



<https://doi.org/10.24245/mim.v41iMarzo.10372>

Consenso de la Sociedad Mexicana de Cardiología con respecto a las lipoproteínas ricas en triglicéridos, metabolismo, diagnóstico, riesgo cardiovascular e hígado graso asociado con disfunción metabólica

Consensus of the Mexican Society of Cardiology regarding triglyceride-rich lipoproteins, metabolism, diagnosis, cardiovascular risk, and fatty liver associated with metabolic dysfunction.

Abel Alberto Pavía López,¹ Ivette Cruz Bautista,² Raúl Contreras Omaña,³ Juan Carlos Garnica Cuéllar,⁴ Fernando Javier Lavalle González,⁵ Jorge Eduardo Cossío Aranda,⁶ Juan Manuel Rebull Isusi,⁷ Josué Isaac Elías López,⁸ Manuel Odín De los Ríos Ibarra,⁹ Rafael Zubirán Sanabria,¹⁰ Alejo Díaz Aragón,¹¹ Marco Antonio Alcocer Gamba,¹² Juan Francisco Rivera Ramos,¹³ Arely Gayosso Godínez,¹⁴ Stephany Téllez Jaén,¹⁴ Mariel Lizzete Belén Reséndiz,¹⁴ María Isabel Badillo Vázquez,¹⁴ Vanina Pavía Aubry,¹⁵ Juan José Parcero Valdez,¹⁶ Jorge Antonio Aldrete Velasco,¹⁷ Jorge Cortés Lawrenz,¹⁸ Mercedes Scarlett Enriquez Ramos,¹⁹ Jonathan Flores Ojeda²⁰

Resumen

OBJETIVO: Proponer directrices basadas en evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la dislipidemia mixta, con hincapié en las lipoproteínas ricas en triglicéridos y su efecto en el metabolismo lipídico, la epidemiología, el riesgo cardiovascular y la esteatosis hepática no alcohólica.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se convocó a expertos de la Sociedad Mexicana de Cardiología para revisar la bibliografía del metabolismo lipídico, dislipidemia mixta y la relación entre lipoproteínas ricas en triglicéridos y riesgo cardiovascular. También se analizó la asociación entre esteatosis hepática no alcohólica y riesgo cardiovascular ateroesclerótico. Se analizaron las estrategias de evaluación del riesgo y los tratamientos farmacológicos adecuados.

RESULTADOS: Se recomendó el uso del modelo Globorisk complementado con mediciones de triglicéridos y apolipoproteína B para evaluar el riesgo cardiovascular. La esteatosis hepática no alcohólica se identificó como un factor de riesgo independiente de enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas. Las estatinas son la primera línea de tratamiento para disminuir las concentraciones de triglicéridos y el riesgo cardiovascular. En casos de hipertrigliceridemia persistente se sugirió añadir fibratos o ácidos grasos omega-3.

CONCLUSIONES: El tratamiento adecuado de la dislipidemia mixta, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia y esteatosis hepática no alcohólica, es decisivo para reducir el riesgo cardiovascular. Las estatinas son la opción terapéutica inicial y el tratamiento debe personalizarse según las concentraciones de triglicéridos, el riesgo cardiovascular y la respuesta a modificaciones en el estilo de vida.

PALABRAS CLAVE: Triglicéridos; hipertrigliceridemia; hígado graso; riesgo cardiovascular; ateroesclerosis.

¹ Médico cardiólogo clínico e intervencionista, Centro Médico ABC.

² Médico endocrinólogo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán, Ciudad de México.

³ Investigador en jefe, Centro de Estudios de Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas (CEIHET), Pachuca, Hidalgo.

⁴ Médico endocrinólogo, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

⁵ Médico internista endocrinólogo, Hospital Universitario Dr. José E González, Facultad de Medicina UANL, Monterrey, Nuevo León, México.

⁶ Médico cardiólogo, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

⁷ Médico cardiólogo clínico y ecocardiografista de adultos, Hospital Español México, Ciudad de México.

⁸ Médico cardiólogo clínico.

⁹ Médico cardiólogo, Sinacor.

¹⁰ Médico endocrinólogo, Laboratorio de Metabolismo de Lipoproteínas, National Heart Lung and Blood Institute/National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA.

¹¹ Médico cardiólogo, práctica privada, Oaxaca, México.

¹² Médico cardiólogo e intervencionista, Centro de Estudios Clínicos de Querétaro, México.

¹³ Hospital Español de México, Ciudad de México.

¹⁴ Centro de Estudios de Investigación en Enfermedades Hepáticas y Toxicológicas (CEIHET), Pachuca Hidalgo, México.

¹⁵ Médico especialista en obesidad y comorbilidades, Universidad de Miami, Manager, Research Support, Estados Unidos.

¹⁶ Centro de Estudios del Corazón Médica Norte, Hospital Ángeles Tijuana, Baja California, México.

¹⁷ Médico internista.

¹⁸ Director de Hermosillo Heart Team Hospital CIMA, Hermosillo, Sonora, México.

¹⁹ Médico general.

²⁰ Médico general. Maestro en Gestión directiva en salud. Práctica privada, Ciudad de México.

Sociedad Mexicana de Cardiología, Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Colegio de Medicina Interna de México, Asociación Nacional de Cardiólogos de México, Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones AC.

Recibido: 13 de febrero 2025

Aceptado: 14 de febrero 2025

Correspondencia

Abel Pavía López
vanina@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como: Pavía-López AA, Cruz-Bautista I, Contreras-Omaña R, Garnica-Cuéllar JC, et al. Consenso de la Sociedad Mexicana de Cardiología con respecto a las lipoproteínas ricas en triglicéridos, metabolismo, diagnóstico, riesgo cardiovascular e hígado graso asociado con disfunción metabólica. Med Int Méx 2025; 41 (3): 169-197.

Abstract

OBJECTIVE: To propose evidence-based guidelines for the diagnosis and treatment of mixed dyslipidemia, focusing on triglyceride-rich lipoproteins and its impact on lipid metabolism, epidemiology, cardiovascular risk, and non-alcoholic fatty liver disease.

MATERIALS AND METHODS: Experts from the Mexican Society of Cardiology were convened to review the literature on lipid metabolism, mixed dyslipidemia, and the relationship between triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular risk. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerotic cardiovascular risk was also analyzed, along with strategies for risk assessment and appropriate pharmacological treatments.

RESULTS: The use of the Globorisk model, complemented by triglyceride and apolipoprotein B measurements, was recommended for proper cardiovascular risk assessment. Non-alcoholic fatty liver disease was identified as an independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases. Statins are the first-line treatment for lowering triglycerides and cardiovascular risk. In cases of persistent hypertriglyceridemia, the addition of fibrates or omega-3 fatty acids was suggested.

CONCLUSIONS: Proper management of mixed dyslipidemia, especially in patients with hypertriglyceridemia and non-alcoholic fatty liver disease, is crucial for reducing cardiovascular risk. Statins are the initial therapeutic option, and treatment should be personalized based on triglyceride levels, overall cardiovascular risk, and response to lifestyle modifications.

KEYWORDS: Triglycerides; Hypertriglyceridemia; Fatty liver; Cardiovascular risk; Atherosclerosis.

METODOLOGÍA

La Sociedad Mexicana de Cardiología convocó a un grupo multidisciplinario de médicos expertos en el área de los lípidos para escribir un consenso de dislipidemia, caracterizada por el incremento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, para comprender el metabolismo, la epidemiología, la evaluación del riesgo cardiovascular en esta población, la importancia de este trastorno metabólico en la aparición de la esteatosis hepática no alcohólica, recomendaciones no farmacológicas y farmacológicas para el diagnóstico y tratamiento de la dislipidemia mixta o aterogénica. Para ello se conformaron mesas de trabajo para el desarrollo de cada uno de estos objetivos. El representante de cada grupo presentó en una reunión presencial el trabajo

realizado, para su consenso y aprobación; una vez elaborado el manuscrito se hizo una revisión entre los responsables de cada mesa para enviar a publicación este documento.

El triacilglicérido es la forma principal de lípido dietético en las grasas y aceites, derivado de plantas o animales. Las propiedades físicas del triacilglicérido están determinadas por los ácidos grasos específicos esterificados en la molécula de glicerol y la posición que ocupan. Cada uno de los tres carbonos que componen la molécula de glicerol permite una posición de enlace de ácido graso estereoquímicamente distinta: sn-1, sn-2 y sn-3. El punto de fusión de un triacilglicérido está determinado por las características físicas y la posición de los ácidos grasos esterificados al glicerol: su longitud de cadena, cantidad,



posición y conformación de los dobles enlaces y la posición estereoquímica.¹

Alrededor del 90% del peso molecular del triacilglicérido se debe a los ácidos grasos. El perfil de estos en la dieta se refleja, en parte, en el perfil de ácidos grasos del triacilglicérido del tejido adiposo, particularmente en el caso de los ácidos grasos esenciales.¹

¿Cómo se lleva a cabo el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, en estado normal y en hipertrigliceridemia?

Metabolismo normal de las lipoproteínas ricas en triglicéridos

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos son macromoléculas sintetizadas en el intestino como quilomicrones, cuya apoproteína principal es la apo B-48² (vía exógena), y las sintetizadas en el hígado, denominadas lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), cuya apoproteína principal es la apolipoproteína B100 (vía endógena).³ En su formación participa la proteína de transferencia microsomal, que se encarga de lipidar en el retículo endoplásmico rugoso a la apo B-48 y a la apo B-100 adicionándoles triglicéridos, colesterol y fosfolípidos, lo que produce en el intestino los primordios de quilomicrones y partículas con densidad de VLDL y, en el hígado, las pre-VLDL,^{2,4} que continúan su lipidación en el retículo endoplásmico liso y su maduración en el aparato de Golgi para ser secretadas hacia el músculo, el corazón y el tejido adiposo.^{2,4}

La síntesis de los quilomicrones se produce en el periodo absorptivo, y su concentración en el plasma alcanza su máximo a las 2 a 3 h después de la ingesta.⁵ Los quilomicrones que transportan la mayor parte de los lípidos se secretan primero en el espacio intercelular, luego en la lámina propia, seguido de su entrada en el sistema lácteo y luego en el sistema linfático.⁶ La hidrólisis de triglicéridos contenidos está mediada por la

enzima lipasa lipoproteica.⁷ La hidrólisis de los triglicéridos en el núcleo de los quilomicrones y VLDL por la enzima lipasa lipoproteica conduce a la formación de partículas empobrecidas en triglicéridos, denominadas restos de quilomicrones y de VLDL, respectivamente. Se eliminan rápidamente hacia el hígado a través de la unión de la apo E con el receptor de LDL tipo 1 (LRP1) porque la apo B-48 no tiene dominio de enlace en el receptor de lipoproteínas de baja densidad (RLDL),⁴ y en el hígado se producen VLDL1 grandes y VLDL2 pequeñas.⁸

Existen varias proteínas que interactúan en la superficie endotelial controlando la actividad de la enzima lipasa lipoproteica. El factor de maduración de la lipasa 1 asegura que la enzima lipasa lipoproteica alcance su maduración y funcionalidad. La apolipoproteína C II es un cofactor soluble que permite la entrada de triglicéridos al sitio activo de la enzima lipasa lipoproteica, mientras que la apo AV es un cofactor estabilizador.^{4,5} La apo CIII inhibe la acción de la enzima lipasa lipoproteica, desplaza a la apo CII, disminuye la unión de remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos a sus receptores hepáticos y está incrementada en estados de resistencia a insulina, en los que desencadena una respuesta inflamatoria. Las angiopoietinas 3 y 4 (ANGPTL3 y ANGPTL4) son proteínas que también modulan la lipólisis al inhibir a la enzima lipasa lipoproteica y a la lipasa endotelial.^{2,4}

Metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en estados de hipertrigliceridemia (Figura 1A)

En individuos con dislipidemia aterogénica (con estados asociados con resistencia a la insulina, obesidad abdominal, diabetes, prediabetes, síndrome metabólico o enfermedad metabólica asociada con hígado graso, etc.)⁷ aumenta la afluencia de ácidos grasos libres al hígado y la lipogénesis *de novo* en un 25%;² el grado de lipidación de las partículas apo B48 y apo B100 es

mayor, lo que se traduce en una sobreproducción de quilomicrones, que se manifiesta en VLDL-1 de partículas grandes (50 a 80 nm de diámetro), con alto contenido de apo CIII, inhibidor de la lipólisis y de la captura de lipoproteínas ricas en triglicéridos por receptores hepáticos, que contrasta con las VLDL tipo 2 más pequeñas (30 a 50 nm de diámetro) que constituyen alrededor del 30% de la masa de los triglicéridos.^{8,9}

Las VLDL subtipo 1 dan origen a remanentes de VLDL, IDL con modificación en su composición, lo que hace que permanezcan más tiempo migrando al subendotelio, lo que contribuye a la carga aterogénica.^{9,10} La lipasa hepática aumenta su actividad ante lipoproteínas con mayor contenido de triglicéridos, lo que da origen a las LDL pequeñas y densas, características del fenotipo B, y HDL pequeñas y densas que se depuran por el riñón junto con la apolipoproteína A1 que las acompaña, lo que disminuye la cantidad de HDL funcionales y, por ende, el transporte en reversa del colesterol eficiente.⁹ **Figura 1B**

Hipertrigliceridemia: definición y clasificación

El término hipertrigliceridemia se define por las concentraciones de triglicéridos en ayuno iguales o mayores a 150 mg/dL en adultos (**Cuadro 1**).⁵ Las guías europeas recientes recomiendan medir las concentraciones de triglicéridos y remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos en estado posprandial, porque se asocia de forma directa con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica porque refleja, en parte, la incapacidad del individuo para eliminar los lípidos posprandiales. El grupo danés propuso un valor de triglicéridos posprandial mayor de 175 mg/dL como alto.^{11,12}

Clasificación

Por su causa pueden clasificarse en secundarias, las más frecuentes que dan origen a hipertrigliceridemia leve a moderada,⁵ y primarias, que

se subdividen, a su vez, en monogénicas raras debido a mutaciones bialélicas en el gen de la enzima lipasa lipoproteica, APOC2, GPIHBP1, factor de maduración de la lipasa 1, APOA5 y que dan origen al síndrome de quilomicronemia familiar o, bien, las poligénicas con prevalencia de 1:600 que dan origen al síndrome de quilomicronemia multifactorial.¹³

Epidemiología de los trastornos de los triglicéridos en México y en el mundo

En población adulta de ascendencia caucásica, la prevalencia de hipertrigliceridemia, definida como la concentración mayor de 150 mg/dL, es de alrededor el 31.7%. Sin embargo, en sujetos con diabetes aumenta al 39%.^{14,15} En la población latinoamericana, la prevalencia de hipertrigliceridemia muestra una notable variabilidad debido a la falta de un documento uniforme y estadísticas disponibles para todos los países que conforman la región. Sin embargo, existen datos aproximados que muestran una prevalencia del 30 al 50%.¹⁶

En México, según los resultados de las últimas encuestas nacionales de salud, la prevalencia de hipertrigliceridemia ha experimentado un incremento significativo al 48%.¹⁷ Este aumento está estrechamente relacionado con la creciente prevalencia de enfermedades: diabetes, obesidad, síndrome metabólico y enfermedad por hígado graso, que ahora se denomina disfunción metabólica asociada con enfermedad de hígado graso.¹⁸

Causas secundarias de hipertrigliceridemia. Enfermedades endocrinas y metabólicas asociadas con hipertrigliceridemia

La hipertrigliceridemia es una alteración metabólica común que se asocia con una serie de padecimientos endocrinos y metabólicos que repercuten, significativamente, en la salud humana.¹⁹ La comprensión de estas

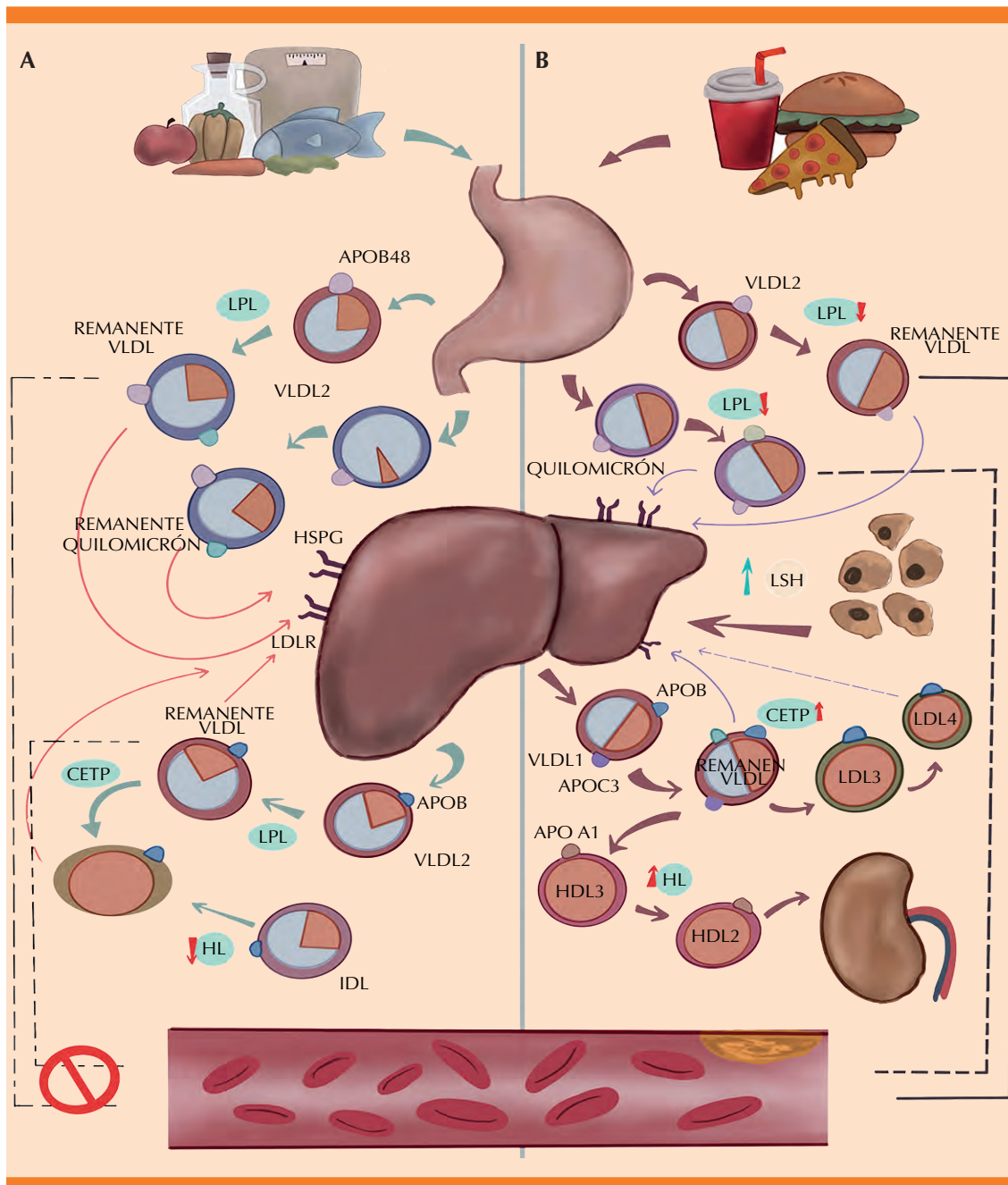


Figura 1. A. Fenotipo A. Metabolismo normal de las lipoproteínas. **B.** Fenotipo B. Fisiopatología de la dislipidemia metabólica (diabetes, obesidad y síndrome metabólico). Esquema integrado para el metabolismo de los quilomicrones y VLDL. Representación esquemática del metabolismo integrado de las partículas apoB48 y apoB100 dentro de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en los estados basal y posprandial. Se muestran esquemas separados para sujetos con concentraciones bajas y altas de triglicéridos. El estudio actual proporciona evidencia de que el intestino, después de una carga de grasa, libera partículas ricas en triglicéridos que contienen apoB48, a lo largo del intervalo de densidad desde quilomicrones hasta VLDL2. Los quilomicrones, cuando están presentes, son sustratos superiores para la lipoproteína lipasa e interfieren con la lipólisis eficiente de las partículas apoB100 de VLDL1 (representadas como LpL). Las concentraciones más altas de apoC-III conducen a la inhibición de la lipólisis de quilomicrones y VLDL1/VLDL2 y a la aparición de hipertrigliceridemia. Adaptada de la referencia 9.

Cuadro 1. Clasificación de la hipertrigliceridemia

Sociedad	Categoría	Concentración sérica de triglicéridos en mg/dL (mmol/L)
American Heart Association-American College of Cardiology: ATP III	Normal	< 150 (< 1.7)
	Alta límite	150-199 (1.7 a 2.3)
	Alta	200-499 (2.3 a 5.6)
	Muy alta	> 500 (> 5.6)
Endocrinology Society	Normal	< 150 (< 1.7)
	Leve	150-199 (1.7 a 2.3)
	Moderada	200-999 (2.3 a 11.2)
	Severa	1000 a 1999 (11.2 a 22.4)
European Atherosclerosis Society European Society of Cardiology	Muy severa	> 2000 (> 22.4)
	Normal	< 150 (< 1.7)
	Hipertrigliceridemia	150 a 880 (1.7 a 9.9)
	Hipertrigliceridemia severa	> 880 (> 10)

asociaciones es fundamental para una atención médica integral y personalizada, porque la hipertrigliceridemia no solo aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, sino que también puede influir en la evolución y el tratamiento de estas enfermedades subyacentes. También debe considerarse el efecto de los fármacos vinculados con la elevación de triglicéridos. La severidad de la hipertrigliceridemia también puede ser causa de pancreatitis.²⁰ En la hipertrigliceridemia severa o quilomicronemia, las causas secundarias también tienen un papel fundamental como coadyuvantes a la severidad del entorno poligénico que caracteriza al síndrome de quilomicronemia multifactorial.²¹

Vacíos de conocimiento y oportunidades de investigación para el futuro

La hipertrigliceridemia y su relación con diversas enfermedades debe ser un área activa de investigación. Aún existen áreas faltantes de información detallada que expliquen de forma holística el mecanismo de daño por lipoproteínas ricas en triglicéridos.

- Mecanismos moleculares subyacentes: es fundamental investigar nuevos mecanismos moleculares que regulan la síntesis, el transporte y el metabolismo de los triglicéridos en el organismo para buscar nuevos blancos terapéuticos.²²
- Genética y genómica: investigar la genética subyacente de la hipertrigliceridemia en población latinoamericana es decisivo para identificar variantes genéticas específicas y hacer un índice poligénico útil a nuestra población.²³
- Diagnóstico y biomarcadores: se necesita investigación para mejorar los métodos de diagnóstico y la identificación de biomarcadores precisos de hipertrigliceridemia y lipoproteínas ricas en triglicéridos.²⁴
- Estrategias de prevención: investigar estrategias de prevención efectivas, ya sea primarias y secundarias, de la hipertrigliceridemia y sus complicaciones es decisivo para reducir la carga de enfermedad.²⁵



Hipertrigliceridemia como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Las enfermedades cardiovasculares relacionadas con el proceso de aterosclerosis (enfermedad cardiovascular aterosclerótica) son la principal causa de muerte en todo el mundo. Si bien la incidencia de manera inicial fue en los países industrializados, en la actualidad representa un gran problema de salud en países de bajos y medianos ingresos; la proyección en mortalidad por enfermedad cardiovascular aterosclerótica para 2030 se espera que sea mayor (2.3 millones) en todo el mundo.²⁶

En la actualidad, más que una hipótesis, se ha establecido como un hecho que el incremento de las concentraciones plasmáticas de partículas de colesterol ricas en apolipoproteína B (apo B) es la causa de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y que su disminución reduce los eventos cardiovasculares en seres humanos.²⁶

Si bien es muy arriesgado decir que la aterosclerosis es una enfermedad moderna causada por los cambios en el estilo de vida, el hallazgo de la enfermedad en momias de hace más de 4000 años la establece como una enfermedad de la raza humana,²⁶ y que la obesidad, los síndromes aterometabólicos, el incremento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, y las concentraciones de apo B, así como sus remanentes, emergen como uno de los mayores desencadenantes de la enfermedad aterosclerótica en el mundo actual.²⁷

Durante décadas, los triglicéridos se han considerado un factor de riesgo putativo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, a pesar de la enorme evidencia que se desprende de estudios poblacionales y genéticos. Las posibles razones que han llevado a esta controversia para considerarla un factor de riesgo independiente se basan, primero, en establecer

cuál o cuáles de las fracciones relacionadas con ella son las que, en sentido estricto, están vinculadas de manera directa con la aparición o agravamiento del proceso de aterosclerosis: la hipertrigliceridemia *per se* (triglicéridos), las lipoproteínas ricas en triglicéridos o los remanentes de estas lipoproteínas; y, segundo, cuál de los componentes estructurales de las lipoproteínas ricas en triglicéridos o sus remanentes se relacionan con el incremento del riesgo: el contenido de colesterol en sus partículas y otros componentes, como los ácidos grasos saturados, o ambos.²⁵

El análisis de estos enunciados es decisivo para entender las consecuencias fisiopatológicas de las concentraciones séricas de triglicéridos en el riesgo residual, a pesar de haber logrado concentraciones de colesterol LDL en objetivos terapéuticos.²⁵

La reproducción experimental del proceso de aterosclerosis por Anitchov y Khalatov, con dietas ricas en grasas saturadas, parecía esclarecer la teoría de que el agente etiopatogénico de la enfermedad era el colesterol; sin embargo, algunas lipoproteínas que transportan gran cantidad de colesterol, como el HDL, no son causa de la enfermedad, por lo que el colesterol *per se* no es el agente etiológico. En contraste, las moléculas ricas en colesterol que son transportadas por la fracción proteínica apo B tienen una característica propia que la relaciona como el agente etiopatogénico de la enfermedad.²⁶

En la hipótesis de respuesta a la retención de moléculas de lipoproteínas, en la que el atrapamiento obedece a su interacción con proteoglicanos, se requiere la captación de moléculas apo B. La acumulación de colesterol se lleva a cabo en sitios proclives o de rozamiento, como las bifurcaciones de las arterias, antes de los cambios morfológicos característicos de la enfermedad aterosclerótica que, además de la acumulación de lípidos, está sujeta a otros

factores locales del endotelio que dan lugar a un mayor proceso inflamatorio.²⁶ El flujo transendotelial de entrada y salida de estas moléculas tienen un mecanismo que no se ha esclarecido del todo. Incluso, el tamaño de las apolipoproteínas B es determinante: mientras que moléculas menores a 70 nm de diámetro, como los remanentes de quilomicrones, VLDL pequeñas, IDL, LDL particularmente pequeñas y densas, y la apo Lp(a) cruzan fácilmente la barrera endotelial. La limitación del paso por el tamaño podría explicar por qué en la deficiencia de lipoproteinlipasa, como en la quilomiconemia, no sobreviene aterosclerosis, a pesar de sus grandes concentraciones en sangre.²⁶ **Figura 2**

Los quilomicrones y el VLDL se ensamblan en el intestino delgado y en el hígado, respectivamente, y transportan triglicéridos y colesterol a la circulación. Las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas ricas en triglicéridos están determinadas por la tasa de producción y la eficiencia de la depuración hepática del contenido de triglicéridos por la lipólisis.²⁷ Este proceso metabólico genera distintas subpoblaciones de VLDL que difieren en su potencial aterogénico. Si bien es cierto que las partículas menores a 70 nm de diámetro llegan al espacio subendotelial vía transcitosis y se retienen en la capa subendotelial de la pared vascular, lo que da lugar al inicio y evolución de la lesión aterosclerótica, el contenido de las fracciones proteínica apoE y apoCIII de las VLDL₂ y remanentes de quilomicrones podrían ser un mecanismo decisivo en la retención de partículas en la pared vascular, porque no requieren receptores para pasar al espacio subendotelial. Además, estas partículas, incluidas las IDL, contienen cuatro veces más la cantidad de moléculas de colesterol que las LDL y, por lo tanto, podrían incrementar el flujo a la pared vascular, acelerando el proceso de aterosclerosis. Además, la generación de cristales monohidratados de colesterol induce una mayor respuesta inflamatoria.

La expresión de la lipoproteína lipasa (LpL) en la pared arterial por los macrófagos y células musculares lisas podrían liberar ácidos grasos libres. Esta lipólisis de triglicéridos *in situ* dentro de la placa podría tener un efecto citotóxico con implicaciones en la inestabilidad de la placa y su posible ruptura.

Por último, el efecto metabólico de la lipólisis intraplaca es la transferencia de colesterol por las HDL a través de la enzima CETP donde los cambios conformacionales causan disfunción de estas lipoproteínas, lo que impide el transporte reverso de colesterol.²⁵ **Figura 3**

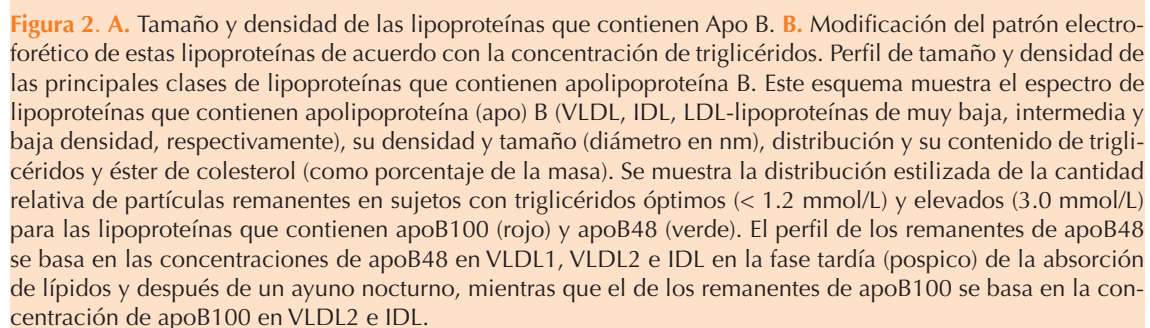
Evidencias epidemiológicas

Los datos epidemiológicos recientes y estudios genéticos sugieren que las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes contribuyen a la aparición de la enfermedad vascular aterosclerótica.²⁵

En el estudio de la ciudad de Copenhague, las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes se asociaron con aumento de cinco veces en la incidencia de infarto de miocardio, tres veces más en los eventos vasculares cerebrales y dos veces más en la prevalencia de estenosis aórtica y de mortalidad por cualquier causa.²⁵

Figura 4

De esta cohorte y seis estudios más que incluyeron 38,081 individuos a los que se midieron las concentraciones séricas de triglicéridos y otros 30,208 a los que se midió por resonancia magnética y espectroscopia, los investigadores hicieron un metanálisis comparativo. Ese análisis, efectuado durante un periodo de seguimiento de entre 3 y 9.2 años, y que incluyó 872 sujetos en el primer grupo y 5766 individuos en el segundo con diagnóstico de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, se encontró que, por cada incremento de 0.1 mmol (9 mg/dL) de triglicéridos, el riesgo aumentó de manera significativa. Estos



Adaptada de la referencia 25.

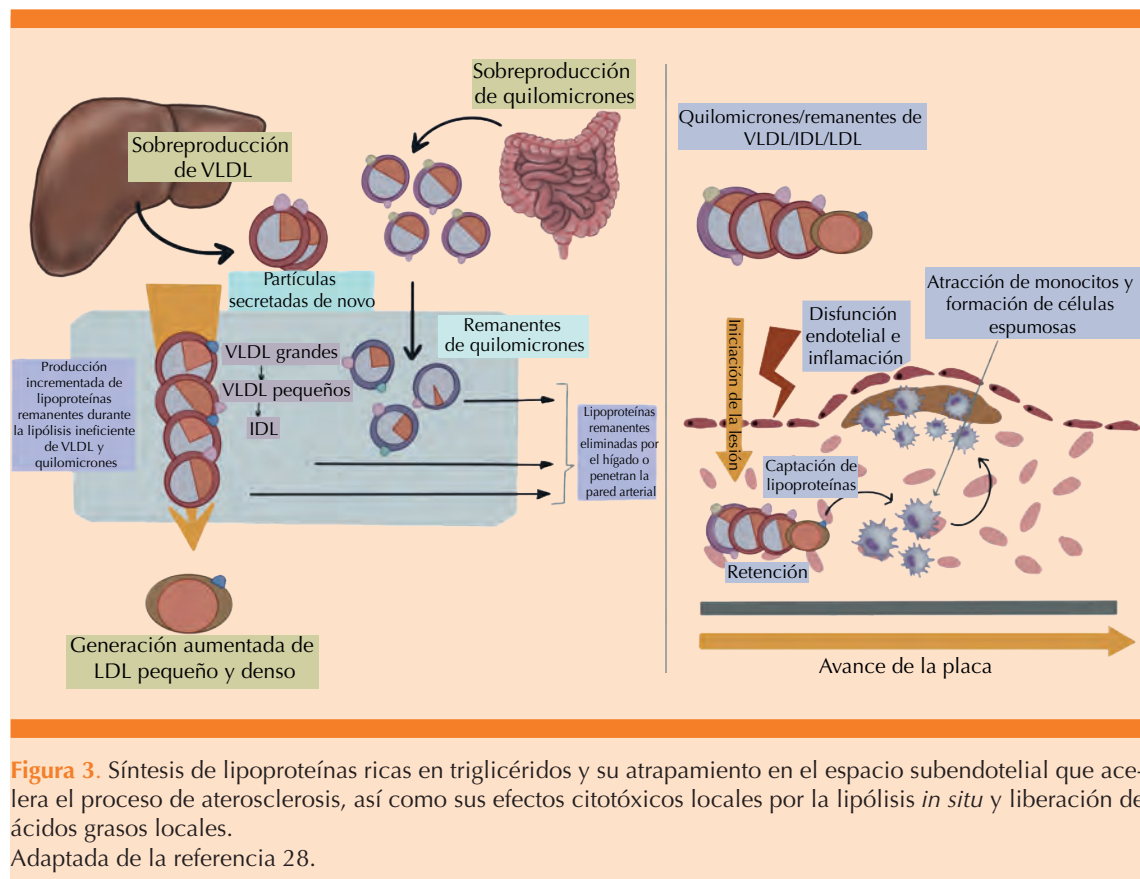


Figura 3. Síntesis de lipoproteínas ricas en triglicéridos y su atrapamiento en el espacio subendotelial que acelera el proceso de aterosclerosis, así como sus efectos citotóxicos locales por la lipólisis *in situ* y liberación de ácidos grasos locales.

Adaptada de la referencia 28.

resultados no se explican en su totalidad por la determinación de la apoproteína B.²⁸ **Cuadro 2 y Figura 5**

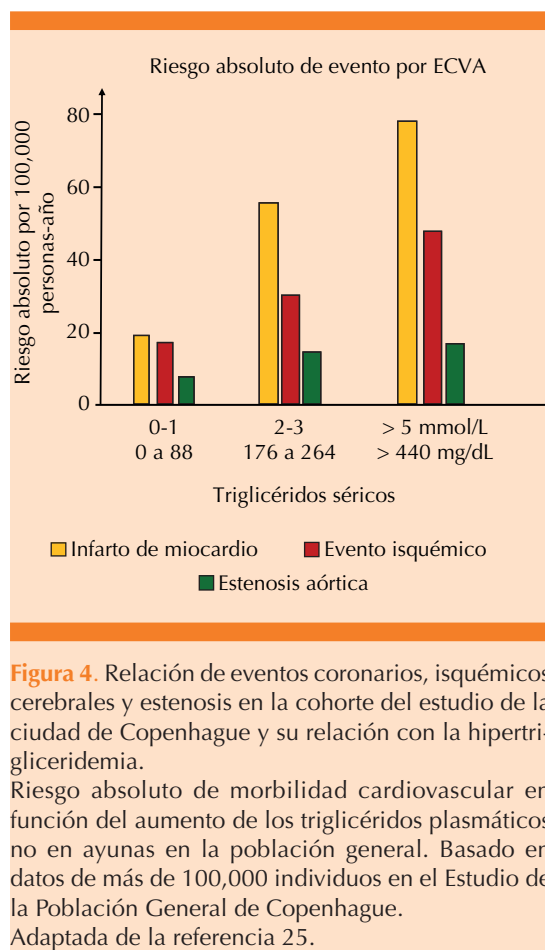
En el estudio PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*) se reportó una asociación significativa entre la inflamación vascular y los triglicéridos elevados.²⁹ Esta inflamación y la generación de efectos protrombóticos forman parte de la aparición y evolución de la placa aterosclerótica.²⁹

En el estudio TG-REAL (*Retrospective Cohort Analysis*) se observó que un aumento moderado a severo en la concentración de triglicéridos se asocia con un incremento significativo de la mortalidad por cualquier causa y de los eventos cardiovasculares.³⁰

Existe un vínculo entre hipertrigliceridemia y C-HDL bajo, lo que genera un marcador de riesgo persistente a pesar de tener un tratamiento agresivo del C-LDL. La hipertrigliceridemia y el C-HDL bajo se caracterizan por un perfil metabólico específico llamado dislipidemia aterogénica, que es independiente del C-LDL y se correlaciona con el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus.³¹

Evaluación del riesgo cardiovascular en hipertrigliceridemia

Si bien la evaluación y estratificación del riesgo cardiovascular es la piedra angular en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la cantidad de eventos que ocurren a pesar de haber disminuido las con-



centraciones de C-LDL a valores recomendados es considerable, por lo que debe considerarse el riesgo residual. Las múltiples escalas toman en consideración varios parámetros; sin embargo, la heterogeneidad, la raza y otras variables hacen compleja la evaluación y la asignación del riesgo. Las más comunes para la evaluación del riesgo incluyen: edad, sexo, tabaquismo, C-LDL, cifras de presión arterial, índice de masa corporal y ciertas afecciones clínicas asociadas o el daño a órgano blanco que aumentan el riesgo cardiovascular; sin embargo, en ninguna de esas tablas de riesgo se incluye a las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes que, sin duda, influyen en el riesgo cardiovascular residual.³²

En concordancia con las Guías Mexicanas de Práctica Clínica en Dislipidemia y Aterosclerosis se sugiere el tratamiento inicial del paciente con un índice que esté validado en nuestra población a través del Globorisk y, posteriormente, revalorar al paciente con estudios adicionales que incluyan las concentraciones de triglicéridos y apo B, con lo que podría reclasificarse a los pacientes de más alto riesgo con mayor cantidad de eventos cardiovasculares, mayor prevalencia de estenosis aórtica, de enfermedad arterial periférica y mortalidad, en la que los trastornos lipídicos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes se asocian, probablemente, con un proceso acelerado de aterosclerosis.³³

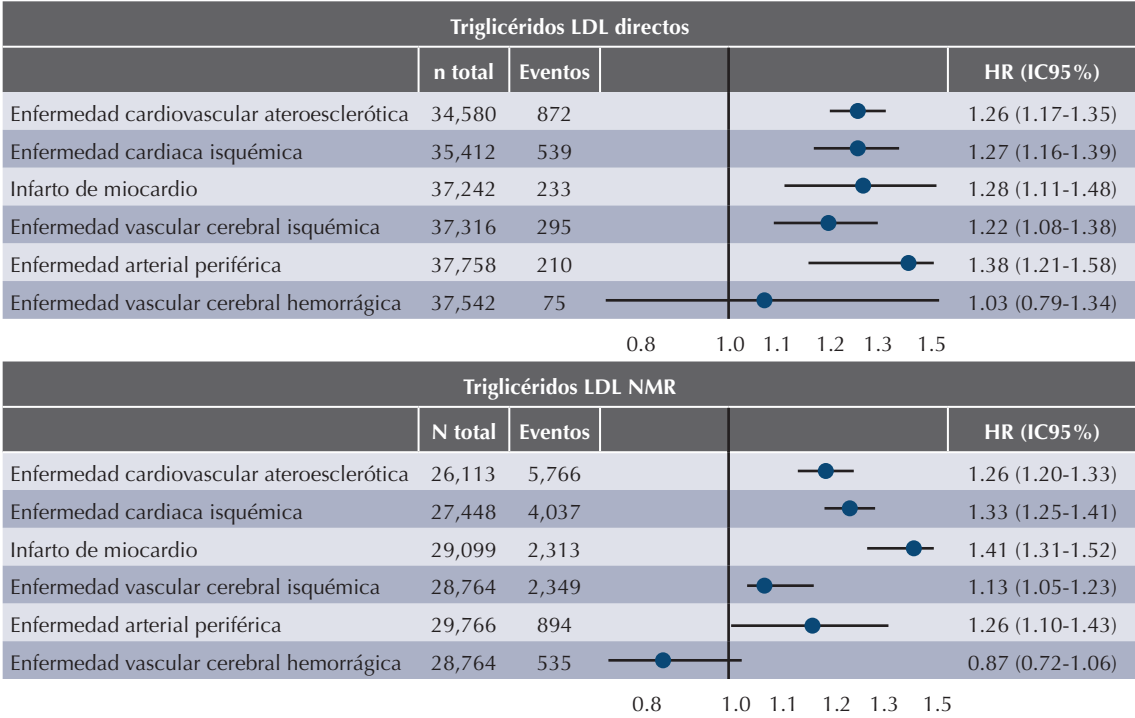
La hipertrigliceridemia, como sustituto de lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes, así como la apo B aumentan el riesgo cardiovascular de los pacientes y debe sugerirse la reclasificación del riesgo de cada paciente de manera individual.

Por último, en el estudio EVINCI (*Evaluation of Integrated Cardiac Image outcome study cohort*), efectuado en sujetos con enfermedad crónica estable de riesgo intermedio en 14 centros de siete países europeos, se evaluó la repercusión clínica de la dislipidemia aterogénica a través de la relación triglicéridos-HDL. En esta población que tuvo seguimiento a cinco años, la relación triglicéridos-HDL mayor a 3.38 (cuartil IV) duplicó el riesgo de infarto no fatal y el punto compuesto de mortalidad por todas las causas-infarto no fatal.³¹ Además, el pronóstico asociado con el índice de calcio también fue mayor e independiente de otros factores de riesgo cardiovascular.³⁴

Triglicéridos e hígado graso metabólico

El hígado, como órgano metabólico, es la principal fuente de ácidos grasos y de la fracción proteica que permite su transporte a la circulación.³⁵ Estos ácidos grasos pueden originarse a través de cuatro fuentes principales:³⁵

Cuadro 2. Riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) en una escala continua de triglicéridos LDL elevados



Análisis de eventos vasculares ateroscleróticos en la población de Copenhague: infarto agudo de miocardio, eventos isquémicos cerebrales, enfermedad arterial periférica. Comparación entre las determinaciones en sangre de triglicéridos vs determinación de lipoproteínas ricas en triglicéridos medidos por resonancia magnética.
HR: multivariable ajustada (IC95%) por cada 0.1 mmol/L (0.9 mg/dL) de triglicéridos LDL elevados.
Regresiones de riesgos proporcionales de Cox ajustadas por edad (escala de tiempo subyacente), sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica, terapia hipolipemiente y fibrilación auricular (para enfermedad cardiovascular aterosclerótica; accidente cerebrovascular isquémico y cerebrovascular hemorrágico), basadas en individuos del Estudio de la Población General de Copenhague.
Adaptado de la referencia 28.

- Lipogénesis *de novo*.
- Reservas citoplasmáticas de triacilglícéridos.
- Ácidos grasos derivados de remanentes de lipoproteínas captados por el hígado.
- Ácidos grasos no esterificados liberados por el tejido adiposo.

Mientras que los ácidos grasos no esterificados no se acumulan fácilmente dentro del hepatoci-

to, los triacilglícéridos sí lo hacen, a menos que se exporten como constituyentes de las VLDL. Así, el contenido de triacilglícéridos dentro del hígado está regulado por moléculas que facilitan la captura y síntesis de ácidos grasos, así como su oxidación y exportación.³⁵

En general, los ácidos grasos no esterificados provienen de la hidrólisis de lípidos complejos por las lipasas digestivas o de la hidrólisis de la coenzima A de ácidos grasos por tioesterasas. El hígado captura los ácidos grasos no esterificados según su concentración en la circulación,

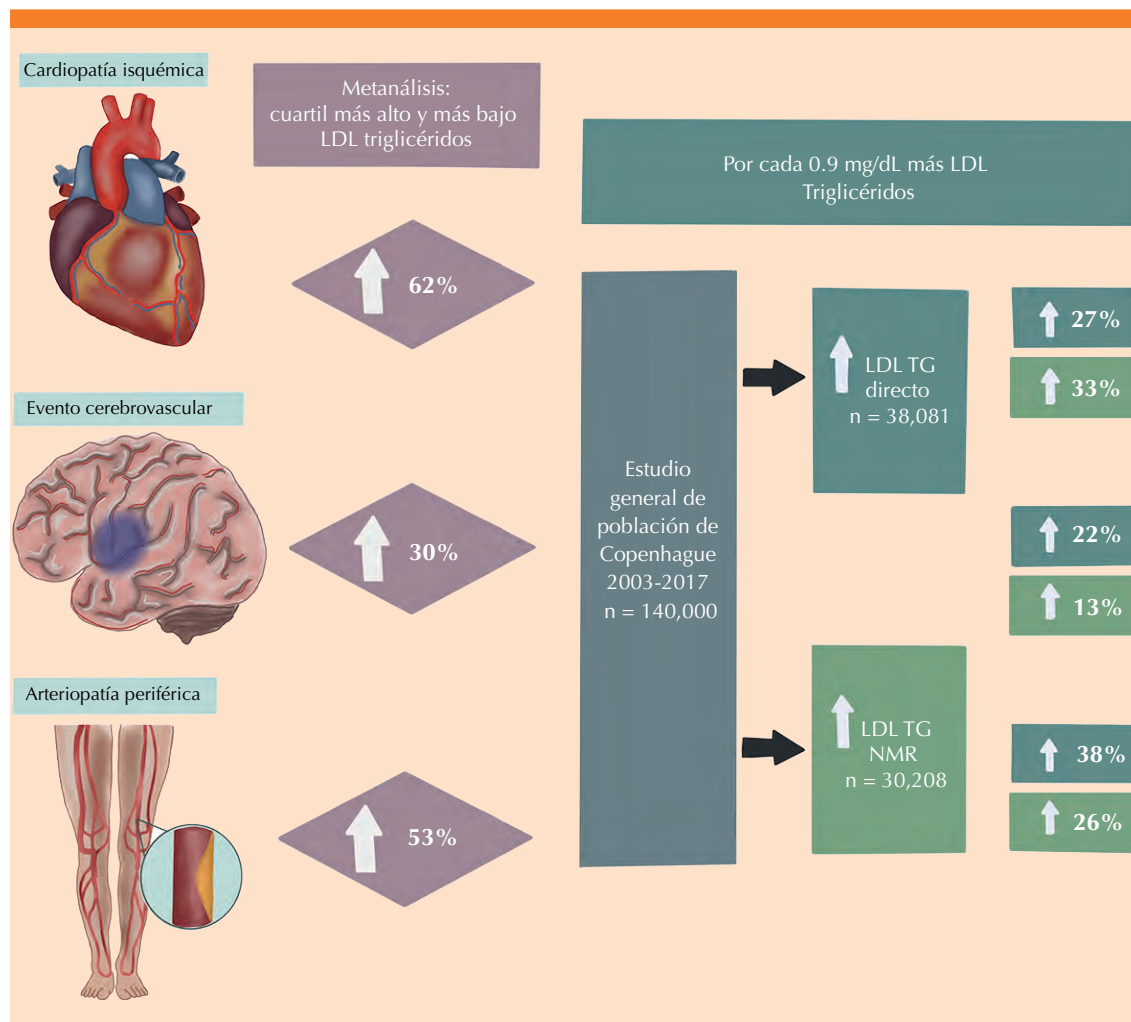


Figura 5. Efecto en el incremento de las concentraciones de triglicéridos por cada 0.9 mg/dL y eventos vasculares en la población de Copenhague. La especificidad del riesgo de enfermedad coronaria es mayor cuando se evalúan las lipoproteínas ricas en triglicéridos, especialmente mediante resonancia magnética. La enfermedad arterial periférica muestra mayor correlación de riesgo con la elevación de esta fracción en sangre. Adaptada de la referencia 28.

a través de transportadores, como la proteína transportadora de ácidos grasos o la translocasa de ácidos grasos. Estos mecanismos mantienen las concentraciones intracelulares de ácidos grasos no esterificados y de coenzima A de ácidos grasos lo más bajas posible.³⁵

El flujo lipogénico desde y hacia el hepatocito está determinado por las condiciones hormonales y nutricionales del individuo. Las dietas altas en carbohidratos inducen la lipogénesis *de novo*, mientras que el ayuno o la alimentación a base de grasas lo inhiben. Estas respuestas

dependen de las concentraciones plasmáticas de insulina y de su sensibilidad tisular. Los dos principales sitios de síntesis de ácidos grasos en el organismo son el hígado y el tejido adiposo. Mientras que los ácidos grasos sintetizados en el hígado son mayormente exportados mediante la producción de apolipoproteínas que sirven de fuente de energía y componentes para la formación de membranas celulares, la síntesis *de novo* de ácidos grasos en el tejido adiposo contribuye directamente a la acumulación de grasa *in situ* para almacenamiento de energía a largo plazo.³⁵

La síntesis de ácidos grasos está regulada por la actividad de la sintetasa de ácidos grasos y los principales reguladores hormonales de su actividad son la insulina y el glucagón. La insulina y sus sustratos (citrato, isocitrato) activan la enzima y promueven la formación y acumulación de ácidos grasos, mientras que el glucagón y las catecolaminas inhiben su actividad. Además, la sintetasa de ácidos grasos también se ve regulada por la concentración intracelular de ácidos grasos, donde a mayor acumulación intracelular, menor actividad.³⁵

Desde el punto de vista funcional, el hígado también utiliza los ácidos grasos en la esterificación de fosfolípidos o en partículas de lipoproteínas de prealta densidad. Sin embargo, cuando las concentraciones de ácidos grasos no esterificados son excesivas y la producción de fosfolípidos se satura, el hepatocito comienza a sintetizar activamente triacilglicéridos, que se acumulan y se oxidan en las mitocondrias. La oxidación de triacilglicéridos en los peroxisomas podría provocar daño celular.³⁵

Los ácidos grasos de cadena larga también son metabolizados por el sistema de ω -oxidación de la subunidad CYP4A del citocromo P450, lo que los convierte en ácidos dicarboxílicos. Este proceso de ω -hidroxilación es seguido por la vía metabólica de la β -oxidación en la membrana

interna de la mitocondria para la producción de energía.³⁵

Definición y nomenclatura actual

El hígado es el principal órgano encargado del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Cuando la síntesis, absorción o ambos de ácidos grasos hepáticos supera la capacidad oxidativa del hígado o su capacidad de exportación, las gotas de lípidos se acumulan dentro del parénquima hepático,³⁶ lo que ocasiona la enfermedad de hígado graso asociada con disfunción metabólica, nomenclatura actual para denotar el hígado graso asociado con el síndrome metabólico.³⁷ Desde el punto de vista histopatológico, el diagnóstico de enfermedad de hígado graso asociada con disfunción metabólica se establece cuando más del 5% de los hepatocitos contienen grasa en su interior; se considera agudo cuando la acumulación de lípidos es mayor al 30%, ambos documentados en una biopsia hepática.³⁶ En la actualidad esta enfermedad es una afectación sistémica cuya prevalencia en México se estima en 49.1%, con predominio en la población masculina.³⁸

Hígado graso y su asociación con los componentes del síndrome metabólico

Además de los componentes tradicionales del síndrome metabólico, la enfermedad de hígado graso asociada con disfunción metabólica se asocia con hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico, apnea obstructiva del sueño, hipopituitarismo e hipogonadismo.³⁹

La esteatosis hepática puede detectarse mediante estudios de imagen o biomarcadores no invasivos, junto con, al menos, uno de los siguientes tres criterios: sobrepeso u obesidad ($\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$), diabetes mellitus tipo 2 o disfunción metabólica, definida como: circunferencia abdominal igual o mayor de 90 cm en hombres o de 80 cm en mujeres, presión arterial



igual o mayor de 135-85 mmHg o en tratamiento farmacológico específico, concentración de triglicéridos igual o mayor de 150 mg/dL o en tratamiento farmacológico específico, colesterol HDL menor de 40 mg/dL en hombres y de 50 mg/dL en mujeres, prediabetes, puntaje de resistencia a la insulina igual o mayor de 2.5, o PCR igual o mayor de 2.5 mg/dL.⁴⁰

Resistencia a la insulina, diabetes mellitus 2 y enfermedad de hígado graso asociada con disfunción metabólica

La acumulación de grasa ectópica en el páncreas puede ser un determinante de la resistencia a la insulina y de la disfunción de las células β del páncreas. Esta resistencia se acompaña de hiperinsulinemia compensatoria persistente, que mantiene un medio metabólico desfavorable (aumento de ácidos grasos libres y de la producción hepática de glucosa), que se agrava cuando hay esteatosis hepática debida a la disminución de la depuración de insulina hepática, con la consecuente mayor acumulación de grasa intrahepática. La resistencia a la insulina acelera el proceso biológico de la aterosclerosis mediante la disfunción endotelial y la vulnerabilidad de la placa a su ruptura.⁴¹

Enfermedad de hígado graso asociada con disfunción metabólica e hipertensión arterial

La prevalencia de hipertensión arterial en sujetos con enfermedad de hígado graso asociada con disfunción metabólica es mayor y puede llegar a ser del 40 al 70%.⁴¹

Enfermedad de hígado graso asociada con disfunción metabólica y obesidad

La distribución de la grasa corporal es un factor de riesgo establecido de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. En mujeres, un índice cintura-cadera mayor de 0.85 y de 0.95 en hombres implica mayor riesgo de resistencia a

la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión y dislipidemia.⁴² Las investigaciones han demostrado que los adipocitos omentales y mesentéricos tienen una tasa de lipólisis mayor que los tejidos subcutáneos.⁴²

Riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad de hígado graso asociada con disfunción metabólica

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte en el mundo. Según la OMS, en 2016 representaron el 31% de todas las muertes en el mundo. Alrededor del 40 al 45% de las defunciones por enfermedad de hígado graso asociada con disfunción metabólica se relacionan con los componentes del síndrome metabólico.³⁶ En 2022, una declaración de la American Heart Association reconoció a la enfermedad de hígado graso asociada con disfunción metabólica como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.³⁵

Otro hallazgo importante es el perfil trombogénico de la esteatosis hepática debido a una mayor síntesis de fibrinógeno, factor de Von Willebrand e inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), con disminución de la antitrombina III y la proteína C.^{41,43} **Figura 6**

Además de nutrir al miocardio adyacente, la función del tejido adiposo epicárdico es la secreción de adiponectina, que tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antifibróticos y antiaterogénicos. Sin embargo, cuando esta cantidad de tejido se excede, las concentraciones de adiponectina disminuyen y se sintetizan citocinas proinflamatorias: leptina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β , IL-6 y resistina.⁴¹ Los individuos con enfermedad de hígado graso asociada con disfunción metabólica y un grosor de tejido adiposo epicárdico mayor de 3.18 mm tienen un riesgo aumentado de calcificación coronaria.³⁶

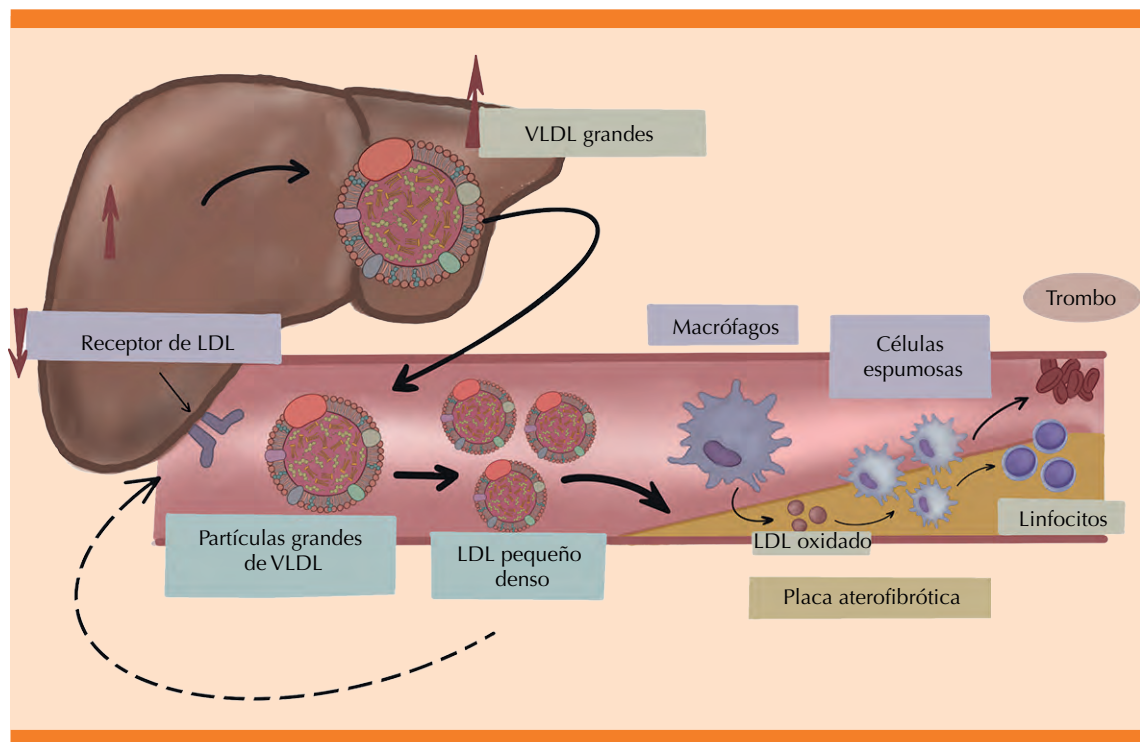


Figura 6. Papel de la enfermedad de hígado graso asociada con disfunción metabólica en la aparición de aterosclerosis.

LDL: lipoproteína de baja densidad; TG, triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Adaptada de: Samarth Siddharth P, et al. Hepatology 2019; 69(4):p 1372-1374.

Intervenciones no farmacológicas

Las modificaciones en el estilo de vida basadas en el control del peso corporal, la actividad física regular y una dieta equilibrada son recomendables para el tratamiento de la dislipidemia y la prevención de la enfermedad coronaria asociada con ésta. En la mayoría de los pacientes estas modificaciones suelen ser eficaces para la normalización de las concentraciones de triglicéridos.^{44,45}

Entre 30 y 60 minutos al día de ejercicio aeróbico intermitente o de fuerza son efectivos para la reducción de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y de VLDL. Otros beneficios de la actividad física regular incluyen: la modulación positiva de los parámetros moleculares que

determinan el síndrome metabólico, el aumento en la producción de óxido nítrico, la reducción de la inflamación sistémica, el incremento en las concentraciones de células progenitoras endoteliales circulantes y la mejoría de la perfusión miocárdica y periférica. En un estudio clínico prospectivo con pacientes afectados por coronariopatía, cuatro semanas de entrenamiento físico intensivo disminuyeron un 54% la vasoconstricción de las arterias coronarias inducida por acetilcolina, y este efecto se mantuvo con el ejercicio continuo.^{45,46}

Las recomendaciones generales para el tratamiento dietético de la hipertrigliceridemia y el logro de una salud cardiovascular óptima incluyen la reducción de la ingesta calórica neta y el mantenimiento de un índice de masa corporal

(IMC) menor de 25 kg/m².^{45,46} Se han publicado recomendaciones dietéticas específicas dependientes del grado de hipertrigliceridemia.^{47,48}

Tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia

¿En qué pacientes deben evaluarse los triglicéridos y en qué momento se considera iniciar el tratamiento farmacológico?

Todas las personas deben tener una evaluación del perfil de lípidos completa en su etapa adulta o antes (edad pediátrica) si hay antecedentes familiares de dislipidemias primarias o cardiopatía isquémica prematura.¹⁹

En el primer nivel de atención se recomienda la determinación de las concentraciones de triglicéridos y colesterol total en sujetos mayores de 20 años sin factores de riesgo cardiovascular asintomáticos y repetir cada cinco años en caso de resultar normales. En individuos de muy alto riesgo cardiovascular se recomienda la intervención multidisciplinaria.⁴⁹

La medición de los triglicéridos para calcular el índice en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica es fundamental para evaluar y tratar la enfermedad hepática asociada con disfunción metabólica.⁵⁰ Para determinar quiénes deben medirse los triglicéridos en este contexto deben considerarse varios factores:

- *Personas con antecedentes familiares de dislipidemias primarias, diabetes, síndrome metabólico o enfermedad cardiovascular:* los sujetos con antecedentes familiares de hiperlipidemia familiar combinada, hipertrigliceridemia familiar, disbetalipoproteinemia o de cardiopatía isquémica prematura (evento por enfermedad cardiovascular aterosclerótica en hombres antes de los 55 años de edad o en mujeres antes de los 60 años en, al

menos, un familiar de primer grado o dos familiares de segundo grado) deben ser evaluados regularmente.^{32,33,51}

- *Pacientes con esteatosis hepática no alcohólica diagnosticada:* algunos pacientes diagnosticados con esteatosis hepática no alcohólica deben practicarse pruebas de perfil lipídico completo, que incluyan la medición de triglicéridos, del colesterol no HDL y apo B en sangre para evaluar el riesgo cardiovascular y establecer el tratamiento adecuado.^{52,53}
- Quienes reciben medicamentos relacionados con aumento de triglicéridos (anticonceptivos orales, corticosteroides y fármacos contra el VIH) deben ser vigilados regularmente.⁵⁴ **Figura 7**

¿En qué momento debe considerarse el tratamiento farmacológico?

El momento depende de varios factores: concentraciones de triglicéridos, riesgo cardiovascular del paciente y respuesta a los cambios en el estilo de vida.⁵³

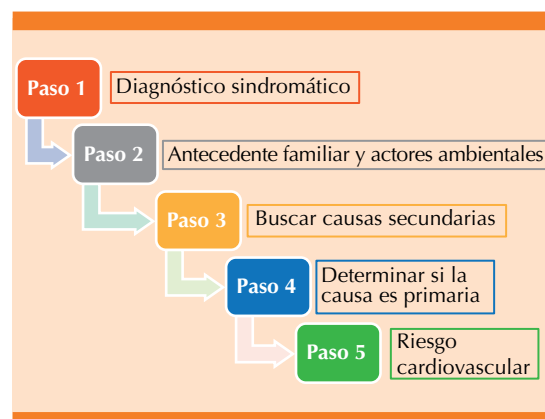


Figura 7. Pasos para el proceso diagnóstico de las dislipidemias mixtas o con elevación de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Adaptada de la referencia 54.

Concentraciones elevadas de triglicéridos

Las pautas clínicas a menudo establecen umbrales específicos de concentraciones de triglicéridos en ayuno para considerar el tratamiento farmacológico. Por lo general, las concentraciones de triglicéridos mayores de 500 mg/dL son un punto de corte para considerar el tratamiento farmacológico con el objetivo primario de prevenir la pancreatitis. En casos con hipertrigliceridemia moderada se recomiendan intervenciones no farmacológicas y el inicio del tratamiento con estatinas para mantener concentraciones óptimas de colesterol no HDL y apolipoproteína B como metas primarias.^{32,33,51}

Aunque la asociación entre la reducción de triglicéridos y el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica sigue siendo controvertida, los pacientes con hipertrigliceridemia moderada representan un subgrupo que requiere tratamiento adicional para reducir aún más el riesgo residual de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.^{28,55} Estos casos se asocian con otros factores de riesgo importantes: diabetes, prediabetes, síndrome metabólico, hiperlipidemia familiar combinada, hipertrigliceridemia familiar, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, etc., por lo que deben considerarse los tratamientos adicionales, como ácido eicosapentaenoico, fibratos y ácidos grasos poliinsaturados omega 3.^{28,55,56}

El estudio con pema fibrato no es concluyente para afirmar que los fibratos o la reducción de remanentes no son útiles en combatir el riesgo residual porque el pema fibrato se asoció con un aumento del C-LDL y apo B. Para tener conclusiones reales es necesario continuar realizando estudios con estos y otros fármacos (fibratos, inhibidores de apo C3, ANGPTL3, omega 3, etc.) que, sin elevar el C-LDL ni la apo B, demuestren reducción del riesgo cardiovascular al disminuir los remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y colesterol no HDL.^{56,57,58}

Además, los novedosos medicamentos que se dirigen a vías específicas podrían proporcionar alternativas para los pacientes que requieren una mayor reducción, lo que ayuda a disminuir el riesgo cardiovascular.⁵⁹

Riesgo cardiovascular global

La evaluación del riesgo cardiovascular global del paciente es decisiva. Si un paciente con hipertrigliceridemia tiene otros factores de riesgo importantes, debería considerarse el tratamiento farmacológico, incluso si las concentraciones de triglicéridos están por debajo de los umbrales establecidos para indicar tratamiento farmacológico acorde con las guías europeas.⁶⁰

Respuesta a los cambios en el estilo de vida

Antes de considerar el tratamiento farmacológico debe evaluarse la efectividad de las medidas no farmacológicas y si, a pesar de estos cambios, las concentraciones de triglicéridos persisten elevadas, puede considerarse el tratamiento farmacológico.⁶¹

Comorbilidades

La existencia de comorbilidades, como diabetes tipo 2 o enfermedad cardiovascular establecida, puede influir en la decisión de iniciar el tratamiento farmacológico a pesar de las concentraciones de triglicéridos más bajas.⁶²

Riesgo de pancreatitis

Para pacientes con concentraciones extremadamente altas de triglicéridos (generalmente superiores a 1000 mg/dL) debe considerarse el tratamiento farmacológico de manera urgente para reducir el riesgo de pancreatitis aguda.⁶³

Estatinas en el control de los triglicéridos

Las estatinas son la primera línea de tratamiento hipolipemiente para la prevención cardiovas-

cular primaria y secundaria. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, precursor del colesterol. Al disminuir la producción de colesterol intracelular, los hepatocitos aumentan la expresión de receptores de las LDL, lo que causa mayor aclaramiento del C-LDL del plasma. Las estatinas también disminuyen el ensamblaje y la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con lo que se reducen los triglicéridos plasmáticos y, por un mecanismo poco conocido, producen un ligero aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL).⁶⁴

Las estatinas pueden dividirse de acuerdo con su eficacia farmacológica: alta, moderada y baja intensidad. Las de alta intensidad disminuyen las concentraciones de C-LDL en un 50% o más, las de moderada en 30 al 49% y las de baja intensidad en menos del 30%.³³

La evidencia ha demostrado que las estatinas reducen los triglicéridos en un 6.7-24.1%, según la intensidad de la estatina, en pacientes con concentraciones elevadas de triglicéridos.⁶⁵ Las estatinas disminuyen las concentraciones de VLDL de manera equiparable a los fibratos, por lo que en un paciente con hipertrigliceridemia moderada y factores de riesgo cardiovascular se sugiere el inicio del tratamiento con estatinas.³³

Existe evidencia de que los pacientes con concentraciones elevadas de triglicéridos tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos y, por lo tanto, las estatinas pueden reducir el riesgo de padecerlos.⁶⁶ El ensayo clínico 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) estratificó a 864 pacientes por cuartil de triglicéridos y concentraciones de C-HDL. Se encontró que la tasa de eventos cardiovasculares ateroscleróticos fue más alta en los pacientes con triglicéridos altos y C-HDL bajo, y este grupo

tuvo mayor efecto benéfico con simvastatina en comparación con el grupo con concentraciones elevadas aisladas de C-LDL.⁶⁷

En el ensayo PROVE IT-TIMI (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction*), el C-LDL menor de 70 mg/dL se asoció con mayor reducción de eventos de enfermedad coronaria en comparación con el C-LDL menor de 100 mg/dL después del síndrome coronario agudo.⁶⁸ Las concentraciones de triglicéridos durante el tratamiento menores de 150 mg/dL se asociaron, de forma independiente, con menor riesgo de eventos recurrentes de enfermedad coronaria en comparación con una concentración de triglicéridos igual o mayor de 150 mg/dL en el análisis univariado (HR: 0.73; IC95%: 0.62 a 0.87; $p < 0.001$) y en el ajustado (HR: 0.80; IC95%: 0.66 a 0.97; $p = 0.025$).⁴⁷

En pacientes en prevención primaria sin diabetes mellitus o concentraciones de LDL-C iguales o mayores de 190 mg/dL, con un riesgo estimado de eventos cardiovasculares ateroscleróticos a 10 años del 7.5 al 20%, la guía de colesterol AHA-ACC de 2018 señala que la hipertrigliceridemia persistente respalda la decisión de iniciar el tratamiento con estatinas de intensidad moderada (recomendación de clase IIa).⁴⁷

Para los individuos con un riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos a 10 años del 5 al 7.5% e hipertrigliceridemia persistente, se recomienda la discusión paciente-clínico con respecto al inicio del tratamiento con estatinas de intensidad moderada (recomendación de clase IIb).⁴⁷

Las Guías de Práctica Clínica de la ESC/EAS 2019 sugieren el tratamiento de la hipertrigliceridemia y riesgo cardiovascular incrementado cuando hay cifras mayores de 200 mg/dL que no han disminuido con las modificaciones en el estilo de vida.⁴⁷ Las Guías de Práctica Clínica de

ESC-EAS recomiendan, como primera línea de tratamiento, la administración de estatinas para disminuir el riesgo cardiovascular. En pacientes con riesgo cardiovascular alto y en prevención primaria, el fenofibrato o el bezafibrato pueden considerarse en combinación con estatinas. En pacientes que están dentro de las metas de C-LDL también se sugiere el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas.³²

Hace poco la Guía de Práctica Clínica mexicana recomendó la administración de estatinas como piedra angular del tratamiento de la dislipidemia y de la disminución del riesgo cardiovascular en prevención primaria y secundaria por su buen perfil de seguridad, siguiendo el algoritmo de estratificación de riesgo y tratamiento (nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A; recomendación fuerte).⁶⁹ **Figura 8**

Debido a que es deseable lograr la mayor disminución en el riesgo cardiovascular posible, se sugiere prescribir una estatina de alta intensidad con el objetivo de disminuir el C-LDL en más del 50%, sobre todo en pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto; esto incluye a población con C-LDL igual o mayor de 190 mg/dL. También se emitió la recomendación en pacientes adultos de 40 a 75 años, con riesgo moderado a alto, iniciar el tratamiento con estatinas como prevención primaria y calcular el riesgo cardiovascular en prevención primaria con el modelo Globorisk, validado en población mexicana, porque es un instrumento con precisión diagnóstica superior al 70%. (Nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B; recomendación fuerte).³³

Una revisión sistemática mostró que los fibratos disminuyeron de manera significativa el riesgo

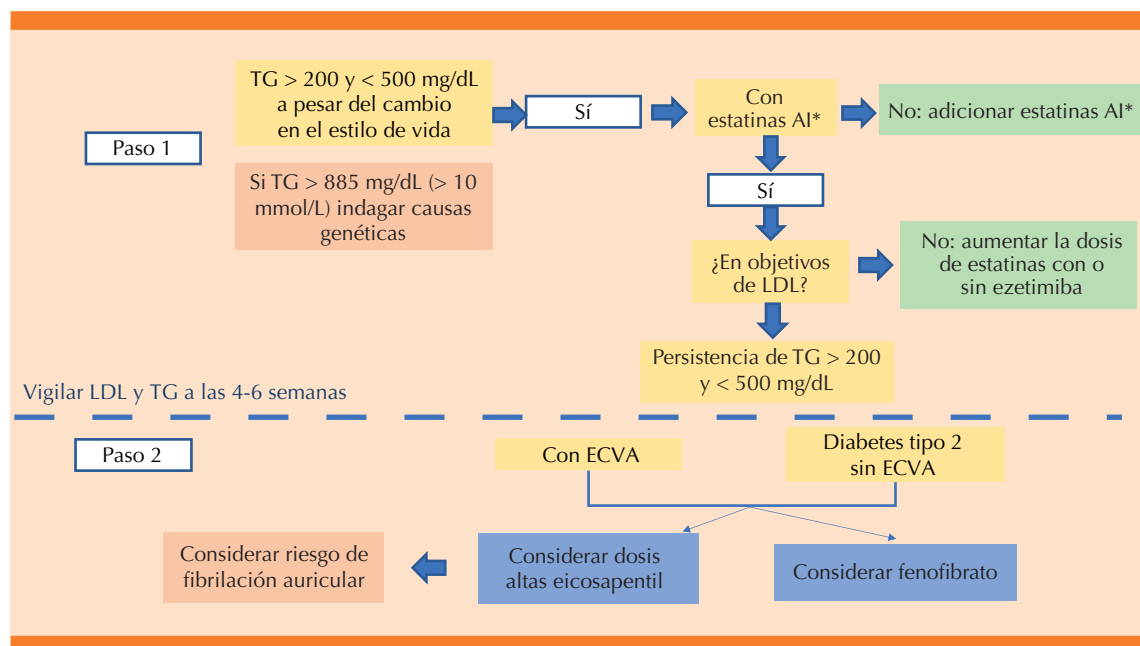


Figura 8. Algoritmo de tratamiento para personas de alto, muy alto y extremadamente alto riesgo vascular con dislipidemia mixta o con elevación de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

* Estatinas AI: estatinas de alta intensidad o a dosis máxima tolerada.

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Adaptada de la referencia 69.

cardiovascular (RR: 0.88; IC95%: 0.82-0.95), con heterogeneidad moderada. También se observó un efecto más pronunciado en pacientes con hipertrigliceridemia y disminución del C-HDL (RERR: 0.71; IC95%: 0.63-0.81).³³ Otra revisión sistemática reportó en los resultados del metanálisis que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con fibratos (monoterapia; diferencia de medias estandarizada [DME]: 0.04; IC95%: 0.71-0.80); sin embargo, cuando se combinó con una estatina, la eficacia aumentó considerablemente.

Un efecto similar sucedió con el C-LDL (DME: 0.24; IC95%: 0.28-0.77) y en cambios en el C-HDL (DME: 0.65; IC95%: 1.50-0.20) como monoterapia. También hubo una disminución significativa de los triglicéridos en el grupo con fibratos en monoterapia y en el grupo que recibió la combinación de fibratos con estatinas. El perfil de seguridad de ambos esquemas fue adecuado.⁷⁰

Con base en lo anterior, la Guía de Práctica Clínica mexicana recomendó, para pacientes con hipertrigliceridemia y riesgo cardiovascular alto, la administración de estatinas como primera línea de tratamiento. En los casos en los que las cifras de triglicéridos persistan mayores de 200 mg/dL, a pesar del tratamiento inicial, se recomienda la adición de fibratos a las estatinas. Se sugiere la administración de fenofibrato por su mejor perfil de seguridad y eficacia y menor interacción farmacológica con las estatinas. Sin embargo, si no se contara con fenofibrato, una opción sigue siendo el bezafibrato o ciprofibrato. (Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A; recomendación fuerte).³³

Las estatinas son poco efectivas para reducir significativamente los triglicéridos en los pacientes con quilomicronemia familiar, lo que puede servir para sospechar clínicamente este síndrome. La quilomicronemia familiar implica un riesgo muy alto de pancreatitis.³³

Evidencia actual de los fibratos, omega 3 y otros fármacos

Fibratos. Han demostrado beneficios en monoterapia, pero no cuando se agregan a la terapia con estatinas, como se revisó recientemente. El VA-HIT (Ensayo de intervención sobre el colesterol de lipoproteínas de alta densidad del Programa de Estudios Cooperativos de Asuntos de Veteranos) se llevó a cabo antes de la administración generalizada de las estatinas. Este estudio incluyó a 2531 hombres con enfermedad coronaria establecida que tuvieron seguimiento durante una mediana de 5.1 años. El tratamiento con fibratos *versus* placebo redujo el criterio de valoración principal de muerte o infarto de miocardio no fatal en un 32% ($p < 0.004$), la mortalidad en un 41 % ($p = 0.02$) y el accidente cerebrovascular en un 40% ($p = 0.046$).⁴⁷

Un estudio demostró que los fibratos disminuyeron de manera significativa el riesgo cardiovascular (RR: 0.88; IC95%: 0.82 a 0.95), con heterogeneidad moderada. También se observó un efecto más pronunciado en pacientes con hipertrigliceridemia y disminución de C-HDL (ERR: 0.71; IC95%: 0.63 a 0.81). El perfil de seguridad de ambos esquemas fue adecuado. Diversos estudios coinciden en que el mayor beneficio con el tratamiento con fibratos fue más pronunciado en sujetos con triglicéridos elevados y C-HDL bajo (RR: 0.71; IC95%: 0.62 a 0.82) en comparación con sujetos sin triglicéridos elevados y C-HDL bajo (RR: 0.94; IC95%: 0.82 a 1.08).³³

El estudio FIELD (*Fenofibrat Intervention and Event Lowering in Diabetes*) asignó al azar a 9795 participantes con diabetes mellitus tipo 2 que no recibían tratamiento con estatinas al inicio del estudio a 200 mg de fenofibrato micronizado al día o un placebo equivalente. Durante el seguimiento de 5 años, el 5.9% de los pacientes que recibieron placebo y el 5.2% de los que recibieron fenofibrato tuvieron un evento coronario

Cuadro 3. Recomendaciones dietéticas dependientes de los diferentes grados de hipertrigliceridemia^{47,48}

Grado	Recomendaciones
Leve a moderada (≥ 150 a 500 mg/dL)	<ul style="list-style-type: none">- Consumir la menor cantidad posible de alimentos procesados- Restringir el consumo de alcohol a dos equivalentes al día en hombres y un equivalente al día en mujeres- Consumir 3 a 4 raciones de fruta entera- Consumir 2.5 tazas de verdura, limitar las que contienen mayor cantidad de almidón- Consumir 4 a 6 raciones de cereales- Consumir 3 raciones de lácteos descremados y sin azúcar- Consumir 5.5 raciones de fuentes proteicas
Severa (≥ 500 a 749 mg/dL)	<ul style="list-style-type: none">- Consumir la menor cantidad posible de alimentos procesados.- Evitar completamente el consumo de alcohol y de bebidas azucaradas- Las recomendaciones de raciones por grupos de alimentos son las mismas que para hipertrigliceridemia leve a moderada, debe considerarse:<ul style="list-style-type: none">- que las frutas sean de bajo y moderado índice glucémico (uvas, granada, moras, arándanos, garambullos, ciruelas rojas, fresas, manzana, naranja, toronja, cerezas naturales y otros frutos rojos)- incluir pescados y mariscos magros (tilapia, bacalao, camarones, bagre)
Severa por síndrome de quilomicronemia familiar (≥ 750 mg/dL)	<ul style="list-style-type: none">- Limitar el consumo de fruta a una ración- Individualizar las raciones de cereales- Eliminar las semillas oleaginosas de la dieta- En cuanto a proteínas de origen animal, preferir las carnes muy magras y evitar los pescados grasos- Limitar de por vida el aporte de grasa a 20 o 30 g/día (o a entre 10 y 15% del gasto energético total)
Severa (mientras se tiene el diagnóstico de síndrome de quilomicronemia familiar y para otros tipos de deficiencia de lipoproteinlipasa severos)	Para tratar la quilomicronemia, se sugiere iniciar una intervención agresiva por medio de una dieta muy baja en grasa (menos de 5% del gasto energético total) durante una a cuatro semanas, preferentemente también hipocalórica

(reducción relativa del 11%; HR: 0.89; IC95%: 0.75 a 1.05; p = 0.16). Hubo una reducción significativa del 24% en los infartos de miocardio no mortales (HR: 0.76; IC95%: 0.62 a 0.94; p = 0.010) y un aumento no significativo en la mortalidad por enfermedad coronaria (HR: 1.19; IC95%: 0.90 a 1.57; p = 0.22). El fenofibrato se asoció con menor avance de la albuminuria (p = 0.002) y menos retinopatía que requirió tratamiento con láser (5.2 vs 3.6%; p = 0.0003), lo que ha motivado la administración de este fármaco para la prevención de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes tipo 2 y triglicéridos elevados o C-HDL.⁴⁷

El estudio más reciente efectuado con pemafibrato, un modulador selectivo de PPARα en el

estudio PROMINENT, no logró demostrar reducción del riesgo cardiovascular. Sin embargo, este tipo de fármaco aumentó las concentraciones de LDL-C y apo B,⁷¹ por lo que no puede sacarse una conclusión real porque puede ser un efecto de la molécula y no de los fibratos en general. La evidencia epidemiológica, genética y biológica ha demostrado que las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes se asocian con riesgo alto de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y su reducción con la protección y reducción del riesgo, por lo que es importante normalizar no solo el perfil de lípidos, sino todas las lipoproteínas aterogénicas.⁵⁶

Ácidos grasos poliinsaturados omega 3. Los ácidos grasos omega-3 (ω-3/n-3) son ácidos grasos



poliinsaturados. Existen cinco tipos de ácidos grasos omega-3, aunque son más abundantes dos de ellos (EPA y DHA): el ácido α -linolénico (ALA, C18:3 ω 3, que se encuentra en los aceites vegetales), y los ácidos eicosapentaenoicos (EPA, C20:5 ω 3) y docosahexaenoico (DHA, C22:6 ω 3), comúnmente encontrados en las grasas de pescados de aguas marinas, entre otros. Su biodisponibilidad depende de su estructura.⁷² Estos fármacos incrementan la eliminación de triglicéridos periféricos al activar la enzima lipasa lipoproteica, disminuyen los ácidos grasos intrahepáticos, modulan el tamaño de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y reducen la beta oxidación.⁷³ Reducen los triglicéridos hasta un 25% en dosis de 2 a 4 g/día.³³

Las guías actuales recomiendan utilizar la forma sintética del ácido eicosapentaenoico (4 g/día)^{32,33,51} con base en los resultados del estudio de Reducción de Eventos Cardiovasculares con *Icosapent Ethyle Intervention Trial* (REDUCE-IT), que mostró una reducción adicional del riesgo de alrededor del 25% cuando se agregó omega 3 (EPA) a pacientes con triglicéridos altos residuales y enfermedad cardiovascular aterosclerótica o diabetes y dos o más factores de riesgo.⁷⁴ La reducción del riesgo es independiente de la reducción de triglicéridos, precedida por resultados favorables en el estudio japonés JELIS, en el que se evidenció que las concentraciones basales de EPA eran muy altas en comparación con otras poblaciones y en otros estudios, por lo que sugieren que la concentración basal contribuye a la respuesta favorable.⁷⁵

Posteriormente, el ensayo *Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia* (STRENGTH), que combinó EPA y ácido docosahexaenoico, no mostró un beneficio en la reducción de riesgo cardiovascular, por lo que se presumían diferencias fisiológicas entre EPA y DHA en el riesgo cardiovascular.⁷⁶ Se requieren estudios adicionales que limiten la controversia.⁷⁵

Los ácidos omega-3, aprobados por la FDA y EMA, deben prescribirse en el contexto de terapia coadyuvante para la reducción de los triglicéridos.³³

Otros fármacos ante los nuevos blancos terapéuticos

Debido al aumento del conocimiento de las vías metabólicas que regulan la producción y catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos, y a la expansión de estudios clínicos y genéticos, así como a la biología de sistemas y medicina personalizada, se han descubierto nuevos blancos terapéuticos prometedores en el campo de la hipertrigliceridemia.⁷⁷

Apo CIII es una apolipoproteína codificada por el gen *APOC3*. Es una glicoproteína de 79 aminoácidos sintetizada por hepatocitos y enterocitos. Se encuentra en casi todos los tipos de lipoproteínas en proporciones variables y su concentración aumenta en estado de resistencia a la insulina. Apo CIII inhibe la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos al interferir con la enzima lipasa lipoproteica y lipasa hepática, lo que resulta en concentraciones circulantes elevadas de lipoproteínas ricas en triglicéridos y triglicéridos. También reduce la captación hepática de los remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos, al interrumpir la unión de apoB o apoE a LDLR o a LRP1. ApoC-III también aumenta la producción y secreción de VLDL y contribuye a la inflamación vascular y a la aterogénesis a través de múltiples vías: modulación de la afinidad de LDL por la pared arterial, formación de apoC-III-HDL y sobreregulación de mediadores proinflamatorios.^{59,77}

Los estudios genéticos efectuados en distintas poblaciones han demostrado que la apoC-III tiene una relación causal con la aparición de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y que mutaciones con pérdida de la función en *APOC3* se asocian con reducción de triglicéridos, li-

poproteínas ricas en triglicéridos, remanentes, apo C3, apo B y con la disminución del 41% de enfermedad isquémica vascular y del 36% de cardiopatía isquémica, lo que sugiere que la apoC-III es un blanco terapéutico prometedor que debe inhibirse para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.⁵⁹

Inhibidores de apo CIII. Los oligonucleótidos antisentido y los siRNA, así como anticuerpos monoclonales, son los tratamientos en estudios fase III de apo CIII. El primer oligonucleótido antisentido, volanesorsén, probó su eficacia y seguridad en el estudio APPROACH Y COM-PASS.⁵⁹ En estudios fase III logró una reducción de triglicéridos del 76.5% e incremento de C-HDL del 46.1%.

Se ha introducido otro enfoque terapéutico dirigido a la apoC-III, incluido el anticuerpo monoclonal apoC-III y el interferón de ARN dirigido a la apoC-III.⁵⁹ En un ensayo de fase 2, con distribución al azar, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 57 pacientes con triglicéridos elevados, el volanesorsén redujo la ApoC-III hasta un 80% y los triglicéridos en un 71%. Un diseño de ensayo similar que incluyó a 114 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida y triglicéridos elevados demostró una tasa de reducción del 60% en las concentraciones de triglicéridos. De manera consistente, el volanesorsén redujo los triglicéridos en un 71% en un ensayo de 114 pacientes con hipertrigliceridemia grave o quilomicronemia familiar.⁷⁸

Otros blancos son ANGPTL3, donde variantes con pérdida de la función de los genes ANGPTL3 logran reducción de las concentraciones de triglicéridos y el complejo ANGPTL3/8, que pertenecen a la familia de angiopoietina.⁵⁹

Los inhibidores de ANGPTL3: al momento de hacer este documento, el ARO-ANGPTL3 continúa en estudio. ARO-ANG3 es un ARNi dirigido

a ANGPTL3. En 16 semanas voluntarios sanos (NCT03747224) recibieron de 100 a 300 mg vía subcutánea con lo que lograron la reducción de los triglicéridos plasmáticos entre 62.3 y 72.6%, el C-LDL entre 42.8 y 43.6% y el C-HDL entre 11.9 y 38.9%.⁷⁹

Inhibidores de ANGPTL3/8. En un estudio de fase 1 de dosis ascendente, doble ciego, controlado con placebo, LY3475766, un anticuerpo monoclonal contra el complejo ANGPTL3/8 se investigó en 48 individuos con hiperlipidemia mixta (triglicéridos ≥ 135 mg/dL y C-LDL ≥ 70 mg/dL) durante 28 días (NCT04052594) con dosis de 10 a 300 mg vía intravenosa o 100, 300 o 600 mg vía subcutánea. Los autores observaron reducciones del 70% en triglicéridos, del 37% en C-LDL y del 31% apo B con dosis máximas de 600 mg.⁸⁰

Agonistas de GLP1. Únicamente están aprobados en sujetos con diabetes y obesidad, en los que sus efectos en los lípidos y la inflamación son protectores porque suprimen la formación de células espumosas que se activan en monocitos con LDL oxidados y reduciendo la expresión y actividad de acetil coenzima A: colesterol acil-transferasa 1 (ACAT1).

En sujetos con sobrepeso u obesidad y prediabetes, la adición de liraglutida disminuye las subclases de colesterol LDL pequeñas y densas (fenotipo B) y promueve un cambio a lipoproteínas LDL más grandes (fenotipo A). Reduce la producción de C-VLDL y triglicéridos por el hígado, disminuye el contenido de triglicéridos hepáticos al actuar en enzimas clave del metabolismo, disminuye la lipogénesis *de novo* y reduce la beta-oxidación. Activa AMPc, lo que resulta en la fosforilación de AMPK, que es supresor de la lipogénesis.⁸¹

Ácido bempedoico. La inhibición de la ATP citrato liasa reduce la lipogénesis, gluconeogénesis y la producción de colesterol y de triglicéridos al inhibir la síntesis de ácidos grasos a través del

bloqueo de SREBP. La aleatorización mendeliana de variantes humanas que imitan reducciones en ACLY se asocian con concentraciones bajas de triglicéridos y biomarcadores de NASH, por lo que puede considerarse un fármaco potencial contra la dislipidemia mixta en sujetos con riesgo residual, alto o muy alto.⁸²

Fármacos suspendidos en sujetos con hipertrigliceridemia

El ASO-ANGPTL3, vupanorsen, inhibe ANGPTL3 y evita la disminución de la actividad de la enzima lipasa lipoproteica. Con su administración se logró la reducción en 61-65% de triglicéridos, del 14-37% del C-no HDL, y del 45-54% del C-LDL.⁸⁰ **Cuadro 4**

Anticuerpos monoclonales de ANGPTL3 (EVINACUMAB): son moléculas IGG contra

ANGPTL3, que es una proteína que se sintetiza en el hígado e inhibe la actividad de la enzima lipasa lipoproteica y lipasa endotelial, lo que resulta en una reducción de la hidrólisis de RLP. El evinacumab e IONIS-ANGPTL3-LRx son anticuerpos monoclonales completamente humanos que se unen a ANGPTL3 y, al hacerlo, activan la enzima lipasa lipoproteica. Se registró una reducción en las concentraciones de triglicéridos del 63.1-81.7%. El estudio fase 2 con pacientes con hipertrigliceridemia severa y antecedente de pancreatitis se suspendió por el escaso reclutamiento de pacientes (NCT04863014).⁸⁰

Papel del tratamiento combinado en la hipertrigliceridemia

En pacientes bien seleccionados sugerimos considerar las opciones de tratamiento combinado de dosis fija o polipíldora contra la

Cuadro 4. Terapias emergentes contra la hipertrigliceridemia grave

Agente	Dosis	Mecanismo de acción	Indicación	Comentarios
Clase: Inhibidores de la apoCIII				
Volanesorsen	300 mg vía subcutánea una vez a la semana	ASO que inhibe APOC3	Reducción de triglicéridos	↓ triglicéridos en un 50 a 70%; aprobado en la Unión Europea y el Reino Unido para quilomicronemia familiar, pero no en América del Norte
Olezarsen	No especificado (intervalo 10-50 mg) vía SC cada 4 semanas	ASO que inhibe APOC3	Reducción de triglicéridos	↓ triglicéridos en un 50-70%; ASO ligado a GalNAc; estudios de fase 3 en curso
AROPOC3	50 mg vía SC cada 12 semanas	ARNi que inhibe APOC3	Reducción de triglicéridos	↓ triglicéridos hasta 90% en ensayos de fase 1; ARNi ligado a GalNAc; estudios de fase 3 en curso
Clase: Inhibidores de ANGPTL3				
AROANG3	No especificado (intervalo 100 a 300 mg) vía SC cada 12 semanas	ASO que inhibe ANGPTL3	Reducción de LDL-C y triglicéridos	↓ triglicéridos hasta 65%, LDL-C ↓ hasta 55% en ensayos de fase 1; ARNi vinculado con GalNAc; estudios de fase 2 en curso
LY3475766	No especificado	mAb dirigido al complejo ANGPTL3/8	Reducción de LDL-C y triglicéridos	↓ triglicéridos hasta 70%, LDL-C ↓ hasta 37% en ensayos de fase 1; desarrollo futuro no claro

ASO: oligonucleótidos antisentido; ARNi: pequeños de interferencia; mAb: anticuerpos monoclonales. Adaptado de la referencia 80.

enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o en prevención secundaria. El tratamiento combinado de dosis fija mejora el apego (44%), lo que repercute positivamente en el control de los factores de riesgo cardiovascular. En pacientes mayores de 75 años con muy alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica la terapia con una estatina de intensidad moderada y, en caso de no alcanzar la meta terapéutica, el tratamiento combinado es una opción terapéutica.³³ Es importante considerar una estatina en dosis bajas, un régimen de dosificación en días alternos o una o dos veces por semana, o un tratamiento combinado.³²

Vacíos en el conocimiento y oportunidades de investigación para el futuro

A pesar de los avances en el tratamiento de la hipertrigliceridemia, aún existen aspectos que requieren mayor conocimiento y comprensión para mejorar la atención de los pacientes. Algunas áreas en las que aún falta información incluyen:

Mecanismos moleculares precisos. Se necesita una comprensión más profunda de los mecanismos moleculares exactos que conducen a la hipertrigliceridemia. Esto incluye identificar nuevas vías metabólicas específicas y las interacciones genéticas que contribuyen a las concentraciones elevadas de triglicéridos.⁵⁹

Efectos a largo plazo de los tratamientos. Aunque existen tratamientos farmacológicos disponibles para reducir los triglicéridos, se necesita una investigación para comprender completamente los efectos a largo plazo de estos tratamientos, incluido su repercusión en la disminución del riesgo cardiovascular y la salud metabólica a lo largo de la vida del paciente.⁶⁰

Terapias personalizadas (medicina de precisión). Se requiere mayor investigación sobre cómo per-

sonalizar los enfoques de tratamiento contra la hipertrigliceridemia. Esto incluye identificar qué pacientes se beneficiarían más de tratamientos específicos y cómo adaptar el tratamiento según las características individuales del paciente, por medio de tecnología basada en ADN, ARNA, inteligencia artificial, etc.⁶¹

Interacciones con otras enfermedades. Se necesita una mejor comprensión de cómo la hipertrigliceridemia interactúa con otras afecciones: diabetes, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. Esto ayudaría a guiar estrategias de tratamiento más efectivas y personalizadas.³³

Nuevos enfoques terapéuticos. La investigación continua es decisiva para desarrollar nuevos fármacos que sean más efectivos y tengan menos efectos secundarios en el tratamiento de la hipertrigliceridemia; deben incluirse como blancos adicionales a APO C3 y ANGPTL3.⁸⁰

Educación y concientización. Es decisivo fomentar una mayor educación y concientización entre los profesionales de la salud y entre la población en general con respecto a la importancia de la hipertrigliceridemia, su prevención y tratamiento adecuado.³³

REFERENCIAS

1. Lichtenstein AH. Fats and oils. Encyclopedia of Human Nutrition (Third Edition). 2013: 201-208
2. Borén J, Taskinen MR, Björnson E, Packard CJ. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia. Nat Rev Cardiol 2022; 19 (9): 577-592. doi:10.1038/s41569-022-00676-y
3. Real JT, Ascaso JF. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. Clin Invest Arteriosclerosis 2021; 33: 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.008>
4. Mehta A, Shapiro MD. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. Nat Rev Cardiol 2022; 19 (3): 168-179. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00613-5>
5. Ibarretxe D, Masana LI. Metabolismo de los triglicéridos y clasificación de las hipertrigliceridemias. Clin Invest Arterioscl 2021; 33: 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.004>

6. Ko CW, Qu J, Black DD, Tso P. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (3): 169-183. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0250-7>
7. Chait A, Feingold KR. Approach to patients with hypertriglyceridemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2023; 37 (3): 101659. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101659>
8. Duran EK, Pradhan AD. Triglyceride-rich lipoprotein remnants and cardiovascular disease. *Clin Chem* 2021; 67 (1): 183-196. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa296>
9. Björnson E, Packard CJ, Adiels M, et al. Apolipoprotein B48 metabolism in chylomicrons and very low-density lipoproteins and its role in triglyceride transport in normo- and hypertriglyceridemic human subjects. *J Intern Med* 2020; 288 (4): 422-438. <https://doi.org/10.1111/joim.13017>
10. Björnson E, Packard CJ, Adiels M, et al. Investigation of human apoB48 metabolism using a new, integrated non-steady-state model of apoB48 and apoB100 kinetics. *J Intern Med* 2019; 285 (5): 562-577. <https://doi.org/10.1111/joim.12877>
11. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016; 37 (25): 1944-1958. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152>
12. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58 (4): 496-517. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1253>
13. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis* 2019; 283: 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.019>
14. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18 (10): 689-700. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00541-4>
15. Barrera Echegoyen FX, Szeto A, Mendez AJ, Garg R, Goldberg RB. The nature and characteristics of hypertriglyceridemia in a large cohort with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2023; 37 (2): 108387. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108387>
16. Aguilar-Salinas CA, Tusie-Luna T, Pajukanta P. Genetic and environmental determinants of the susceptibility of Amerindian derived populations for having hypertriglyceridemia. *Metabolism* 2014; 63 (7): 887-894. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.03.012>
17. Romero Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, et al. Metodología de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021. *Salud Publica Mex* 2021; 63 (6): 813-818. <https://doi.org/10.21149/13348>
18. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2023; 402 (10408): 1132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02044-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02044-5)
19. Chait A, Feingold KR. Approach to patients with hypertriglyceridemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2023; 37 (3): 101659. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101659>
20. Viñals C, Zambón D, Yago G, Domenech M, Ortega E. Secondary hypertriglyceridemia. *Hipertrigliceridemias secundarias. Clin Investig Arterioscler* 2021; 33 Suppl 2: 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.006>
21. Molina-de Salazar DI, Villar-Moya R, Villar-Herández M, et al. Hipertrigliceridemia grave y síndrome de quilomicronemia familiar: una revisión de la literatura reciente. *Rev Colomb Cardiol* 2021; 28 (3): 274-283
22. Borén J, Taskinen MR, Packard CJ. Biosynthesis and metabolism of apob-containing lipoproteins. *Annu Rev Nutr* 2024. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-062222-020716>
23. Alves M, Laranjeira F, Correia-da-Silva G. Understanding hypertriglyceridemia: Integrating genetic insights. *Genes (Basel)* 2024; 15 (2): 190. <https://doi.org/10.3390/genes15020190>
24. Zheng K, Li X, Hou L, Gu W, Hou X, Wang C, Song G. Association of serum NOD-like receptor protein 3 levels with impaired fat tolerance and hypertriglyceridemia. *Endocr J* 2023; 70 (5): 529-539. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ22-0563>
25. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021; 42 (47): 4791-4806.
26. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27 (5): 473-483
27. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 2020; 41 (1): 99-109c.
28. Balling M, Afzal S, Davey Smith G, Varbo A, Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated LDL triglycerides and atherosclerotic risk. *J A Colleg Cardiol* 2023; 81 (2): 136-152.
29. Raposeiras-Roubin S, Rosselló X, Oliva B, Fernández-Friera L, et al. Triglycerides and residual atherosclerotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 3031-3041.
30. Arca M, Veronesi C, D'Erasmo L, Borghi C, et al; Local Health Units Group. Association of hypertriglyceridemia with all-cause mortality and atherosclerotic cardiovascular events

- in a low-risk italian population: The TG-REAL retrospective cohort analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9 (19): e015801.
31. Caselli C, De Caterina R, Smit JM, Campolo J, et al; EVINCI and SMARTool. Triglycerides and low HDL cholesterol predict coronary heart disease risk in patients with stable angina. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 20714.
 32. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Eur Heart J* 2020; 41 (44): 4255. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz826>
 33. Pavia-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Mexican clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of dyslipidemias and atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Cardiol Mex* 2022; 92 (Supl): 1-62.
 34. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2014; 129 (1): 77-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003625>
 35. Nguyen P, Leray V, Diez M, et al. Liver lipid metabolism. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2008; 92 (3): 272-283.
 36. Gutiérrez-Cuevas J, Santos A, Armendariz-Borunda J. Pathophysiological molecular mechanisms of obesity: A link between MAFLD and NASH with cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (21): 11629.
 37. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, et al. Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD): A state-of-the-art review. *J Obes Metab Syndr* 2023; 32 (3): 197-213.
 38. Briseño-Bass P, Chávez-Pérez R, López-Zendejas M. Prevalencia y relación de esteatosis hepática con perfil lipídico y hepático en pacientes de chequeo médico. *Rev Gastroenterol Mex* 2019; 84 (3): 290-5.
 39. Wong VW, Chan WK, Chitturi S, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33 (1): 70-85.
 40. Eslam M, Sarin SK, Wong VW, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2020; 14 (6): 889-919.
 41. Kasper P, Martin A, Lang S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol* 2021; 110 (7): 921-937.
 42. Ebbert JO, Jensen MD. Fat depots, free fatty acids, and dyslipidemia. *Nutrients* 2013; 5 (2): 498-5044.
 43. Patel SS, Siddiqui MS. The interplay between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerotic heart disease. *Hepatology* 2019; 69 (4): 1372-4. <https://doi.org/10.1002/hep.30410>
 44. Pérez-Jiménez F, Pérez-Martínez P, López-Miranda J. Tratamiento de las hipertrigliceridemias. En: Pintó-Sala X (coord.). *Protocolos hipertrigliceridemia*. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Madrid, 2008; V: 95-110.
 45. Cesar L, Vasallo-Suarez S, Adi J, et al. An essential role for diet in exercise-mediated protection against dyslipidemia, inflammation and atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *PLoS One* 2011; 6 (2): e17263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017263>
 46. González-Benítez SN, Fera-Díaz GE, Valdés-Cabodevilla RC, et al. Hipertrigliceridemia: clasificación, riesgo cardiovascular y conducta terapéutica. *CCM* 2020; 24 (2): 701-19.
 47. Virani SS, Morris PB, Agarwala A. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78 (9): 960-93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.011>
 48. Kirkpatrick CF, Sikand G, Petersen KS, et al. Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: a clinical perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2023; 17 (4): 428-51. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.05.099>
 49. Diagnóstico y tratamiento de dislipidemias (hipercolesterolemia) en el adulto. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016.
 50. Guerra-Ruiz AR, Casals G, Iruzubieta P, et al. Valoración bioquímica en la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica. *Adv Lab Med* 2021; 2 (2): 209-219. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0062>
 51. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29 (1): 5-115. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab154>
 52. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67 (1): 328-357.
 53. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020; 158 (7): 1999-2014.e1.
 54. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ* 2020; 371: m3109. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3109>
 55. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol reclassifies risk of ischemic heart disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79 (24): 2383-2397. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.384>
 56. Wadström BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2023; 44 (16): 1432-1445. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac822>
 57. Wadström BN, Wulff AB, Pedersen KM, Nordestgaard BG. Do triglyceride-rich lipoproteins equal low-density lipopro-

- teins in risk of ASCVD? *Curr Atheroscler Rep* 2023. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01153-8>
58. Wadström BN, Wulff AB, Pedersen KM, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol in the era of intensive lipid-lowering therapies. *Eur Heart J* 2023; 44 (36): 3483. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad298>
59. Kim JY, Kim NH. New therapeutic approaches to the treatment of dyslipidemia 1: ApoC-III and ANGPTL3. *J Lipid Atheroscler* 2023; 12 (1): 23-36. <https://doi.org/10.12997/jla.2023.12.1.23>
60. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32 (11): 1345-1361.
61. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1—executive summary. *J Clin Lipidol* 2014; 8 (5): 473-488.
62. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (20): 2292-2333.
63. Toth PP, Granowitz C, Hull M, Liassou D, et al. High triglycerides are associated with increased cardiovascular events, medical costs, and resource use: A real-world administrative claims analysis of statin-treated patients with high residual cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc* 2018; 7 (15): e008740.
64. Ramos PM. [Statins: from high potency to extralipid effects]. [Article in Spanish]. *Rev Esp Cardiol* 2015; 15 (Supp 1): 22-27.
65. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, et al. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001; 104: 3046-3051.
66. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, et al; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (7): 724-30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007>
67. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344 (8934): 1383-1389.
68. Hussain A, Ballantyne CM, Saeed A, Virani SS. Triglycerides and ASCVD Risk Reduction: Recent Insights and Future Directions. *Curr Atheroscler Rep* 2020; 22 (7): 25. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00846-8>
69. Aversa M, Banach M, Bruckert E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis* 2021; 325: 99-109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039>
70. Choi HD, Shin WG, Lee JY, Kang BC. Safety and efficacy of fibrate-statin combination therapy compared to fibrate monotherapy in patients with dyslipidemia: a meta-analysis. *Vascul Pharmacol* 2015; 65-66: 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2014.11.002>
71. Pradhan AD, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022; 387: 1923-1934. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>
72. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. *Annu Rev Food Sci Technol* 2018; 9: 345-381.
73. Mason RP, Sherratt SCR, Eckel RH. Omega-3-fatty acids: Do they prevent cardiovascular disease? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2022: 101681.
74. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, et al; REDUCE-IT Investigators. cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380 (1): 11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
75. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, et al; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369 (9567): 1090-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3)
76. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324 (22): 2268-2280. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>
77. Spagnuolo CM, Hegele RA. Recent advances in treating hypertriglyceridemia in patients at high risk of cardiovascular disease with apolipoprotein C-III inhibitors. *Expert Opin Pharmacother* 2023; 24 (9): 1013-1020. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2206015>
78. Michaeli DT, Michaeli JC, Albers S, Boch T, Michaeli T. Established and emerging lipid-lowering drugs for primary and secondary cardiovascular prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2023; 23 (5): 477-495. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00594-5>
79. Watts GF, Schwabe C, Scott R, et al. RNA interference targeting ANGPTL3 for triglyceride and cholesterol lowering: Phase 1 basket trial cohorts. *Nat Med* 2023; 29 (9): 2216-2223. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02494-2>
80. Gouni-Berthold I, Schwarz J, Berthold HK. Updates in drug treatment of severe hypertriglyceridemia. *Curr Atheroscler Rep* 2023; 25 (10): 701-709. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01140-z>
81. Piccirillo F, Mastroberardino S, Nusca A, et al. Novel anti-diabetic agents and their effects on lipid profile: A single shot for several cardiovascular targets. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (12): 10164. <https://doi.org/10.3390/ijms241210164>
82. Morrow MR, Batchuluun B, Wu J, et al. Inhibition of ATP-citrate lyase improves NASH, liver fibrosis, and dyslipidemia. *Cell Metab* 2022; 34 (6): 919-936.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.05.00>