

Recomendaciones del NCEP-ATPIII. Dislipemia aterogénica y redefinición de valores deseables de triglicéridos

H. Cintora

Departamento de Factores de Riesgo Vascular. Instituto de Enfermedades Metabólicas Junín. Argentina.

El vínculo causal entre hiperlipemia y riesgo de enfermedad coronaria (EC) ha sido extensamente explorado para colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Ensayos clínicos prospectivos de prevención primaria y secundaria han demostrado que la reducción de cLDL se asocia con una incidencia de EC significativamente menor¹⁻³. El Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NCEP), a través del Panel de Expertos sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos (Adult Treatment Panel [ATP]), ha generado consistentes guías sucesivas destinadas a optimizar la evaluación y el manejo clínico de las concentraciones plasmáticas de colesterol y a promover estrategias consensuadas de prevención primaria y secundaria de la ECC⁴. El recientemente publicado ATP III⁵, elaborado a partir de anteriores guías, hace énfasis en el objetivo primario de lograr en cada individuo las concentraciones plasmáticas deseables de cLDL según su estratificación de riesgo para EC, e incorpora como nuevo y distintivo rasgo mayor respecto de los anteriores documentos (ATP I y ATP II), el reconocimiento de factores de riesgo aterotrombóticos ya debidamente acreditados y no incluidos entre los clásicamente considerados factores de riesgo mayores e independientes. Entre los factores de riesgo incluidos en el ATP III como nuevos objetivos de diagnóstico y tratamiento figuran la denominada dislipemia aterogénica (concentraciones aumentadas de triglicéridos, abundancia anormal de partículas pequeñas y densas de LDL y disminución de las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL]) y la presen-

cia de enfermedad arteriosclerótica subclínica. Por otra parte, y en relación directa con lo anterior, el ATP III adjudica a los individuos con diabetes y sin EC clínica el mismo nivel de riesgo de los pacientes no diabéticos portadores de EC. Esta recategorización de riesgo está fundamentada en reconocidas evidencias que indican que la mayoría de los individuos con diabetes, particularmente de tipo 2, son portadores de múltiples factores de riesgo vascular, entre los cuales la hipertrigliceridemia, definida arbitrariamente como valores de triglicéridos por encima de 200 mg/dl (2,26 mmol/l), evidencia una prevalencia que duplica la de la población no diabética^{6,7}. En las últimas 2 décadas se han acumulado fuertes evidencias que vinculan la trigliceridemia con un aumento del riesgo vascular. En este sentido, en un reciente y cuidadoso metaanálisis de 17 estudios prospectivos se halló que el incremento de 1 mmol/l (88,6 mg/dl) en los valores basales de triglicéridos se asoció con un aumento del 30 y el 75% en el riesgo total de enfermedad cardiovascular (ECV) en varones y mujeres, respectivamente; el incremento siguió siendo significativo tras el ajuste estadístico para otros factores de riesgo entre los que se incluía el cHDL⁸. Más recientemente se ha reconocido que la hipertrigliceridemia es un factor independiente de riesgo vascular⁹. Mientras tanto y durante décadas, en la práctica clínica diaria ha habido controversia tanto respecto a la concentración deseable de triglicéridos plasmáticos como respecto al punto de corte para diagnosticar hipertrigliceridemia e iniciar tratamiento hipolipemiente específico. Así, desde 1992 las guías de la Sociedad Europea de Aterosclerosis sugieren iniciar terapéutica hipotrigliceridemiante a partir de concentraciones de triglicéridos ≥ 200 mg/dl (2,26 mmol/l), y el objetivo deseable es una concentración < 150 mg/dl (1,69 mmol/l)¹⁰; en 1993 el ATP II estableció como hipertrigliceridemia las concentra-

Correspondencia: Dr. H. Cintora.
Instituto de Enfermedades Metabólicas Junín.
Aristóbulo del Valle 111, Junín (B). Argentina (6000).
Correo electrónico: hcindr@ciudad.com.ar

ciones > 400 mg/dl (4,51 mmol/l) y consideró *borderline* a aquellas entre 200 y 400 mg/dl (2,26 y 4,51 mmol/l)⁴. En la actualidad y a través del recientemente publicado ATP III, desde lo conceptual, el NCEP muestra un enfoque sustancialmente más amplio de las alteraciones lipídicas con capacidad aterogénica, y desde lo práctico, sus recomendaciones respecto a puntos de triglicéridos revelan cambios drásticos en los puntos de corte, y ahora se sugiere considerar normotrigliceridemia cuando los valores de triglicéridos sean < 150 mg/dl (1,69 mmol/l) e hipertrigliceridemia cuando superen los 200 mg/dl (2,26 mmol/l)⁵. Esta saludable actual coincidencia entre las recomendaciones de las guías europeas de 1992 y las recientemente extraídas del ATP III representa una bienvenida común entre lo normativo y lo fáctico. El vínculo de acercamiento se sustenta, práctica y fundamentalmente, en el reconocimiento de que la magnitud de la trigliceridemia refleja la acumulación en la circulación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTg), que en ciertas circunstancias, y a través de una multitud de identificados mecanismos biológicos, ejercen efectos aterogénicos, procoagulantes y antifibrinolíticos¹¹⁻¹⁴. En 1999, CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS publicó un trabajo en el que se sugería que la trigliceridemia basal óptima es inferior a 150 mg/dl (1,69 mmol/l) y que la concentración de triglicéridos entre 150-200 mg/dl (1,69-2,26 mmol/l) en adultos aparentemente sanos representa un rango crítico con mayor riesgo aterogénico asociado con un área bajo la curva de triglicéridos posprandiales significativamente más elevada, menor sensibilidad insulínica, cifras significativamente elevadas de inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y una prevalencia de arteriosclerosis subclínica, evaluada por ultrasonografía carotídea y femoral, tres veces superior a la observada en individuos con cifras de triglicéridos basales inferiores a 150 mg/dl (1,69 mmol/l)¹⁵. El aumento patológico del espesor del complejo íntima-media de la arteria carótida común está considerado como un fuerte predictor de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico, aun en sujetos sin evidencias clínicas de ECV¹⁶. Austin et al demostraron claramente la relación entre trigliceridemia basal superior a 200 mg/dl (2,26 mmol/l) y un significativo aumento en la proporción circulante de la subclase aterogénica de partículas pequeñas y densas de LDL y concentraciones subóptimas de cHDL, conformando una tríada lipídica a la que llamaron *fenotipo lipoproteico aterogénico*, que representa, a su vez, la dislipemia hallada con más frecuencia en estudios de ca-

sos y controles de factores de riesgo para infarto de miocardio a temprana edad¹⁷, y ayuda a explicar, además, una sustancial proporción del riesgo coronario en la población general. El ATP III reconoce que el síndrome metabólico es un “objetivo secundario” de la terapéutica destinada a la reducción del riesgo de EC e incluye en el mismo la mencionada tríada lipídica bajo la denominación de dislipemia aterogénica. Este trastorno lipídico, componente mayor del síndrome metabólico junto con la insulinorresistencia¹⁸, guarda en su origen una estrecha vinculación con la hiperlipemia posprandial caracterizada a su vez por la acumulación exagerada y/o un deficiente aclaramiento plasmático de los remanentes de las LPRTg, tanto de origen endógeno (remanentes de las lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL]) como exógeno (remanentes de quilomicrones), que se asocian de forma positiva con el desarrollo de arteriosclerosis coronaria¹⁹⁻²³, cerebral²⁴ y periférica²⁵. Patsch et al demostraron el elevado valor predictivo para ECV de la determinación posprandial de triglicéridos²⁶. Es cierto que la magnitud de la trigliceridemia posprandial guarda un estrecha relación con las concentraciones basales de triglicéridos²⁷, pero diferentes autores han demostrado que individuos sanos con concentraciones de triglicéridos de menos de 150 mg/dl, tras un ayuno de 12 h, pueden presentar una trigliceridemia posprandial aumentada tras una comida con moderado contenido graso^{28,29}; esta situación representa una especie de “intolerancia grasa” que también se ha demostrado en pacientes diabéticos tipo 2 aun después de alcanzar un óptimo control glucémico³⁰. Teniendo en cuenta que la mayor parte de nuestras vidas transcurre en condición posprandial, resulta razonable suponer que la evaluación de las concentraciones posprandiales de triglicéridos, en circunstancias como la presencia de uno o más rasgos del síndrome metabólico, podría brindar una evaluación más precisa del riesgo aterogénico y contribuir de algún modo a elucidar la actualmente tan fascinante como intrigante hipótesis de la “glucolipotoxicidad”³¹, sospechosa de constituir un eslabón mayor en la cadena de mecanismos fisiopatológicos (incremento exagerado del tejido adiposo visceral, deterioro del perfil lipídico-lipoproteico y alteraciones en la homeostasis glucosa-insulina) involucrados en el desarrollo de ECV y a los cuales está muy estrechamente vinculada la regulación de concentraciones plasmáticas de triglicéridos³². Las recientes normativas del ATP III, al incorporar como objetivo diagnóstico y terapéutico la dislipemia aterogénica, redefinen las concentraciones basales deseables y patológicas de

triglicéridos, reconociendo su papel en el complejo proceso de aterogénesis a concentraciones significativamente más bajas que las anteriormente aceptadas como elevadas. Todo ello, llevado a la práctica clínica diaria, representa el logro de una tan esperada como justificada uniformidad de criterios, lo que conduce a una metodología más racional y coste-efectiva para identificar y tratar a individuos expuestos a riesgo elevado; si estos criterios son asumidos e implementados de forma adecuada, redundarán en acciones sustancialmente más prometedoras de prevención primaria y secundaria de las ECV en general.

Bibliografía

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Shepherd J. The West of Scotland Coronary Prevention Study: a trial of cholesterol reduction of Scottish men. *Am J Cardiol* 1995;76:C113-7.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;355:1001-9.
- Grundy SM. National Cholesterol Education Program: second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation* 1994;89:1329-445.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:19:2486-97.
- Assmann G, Schulte H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992;70:733-7.
- UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 27: plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. *Diabetes Care* 1997;20:1683-7.
- Hokanson JE, Austin MA. Triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis of population-based prospective study. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
- Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:B7-12.
- Prevention of coronary heart disease: scientific background and new clinical guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis Society prepared by international task force for prevention of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992;2:113-56.
- Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Krauss RM. LDL subclass phenotype and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1496-502.
- Tall AR. Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relation to atherogenesis. *J Clin Invest* 1990;86:379-84.
- Miller GJ. Lipoproteins and the haemostatic system in atherothrombotic events. *Clin Haematol* 1994;7:713-32.
- Bradley WA, Booyse FM, Gianturco SH. Fibrinolytic and thrombotic factors in atherosclerosis and ischemic heart disease: the influence of triglyceride rich lipoproteins. *Atherosclerosis* 1994;108 (Suppl):531-9.
- Cintora H, Altman R, Scazzola A, Cintora F, Melcon M, Machain M, et al. Triglyceridemia basal y riesgo cardiovascular: 150-200 mg/dl como "rango crítico" con mayor riesgo aterogénico en individuos aparentemente sanos. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1999;11:113-20.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmoll RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson FK Jr, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
- Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-506.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1597-606.
- Simons LA, Dwyer T, Simons J, Bernstein L, Mock P, Poonia NS, et al. Chylomicrons and chylomicron remnants in coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis* 1987;65:181-9.
- Karpe F, Tornvall P, Olivecrona T, Steiner G, Carlson LA, Hamsten A. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;106:83-97.
- Meyer E, Westerveld HE, De Ruyter-Meijstek FC, Van Greevenbroek MM, Rienks R, Van Rijn HJ, et al. Abnormal postprandial apolipoprotein B48 and triglyceride response in normolipidemic women with greater than 70 percent stenotic coronary artery disease. A case-control study. *Atherosclerosis* 1996;124:221-35.
- Groot PHE, Van Stiphout WAHJ, Krauss XH, Jensen H, Van Tol A, Van Ramshorst T, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:653-62.
- Sakata K, Miho N, Shirotani M, Yoshida H, Takada Y, Takada A. Remnant like particle cholesterol is a major risk factor for myocardial infarction in vasospastic angina with nearly normal coronary artery. *Atherosclerosis* 1998;136:225-31.
- Ellsworth JL, Fong LG, Kraemer FB, Cooper AD. Differences in the processing of chylomicron remnants and B-VLDL by macrophages. *J Lipid Res* 1990;31:1399-411.
- Senti M, Nogues X, Botet JP, Rubies-Prat J, Vidal Barraquer F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease: role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation* 1992;85:30-6.
- Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1336-45.
- Nestel PJ. Relationship between plasma triglycerides and removal of chylomicrons. *J Clin Invest* 1964;43:943-9.
- Cintora H, González C, Machain M, et al. Postprandial triglyceridaemia: a predictor of metabolic dysfunction? [abstract]. Proceedings 66th Congress of the European Atherosclerosis Society, 1996; p. 189.
- Schrzenmeir I. The phenomenon of a high triglyceride response to an oral lipid load and its link to the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1993;683:302-14.
- Cavallero E, Dacht C, Neufcours D, Wirquin E, Mathe D, Jacotot B. Postprandial amplification of lipoprotein abnormalities in controlled type II diabetes: relationship to postprandial lipemia and C-peptide/glucagon levels. *Metabolism* 1994;43:270-8.
- Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity dependent NIDDM: genetic and clinical complications. *Diabetes* 1995;44:863-70.
- Pascot A, Després JP, Lemieux I, Almeras N, Bergeron J, Nadeau A, et al. Deterioration of the metabolic risk profile in women. *Diabetes Care* 2001;24:5:902-8.