

PROTOS **HIPERTRIGLICERIDEMIAS**

Coordinador
Xavier Pintó Sala

OMA SEMI 03/08

CAPÍTULO II

Triglicéridos y riesgo cardiovascular: desde los estudios epidemiológicos y experimentales a los ensayos clínicos

CARLOS BROTONS CUIXART
Unidad de Epidemiología. EAP Sardenya. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

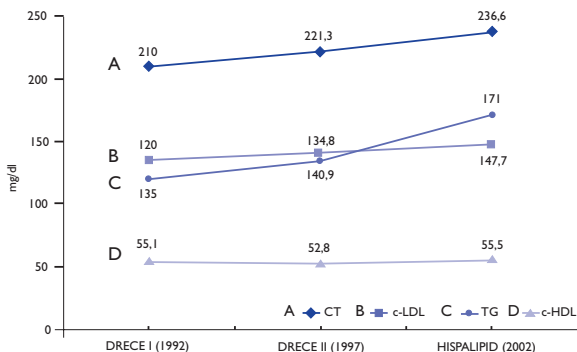
En este capítulo se analiza la evidencia científica sobre el papel de los triglicéridos y el riesgo cardiovascular. Específicamente, se revisa la prevalencia de la hipertrigliceridemia a partir de datos procedentes de estudios españoles y de otros países; la evidencia científica de la relación entre la hipertrigliceridemia y la enfermedad coronaria según los estudios analíticos de cohortes, y finalmente, se revisan aquellos ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas que directa o indirectamente han evaluado una intervención para reducir los valores de triglicéridos y su relación con los accidentes cardiovasculares.

PREVALENCIA DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

Según los datos del último informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis de 2007¹, la evolución de los valores medios

de triglicéridos en pacientes adultos de 35-65 años en España ha aumentado desde el año 1992 al año 2002 una media de 135 a 171 mg/dl, según datos procedentes de los estudios DRECE e HISPALIPID (**fig. 1**).

Figura 1. Evolución de los valores medios de lípidos séricos en pacientes adultos de 35-65 años en España.



Fuente: Gómez-Gerique et al, 1999; Gutiérrez Fuentes et al, 2000; Vegazo et al, 2006 (Informe SEA 2007).

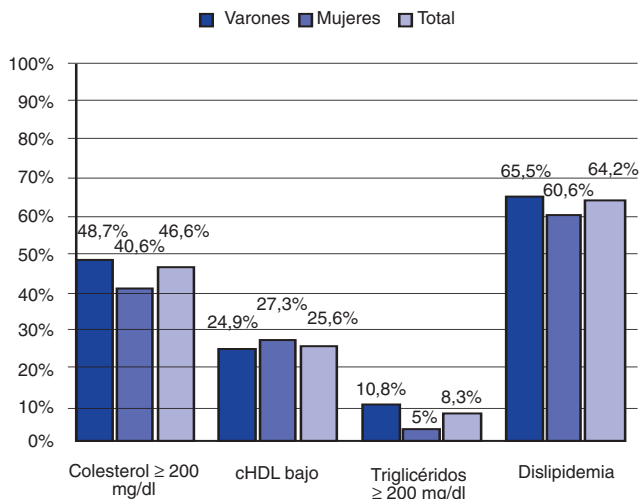
En otro estudio realizado en población laboral española (estudio IBERMUTUAMUR²) en el que se estudiaron más de 216.000 trabajadores, entre mayo de 2004 y marzo de 2005, la media de la concentración de triglicéridos fue más baja que en los anteriores estudios al tratarse de una población más joven, y claramente más elevada en varones (121 mg/dl) que en mujeres (77 mg/dl) (**tabla 1**). En este mismo estudio el porcentaje de individuos con triglicéridos superiores a 200 mg/dl fue de 8,3% (11% en hombres y 3,5% en mujeres) (**fig. 2**).

Tabla 1. Concentraciones de lípidos séricos en la población laboral española. Estudio IBERMUTUAMUR

	Varones (n = 158.593) (media $\pm$ DE)	Mujeres (n = 58.321) (media $\pm$ DE)	Total (n = 216.914) (media $\pm$ DE)
Edad (años)	37,0 $\pm$ 11,2	34,9 $\pm$ 9,6	36,4 $\pm$ 10,8
Colesterol total (mg/dl)	201,2 $\pm$ 44,1	193,7 $\pm$ 36,1	199,2 $\pm$ 42,2
cHDL (mg/dl)	47,1 $\pm$ 10,9	58,0 $\pm$ 12,9	50,1 $\pm$ 12,4
cLDL (mg/dl)	129,9 $\pm$ 35,0	120,5 $\pm$ 30,8	127,4 $\pm$ 34,2
Triglicéridos (mg/dl)	121,1 $\pm$ 89,8	77,5 $\pm$ 41,9	109,4 $\pm$ 82,2

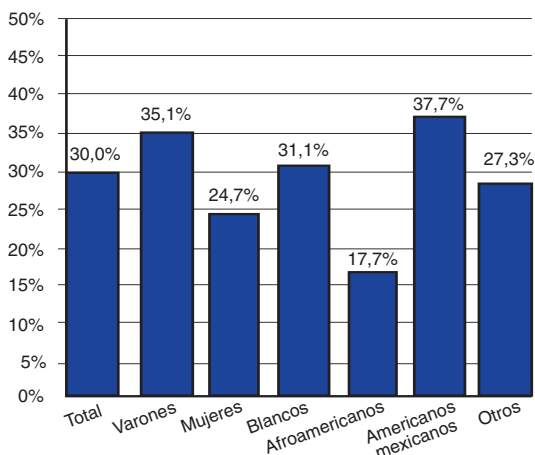
cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad.

Figura 2. Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población laboral española. Estudio IBERMUTUAMUR



En Estados Unidos la prevalencia de hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) a partir de los resultados del US National Health and Nutrition Examination Survey III realizado entre los años 1988-1994, en una muestra representativa de 8.814 individuos mayores de 20 años³ fue del 30% (35% en hombres y 25% en mujeres), y se observaron diferencias también entre razas (**fig. 3**).

Figura 3. Prevalencia de la hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) según el US National Health And Nutrition Examination Survey III, 1988-1994



ASOCIACIÓN DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA CON LA ENFERMEDAD CORONARIA

La primera vez que se observó una asociación entre la hipertrigliceridemia y la enfermedad coronaria fue a partir de los estudios analíticos, fundamentalmente los estudios de cohortes. En

estos estudios, en el análisis univariante se observa una asociación independiente con la enfermedad coronaria. Sin embargo, los resultados del análisis multivariante son más conflictivos, y la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente en unos estudios y en otros no. A continuación se presentan algunos de los estudios más recientes donde ya se observó una asociación independiente en el análisis multivariante.

Estudio PROCAM

El PROCAM⁴ es un estudio de cohortes prospectivo, que incluyó una población de 17.437 hombres y 8.065 mujeres, en Alemania. Los resultados en el seguimiento a los 8 años muestran en el análisis multivariante, que el colesterol total, el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el unido a las de baja densidad (cLDL) y los triglicéridos (transformación logarítmica) se correlacionaron significativamente ($p < 0,001$) con la presencia de episodios coronarios mayores.

Estudio de Baltimore

El estudio de Baltimore⁵ es un estudio de cohortes retrospectivo, de 350 pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria mediante angiografía, seguidos durante 18 años. Los resultados del análisis multivariante ajustando por edad, sexo y uso de bloqueantes β muestran que los pacientes con valores de triglicéridos superiores a 100 mg/dl tienen un riesgo relativo aumentado del 50% frente a los pacientes con valores inferiores a 100 mg/dl.

Estudio de Copenhague

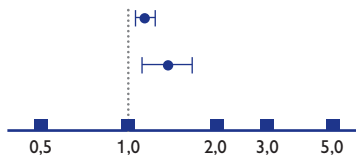
El estudio de Copenhague⁶ es un estudio de cohortes prospectivo en 2.906 varones sin enfermedad cardiovascular previa, de 8 años de seguimiento, en el que se observó que los pacientes en

el tercio medio de valores de triglicéridos tenían un riesgo aumentado del 50% de enfermedad coronaria relativo a los del tercio bajo, mientras que los pacientes del tercio superior tenían un riesgo aumentado del 120% relativo a los pacientes del tercio bajo, todo ellos después de ajustarlo por los factores de riesgo tradicionales, incluido el cHDL.

Metaanálisis de 17 estudios prospectivos

Se revisaron 17 estudios prospectivos de pacientes sin enfermedad cardiovascular previa, incluyendo 46.413 hombres y 10.864 mujeres, seguidos durante 8,4 años los hombres y 11,4 años las mujeres⁷. Se observó que por cada aumento de 1 mmol/l (89 mg/dl) en los valores de triglicéridos el riesgo aumentaba en el 32% en hombres y en el 76% en mujeres. Después de ajustar por el cHDL y otros factores de riesgo en el análisis multivariante, el riesgo en los hombres era un 14% superior, y en las mujeres un 37% superior, ambos estadísticamente significativos: riesgo relativo en hombres 1,14 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,05-1,28) y riesgo relativo en mujeres de 1,37 (IC del 95%: 1,13-1,66). En la **figura 4** se puede observar gráficamente el resultado de los riesgos relativos en hombres y mujeres después de ajustarlo por otros factores.

Figura 4. Metaanálisis de estudios prospectivos de base poblacional



Riesgo relativo para cada mmol/l de aumento de triglicéridos en hombres es de 1,14 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,05-1,28) y en las mujeres de 1,37 (IC del 95%: 1,13-1,66).

Metaanálisis de 29 estudios prospectivos

Un reciente metaanálisis⁸ que agrupó los datos de 29 estudios prospectivos, acumulando una población de 262.525 participantes y 10.158 casos de enfermedad coronaria, mostró, después de ajustar por otros factores de riesgo, una atenuación de la asociación de la hipertrigliceridemia con la enfermedad coronaria, pero aun así estadísticamente significativa, cuando se comparaban los pacientes con valores de triglicéridos en el tercio inferior con aquellos del tercio superior (riesgo relativo de 1,72; IC del 95%: 1,56-1,90).

ENSAYOS CLÍNICOS QUE HAN EVALUADO LA RELACIÓN ENTRE LA REDUCCIÓN DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA Y LOS ACCIDENTES CARDIOVASCULARES

Estudios de prevención primaria

Estudio de la OMS

El estudio de la OMS⁹ es un ensayo clínico realizado en 15.745 hombres, donde se comparaba el clofibrato con placebo en un seguimiento de 5,3 años. Se observó en el grupo tratado con clofibrato una reducción de los triglicéridos de 48 mg/dl y del colesterol total de 27 mg/dl, ambos respecto al grupo control. Se observó una reducción del 25% del infarto de miocardio no mortal, aunque no hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular, e incluso se observó en el grupo intervención un aumento en la mortalidad total.

Estudio de Helsinki

El estudio de Helsinki¹⁰ es un ensayo clínico realizado en 4.081 hombres, en el que se comparó la administración de gemfibrozilo con placebo en un seguimiento de 5 años. Se observó una reducción de los triglicéridos del 43%, y una reducción significativa del 34% en la incidencia de enfermedad coronaria. En un análisis posterior¹¹ se observó una reducción significativa del 71% de la incidencia de enfermedad coronaria en los pacientes con valores de triglicéridos superiores a 203 mg/dl y un cociente cLDL/cHDL mayor de 5.

Estudios de prevención secundaria

Coronary Drug Project

El Coronary Drug Project¹² es un ensayo clínico realizado en 8.341 hombres con infarto de miocardio, en el que se comparó la administración de estrógenos conjugados, clofibrato, dextrotiroxina sódica y ácido nicotínico, o placebo, o niacina o placebo. A los 5 años de seguimiento se observó una pequeña reducción de infarto de miocardio no mortal (8,9 frente a 12,2) sólo en el grupo tratado con ácido nicotínico, pero no se observaron diferencias en mortalidad total. A los 15 años de seguimiento (estudio ya abierto, no enmascarado) se observó una reducción significativa del 11% en la mortalidad total en el grupo tratado con ácido nicotínico.

Estudio BIP

El estudio BIP¹³ es un ensayo clínico realizado en 3.090 pacientes con infarto de miocardio o angina estable con valores altos de triglicéridos y/o bajos de cHDL, donde se comparó el bezafibrato con placebo durante 6 años, sin que se observara una reduc-

ción significativa de los episodios cardiovasculares. En los pacientes con valores de triglicéridos superiores a 200 mg/dl, sí se observó una reducción significativa del 39,5% del infarto de miocardio mortal o no mortal y de la muerte súbita.

Estudio de Estocolmo

El estudio de Estocolmo¹⁴ es un ensayo clínico realizado en 555 pacientes con infarto de miocardio seguidos durante 5 años en el que se comparó la administración de clofibrato más ácido nicotínico con placebo. Se observó una reducción de los triglicéridos del 19%, y una reducción significativa del 26% en la mortalidad total (en pacientes con valores de triglicéridos superiores a 133 mg/dl).

Estudio VA-HIT

El estudio VA-HIT¹⁵ es un ensayo clínico realizado en 2.531 hombres con el diagnóstico de enfermedad coronaria y valores bajos de cHDL, donde se comparó gemfibrocilo con placebo durante un seguimiento de 5,1 años. Se observó una reducción de los triglicéridos del 31% y un aumento del 6% del cHDL. Se observó una reducción significativa del 24% en los episodios cardiovasculares (muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no mortal e ictus).

Estudio FIELD

El estudio FIELD¹⁶ es un ensayo clínico realizado en 9.795 pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio y diabetes, en el que se comparó fenofibrato con placebo, durante un seguimiento de 5 años. Se observó una reducción de los triglicéridos del 21,9%, una reducción del 11% (no significativo) de episodios coronarios, una reducción del 24% de episodios no mortales y una reducción significativa del 11% del total de episodios cardiovasculares.

Metaanálisis y revisiones sistemáticas

Revisión sistemática de los diferentes fármacos hipolipemiantes

Se analizaron los datos de 97 ensayos clínicos tanto de prevención primaria como secundaria, acumulando información de 137.140 pacientes en el grupo intervención y 138.976 pacientes en el grupo control¹⁷. Los resultados observados aparecen en la **tabla 2**. La conclusión de este metaanálisis es que las estatinas y los ácidos grasos (AG) ω -3 son los más efectivos en reducir la mortalidad total.

Tabla 2. Resultados de metaanálisis de ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria

	Mortalidad total OR (IC 95%)	Mortalidad cardíaca OR (IC95%)	Mortalidad no cardiovascular OR (IC95%)
Estatinas	0,87 (0,81-0,94)	0,78 (0,72-0,84)	
Fibratos	1,00 (0,91-1,11)		1,13 (1,01-1,27)
Resinas	0,84 (0,66-1,08)	0,70 (0,50-0,99)	
Ácido nicotínico	0,96 (0,86-1,08)		
Ácidos grasos n-3	0,77 (0,63-0,94)	0,68 (0,52-0,90)	
Dieta	0,97 (0,91-1,04)		

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Metaanálisis de los ácidos ω -3

Se analizaron los datos de 36.913 pacientes, procedentes de 48 ensayos clínicos y 41 estudios de cohortes¹⁸. Se observó que no existe una clara evidencia que los suplementos dietéticos o de AG ω -3 modifiquen la mortalidad total (OR: 0,87; IC del 95%: 0,73-1,03) o los episodios cardiovasculares (OR: 0,95;

IC del 95%: 0,82-1,12) en pacientes con enfermedad cardiovascular o de alto riesgo cardiovascular o de la población general. Los autores también concluyen que no existe evidencia de recomendar a los pacientes que abandonen los suplementos de AG ω -3.

El motivo de estos resultados fue que se incluyó un estudio de prevención primaria relativamente grande¹⁹ realizado en 3.114 hombres menores de 70 años, cuyos resultados fueron en dirección opuesta a la mayoría de estudios incluidos en el metaanálisis, y se observó que el riesgo de muerte cardíaca fue superior en los individuos a los que se les aconsejó tomar aceite de pescado que a los que no (RR ajustado: 1,26 [IC del 95%: 1,00-1,58]; $p = 0,047$), y también un riesgo de muerte súbita aumentado (RR: 1,54 [IC del 95%: 1,06-2,23]; $p = 0,025$). Los resultados de este estudio sin embargo se han puesto en entredicho, por problemas metodológicos²⁰.

Metaanálisis de estudios con fibratos²¹

Se identificaron 10 ensayos clínicos placebo-control, que acumulaban información de 36.489 pacientes de estudios con fibratos²¹ y se observó que éstos reducen significativamente el colesterol total y los triglicéridos en el 8 y el 30%, y aumentan el cHDL en el 9%. Los fibratos reducen de manera significativa el riesgo de infarto de miocardio no mortal en el 22%, sin que se encuentre un efecto sobre la mortalidad cardiovascular ni sobre la mortalidad total.

CONCLUSIONES

La prevalencia de la hipertrigliceridemia es probable que vaya en aumento, debido al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de obesidad y de diabetes mellitus.

La hipertrigliceridemia se asocia de manera independiente al aumento del riesgo coronario, y al ajustarlo por otros factores de riesgo (sobre todo por el cHDL) esta asociación queda atenuada, aunque mantiene la significación estadística.

La disminución de la concentración de triglicéridos se asocia a una reducción de la morbimortalidad coronaria.

Debido a la asociación con otros factores de riesgo (cHDL bajo, resistencia a la insulina, diabetes, hipertensión, síndrome metabólico) cualquier intervención para reducir los valores de triglicéridos debe ir precedida de la evaluación global del riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Villar F, Banegas JR, Donado J deM, Rodríguez F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2007.
2. Sánchez-Chaparro MA, Román García J, Calvo Bonacho E, Gómez Larios T, Fernández Meseguer A, Sáinz Gutiérrez JC, et al. Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población laboral española. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:421-30.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002;287:356-9.
4. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur H J* 1998;19 (Supp A):A2-11
5. Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: the Baltimore Coronary Observational Long-term Study. *JACC* 1998;31:1252-125.
6. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischaemic heart disease :an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-36.
7. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-8.

8. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerids and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
9. WHO Cooperative Trial on Primary Prevention on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978;40:1069-118.
10. Frick MH, Elo O, Haapa K. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
11. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45.
12. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: Long-term benefit with niacin. *JACC* 1986;8:1245-55.
13. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21-7.
14. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988;223:405-18.
15. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
16. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
17. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005;165:725-30.

18. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, CV disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752-5.
19. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:193-200.
20. Bersot T, Haffner S, Harris WS, Kellick K, Morris CH. Hypertriglyceridemia: management of atherogenic dyslipidemia. *J Fam Prac* 2006;suppl: S1-S8.
21. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease-a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J* 2007; 154:943- 53.