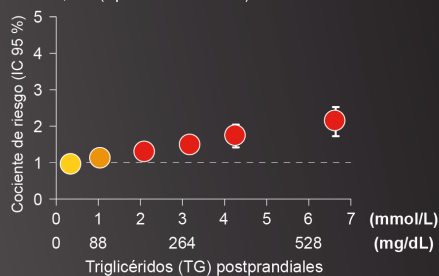
Nordestgaard BG, Varbo A. *Lancet* 2014;**384**:626-35.

Los TG elevados están asociados con mayor riesgo de mortalidad

Estudio del Corazón de la Ciudad de Copenhague y Estudio de la Población General de Copenhague

Mortalidad por diferentes causas

n = 98,515 (Episodios = 14 547)



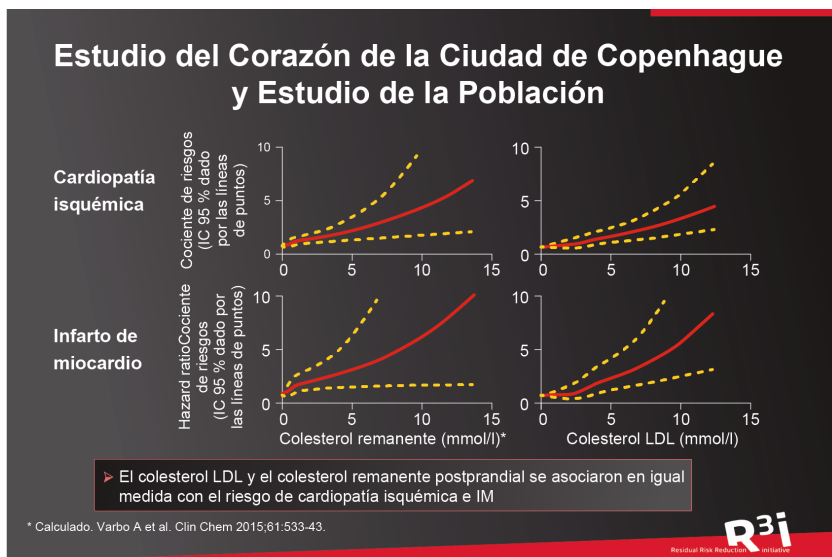
Nordestgaard & Varbo. *Lancet* 2014;384:626-35.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Estudio del Corazón de la Ciudad de Copenhague y Estudio de la Población General de Copenhague: TG y aumento de la mortalidad

Los análisis del Estudio del Corazón de la Ciudad de Copenhague y el Estudio de la Población General de Copenhague también mostraron un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas con el aumento de los TG. Cuando se las compara con personas con niveles óptimos de TG (<1.0 mmol/l o <88 mg/dl), aquellas con niveles de TG postprandial >5 mmol/l (>440 mg/dl) tuvieron un riesgo 2 veces mayor de mortalidad por todas las causas.

Nordestgaard BG, Varbo A. *Lancet* 2014;384:626-35.



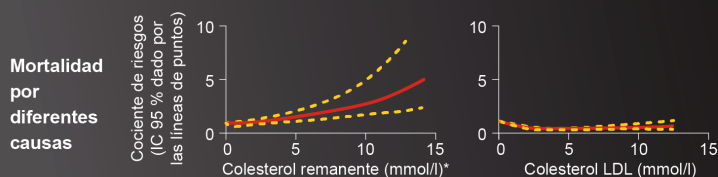
Estudio del Corazón de la Ciudad de Copenhague y Estudio de la Población General de Copenhague: colesterol remanente y riesgo de cardiopatía isquémica

En análisis basados en datos de aproximadamente 90 000 personas de ambos estudios daneses se investigó la relación entre el colesterol remanente calculado postprandial o C-LDL y el riesgo de cardiopatía isquémica (IHD) e IM. Durante 22 años de seguimiento, 4435 personas padecieron cardiopatías isquémicas, 1722 sufrieron IM y 8121 murieron.

El aumento de los niveles del colesterol remanente o C-LDL se asociaron con un aumento similar en el riesgo de IHD e IM.

Varbo A et al. Clin Chem 2015;61:533-43.

Estudio del Corazón de la Ciudad de Copenhague y Estudio de la Población General de Copenhague



➤ Solo el colesterol remanente postprandial se relacionó con un aumento del riesgo de la mortalidad por diferentes causas *

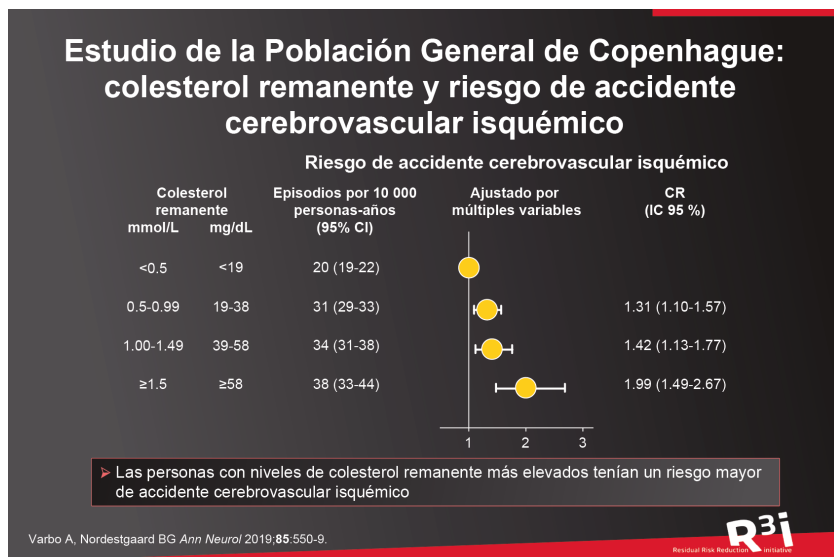
* Calculado. Varbo A et al. Clin Chem 2015;61:533-43.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Estudio del Corazón de la Ciudad de Copenhague y Estudio de la Población General de Copenhague: colesterol remanente y mortalidad

Los análisis basados en datos de aproximadamente 90 000 personas en estos estudios daneses mostraron que el riesgo de mortalidad por todas las causas aumentó de manera continua junto con el aumento de la concentración de colesterol remanente. Esto no se observó con el aumento de la concentración de C-LDL. Estos datos confirman los hallazgos previos de los estudios de Copenhague de que el aumento de los TG en plasma (un marcador del colesterol remanente) estaba relacionado con un aumento en la mortalidad por todas las causas.

Varbo A et al. Clin Chem 2015;61:533-43.

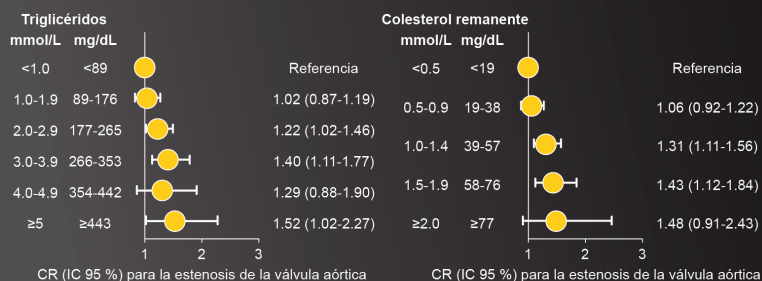


Estudio de la Población General de Copenhague: colesterol remanente y riesgo de accidente cerebrovascular isquémico

Este estudio observacional investigó la relación del colesterol remanente postprandial con el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en más de 100 000 personas del Estudio de la Población General de Copenhague. Las personas con concentración de colesterol remanente ≥ 1.5 mmol/l (≥ 58 mg/dl) tuvieron un riesgo 2 veces mayor en comparación con las personas con concentración del colesterol remanente < 0.5 mmol/l (< 19 mg/dl).

Varbo A, Nordestgaard BG. *Ann Neurol* 2019;**85**:550-9.

Triglicéridos, colesterol remanente y riesgo de estenosis aórtica



➤ En el Estudio de la Población General de Copenhague, los niveles más elevados de triglicéridos y colesterol remanente se asociaron con un aumento del riesgo de estenosis de la válvula aórtica

Kaltoft M et al. *Eur Heart J* 2020;**41**:2288-99.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Estudios de Copenhague: triglicéridos, colesterol remanente y riesgo de estenosis aórtica

La estenosis de la válvula aórtica es la enfermedad más común de las válvulas cardíacas, con un aumento de la prevalencia entre las poblaciones con mayor edad. Un estudio con aleatorización mendeliana con datos de 108 559 personas del Estudio de la Población General de Copenhague mostró que los TG en plasma y el colesterol remanente calculado más elevados se asociaron con un mayor riesgo de estenosis de la válvula aórtica. Cuando se las compara con personas con niveles óptimos de TG (<1.0 mmol/l o <88 mg/dl), aquellas con niveles de TG postprandial >5 mmol/l (>440 mg/dl) tuvieron un riesgo ~1.5 veces mayor de estenosis aórtica.

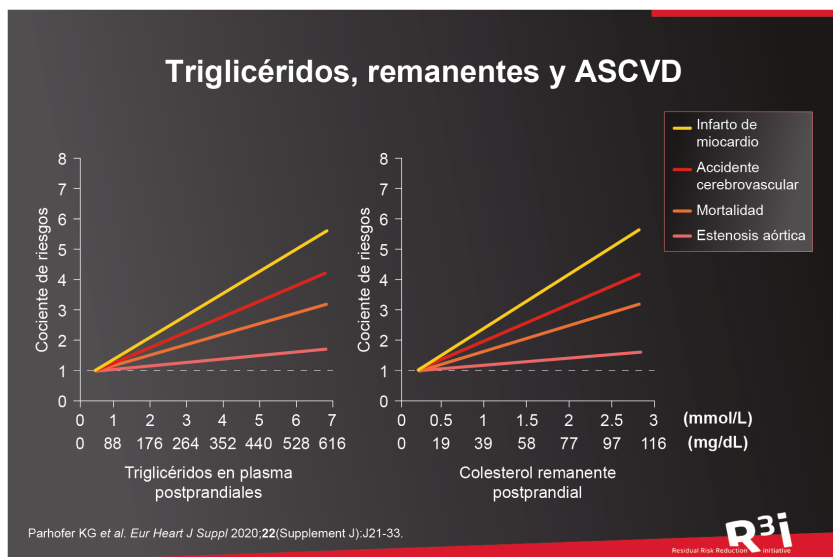
Kaltoft M et al. *Eur Heart J* 2020;**41**:2288-99.



Estudios de Copenhague: triglicéridos, colesterol remanente y riesgo de estenosis aórtica

Este estudio concluyó que los TG en plasma y el colesterol remanente calculado más elevados se relacionaban a nivel observacional y genético con un aumento del riesgo de estenosis de la válvula aórtica. Estos resultados sugieren que los niveles más elevados de lipoproteínas remanentes ricas en TG pueden ser uno de los factores que facilitan la evolución de la estenosis de la válvula aórtica.

Khalil M et al. *Eur Heart J* 2020;**41**:2288-99.



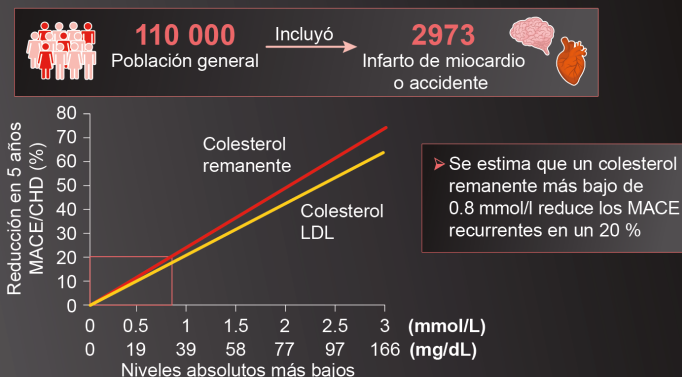
Triglicéridos, remanentes y ASCVD

Entre la población general, los resultados del Estudio del Corazón de la Ciudad de Copenhague y Estudio de la Población General de Copenhague mostraron que los aumentos progresivos en los TG en plasma postprandiales y el colesterol remanente (calculado) se asociaban con un aumento del riesgo de episodios relacionados con ASCVD, estenosis aórtica y mortalidad por todas las causas. Debe observarse que el riesgo de pancreatitis aguda se relaciona principalmente con niveles de TG extremos (>10 mmol/l o >880 mg/dl).

Parhofer KG et al. *Eur Heart J Suppl* 2020;22(Supplement J):J21-J33; Hegele RA et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655-66.

Colesterol remanente elevado: un problema médico sin resolver

Contribución del colesterol remanente al riesgo cardiovascular



Langsted A *et al.* *J Intern Med* 2020;**288**:116-27. MACE: episodios cardiovasculares graves

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Colesterol remanente elevado: un problema médico sin resolver

De más de 100 000 personas del Estudio de la Población General de Copenhague, se identificaron 2973 personas con un diagnóstico previo de IM, accidente cerebrovascular isquémico o ambas complicaciones. Se estima que los niveles de colesterol remanente más bajos (en 0.8 mmol/l o 32 mg/dl) reducen el riesgo de IM o accidente cerebrovascular isquémico recurrentes en un 20 % en este grupo. Estos resultados indican que los niveles de colesterol remanente elevados representan un problema médico sin resolver para prevenir los episodios cardiovasculares recurrentes.

Langsted A *et al.* *J Intern Med* 2020;**288**:116-27.

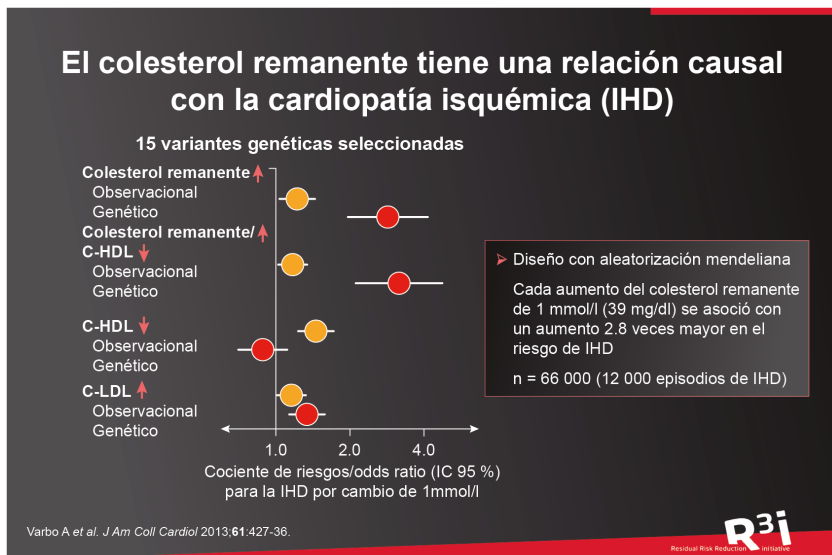
Punto clave

- Datos de estudios de la población general muy amplios confirman a las lipoproteínas ricas en triglicéridos (representadas por los triglicéridos en plasma o el colesterol remanente) como un factor de riesgo de episodios relacionados con la ASCVD

Estudios genéticos

Uso de la genética para comprender la causalidad: puntos clave

- Estudios con aleatorización mendeliana, un tipo de ensayo aleatorizado natural, para evitar confusión y causalidad inversa. Es esencial la selección de variantes sin efectos pleiotrópicos
- Análisis genéticos: investigan los efectos de las variantes genéticas que ejercen influencia en el metabolismo de los triglicéridos



El colesterol remanente se relaciona de manera causal con la cardiopatía isquémica

En un estudio con aleatorización mendeliana con 73 513 participantes daneses, 11 984 con IHD, se seleccionaron 15 variantes genéticas que afectaban el colesterol remanente postprandial solo; el colesterol remanente postprandial y el C-HDL combinados; el C-HDL solo o el C-LDL solo. Un aumento genético de 1 mmol/l (39 mg/dl) en el colesterol remanente postprandial se asoció con un aumento de 2.8 en el riesgo de IHD; en el caso de los datos observacionales, hubo un aumento de 1.4 veces en el aumento del riesgo. Ambas apreciaciones fueron independientes del C-HDL. Estos resultados implican que el contenido de colesterol de las partículas de lipoproteínas ricas en TG tiene un rol causal en la IHD.

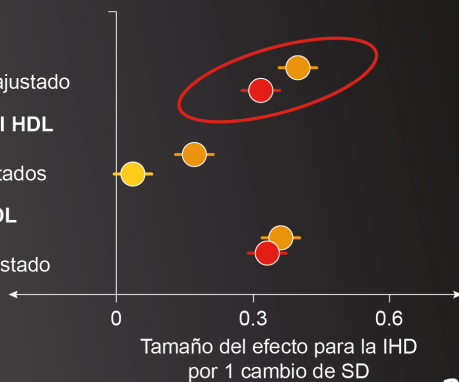
Varbo A et al. J Am Coll Cardiol 2013;61:427-36.

Los TG elevados debido a variantes genéticas están asociados con la cardiopatía isquémica

Aumento en los TG
Sin ajuste genético
C-LDL genético + C-HDL ajustado

Disminución del colesterol HDL
Sin ajuste genético
C-LDL genético + TG ajustados

Aumento del colesterol LDL
Sin ajuste genético
TG genéticos + C-HDL ajustado



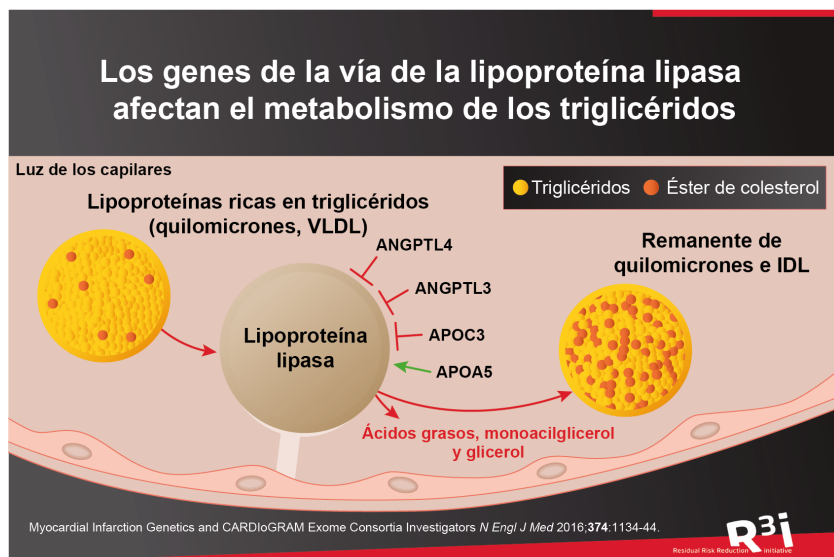
Do et al. *Nat Genet* 2013;45:1345-52.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Los TG elevados debido a variantes genéticas están relacionados con la cardiopatía isquémica

Este análisis genético se basó en 185 variantes genéticas (polimorfismos de un solo nucleótido) que se mostró que estaban asociadas con los lípidos en sangre. La concentración de TG elevados determinados genéticamente se asoció estrechamente con el riesgo de IHD.

Do R et al. *Nature Genet* 2013;45:1345-52.



Los genes de la vía de la lipoproteína lipasa afectan el metabolismo de los triglicéridos

La lipoproteína lipasa tiene un rol central en la regulación de la concentración plasmática de lipoproteínas ricas en TG. Hay genes claves —*APOC3*, *ANGPTL4*, *ANGPTL3*, *APOA5*— que afectan esta vía y potencialmente los niveles de TG en plasma y el riesgo de IHD.

Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortia Investigators *N Engl J Med* 2016;**374**:1134-44.

Mutaciones perjudiciales de *LPL*, triglicéridos y riesgo de cardiopatía coronaria

Fenotipo de lípidos	Nivel de lípidos, mediana (IQR), mg/dL		Coeficiente beta para la diferencia mg/dl (IC 95 %)
	Portadores	No portadores	
Triglicéridos			
Myocardial Infarction Genetics Consortium	183 (135-274)	147 (99-217)	25.6 (-2.5 to 53.5)
Geisinger Health System DiscovEHR	133 (109-188)	126 (89-177)	17.2 (-0.5 to 34.9)
Combinados			19.6 (4.6 to 34.6)

- En comparación con los no portadores, quienes portan la mutación *LPL* tenían niveles de triglicéridos en plasma ~20 mg/dl más altos y un riesgo ~2 veces mayor de cardiopatía coronaria

Khera AV *et al.* JAMA 2017;317:937-46.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Mutaciones perjudiciales de *LPL*, triglicéridos y riesgo de cardiopatía coronaria

La lipoproteína lipasa tiene un rol central en la eliminación de lipoproteínas ricas en TG de la circulación. En este análisis transversal de los estudios de caso-control de la enfermedad de las arterias coronarias, la secuenciación genética identificó una mutación perjudicial en el gen *LPL* en 188 de 46 891 personas. Los portadores de esta mutación tenían niveles de TG en plasma más elevados (19.6 mg/dl, 95 % IC, 4.6-34.6 mg/dl) y un riesgo mayor de cardiopatía coronaria (odds ratio 1.84; 95 % IC, 1.35-2.51) en comparación con los no portadores.

Khera AV *et al.* JAMA 2017;317:937-46.

Mutaciones de APOA5: efecto en los triglicéridos y riesgo de IM

► La apolipoproteína AV es un determinante importante de los niveles de triglicéridos (TG) plasmáticos.

Las variantes infrecuentes de APOA5 confieren concentraciones de TG en plasma mayores y aumento del riesgo de infarto de miocardio

Riesgo de aparición temprana de IM con mutaciones tempranas de APOA5

Mutación	Frecuencia de casos (%)	Odds ratio
No sinónima	0.630	2.2
Nociva (PolyPhen)	0.460	2.0
Nociva (amplio)	0.460	2.2
Nociva (estricto)	0.045	3.3
Disruptiva	0.030	4.5

Nilsson SK *et al. Atherosclerosis* 2011;**219**:15-21;
Do R *et al. Nature* 2015;**518**:102-6.

R³i
Resilient Risk Reduction Initiative

Mutaciones de APOA5: efecto en los triglicéridos y riesgo de IM

La apolipoproteína AV es una reguladora importante de los niveles de TG en plasma. Entre los datos genéticos de 9793 pacientes con IM de aparición temprana (≤ 50 años en hombres y ≤ 60 años en mujeres), se identificaron portadores de la variante infrecuente APOA5. Estas personas tenían un riesgo 2.2 veces superior de IM en comparación con quienes no eran portadores del gen. Estas observaciones sugieren que el trastorno en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG contribuye al riesgo de IM.

Nilsson SK *et al. Atherosclerosis* 2011;**219**:15-21; Do R *et al. Nature* 2015;**518**:102-6.

Mutaciones con pérdida de función de *APOC3*, triglicéridos en plasma y enfermedad



► Los portadores de las mutaciones de *APOC3* LOF tenían menos triglicéridos en plasma y un riesgo ~40 % menor de IHD

Jørgensen AB et al. *N Engl J Med* 2014;**371**:32-41;
Crosby J et al. *N Engl J Med* 2014;**371**:22-31.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Mutaciones con pérdida de función de *APOC3*, triglicéridos en plasma y enfermedad vascular isquémica

La apolipoproteína CIII tiene un rol fundamental en la regulación del metabolismo de la lipoproteína rica en TG, dado que inhibe la hidrólisis mediante la lipoproteína lipasa y atenúa la absorción hepática de remanentes de lipoproteínas ricas en TG.

Dos estudios genéticos que incluyen datos de más de 75 000 y 110 000 personas respectivamente mostraron de manera sistemática que portar las variantes *APOC3* con pérdida de función (LOF) estaba asociado con menos TG en plasma y una disminución de ~40 % en el riesgo de enfermedad vascular isquémica. Estos resultados sugieren que la apolipoproteína CIII es una diana importante para los medicamentos para reducir el riesgo cardiovascular residual.

Jørgensen AB et al. *N Engl J Med* 2014;**371**:32-41; Crosby J et al. *N Engl J Med* 2014;**371**:22-31.

Inactivación genética de *ANGPTL4*, triglicéridos y riesgo de CAD

Lípidos	No portadores (n = 41177)	E40K heterocigotos (n = 1661)	E40K homocigotos (n = 17)	Heterocigotos con otra mutación inactivadora (n = 75)	Valor de p
Triglicéridos, mg/dl*	132 (95-182)	115 (85-157)	81 (62-122)	115 (78-162)	0.02

	Casos de CAD	Controles de CAD	Odds ratio (IC 95 %)	Valor de p
Mutación E40K en 1661 heterocigotos y 71 homocigotos	1.71	2.10	0.81 (70-92)	0.02

➤ Portar la mutación E40K se relacionó con triglicéridos más bajos y un riesgo 19 % menor de enfermedad de las arterias coronarias (CAD)

*Median (IQR). Dewey FE et al. *N Engl J Med* 2016;**374**:1123-33.

R³i
Resistant Risk Reduction Initiative

Inactivación genética de *ANGPTL4*, triglicéridos y riesgo de enfermedad de las arterias coronarias

Las proteínas similares a la angiopoietina 3 y 4 (*ANGPTL3*, *ANGPTL4*) inhiben la lipoproteína lipasa y modulan la absorción de ácidos grasos libres en ayunas y postprandial. Se sabe que la inactivación genética de *ANGPTL4*, como es evidente con la variante *E40K* de sentido erróneo, está asociada con niveles reducidos de TG en plasma. Estudios genéticos en seres humanos demostraron que los portadores de la variante *E40K* u otras mutaciones inactivadoras de *ANGPTL4* tenían niveles más bajos de TG en plasma (de un 13 % por alelo). Portar de manera permanente la variante *E40K* se asoció con un riesgo un 19 % menor de enfermedad de las arterias coronarias.

Dewey FE et al. *N Engl J Med* 2016;**374**:1123-33.

Mutaciones con pérdida de función de *ANGPTL3* y triglicéridos en plasma

Niveles de lípidos en plasma en Myocardial Infarction Genetics Consortium (n = 20 092); 60 portadores heterocigóticos de mutaciones de *ANGPTL3* con pérdida de función (LOF)

Fracción lipídica	% de diferencia	IC 95 %	Valor de p
Colesterol total	-10.9	-17.3 to -4.5	0.0008
Colesterol LDL	-11.8	-21.5 to -2.1	0.04
Colesterol HDL	-5.2	-12.8 to 2.3	0.17
Triglicéridos	-17.2	-31.1 to -3.4	0.01

➤ Los portadores de las mutaciones *ANGPTL3* LOF tenían niveles menores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos

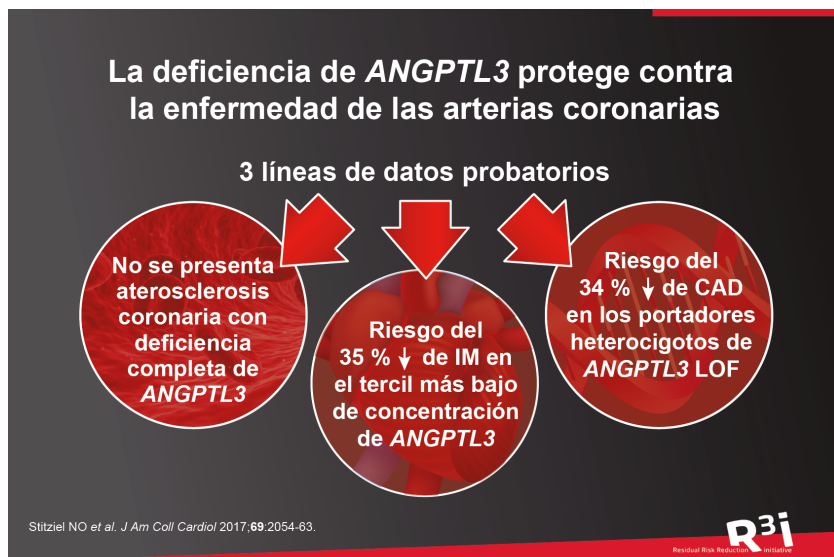
Stitzel NO *et al.* *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2054-63.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Mutaciones con pérdida de función de *ANGPTL3* y triglicéridos en plasma

Los datos del Consorcio Genético de Infarto del Miocardio (n = 20 092) mostraron que los portadores heterocigóticos de mutaciones de *ANGPTL3* LOF tenían 17 % menos de TG en plasma y niveles un 12 % menores de C-LDL.

Stitzel NO *et al.* *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2054-63.

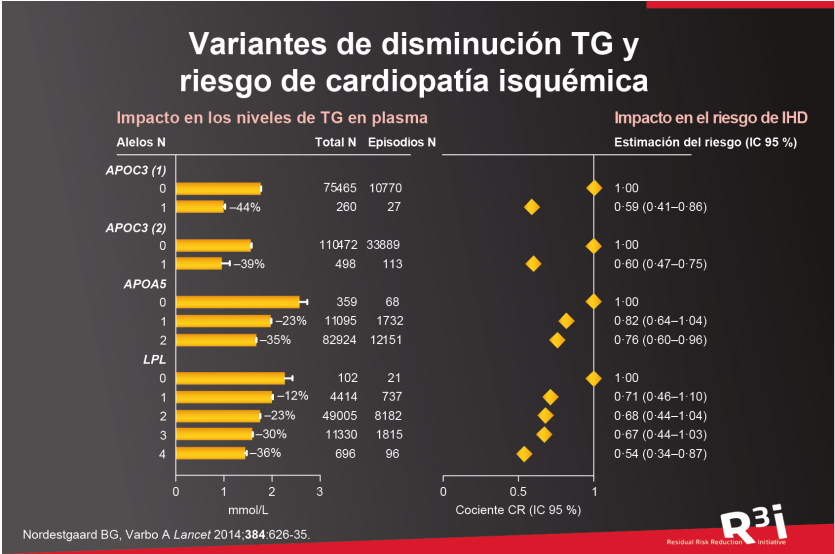


La deficiencia de *ANGPTL3* protege contra la enfermedad de las arterias coronarias.

Tres grupos de datos muestran que la deficiencia de *ANGPTL3* protege contra la enfermedad de las arterias coronarias (CAD).

- Los portadores heterocigóticos de mutaciones de *ANGPTL3* LOF tenían una disminución del 34 % del riesgo de CAD (odds ratio 0.66, 95 % IC 0.44 a 0.98, $p = 0,04$)
- Las personas en el tercil inferior de niveles de *ANGPTL3* en plasma tenían una disminución del 35 % del riesgo de IM (odds ratio ajustado de 0.65, 95 % IC 0.55 a 0.77, $p < 0,001$)
- Las personas homocigóticas con respecto a las mutaciones de *ANGPTL3* LOF no daban muestras de aterosclerosis coronaria en la ecografía intravascular.

Stitzel NO et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2054-63.



Variantes con disminución TG y riesgo de cardiopatía isquémica

En resumen, los estudios muestran que las variantes de genes que regulan el metabolismo de la lipoproteína rica en TG resultan en niveles menores de TG en plasma y un menor riesgo de IHD.

Nordestgaard BG, Varbo A. *Lancet* 2014;**384**:626-35.

Punto clave

- Los estudios con aleatorización mendeliana y los estudios genéticos que investigaban el efecto de las mutaciones en los genes involucrados en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG —*LPL*, *APOC3*, *APOA5*, *ANGPTL3* y *ANGPTL4*— proporcionan una mayor confirmación de una relación entre las lipoproteínas ricas en TG, sus remanentes y el riesgo de ASCVD

Lipoproteínas ricas en triglicéridos y ASCVD, apreciaciones de ensayos clínicos

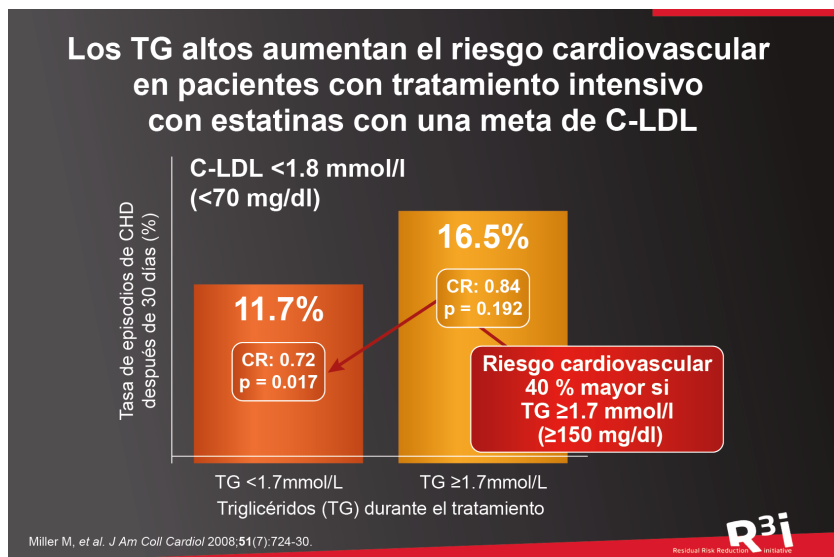
SECCIÓN

4

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

Ensayos con estatina



Los TG altos aumentan el riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome coronario agudo (ACS) con tratamiento intensivo de estatina que tiene como objetivo de tratamiento el C-LDL.

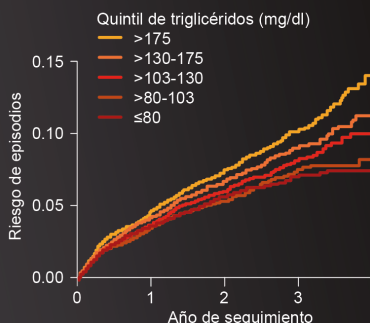
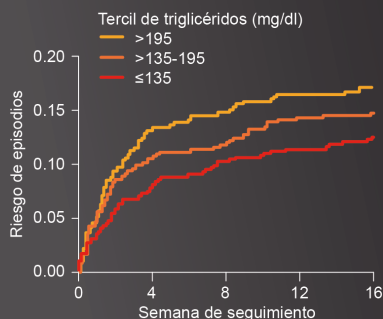
Las apreciaciones de ensayos con estatinas indican que parte del riesgo cardiovascular residual en pacientes de alto riesgo se debe a las elevadas lipoproteínas ricas en TG (ya sea TG en plasma o colesterol remanente). El ensayo PROVE IT-TIMI 22 (Evaluación de Pravastatina o Atorvastatina y Tratamiento de la Infección-Trombólisis en el Infarto del Miocardio), que comparó el efecto de 80 mg de atorvastatina o 40 mg de pravastatina al día en pacientes con síndrome coronario agudo (ACS), aporta un ejemplo. Los TG en plasma durante el tratamiento de ≥ 1.7 mmol/l (≥ 150 mg/dl) estuvieron asociados con un 40 % de riesgo mayor de episodios cardiovasculares (CV). En comparación, los pacientes con TG bajos durante el tratamiento (< 1.7 mmol/l) tuvieron un riesgo menor.

Miller M et al. J Am Coll Cardiol 2008;51:724-30.

Los TG en ayunas predicen el riesgo de episodios CV isquémicos recurrentes en ACS, independientemente de los C-LDL

MIRACL: Riesgo de corto plazo después de ACS

Dal-OUTCOMES: Riesgo de largo plazo después de ACS



ACS: Acute coronary syndrome; CV: Cardiovascular; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol

Schwartz G, et al. *JAMA* 2001;**285**(13):1711-8. Schwartz G, et al. *N Engl J Med* 2012;**367**(22):2089-99.

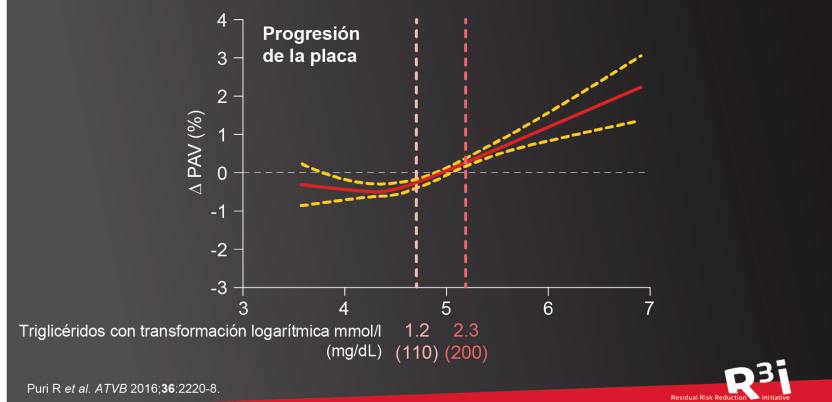
R3i
Residual Risk Reduction Initiative

Los TG en ayunas predicen el riesgo de episodios cardiovasculares recurrentes a corto y largo plazo en los pacientes con síndrome coronario agudo.

En el ensayo MIRACL (Reducción de Isquemia Miocárdica con Reducción Intensiva del Colesterol), los TG en plasma elevados en el momento basal se relacionaron con un riesgo mayor de episodios recurrentes a corto plazo. En el estudio dal-OUTCOMES con dalcetrapib también se demostró que los TG en plasma elevados en el momento basal aumentaban el riesgo de episodios cardiovasculares recurrentes a largo plazo.

Schwartz GG et al. *JAMA* 2001;**285**:1711-8; Schwartz GG et al. *N Engl J Med* 2012;**367**:2089-99.

Los niveles de TG en plasma más elevados se asocian con la progresión de la placa a pesar del control del C-LDL



Los niveles más elevados de TG en plasma se asocian con la progresión de la placa a pesar del control del C-LDL

En un análisis de 4957 pacientes con enfermedad coronaria (96 % en tratamiento con estatinas) que se sometieron a ecografía intravascular seriada, el volumen de ateromas aumentó con niveles de TG en plasma >1.2 mmol/l (>110 mg/dl). La evolución de la enfermedad, definida por el porcentaje de volumen de ateroma (PAV) >0 , era evidente con niveles de TG >2.3 mmol/l (>200 mg/dl). Incluso entre los pacientes con niveles de C-LDL <1.8 mmol/l (<70 mg/dl) con tratamiento con estatinas, los TG en plasma >2.3 mmol/l se asociaron con la progresión de la placa.

Puri R *et al.* ATVB 2016;36:2220-8.

El aumento del colesterol remanente aumenta el riesgo cardiovascular a pesar del tratamiento con estatina

Quintiles de colesterol remanente en el momento inicial

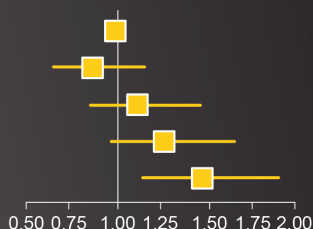
≤19mg/dL

>19 a 24mg/dL

>24 a 30mg/dL

>30 a 39.5mg/dL

>39.5mg/dL



Tendencia de p en los quintiles <0.0001
Datos del estudio TNT con 10mg/día de atorvastatina

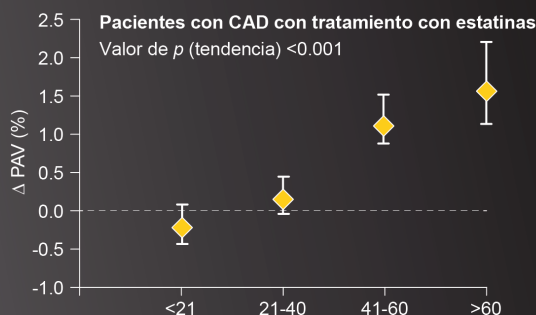
Vallejo-Vaz AJ et al. *Circulation* 2018;**138**:770-81.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

El colesterol remanente creciente aumenta el riesgo cardiovascular a pesar del tratamiento de estatina

El análisis del ensayo TNT (Nuevas Metas Terapéuticas) demostró que niveles más elevados de colesterol remanente se relacionaban con un aumento del riesgo cardiovascular. Los pacientes en el quintil más alto de colesterol remanente (>39.5 mg/dl) tenían un aumento del 48 % de riesgo de episodios cardiovasculares graves (MACE) en comparación con quienes se ubicaban en el quintil más bajo (≤19 mg/dl). Vallejo-Vaz AJ et al. *Circulation* 2018;**138**:770-81.

El colesterol remanente más alto durante el tratamiento se asocia con la progresión del ateroma



Colesterol remanente más alto durante el tratamiento (mg/dl)

Elshazly MB et al. *Eur J Prev Cardiol* 2020;**27**:1091-100.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

El colesterol remanente más elevado durante el tratamiento se asocia con la progresión del ateroma

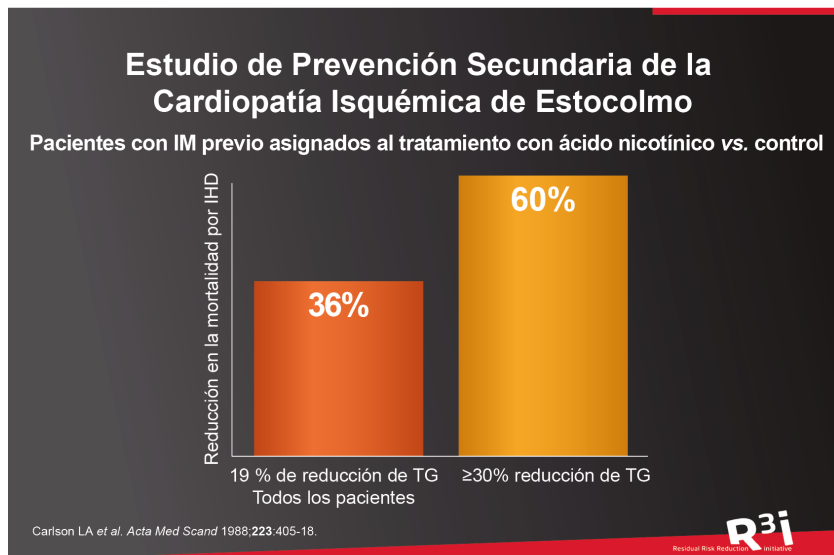
Este estudio analizó datos de 10 ensayos que incluían 5754 pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (CAD) que se sometieron a ecografía intravascular seriada. Casi todos estaban en tratamiento con estatinas. El colesterol remanente durante el tratamiento (definido como colesterol no HDL - C-LDL) ≥ 25 mg/dl se asoció con la progresión del ateroma coronario. Los pacientes en el cuartil de colesterol remanente más elevado durante el tratamiento (>60 mg/dl) tenían una mayor progresión del ateroma ($p < 0.001$) e índices más altos de MACE a los 2 años (23 % vs. 14 %, $p < 0.001$) en comparación con quienes se ubicaban en el cuartil más bajo (<21 mg/dl). Elshazly MB et al. *Eur J Prev Cardiol* 2020;**27**:1091-100.

Ensayos con fibratos

Descripción general de los ensayos con fibratos

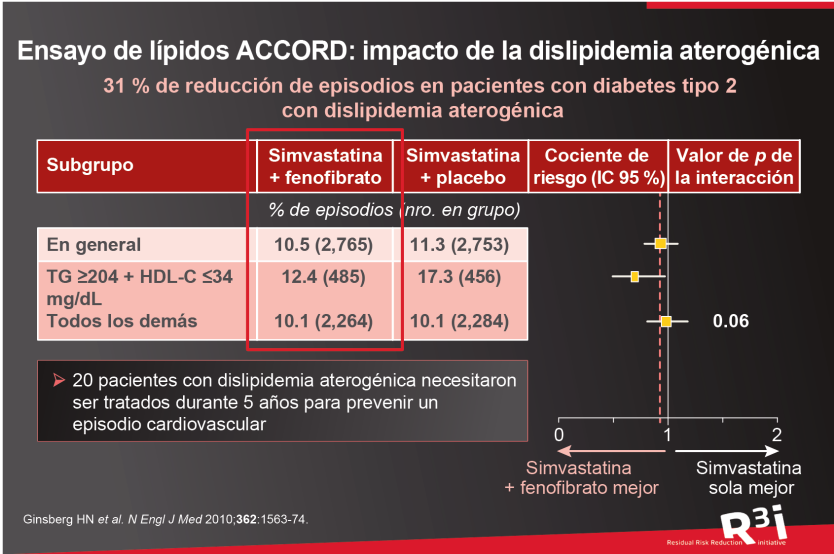
- Los fibratos constituyen un tratamiento efectivo para disminuir los triglicéridos (TG) plasmáticos
- Los resultados de estudios prospectivos importantes que evalúan si el tratamiento con fibrato reduce los episodios cardiovasculares no son concluyentes. Esto se debe en gran parte a que estos ensayos incluyeron pacientes con niveles de TG que no eran suficientemente elevados en el momento basal

Sin embargo, pueden obtenerse apreciaciones importantes de algunos de estos ensayos.



Estudio de Prevención Secundaria de la Cardiopatía Isquémica de Estocolmo

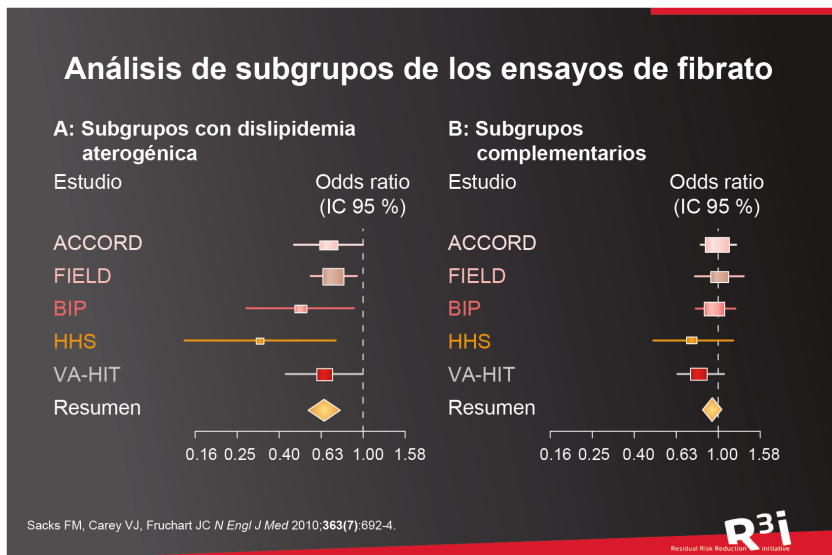
En este estudio se aleatorizó a pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio en el tratamiento con clofibrato y ácido nicotínico ($n = 279$) y el grupo de control ($n = 276$). El tratamiento con clofibrato y ácido nicotínico redujo los TG en plasma en un 19 % y se asoció con una reducción del 36 % de la mortalidad por cardiopatía isquémica (IHD) en 5 años en comparación con el grupo de control. En el caso de los pacientes que lograron una reducción ≥ 30 % de los niveles de TG en plasma, la reducción de la mortalidad por IHD a los 5 años fue más pronunciada, y alcanzó el 60 %. Carlson LA et al. *Acta Med Scand* 1988;223:405-18.



Ensayo de lípidos ACCORD: impacto de la dislipidemia aterogénica

En el estudio de lípidos ACCORD (Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en la Diabetes) se investigaron los efectos del tratamiento con fenofibrato en los MACE en pacientes con diabetes tipo 2 con tratamiento con simvastatina. No se observaron beneficios del fenofibrato en la población total del estudio. Esto no es sorprendente dado que la mediana de TG en plasma al momento del ingreso era de solo 1.8 mmol/l (amplitud intercuartílica 1.3 a 2.6 mmol/l). Sin embargo, el subgrupo de pacientes definido *a priori* con TG en plasma elevados y C-HDL bajo en el momento basal obtuvieron una reducción relativa del 31 % en los MACE.

Ginsberg HN *et al.* *N Engl J Med* 2010;**362**:1563-74.

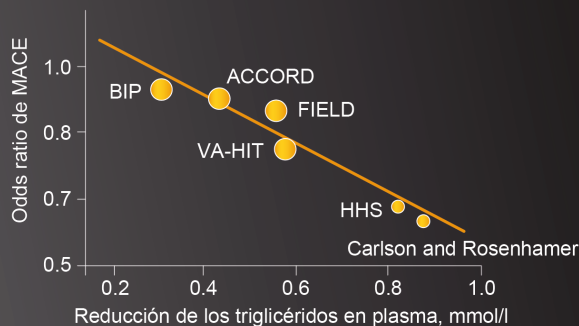


Análisis de subgrupos de los ensayos de fibrato

Un análisis *a posteriori* de los ensayos principales con fibrato en pacientes con dislipidemia aterogénica, en su definición en relación con el ensayo de lípidos ACCORD, mostraron un resultado similar. Se produjo una reducción del 35 % en los episodios cardiovasculares en los pacientes con dislipidemia aterogénica en comparación con una reducción de solo el 6 % del riesgo en los pacientes sin este perfil dislipidémico. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. *N Engl J Med* 2010;**363**(7):692-4

Análisis de los ensayos de fibrato: Todos los pacientes

54 % de reducción en MACE por 1 mmol/l de reducción de triglicéridos



MACE: Episodios cardiovasculares graves
Nordestgaard BG & Varbo A. *Lancet* 2014;384:626-35.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

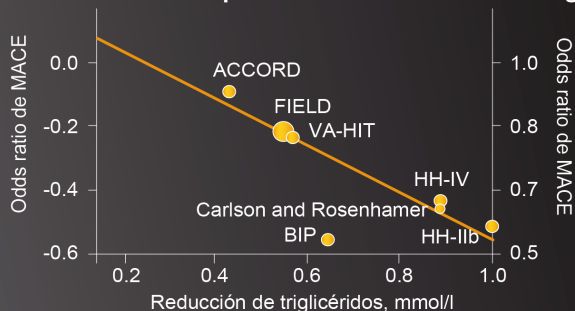
Análisis de los ensayos de fibrato: todos los pacientes

Entre los ensayos de fibrato que incluían análisis de subgrupos *a posteriori* para pacientes con TG en el momento basal ≥ 2.0 mmol/l (≥ 178 mmol/l), una disminución de 1 mmol/l en los TG en plasma redujo los MACE en un 54 %.

Nordestgaard BG, Varbo A. *Lancet* 2014;384:626-35.

Análisis de los ensayos de fibrato: TG en el momento basal ≥ 2.0 mmol/l

43% de reducción en MACE por 1 mmol/l de reducción de triglicéridos



MACE: Episodios cardiovasculares graves
Nordestgaard BG & Varbo A. *Lancet* 2014;384:626-35.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Análisis de los ensayos de fibrato: TG en el momento basal de ≥ 2.0 mmol/l

En el mismo análisis, los pacientes con TG elevados en el momento basal, ≥ 2.0 mmol/l o ≥ 178 mmol/l, obtuvieron un beneficio clínico similar con una reducción del 43 % (45 % a 78 %) en el riesgo de MACE.

Nordestgaard BG, Varbo A. *Lancet* 2014;384:626-35.

Ácidos grasos omega-3

Ensayos recientes con ácidos grasos omega-3

Estudio	Cohorte de pacientes	Intervención	Resultado
JELIS	Hipercolesterolemia	Estudio abierto con 1800 mg de EPA al día con estatina vs. monoterapia con estatina	Reducción del 19 % en el endpoint cardiovascular primario
VITAL	Hombres >50 o mujeres >55 años de edad y sin enfermedad cardiovascular o cáncer diagnosticados clínicamente	1 g de aceite de pescado (con 840 mg de EPA y DHA omega-3) vs. placebo	No se observa reducción en el endpoint cardiovascular primario
ASCEND	Edad >40 con diabetes y sin diagnóstico clínico de ASCVD	1 g de aceite de pescado (con 840 mg de EPA y DHA omega-3) vs. placebo	No se observa reducción en el endpoint cardiovascular primario
REDUCE-IT	Riesgo cardiovascular elevado y 150-499 mg/dl de triglicéridos	4 g al día de etilo de icosapento (EPA) vs. aceite mineral	25% de reducción en el endpoint cardiovascular primario
STRENGTH	Riesgo cardiovascular elevado con hipertrigliceridemia (150-499 mg/dl) y bajo colesterol HDL	4 g al día de ácido carboxílico omega-3 (EPA y DHA) vs. aceite de maíz	Interrupción prematura debido a la baja probabilidad de demostrar eficacia

Yokoyama M *et al.* *Am Heart J* 2003;**146**:613-20; Manson JE *et al.* *N Engl J Med* 2019;**38**:23-32; Bhatt DL *et al.* *N Engl J Med* 2019;**380**:11-22; Nicholls SJ *et al.* *JAMA* 2020;**324**:2268-80.



Residual Risk Reduction Initiative

Ensayos recientes con ácidos grasos omega-3

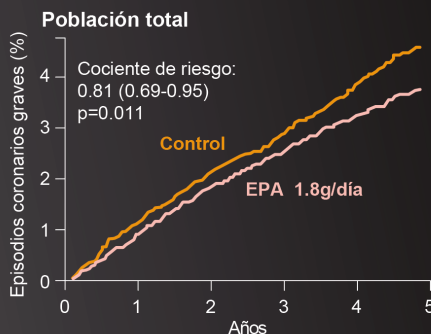
Los ácidos grasos omega-3 son otra clase de medicamento recomendado por los lineamientos para reducir los TG en plasma. Sin embargo, los hallazgos de los estudios de resultados cardiovasculares han sido variables. No se observaron datos de beneficio ni en ASCEND ni en VITAL, ambos con una dosis diaria de 1 g de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA).

Yokoyama M *et al.* *Am Heart J* 2003;**146**:613-20; Manson JE *et al.* *N Engl J Med* 2019;**38**:23-32; Bhatt DL *et al.* *N Engl J Med* 2019;**380**:11-22; Nicholls SJ *et al.* *JAMA* 2020;**324**:2268-80.

JELIS: sugiere una reducción de los episodios coronarios con 1.8 g/día de EPA

Estimaciones de incidencia de episodios coronarios con el método de Kaplan-Meier

➤ Los pacientes con TG elevados y C-HDL bajo lograron una reducción del 53 % en los episodios coronarios graves



Adapted from Yokoyama M *et al. Lancet* 2007;369:1090-8.

R³i
Resistant Risk Reduction Initiative

JELIS sugiere una reducción de los episodios coronarios con 1.8 g/día de EPA

JELIS (Estudio de Intervención de Lípidos con EPA de Japón) fue un estudio aleatorizado abierto que comparó el tratamiento con 1.8 g/día de EPA y una estatina (10 mg de pravastatina o 5 mg de simvastatina) *vs.* estatina sola en pacientes con hipercolesterolemia. El tratamiento con EPA además de la estatina redujo los episodios coronarios graves en un 19 % ($p = 0.01$) en comparación con la estatina sola. En un análisis adicional de subgrupo, los pacientes con TG en el momento basal >1.7 mmol/l (>150 mg/dl) y baja concentración en plasma de C-HDL obtuvieron una reducción del 53 % en los episodios coronarios de gravedad.

Yokoyama M *et al. Am Heart J* 2003;146:613-20.

REDUCE-IT: EPA (etilo de icosapento) en dosis alta

Criterios de inclusión claves

- 1 Edad ≥ 45 años con CVD diagnosticada (cohorte de prevención secundaria) o ≥ 50 años con diabetes con ≥ 1 factor de riesgo adicional de CVD (cohorte de prevención primaria)
- 2 Niveles de TG en ayunas ≥ 150 mg/dl y <500 mg/dl
- 3 C-LDL >40 mg/dl y ≤ 100 mg/dl y con tratamiento estable con estatinas (\pm ezetimiba) durante ≥ 4 semanas antes de cumplir las medidas requeridas para la aleatorización

Bhatt DL *et al.* *N Engl J Med* 2019;**380**:11-22.

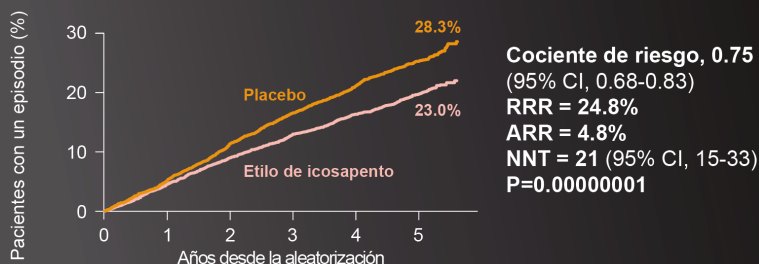
R³i
Residual Risk Reduction Initiative

REDUCE-IT: EPA (etilo de icosapento) en dosis alta (4 g/día)

En REDUCE-IT (Reducción de Episodios Cardiovasculares con EPA) se inscribió a pacientes con ASCVD diagnosticada o diabetes con otros factores de riesgo. Todos los pacientes tenían un tratamiento de base con estatina y tenían TG en ayunas en el momento basal entre 1.5 y 5.6 mmol/l (135 a 499 mg/dl) y niveles de C-LDL entre 1.0 y 2.6 mmol/l (41 a 100 mg/dl). Se aleatorizó a los pacientes con EPA con dosis elevada (4 g de etilo de icosapento por día) o un placebo de aceite mineral.

Bhatt DL *et al.* *N Engl J Med* 2019;**380**:11-22.

Endpoint primario de REDUCE-IT: Muerte por motivos cardiovasculares, IM, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria, angina inestable



Bhatt DL *et al.* *N Engl J Med* 2019;**380**:11-22.

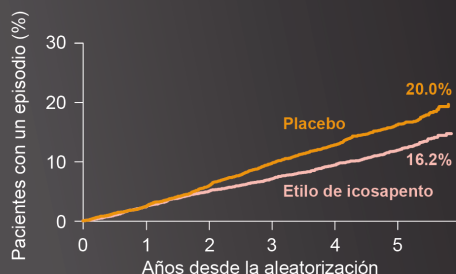
R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Endpoint primario de REDUCIE-IT

Se asoció el EPA (etilo de icosapento) en dosis elevada con un 25 % de reducción del riesgo relativo en el endpoint compuesto primario: Cociente de riesgos de 0.75, 95 % IC 0.68 a 0.83. Esto se dio a pesar de solo una disminución modesta de los TG en plasma (mediana del 18.3 %, 39 mg/dl).

Bhatt DL *et al.* *N Engl J Med* 2019;**380**:11-22.

Endpoint secundario clave de REDUCE-IT: Muerte por causas cardiovasculares, IM, accidente cerebrovascular



Cociente de riesgo, 0.74
(95% CI, 0.65-0.83)
RRR = 26.5%
ARR = 3.6%
NNT = 28 (95% CI, 20-47)
P=0.0000006

Bhatt DL *et al.* *N Engl J Med* 2019;**380**:11-22.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Endpoint secundario clave de REDUCE-IT

El EPA (etilo de icosapento) en dosis elevada también redujo el endpoint secundario clave: Cociente de riesgos de 0.74, 95 % IC 0.65 a 0.83.

Bhatt DL *et al.* *N Engl J Med* 2019;**380**:11-22.

Los TG al momento basal no influyeron en el beneficio clínico de 4g/día de etilo de icosapento

Subgrupo	Etilo de icosapento n/N (%)	Placebo n/N (%)	CR (IC 95 %)	Interacción Valor de <i>p</i>
Triglicéridos en el momento basal ≥150 vs. <150 mg/dl				0.68
Triglicéridos ≥150 mg/dl	421/3674 (11.5%)	546/3660 (14.9%)	0.74 (0.65-0.84)	
Triglicéridos <150 mg/dl	38/412 (9.2%)	60/429 (14.0%)	0.66 (0.44-0.99)	

Bhatt DL *et al.* *N Engl J Med* 2019;**380**:11-22.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

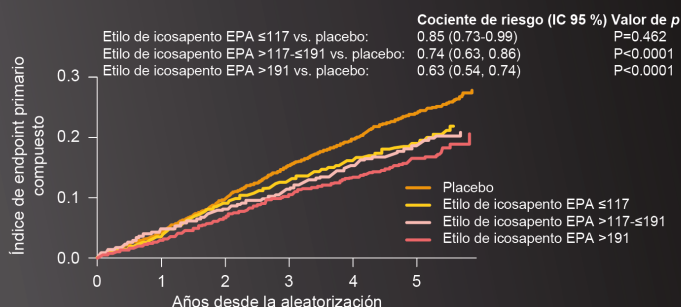
Los TG al momento basal no influyeron en el beneficio clínico de 4 g/día de etilo de icosapento

La modesta reducción de los TG en plasma con una dosis elevada de EPA (etilo de icosapento) sugiere que no es probable que la reducción sola de los TG fuera responsable del beneficio clínico considerable observado en REDUCE-IT. Además, la reducción del riesgo cardiovascular no se vio afectada por los niveles de TG al momento basal por encima o por debajo de 1.7 mmol/l (150 mg/dl) ni por el logro de niveles de TG por debajo de 1.7 mmol/l en un año.

También debe observarse que los niveles de proteína C-reactiva (CRP) de alta sensibilidad, marcadores sistémicos de inflamación, eran un 38 % inferiores en el grupo de intervención que en el grupo de placebo a los 2 años. Esta diferencia se debía en parte a un aumento en CRP en el grupo con placebo (aceite mineral).

Bhatt DL *et al.* *J Am Coll Cardiol* 2019;**74**:1849-50; Bhatt DL *et al.* *N Engl J Med* 2019;**380**:11-22.

Los niveles de EPA logrados son un factor pronóstico del beneficio en REDUCE-IT



Los terciles están basados en el Año 1, 2 y los niveles de EPA en la última visita en el grupo con etilo de icosapenteno y en comparación con el placebo con al menos un nivel de EPA posterior al momento basal

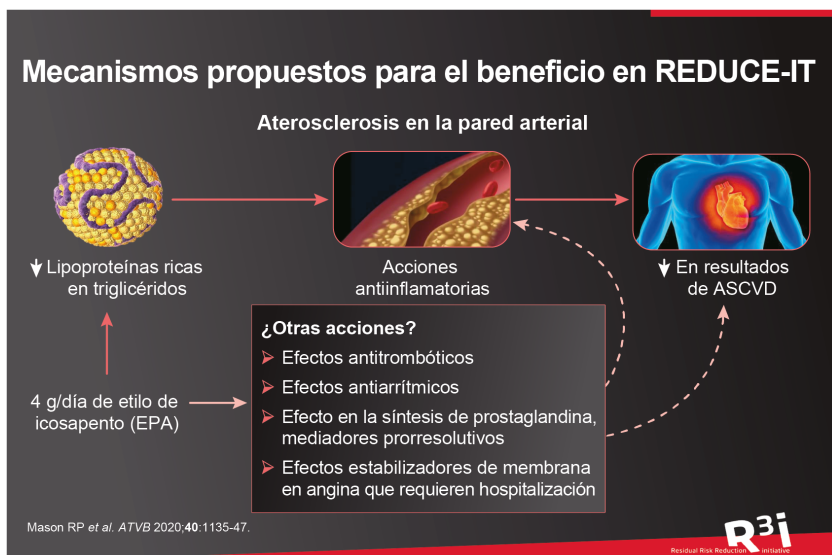
Bhatt DL *et al.* Presented at the 2020 American College of Cardiology/World Congress of Cardiology. Abstract 20-LB-20501-ACC.

R3i
Residual Risk Reduction Initiative

Los niveles de EPA logrados son un factor pronóstico del beneficio en REDUCE-IT

En REDUCE-IT, los niveles de EPA en suero aumentaron 3.6 veces a partir de un nivel mediano en el momento basal de 26.1 a 144.0 mg/ml en el año 1 de seguimiento ($p < 0.001$). Los análisis subsiguientes indicaron que el nivel logrado de EPA era un factor pronóstico del beneficio clínico de EPA en dosis alta.

Bhatt DL *et al.* Presentado en el Congreso de Cardiología Mundial del Colegio Americano de Cardiología 2020. Abstract 20-LB-20501-ACC.



Mecanismos propuestos para el beneficio en REDUCE-IT

Los beneficios de EPA en dosis alta en REDUCE-IT pueden atribuirse a los efectos en varios mecanismos distintos. Por cierto, bajar las lipoproteínas ricas en TG puede dar cuenta de parte, pero no de todo el beneficio observado. Otras acciones biológicas de los ácidos grasos omega-3 que pueden estar implicadas incluyen efectos antitrombóticos, antiarrítmicos, estabilizadores de la membrana o antiinflamatorios (directo o indirectos).

Mason RP *et al.* *ATVB* 2020;40:1135-47.

STRENGTH: Formulación de ácido carboxílico en dosis alta (EPA y DHA)

Criterios de inclusión claves

- Pacientes con riesgo alto de episodios cardiovasculares (prevención primaria y secundaria)
- Con dislipidemia aterogénica:
TG 2.0 a <5.7 mmol/l (180 a <500 mg/dl) y C-HDL bajo
- C-LDL <2.6 mmol/l (<100 mg/dl) o con tratamiento con una estatina

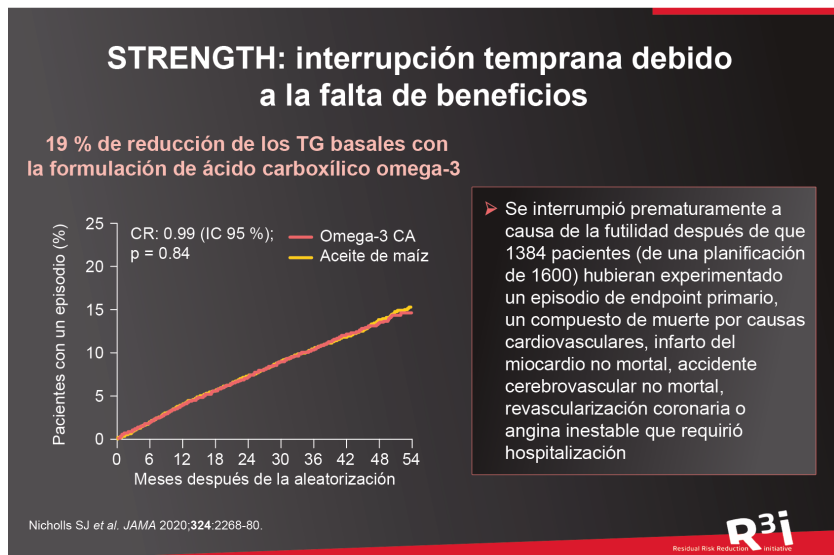
Nicholls SJ *et al.* JAMA 2020;**324**:2268-80.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

STRENGTH: formulación de ácido carboxílico (EPA y DHA) en dosis alta

En STRENGTH (Estudio de resultados para evaluar la reducción del riesgo residual de las estatinas con un tratamiento con EpaNova en pacientes con alto riesgo cardiovascular e hipertrigliceridemia) se investigaron los efectos de una formulación de ácido carboxílico de EPA/DHA en comparación con el placebo (aceite de maíz) entre los pacientes con dislipidemia y elevado riesgo cardiovascular.

Nicholls SJ *et al.* JAMA 2020;**324**:2268-80.



STRENGTH: interrupción temprana debido a la falta de beneficios

El ensayo se interrumpió tempranamente después de un análisis interino que mostró una baja probabilidad de beneficios con esta formulación mixta de ácido graso omega-3. En este momento, se han registrado 1384 endpoints primarios en 13 078 pacientes aleatorizados (6539 asignados a cada tratamiento). El resultado primario de muerte por causas cardiovasculares, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización coronaria o angina inestable que requieran hospitalización se produjo en 12.0 % del grupo con tratamiento con omega-3 en comparación con el 12.2 % del grupo con placebo (p = 0.84). La magnitud de la disminución de los TG en STRENGTH fue similar a la observada en REDUCE-IT.

Nicholls SJ *et al.* JAMA 2020;324:2268-80.

¿Por qué se diferencian los resultados de STRENGTH y REDUCE-IT?

- **Formulación y dosis:**
EPA vs. mezcla de EPA/DHA; dosis más alta de EPA en REDUCE-IT
- **Niveles de EPA en sangre:**
Más altos, vinculados con resultados de ASCVD en REDUCE-IT, pero no en STRENGTH
- **Elección del placebo:**
aceite mineral en REDUCE-IT vs. aceite de maíz en STRENGTH
- El aceite mineral se asoció con aumentos en los niveles de C-LDL y CRP. Un comité asesor de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) concluyó que el aumento de estos niveles probablemente tuvieron pocos efectos en los endpoints

¿EPA y DHA difieren en los efectos biológicos?

Sharma G *et al.* JAMA 2020;324:2262-4.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

¿Por qué se diferencian los resultados de STRENGTH y REDUCE-IT?

Se ha propuesto una variedad de motivos para explicar los resultados discrepantes de STRENGTH y REDUCE-IT. Las diferencias en las características de las poblaciones de pacientes del estudio también pueden ser de importancia. REDUCE-IT incorporó una proporción mayor de pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (71 % versus 56 % de STRENGTH). La explicación de los diferentes resultados de estos dos ensayos sigue pendiente.

Sharma G *et al.* JAMA 2020;324:2262-64.

Puntos clave

- Algunos ensayos clínicos —aunque no todos— han provisto indicios sugerentes de que disminuir los triglicéridos (TG) plasmáticos elevados, un criterio de valoración indirecto de las lipoproteínas ricas en TG, puede ofrecer un beneficio clínico
- No obstante, los datos de los ensayos aleatorizados actuales solos son insuficientes para confirmar que las lipoproteínas ricas en TG elevadas son causa de ASCVD

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Lipoproteínas ricas en triglicéridos y ASCVD, mirando al futuro


SECCIÓN

5

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

¿Las lipoproteínas ricas en TG son causantes de ASCVD?	
Datos provistos	Conclusión
Biología	➤ Las lipoproteínas ricas en TG penetran la íntima arterial y son retenidas allí, lo que provoca inflamación y la formación de macrófagos espumosos, característicos de la aterosclerosis
Epidemiología	➤ Los TG elevados, un marcador de las lipoproteínas ricas en TG, se asocian con un aumento del riesgo de episodios relacionados con la ASCVD y de la mortalidad por todas las causas ➤ El colesterol remanente —el contenido de colesterol de las lipoproteínas ricas en TG— también se asocia con el riesgo de episodios relacionados con la ASCVD y con la mortalidad por diferentes causas
Genética	➤ Los datos de los análisis con aleatorización mendeliana y los estudios genéticos confirman la causalidad ➤ La reducción de las lipoproteínas ricas en TG no solo lleva a una reducción de la incidencia de ASCVD, sino que también probablemente a una reducción sustancial de la mortalidad por todas las causas
Ensayos aleatorizados	Los datos son insuficientes para confirmar que las lipoproteínas ricas en TG elevadas son causa de ASCVD


Residual Risk Reduction Initiative

¿Las lipoproteínas ricas en TG son causantes de ASCVD?

Estudios observacionales, genéticos y experimentales indican que las lipoproteínas ricas en TG, representadas por los TG en plasma o el colesterol remanente, son un factor de riesgo causal adicional de ASCVD. Sin embargo, es necesario contar en forma urgente con datos de ensayos de intervención aleatorizados que muestren que disminuir los TG reduce los episodios cardiovasculares en pacientes con TG elevados.



La prueba de causalidad: PROMINENT

El ensayo PROMINENT (Pemafibrato para Reducir Resultados Cardiovasculares mediante la Baja de los Triglicéridos en Pacientes Diabéticos) es crítico para establecer la causalidad de las lipoproteínas ricas en TG en la ASCVD. El ensayo investigará si disminuir los TG y el colesterol remanente con pemafibrato, un modulador selectivo del receptor alfa activado por proliferadores peroxisomales (SPPARMα), reducirá los episodios cardiovasculares en personas con riesgo alto con diabetes tipo 2 y TG elevados. Pradhan AD et al. *Am Heart J* 2018;206:80-93.

PROMINENT Tratamiento de base para la disminución de lípidos

➤ Uno de los siguientes:

- Tratamiento estable (≥ 12 semanas) con estatina admisible de intensidad moderada alta
- C-LDL ≤ 70 mg/dl (≥ 1.8 mmol/l) dentro de los 12 meses anteriores
- Evidencia de intolerancia a la estatina* con C-LDL ≤ 100 mg/dl (2.6 mmol/l) dentro de los 12 meses anteriores

Nombre	Dosis
Atorvastatina	≥ 40 mg por día
Rosuvastatina	≥ 20 mg por día
Simvastatina	≥ 40 mg por día
Pitavastatina	4 mg por día

* Incapacidad para tolerar al menos 2 estatinas, una en la dosis inicial más baja

Pradhan AD *et al. Am Heart J* 2018;**206**:80-93.

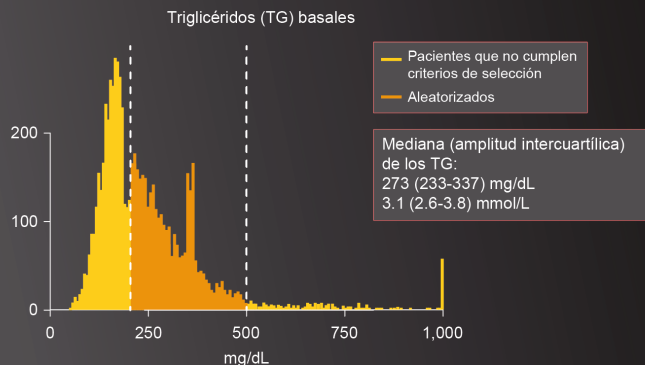
R³i
Residual Risk Reduction Initiative

PROMINENT: tratamiento de base para la disminución de lípidos

Se controló el colesterol de lipoproteína de baja densidad en los pacientes inscritos en PROMINENT.

Pradhan AD *et al. Am Heart J* 2018;**206**:80-93.

PROMINENT: énfasis puesto en los pacientes con TG elevados



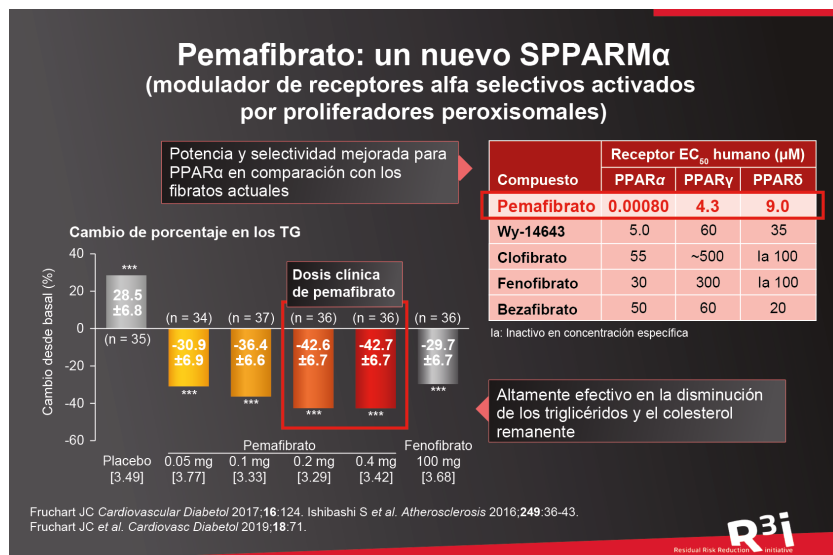
Basado en la inscripción de PROMINENT, octubre de 2018.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

PROMINENT: énfasis puesto en los pacientes con TG elevados

A diferencia de los ensayos con fibratos, PROMINENT incorporó pacientes con niveles de TG lo suficientemente elevados, con datos que sugerían una mediana de TG en el momento basal de 3.1 mmol/l (273 mg/dl).

Basado en la inscripción de PROMINENT, octubre de 2018.

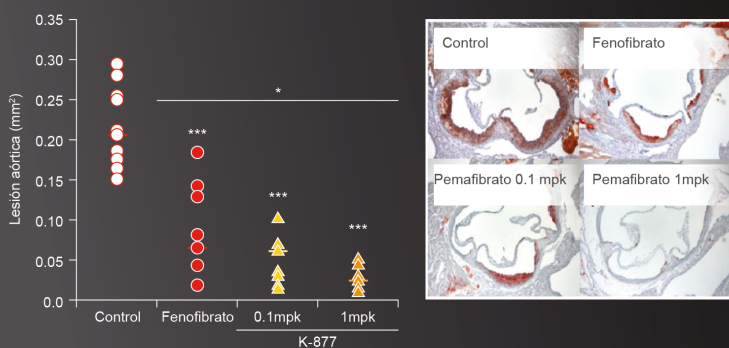


Pema fibrato: un nuevo SPPAR α

El pema fibrato es un SPPAR α que ofrece ventajas sobre los fibratos actuales. Los ensayos de transactivación demostraron en gran medida una potencia y selectividad mejoradas para PPAR α en comparación con el ácido fenofibrato (el metabolito activo del fenofibrato). Los ensayos clínicos también demostraron eficacia en la disminución de los TG en plasma y el colesterol remanente (en más del 40 % y el 50 % respectivamente).

Fruchart JC *Cardiovascular Diabetol* 2017;16:124; Ishibashi S *et al. Atherosclerosis* 2016;249:36-43. Fruchart JC *et al. Cardiovascular Diabetol* 2019;18:71.

Efectos antiaterogénicos del pema fibrato (K-877) en ratones transgénicos con apolipoproteína E2K1



Los resultados se expresan como media \pm SD. *p < 0.05; ***p < 0.001

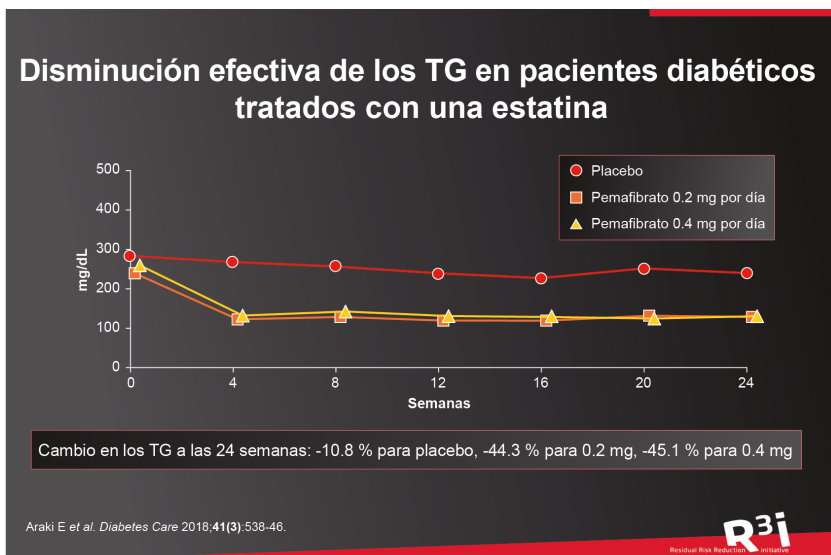
Hennuyer N et al. *Atherosclerosis* 2016;249:200-8.

R3i
Residual Risk Reduction Initiative

Efectos antiaterogénicos del pema fibrato en un modelo animal

En un modelo animal de aterosclerosis (ratones transgénicos con apolipoproteína E2KI alimentados con una dieta occidental), el pema fibrato (0.1 mpk y 1 mpk) redujo los marcadores inflamatorios y los macrófagos en la aorta, además de la carga de la lesión aterosclerótica aórtica. Estos resultados sugieren que el pema fibrato tiene propiedades antiaterogénicas en ratones asociadas con la disminución de los TG en plasma y las lipoproteínas remanentes.

Hennuyer N et al. *Atherosclerosis* 2016;249:200-8.

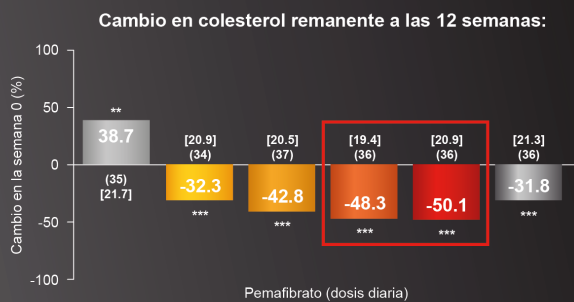


Disminución eficaz de los TG en pacientes con diabetes tratados con una estatina

En los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con una estatina, 0.2 mg o 0.4 mg de pemafibrato al día dieron el resultado de una disminución sostenida de los niveles de TG en ~45 % en comparación con el placebo. El pemafibrato también disminuyó otras lipoproteínas aterogénicas, incluso los niveles de las apolipoproteínas B100, B48 y CIII.

Araki E et al. *Diabetes Care* 2018;**41**:538-46.

El pema fibrato baja el colesterol remanente de forma eficaz



p<0.01; *p<0.001 vs. basal

Ishibashi S *et al. Atherosclerosis* 2016;**249**:36-43.

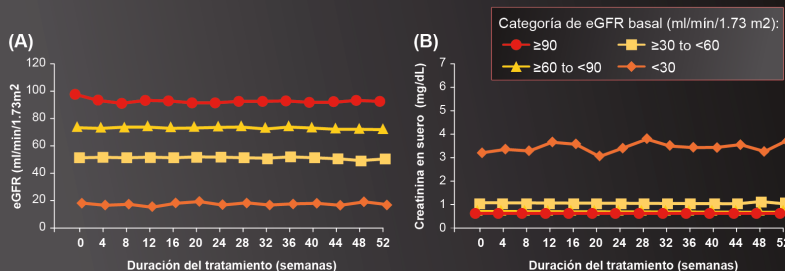
R3i
Residual Risk Reduction Initiative

El pema fibrato baja el colesterol remanente de forma eficaz

Una dosis de 0.2 mg y 0.4 mg de pema fibrato al día también redujo de manera sustancial los niveles plasmáticos de colesterol remanente en hasta un 50 %.

Ishibashi S *et al. Atherosclerosis* 2016;**249**:36-43.

Pemafibrato: una opción segura en pacientes con insuficiencia renal



No hubo efecto perjudicial en eGFR ni en la creatinina en suero

Yokote K *et al. Int J Mol Sci* 2019;**20**(3):706.

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

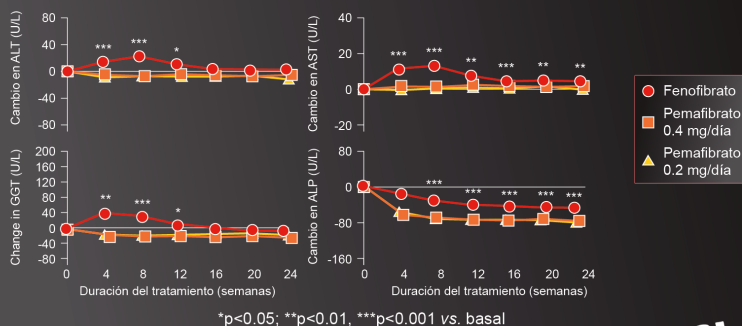
Pemafibrato: una opción segura en pacientes con insuficiencia renal

Se investigó el pemafibrato (0.2 mg o 0.4 mg al día) en un estudio con pacientes dislipidémicos con una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) que iba de normal, es decir >90 ml/min/1.73 m² a <30 ml/min/1.73 m². Después de 52 semanas de tratamiento, no hubo diferencia en la eficacia entre los pacientes con función renal normal y aquellos con insuficiencia renal. Además, la función renal, evaluada mediante la eGFR y la creatinina en suero, no empeoró en los pacientes con insuficiencia renal durante las 52 semanas de tratamiento.

Yokote K *et al. Int J Mol Sci* 2019;**20**(3):706.

Pemafibrato: un perfil hepático seguro en comparación con el fenofibrato

El pemafibrato condujo a cambios favorables de las enzimas hepáticas en comparación con el fenofibrato



Ishibashi S *et al.* *J Clin Lipidol* 2018;**12**:173-84.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Pemafibrato: un perfil hepático seguro en comparación con el fenofibrato

El pemafibrato mostró un perfil de seguridad hepática favorable en los ensayos clínicos. En un estudio, el pemafibrato disminuyó de manera considerable los niveles de alanina-aminotransferasa y gamma-glutamyl transferasa, mientras que ambas aumentaron durante el tratamiento con fenofibrato.

Ishibashi S *et al.* *J Clin Lipidol* 2018;**12**:173-84.

Pemafibrato y PROMINENT

- El pemafibrato es potente, específico y eficaz en la reducción de los TG y el colesterol remanente
- Los datos clínicos hasta la fecha confirman un beneficio favorable en comparación con el perfil de riesgo de este SPPARMα nuevo
- PROMINENT es crítico para establecer la causalidad de las lipoproteínas ricas en TG en la ASCVD

Pradhan AD *et al. Am Heart J* 2018;206:80-93.

R³i
Residual Risk Reduction Initiative

Pemafibrato y PROMINENT

Gracias a su perfil favorable de eficacia y seguridad, el pemafibrato es una herramienta ideal para probar si bajar los TG en plasma y el colesterol remanente (representantes de lipoproteínas ricas en TG) reduce los episodios cardiovasculares.

Pradhan AD *et al. Am Heart J* 2018;206:80-93.

El futuro: nuevos abordajes para disminuir los triglicéridos elevados

- ANGPTL3 y apo-CIII representan nuevas dianas potenciales
- Los oligonucleótidos antisentido, los anticuerpos monoclonales y las terapias con pequeños ARN de interferencia (siARN) dirigidos a estas dianas ofrecen nuevos enfoques para disminuir las lipoproteínas ricas en TG elevadas

Katzmann JL et al. J Am Coll Cardiol 2020;76:563-79.

R³i

Residual Risk Reduction Initiative

El futuro: nuevos abordajes para disminuir los triglicéridos elevados

ANGPTL3 y apo-CIII representan potenciales dianas nuevas para la intervención terapéutica para disminuir las lipoproteínas ricas en TG en plasma.

Katzmann JL et al. J Am Coll Cardiol 2020;76:563-79.

Conclusiones

- Nuevas apreciaciones de la epidemiología, la genética y la biología sugieren claramente que las lipoproteínas ricas en TG elevadas representan factores de riesgo causal de ASCVD
- PROMINENT, con el empleo del pemafibrato SPPARM α , evaluará de manera definitiva si bajar los TG elevados (y el colesterol remanente) reduce los episodios cardiovasculares en los pacientes de alto riesgo
- Enfoques terapéuticos nuevos dirigidos a otras dianas, incluidos ANGPTL3 y apo-CIII, ofrecen oportunidades adicionales de establecer la causalidad de las lipoproteínas ricas en TG en la ASCVD

Abreviaturas

ACS	Síndrome coronario agudo
ALT	Alanina-aminotransferasa
ANGPTL3, 4 y 8	Proteínas similares a la angiopoyetina 3, 4 y 8
apo	Apolipoproteína
ASCVD	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
CAD	Enfermedad de las arterias coronarias
CHD	Cardiopatía coronaria
C-HDL	Colesterol de lipoproteína de alta densidad
C-LDL	Colesterol de lipoproteína de baja densidad
CRP	Proteína C-reactiva
CV	Cardiovascular
CVD	Enfermedad cardiovascular
DHA	Ácido docosahexaenoico
eGFR	Tasa de filtración glomerular estimada
EPA	Ácido eicosapentaenoico
GGT	Gamma-glutamyl transferasa
GPIHBP1	Proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol-1

HL	Lipasa hepática
IC	Intervalo de confianza
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
IHD	Cardiopatía isquémica
IL	Interleucina
IM	Infarto del miocardio
IQR	Amplitud intercuartílica
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LOF	Pérdida de función
Lp(a)	Lipoproteína (a)
LpL	Lipoproteína lipasa
MACE	Episodios cardiovasculares graves
NMR	Resonancia magnética nuclear
PAV	Porcentaje de volumen de ateroma
PPARα	Receptor α activado por proliferadores peroxisomales
SPPARMα	Moduladores de receptores alfa selectivos activados por proliferadores peroxisomales
TG	Triglicéridos
VCAM-1	Molécula-1 de adhesión de la célula vascular
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

Ensayos

ACCORD	Estudio de Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en la Diabetes
ASCEND	Estudio de Episodios Cardiovasculares en la Diabetes
JELIS	Estudio de Intervención de Lípidos con EPA de Japón
MIRACL	Ensayo de Reducción de Isquemia Miocárdica con Reducción Intensiva del Colesterol
PROMINENT	Pemafibrato para Reducir Resultados Cardiovasculares mediante la Baja de los Triglicéridos en Pacientes Diabéticos
PROVE IT-TIMI 22	Evaluación de Pravastatina o Atorvastatina y Tratamiento de la Infección-Trombólisis en el Infarto del Miocardio 22
STRENGTH	Estudio de resultados para evaluar la reducción del riesgo residual de las estatinas con un tratamiento con EpaNova en pacientes con alto riesgo cardiovascular e hipertrigliceridemia
TNT	Estudio de Nuevas Metas Terapéuticas
VITAL	Ensayo de Vitamina D y Omega-3



R³i

Residual Risk Reduction Initiative