

# Colesterol remanente y riesgo cardiovascular: ¿dónde estamos parados?

## Remnant cholesterol and cardiovascular risk: where are we standing?

Dr. Augusto Lavalle Cobo<sup>1</sup>, Dra. Josefina Destaville<sup>2</sup>, Dr. Pablo Corral<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología Clínica, OCMI, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Servicio de Cardiología, Centro Médico KYNET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>Cátedra de Farmacología, Departamento Investigación, Universidad FASTA; Instituto de Investigaciones Clínicas, Mar del Plata, Argentina

### Resumen

Esta revisión aborda la importancia del colesterol remanente en la salud cardiovascular. Se destaca la importancia de estudiar el colesterol remanente como un factor de riesgo, ya que es uno de los componentes del riesgo residual lipídico en pacientes que alcanzan los objetivos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Comienza con la definición y medición del colesterol remanente, con el informe de la evidencia que demuestra su asociación con el mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Posteriormente, se explican distintas hipótesis que buscan determinar los mecanismos por los cuales el colesterol remanente produce aterosclerosis. Las estrategias terapéuticas para abordar el colesterol remanente elevado incluyen estatinas, inhibidores de la PCSK9 y tratamiento con ácidos grasos omega-3. El artículo concluye enfatizando la relevancia de la estimación del colesterol remanente en la evaluación del riesgo cardiovascular y la necesidad de más investigación para identificar opciones de tratamiento efectivas.

**PALABRAS CLAVE:** colesterol remanente, aterosclerosis, riesgo cardiovascular

### Abstract

This review addresses the importance of remnant cholesterol in cardiovascular health. It highlights the significance of studying remnant cholesterol as a risk factor, especially in patients achieving LDL cholesterol goals, contributing to residual lipid risk. The review begins with the definition and measurement of remnant cholesterol, presenting evidence of its association with an increased risk of cardiovascular events. Subsequently, various hypotheses are explored, seeking to explain the mechanisms by which remnant cholesterol promotes atherosclerosis. Therapeutic strategies to address elevated remnant cholesterol include statins, PCSK9 inhibitors, and omega-3 fatty acid treatment. In conclusion, the article emphasizes the relevance of estimating remnant cholesterol to assess cardiovascular risk and the need for further research to identify effective treatment options.

**KEYWORDS:** remnant cholesterol, atherosclerosis, cardiovascular risk

## INTRODUCCIÓN

A raíz de los cambios observados en las causas de mortalidad en el mundo, en la década del 30 comienzan a realizarse estudios epidemiológicos buscando identificar lo que hoy conocemos como factores de riesgo cardiovascular. En el año 1953, Ancel Keys publica un artículo relacionando niveles elevados de colesterol plasmático con mortalidad por enfermedad coronaria,<sup>1</sup> asociación que fue posteriormente confirmada en el estudio

Framingham.<sup>2</sup> Una vez identificada esta asociación causal, que fue complementada por otros tipos de estudios (investigación básica, aleatorización mendeliana, entre otros), comenzaron a desarrollarse una gran cantidad de ensayos clínicos con el fin de evaluar distintas estrategias dirigidas a evaluar el impacto cardiovascular mediante la disminución del colesterol; en la actualidad, la reducción de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) es la principal estrategia para reducir eventos cardiovasculares

en todo el espectro de riesgo cardiovascular.<sup>3,4</sup> Sin embargo, aún en estudios clínicos que incluyen pacientes que alcanzan los objetivos de LDLc propuestos por las distintas guías de práctica clínica, se observa la aparición de eventos cardiovasculares. Es en este escenario que el colesterol remanente (CR) ha cobrado, en los últimos años, especial atención. El objetivo de esta revisión es evaluar algunos puntos de interés respecto de la relación entre CR y riesgo cardiovascular.

## ¿QUÉ ES EL COLESTEROL REMANENTE?

El colesterol circula en el torrente sanguíneo unido a distintas apolipoproteínas (apo), de las cuales las apoB y A son las proteínas constitutivas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL), respectivamente. Sin embargo, no son las únicas lipoproteínas en las que el colesterol es transportado, ya que también circula unido a apoB en otras moléculas, denominadas partículas ricas en triglicéridos (TG), ya que el contenido de TG es mayor que el del colesterol, y el cual no es considerado cuando se determina el LDLc. Estas lipoproteínas son las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y, en condiciones posprandiales, los remanentes de quilomicrones (QM).<sup>5</sup> Al colesterol que circula unido a estas partículas ricas en TG se lo denomina colesterol remanente, o remanentes de colesterol, en forma indistinta. Balling *et al.* realizaron mediciones de las distintas subclases lipídicas por medio de espectroscopia por resonancia magnética nuclear, en 9293 individuos del *Copenhagen General Population Study*. Dicha investigación permitió estimar que un tercio del colesterol circulante (no determinado en estado de ayunas) se encuentra presente dentro de las partículas de IDL y VLDL (CR).<sup>6</sup>

## ¿CÓMO PUEDO DETERMINAR LOS NIVELES DE COLESTEROL REMANENTE?

El CR puede ser medido (directamente) o estimado (indirectamente). Si bien existen distintas pruebas para medir esta fracción lipídica, si tenemos en cuenta la definición es fácil de interpretar que se trata del colesterol que circula no unido a HDL ni a LDL, pudiéndose estimar su valor en forma simple, rápida y económica a través de la siguiente fórmula:

$$\text{CR} = \text{Colesterol Total} - \text{HDLc} - \text{LDLc}$$

El uso de esta fórmula para estimar los valores presenta la desventaja de que, en la mayoría de los laboratorios, el LDLc también es estimado (a través de Friedwald) y no medido, lo cual puede hacer más inexacta aún su estimación. Varbo y Nordestgaard realizaron un estudio en el que compararon, en 16 207 participantes del *Copenhagen General Population Study*, si la medición directa del CR podía mejorar la identificación de pacientes con riesgo cardiovascular elevado, respecto de la estimación de estas partículas por la fórmula descrita previamente. Observaron que la medición directa permitió reclasificar a un 5% de la población con niveles definidos como normales, calculados por estimación indirecta.<sup>7</sup>

## ¿EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL REMANENTE E INCREMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR?

Para responder esta pregunta nuevamente vamos a empezar citando un trabajo del grupo de Nordestgaard. Evaluaron 73 513 sujetos de Copenhague, de los cuales 11 984 tenían diagnóstico de enfermedad coronaria, entre los años 1976 y 2010. Observaron que las personas que presentaban niveles de remanentes en el quintil superior (> 1.1 mmol/l o 43 mg/dl) tenían riesgo de cardiopatía isquémica 2.3 (1.7-3.1) veces más elevado que aquellas que se encontraban en el quintil inferior.<sup>8</sup> En el mismo estudio se evaluaron variables genéticas asociadas con niveles elevados de CR y de LDLc, y niveles bajos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). La presencia de 3 a 6 alelos relacionados con niveles elevados de CR se asoció con un incremento del 15% del riesgo de cardiopatía isquémica, frente a la presencia de 0 a 1 alelo. También se analizó la potencial asociación causal entre las distintas lipoproteínas y el riesgo de enfermedad coronaria, mediante un análisis de variables instrumentales. Este arrojó que por cada incremento genético de 39 mg/dl (1 mmol/l) de CR, el riesgo fue de 2.8 veces (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.9 a 4.2), con el correspondiente *hazard ratio* (HR) de 1.4 (IC 95%: 1.3 a 1.5).<sup>8</sup>

Otro estudio del mismo grupo analizó, en 25 480 participantes del *Copenhagen General Population Study* sin enfermedad coronaria ni tratamiento hipolipemiante al ingreso del estudio, si el colesterol asociado con VLDL (VLDLc) explicaba parte del riesgo de infarto atribuido a las lipoproteínas que contienen apoB. En un seguimiento medio de 11 años en el que hubo 1816 diagnósticos de infarto agudo de miocardio, el análisis multivariado puso de manifiesto que, por cada incremento de 39 mg/dl, el riesgo de infarto atribuido al VLDLc fue de 2.07 (IC 95%: 1.81 a 2.36), mientras que para el LDLc fue de 1.86 (1.62-2.34). Los autores concluyeron que el incremento del VLDLc podría explicar la mitad del riesgo de infarto atribuido a las lipoproteínas con apoB.<sup>9</sup> El estudio PREvención con DIeta MEDiterránea (PREMEDI) incluyó pacientes en prevención primaria de alto riesgo cardiovascular; la media del índice de masa corporal (IMC) fue de 30 kg/m<sup>2</sup> y el 48% presentaba diabetes, ambas características vinculadas con mayores niveles plasmáticos de CR. Castañer *et al.* realizaron un subanálisis de este estudio, en el que evaluaron la asociación entre el CR y la incidencia de eventos cardiovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés). Del análisis multivariado se desprende un incremento del riesgo de MACE por cada 10 mg/dl de CR (HR: 1.21, IC 95%: 1.10 a 1.33).<sup>10</sup>

También se evaluó el papel del CR en el riesgo de MACE recurrentes. Langsted *et al.* analizaron este tema en 2973 pacientes daneses con antecedentes de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico. La incidencia de MACE/1000 años-personas fue de 10 en el grupo de pacientes con valores de CR < 19 mg/dl, y de 31 para aquellos con valores  $\geq$  58 mg/dl.<sup>11</sup>

La evidencia mencionada permite concluir que existe asociación entre niveles elevados de CR y la aparición de MACE.

### **¿POR QUÉ EL COLESTEROL REMANENTE ES MÁS ATEROGÉNICO QUE EL LDLc?**

En primer lugar, podemos decir que si se tiene en cuenta el proteoma (apoB) de estas partículas, es fácil inferir la relación causal con la aterosclerosis ya que pueden ingresar a la íntima arterial al igual que ocurre con el LDLc. Sin embargo, el mecanismo

aterogénico del CR no se encuentra aclarado del todo. Se han propuesto otros mecanismos diferentes a lo que ocurre con el LDLc. Por un lado, la existencia de fenómenos inflamatorios desencadenados tras la liberación de ácidos grasos por medio de la hidrólisis de TG (componente fundamental de estas partículas).<sup>12</sup> Por otro lado, se han asociado niveles elevados de CR con un estado de inflamación de bajo grado.<sup>13</sup> El tamaño de la partícula también es importante, por eso los QM no tienen el mismo potencial aterogénico que sus remanentes y que el VLDLc y el IDLc.<sup>14</sup> Otra cuestión que diferencia el LDLc del CR es que el primero necesita ser modificado para ingresar al macrófago y así formar las células espumosas que luego se depositaran en la íntima, mientras que los últimos ingresan directamente al macrófago sin mediar la necesidad de ninguna modificación.<sup>15</sup>

### **¿QUÉ ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS DEBEMOS UTILIZAR EN PACIENTES CON CR ELEVADO?**

El estudio PROMINENT demostró que si no hay reducción de la apoB, la reducción de los TG no presenta beneficio en términos de disminución de eventos cardiovasculares, ante lo cual el uso de fibratos no es una estrategia que debemos considerar como de primera línea en esta población.<sup>16</sup>

Actualmente, el foco debe estar dirigido a la reducción de la apoB y, en este escenario, las estatinas son la piedra angular del tratamiento. En lo que respecta al impacto de las estatinas en los niveles de CR, existe evidencia de la reducción de los niveles plasmáticos, e incluso de la regresión, de ateromas a nivel coronario.<sup>17,18</sup>

En el registro LIPID-REAL se evaluó, en 14 hospitales españoles, el efecto de los inhibidores de la PCSK9 en el riesgo residual lipídico (el CR fue uno de los puntos analizados). En dicho estudio se incluyeron 652 pacientes, con una media de edad de 60 años. Luego de una mediana de 187.5 días entre las dos determinaciones lipídicas analizadas, se observó una reducción del 55% de los niveles de LDLc, así como una disminución significativa de los valores de CR, la cual fue más importante en los pacientes que al inicio del tratamiento presentaban niveles de CR > 30 mg/dl.<sup>19</sup>

Un análisis exploratorio de los estudios MARINE Y ANCHOR, ambos efectuados en pacientes con TG  $\geq$  200 mg/dl, evaluó el efecto del ácido eicosapentaenoico (EPA) sobre los niveles de CR. Luego de 12 semanas de tratamiento, la administración de 4 g/día, comparada con placebo, redujo en forma significativa los niveles de CR (medidos directamente), en un 29.8% en el primer estudio y en un 25.8% en el segundo.<sup>20</sup> Esta misma formulación fue evaluada en el estudio REDUCE-IT, en pacientes con enfermedad cardiovascular o con diabetes y otros factores de riesgo, y valores de TG entre 135 y 499 mg/dl, observándose una reducción de eventos cardiovasculares.<sup>21</sup>

Por último, se encuentran en estudio distintas moléculas que actúan en vías fisiopatológicas vinculadas al metabolismo del CR, como el obicetrapib, un inhibidor oral de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). En el estudio ROSE, a las 8 semanas se observó, en pacientes tratados con estatinas de alta intensidad, una reducción del 51% en los niveles de LDLc, del 30% de los de apoB y dl 44% en los de colesterol no HDL, mientras que se informó un incremento de las concentraciones de HDLc del 165%.<sup>22</sup> En la misma línea se encontraron los resultados del estudio ROSE-2 que, a diferencia de la investigación anterior, comparó la combinación de obicetrapib con ezetimibe frente a monoterapia con obicetrapib en pacientes que reciben dosis altas de estatinas.<sup>23</sup>

## CONCLUSIÓN

- La estimación del CR es simple, sencilla y económica, y puede ayudar a identificar pacientes con mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares, e incluso ser una variable secundaria para evaluar el tratamiento hipolipemiante.
- Existe asociación entre los valores elevados de CR y la incidencia de MACE.
- El tratamiento debe estar dirigido a reducir los niveles de LDLc y de apoB. Posiblemente, en los próximos años puedan considerarse nuevas moléculas para su tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer Public Health. *J Mt Sinai Hosp* 20(2):118-139, 1953.
2. Dawber TR, Meadors GF, Moore FEJ. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 41:279-286, 1951.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 38(32):2459-2472, 2017.
4. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Aimone D, Berg G, Corral P. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos 2019, 1ª edición. Sociedad Argentina de Lípidos; 2019.
5. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, *et al.* European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: Current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 64(7):1006-1033, 2018.
6. Balling M, Langsted A, Afzal S, Varbo A, Davey Smith G, Nordestgaard BG. A third of nonfasting plasma cholesterol is in remnant lipoproteins: Lipoprotein subclass profiling in 9293 individuals. *Atherosclerosis* 286:97-104, 2019.
7. Varbo A, Nordestgaard BG. Directly measured vs. calculated remnant cholesterol identifies additional overlooked individuals in the general population at higher risk of myocardial infarction. *Eur Heart J* 42:4833-4843, 2021.



8. Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 61(4):427-436, 2013.
9. Balling M, Afzal S, Varbo A, Langsted A, Davey Smith G, Nordestgaard BG. VLDL cholesterol accounts for one-half of the risk of myocardial infarction associated with apoB-containing lipoproteins. *J Am Coll Cardiol* 76(23):2725-2735, 2020.
10. Castañer O, Pintó X, Subirana I, Amor AJ, Ros E, Hernáez Á, *et al.* Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 76(23):2712-2724, 2020.
11. Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *J Intern Med* 288(1):116-127, 2020.
12. Shaikh M, Wootton R, Nordestgaard BG, Baskerville P, Lumley JS, La Ville AE, *et al.* Quantitative studies of transfer in vivo of low density, Sf 12-60, and Sf 60-400 lipoproteins between plasma and arterial intima in humans. *Arterioscler Thromb* 11(3):569-577, 1991.
13. Varbo A, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation* 128(12):1298-1309, 2013.
14. Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Reduced atherogenesis in cholesterol-fed diabetic rabbits. Giant lipoproteins do not enter the arterial wall. *Arteriosclerosis* 8:421-428, 1988.
15. Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(8):1716-1725, 2011.
16. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, *et al.* Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 387(21):1923-1934, 2022.
17. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, *et al.* Non-HDL cholesterol and triglycerides: Implications for coronary atheroma progression and clinical events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36(11):2220-2228, 2016.
18. Tsujita K, Yamanaga K, Komura N, Sakamoto K, Sugiyama S, Sumida H, *et al.*; PRECISE-IVUS Investigators. Lipid profile associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: Subanalysis of PRECISE-IVUS trial. *Atherosclerosis* 251:367-372, 2016.
19. Cordero A, Fernández Olmo MR, Cortez Quiroga GA, Romero-Menor C, Fácila L, Seijas-Amigo J, *et al.* Effect of PCSK9 inhibitors on remnant cholesterol and lipid residual risk: The LIPID-REAL registry. *Eur J Clin Invest* 52(12):e13863, 2022.
20. Ballantyne CM, Bays HE, Philip S, Doyle RT Jr, Braeckman RA, Stirtan WG, *et al.* Icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester): Effects on remnant-like particle cholesterol from the MARINE and ANCHOR studies. *Atherosclerosis* 253:81-87, 2016.
21. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, *et al.* Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380(1):11-22, 2019.
22. Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Rigby SP, Kling D, Curcio DL, *et al.* Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. *Nat Med* 28(8):1672-1678, 2022.
23. Ballantyne CM, Ditmarsch M, Kastelein JJ, Nelson AJ, Kling D, Hsieh A, *et al.* Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: A randomized phase 2 trial. *J Clin Lipidol* S1933-2874(23)00186-1, 2023.