

PREGUNTA CLÍNICA Nº 15

¿CUÁL DEBE SER EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA?

Fecha de edición: Noviembre 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Población general con niveles elevados de triglicéridos
Intervención	Hipolipemiantes (estatinas, fibratos, omega-3, ácido nicotínico)
Comparación	Placebo
Resultados	Reducción morbimortalidad/pancreatitis
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA, estudios de cohortes

2. Introducción.

Las recomendaciones que se hacían en la versión anterior de la guía fueron las siguientes:

- Cuando los niveles de triglicéridos (TG) se sitúan por debajo de 500 mg/dl, la toma de decisiones clínicas debe considerar la situación global del riesgo cardiovascular del paciente. (Grado D)
- En los pacientes con niveles de TG por encima de 200 mg/dl se recomienda como primera medida disminuir el peso, aumentar la actividad física y reducir o eliminar el consumo de alcohol. (✓)
- Se recomienda el tratamiento con fibratos cuando los niveles de TG permanecen por encima 500 mg/dl a pesar de los cambios en el estilo de vida.(D)
- Los ácidos grasos omega-3 podrían utilizarse como tratamiento de la hipertrigliceridemia de manera coadyuvante al tratamiento con fibratos.(D)

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	No aborda de forma directa esta cuestión.		

Resumen GPC Base:

Las guías utilizadas no abordan esta cuestión de forma separada. Están dirigidas a la prevención de la enfermedad cardiovascular y a las actuaciones más beneficiosas para reducir el riesgo de su aparición.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta		X
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

Conclusión:

Precisa actualización.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. (solo si es necesario)

Criterios selección estudios	ECA o Cohortes prospectivas
Período de búsqueda	2008-2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios y valoración de calidad).

4.1. GRADE evidence profile

Comparación 1: Estatinas vs. Placebo / atención estándar

Bibliografía: 13. Preiss D, Tikkanen M, Welsh P, Ford I, Lovato L, Elam M, et al. Lipid-modifying Therapies and Risk of Pancreatitis. A meta-analysis. JAMA. 2012;308(8):804-11

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Pancreatitis (seguimiento de 1,9 a 6,1 años)												
16	ECA	Serios ¹	No sería	Sería ²	No sería	Poco probable	113.800 (total pacientes) (309 eventos: 0,27%)	RR 0,77 (de 0,62 a 0,97)	NNT 1.175 (IC 95% de 693 a 9.195) en 5 años	⊕⊕OO BAJA	CRITICA	

¹No hubo estandarización en el método de identificación y recogida de casos. No se puede diferenciar los casos de pancreatitis aguda y crónica. Los ECA tendieron a excluir pacientes con hipertrigliceridemia elevada; los resultados no son necesariamente generalizables a este grupo de pacientes.

²Los datos están obtenidos de medidas de resultados secundarias, la pancreatitis no era el objetivo del estudio.

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta Nº 15.

Comparación 2: Fibratos vs. Placebo

Bibliografía: 13. Preiss D, Tikkanen M, Welsh P, Ford I, Lovato L, Elam M, et al. Lipid-modifying Therapies and Risk of Pancreatitis. A meta-analysis. JAMA. 2012;308(8):804-11

16. Min Jun, Celine Foote, Jicheng Lv, Bruce Neal, Anushka Patel, Stephen J Nicholls, Diederick E Grobbee, Alan Cass, John Chalmers, Vlado Perkovic. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010; 375: 1875-84.

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Pancreatitis¹³ (5,3 años de seguimiento)												
7	ECA	Serios ¹	no seria	seria ²	no seria	Poco probable	40.162 (total pacientes)	RR 1,39 (de 1,00 a 1,95)	NNH 935 (IC 95% 388 a >50.000)	⊕⊕⊕ O BAJA	CRITICA	
Desenlace2: Eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus)¹⁶ (seguimiento de 21 meses a 5,1 años)												
5	ECA	Seria ³	seria ⁵	no serio	no seria	Poco probable	9.975 (13.6%)	9.969 (15.2%)	RR 0,90 (0,882 a 1,00)	15 menos por 1000 (de 27 menos a 0 más)	⊕⊕⊕ O BAJA	CRITICA
Desenlace3: Eventos coronarios¹⁶												
16	ECA	Seria ^{3,4}	no seria	no serio	no seria	Poco probable	21.503	23.164	0,87 (0,81 a 0,93)	-	⊕⊕⊕ O BAJA	CRITICA
Desenlace4: Ictus¹⁶												
8	ECA	Seria ³	no seria	no serio	no serio	Poco probable	27.021 (total pacientes)	RR 1,03 (0,91 a 1,16)	-	⊕⊕⊕ O MODERADA	CRITICA	
Desenlace5: Mortalidad cardiovascular¹⁶												
6	ECA	Seria ³	no seria	no serio	no serio	Poco probable	22.066 (total pacientes)	RR 0,97 (0,88 a 1,07)	-	⊕⊕⊕ O MODERADA	CRITICA	
Desenlace6: Mortalidad total¹⁶												
16	ECA	Seria ³	no seria	no serio	no serio	Poco probable	44.813 (total pacientes)	RR 1,00 (0,93 a 1,08)	-	⊕⊕⊕ O MODERADA	CRITICA	

¹No hubo estandarización en el método de identificación y recogida de casos. No se puede diferenciar los casos de pancreatitis aguda y crónica. Los ECA tendieron a excluir pacientes con hipertrigliceridemia elevada; los resultados no son necesariamente generalizables a este grupo de pacientes.

²Los datos están obtenidos de medidas de resultados secundarias, la pancreatitis no era el objetivo del estudio.

³Possible no aleatorización de los ECA más antiguos

⁴Riesgo de sesgo de publicación

⁵Heterogeneidad atribuible en su mayor parte al VA CO-OP Atherosclerosis study que incluyó pacientes con enfermedad cerebrovascular previa.

Comparación 3: A. grasos vs. Placebo

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta Nº 15.

Bibliografía: GD. Eslick, PR.C. Howe, C Smith, R Priest, A Bensoussan. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Cardiology 136 (2009) 4–16.

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes	Grupo Intervención	Grupo control	Magnitud del efecto		
Desenlace1: Nivel Triglicericidos (media de seguimiento de 24 semanas)												
47	ECA	Serio ^{1,2}	No	Seria ³	No	Poco probable	16.511 (total pacientes)		-0,34 mmol/L (-0,41 a -0,27)	-	⊕⊕OO BAJA	NO IMPORTANTE

¹Riesgo de sesgo de publicación.

²En los estudios más antiguos las dosis de ácidos grasos omega 3 utilizadas fueron superiores y los pacientes tenían niveles basales de TG más elevados. No se detallan cuáles son los valores basales de TG.

³ La población incluida en los estudios fue diversa pudiendo incluir pacientes con hiperlipidemia, diabetes mellitus, IAM, enfermedad arterio-coronaria,...

4.2. Resumen de la evidencia.

La hipertrigliceridemia es una forma de dislipemia que se caracteriza por un aumento de los niveles sanguíneos de triglicéridos y que se asocia frecuentemente con otros trastornos lipídicos.

La hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular

Se sigue manteniendo el debate sobre la importancia de los triglicéridos (TG) como factor que aumenta el RCV. La aparición de nuevos estudios sigue apuntando en el sentido de que la asociación de los TG con la enfermedad cardiovascular desaparece cuando se ajusta por el c-HDL y otros parámetros.

En un meta-análisis (1) de 68 estudios prospectivos publicado recientemente, que incluyó a 302.430 personas sin enfermedad cardiovascular, con el objetivo de evaluar la asociación de los principales parámetros lipídicos y apoproteínas con el riesgo de enfermedad cardiovascular, se observó que la concentración de TG no se relacionó de forma independiente [HR 0,99 (0,94-1,05)] con el riesgo de enfermedad coronaria después de ajustar por HDL-c, no-HDL-c, y otros factores de riesgo estándar. Por ello, para la valoración de la población general, los TG no proporcionan información adicional sobre el riesgo vascular siendo conocidos el HDL-c y los niveles de CT.

En un estudio (2) realizado para evaluar una variante genética que regula la concentración de TG (-1131T>C promotor del polimorfismo del gen de la Apo5) para determinar la probabilidad de causalidad en relación con la enfermedad coronaria, se comparó el riesgo de enfermedad coronaria para la concentración de TG genéticamente elevados con los registrados para diferencias equivalentes en la concentración de TG circulantes en estudios prospectivos. Aunque en los portadores de 2 alelos de la variante genética ligada a un aumento en la concentración de TG la OR para EC fue 1,40 (1,12-1,75) en comparación a los no portadores, esta asociación podría estar determinada por la asociación, también encontrada, entre el c-HDL y esta variante genética.

En el meta-análisis de estudios prospectivos de Murad y col (3) se encontró asociación entre la HTG y la mortalidad cardiovascular [OR 1,80 (1,31-2,49)], eventos CV [OR 1,37 (1,23-1,53)], infarto de miocardio [OR 1,31 (1,15-1,49)] y pancreatitis [OR 3,96 (1,27-12,34)]. Sin embargo, como comentan los autores, la fuerza de la inferencia está limitada por la inconsistencia inexplicada de los resultados y el alto riesgo de sesgos de confusión y publicación.

No está claro, por lo tanto, con la evidencia actualmente disponible, si los TG son por si mismos un factor de riesgo cardiovascular o es su coexistencia con otras alteraciones lipídicas lo que asocia su presencia con la enfermedad cardiovascular.

¿Cuál es el tratamiento de la hipertrigliceridemia?

No hay ensayos clínicos que hayan investigado las diferentes estrategias propuestas en el tratamiento de la hipertrigliceridemia, por lo que no se ha establecido con precisión cuál es el abordaje más correcto de la misma.

Tampoco se ha establecido un único umbral de concentración de TG por encima del cual puede ocurrir una pancreatitis, habiéndose definido arbitrariamente por encima de 1000 mg/dl (4), aunque los niveles de TG por encima de los cuales puede producirse una pancreatitis pueden superar los 2000 mg/dl (5).

Es importante en el abordaje inicial de los pacientes con hipertrigliceridemia, descartar dislipemias genéticas (sobre todo la hipercolesterolemia familiar combinada) que pueden aumentar el riesgo de eventos coronarios.

En los pacientes con hipertrigliceridemia leve o moderada (niveles <1000 mg/dl) no está indicado el tratamiento farmacológico (6). Un porcentaje elevado de HTG son de etiología secundaria, siendo la obesidad, el tabaquismo, consumo de alcohol y la diabetes las causas secundarias más frecuentes, con predominio de etiología étilica y tabaquismo en el varón y obesidad y diabetes en las mujeres (7). La manifestación de la HTG en los trastornos primarios (sobre todo la HTG primaria) está también fuertemente determinada por el impacto ambiental y estilos de vida.

El tratamiento inicial de estos pacientes debe dirigirse a los cambios en el estilo de vida. Reducir el peso en los pacientes obesos, reducir el consumo de carbohidratos simples, disminuir el consumo de alcohol, realizar ejercicio físico y abandonar el consumo de tabaco son el primer paso en el tratamiento del paciente con HTG (6;8).

Hay que tener en cuenta, además, que la utilización de fibratos en pacientes con HTG leve o moderada podría aumentar el riesgo de pancreatitis. En el meta-análisis de Preiss (9), cuyo objetivo fue comprobar el riesgo de pancreatitis de estatinas y fibratos (16 ECA con estatinas y 7 ECA con fibratos) se comprobó que, tras 4,1 años de seguimiento, el tratamiento con estatinas se asoció a un menor riesgo de desarrollar pancreatitis, con un RR 0,77 (0,62-0,97) (NNT 1.175). No se observó diferencia en el desarrollo de pancreatitis entre estatinas a dosis intensivas y estatinas a dosis moderadas (RR 0,82; 0,59-1,12). Tampoco se encontró una asociación entre el uso de fibratos y el riesgo de pancreatitis (RR 1,39; 1,00-1,95). En el análisis de sensibilidad que realizan los autores de los 4 principales ECA con fibratos con datos publicados se observó, sin embargo, un aumento del riesgo (RR 1,75; 1,07-2,86).

En los pacientes con cifras muy elevadas de TG aumenta el riesgo de pancreatitis, siendo la hipertrigliceridemia la

causa de alrededor del 10% de las pancreatitis. El nivel de TG a partir del cual puede ocurrir una pancreatitis es desconocido, aunque se piensa que son necesarios niveles de más de 1.000 mg/dl de TG para inducirla (5;10).

El tratamiento de estos pacientes debería basarse en la actuación sobre los estilos de vida, en la forma anteriormente indicada, disminuir el consumo de grasa e iniciar tratamiento farmacológico para evitar el riesgo de pancreatitis. Los fármacos que se han utilizado en la HTG por ser los que disminuyen en mayor medida los niveles sanguíneos de TG han sido, fundamentalmente, los fibratos, los ácidos grasos omega-3 y el ácido nicotínico.

Fibratos en el tratamiento de la HTG

Se han publicado en los últimos años varios meta-análisis para analizar el efecto de los fibratos en el perfil lipídico y en la prevención de los eventos cardiovasculares. En los ensayos clínicos se han introducido pacientes con niveles de TG < 400 mg/dl, por lo que no tenemos evidencia en variables de morbilidad en pacientes con niveles superiores, ni tampoco datos sobre modificaciones en estilos de vida.

Los fibratos están considerados actualmente como el tratamiento farmacológico más adecuado en los pacientes con HTG severa, ya que han demostrado producir una importante reducción de los TG.

Desde la última edición de la guía se han publicado varios meta-análisis dirigidos a evaluar el papel de los fibratos en el perfil lipídico y eventos CV. El meta-análisis de Abourib et al, 2009 (11), cuyo objetivo fue analizar el efecto de los fibratos en el perfil lipídico y en los resultados cardiovasculares, incluyó 20 estudios, entre los cuales estaban los 4 principales estudios realizados con fibratos (BIP, FIELD, VA-HIT y HHS), con una población de 25.665 pacientes. Como ya se había puesto de manifiesto en meta-análisis anteriores, se observó que los fibratos reducen el IAM no fatal (OR 0,78 (0,69-0,89) en comparación a placebo, pero no disminuyen la mortalidad cardiaca, ni afectan a la mortalidad total. Los fibratos redujeron los niveles de TG en un rango entre -120 y -20 mg/dl, obteniéndose mayores reducciones en aquellos estudios que incluyeron pacientes con niveles basales de TG más elevados. Los fibratos tienen un efecto más modesto en LDL, HDL y CT.

Resultados similares se obtienen en el meta-análisis de Jun et al, 2010 (12), que incluyó 18 estudios. En 5 de los ensayos (19.977 pacientes) se recogieron datos de eventos cardiovasculares mayores y se observó una reducción del 10 % los eventos cardiovasculares mayores RR 0,90 (0,82-1,00) con los fibratos. Los eventos coronarios se redujeron en un 13% (RR 0,87; 0,81-0,93). No se redujo ni el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular ni mortalidad no cardiovascular. Los fibratos se asociaron con un incremento en los niveles sanguíneos de creatinina.

Se ha sugerido la utilización de fibratos sobre todo en el tratamiento de la dislipemia aterogénica (bajos niveles de HDL, altos de TG y partículas de LDL pequeñas y densas). Sin embargo, no hay nuevos ECA que hayan estudiado esta hipótesis, basándose los meta-análisis (13-15) realizados en análisis de subgrupos de ensayos clínicos realizados anteriormente.

En el meta-análisis de subgrupos de Eric Bruckert et al (13), realizado para valorar el impacto de los fibratos en eventos cardiovasculares en pacientes con TG altos o dislipemia aterogénica, se observó una reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes con niveles bajos de c-HDL (<35 mg/dl) y altos de (TG >200) que habían sido tratadas con fibratos frente a placebo RR 0,70 (0,60-0,81), lo que sugiere que en estos pacientes los fibratos podrían ser más eficaces. No obstante, no se dispone de estudios en este grupo de pacientes que compare estatinas vs fibratos por lo que las estatinas siguen siendo la primera opción en el tratamiento. Además, en un ECA (16) publicado recientemente que investigó si la combinación de estatina con fibrato vs estatina en monoterapia reducía el riesgo de EVC en pacientes diabéticos, no encontró diferencias en la variable combinada principal del estudio (infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal o mortalidad cardiovascular).

El meta-análisis de Lee et al, 2011 (14) con el mismo objetivo de investigar la influencia de los fibratos en la reducción del riesgo vascular en personas con dislipemia aterogénica obtuvo resultados similares.

Otro meta-análisis (15) realizado con el objetivo de analizar la relación entre la disminución de no-HDL y riesgo de EC para varias terapias de modificación lipídica, encontró la mayor reducción de TG con fibratos (23-37%) y niacina (18-52%), y encontró tanto para las estatinas como fibratos una relación de 1:1 entre el porcentaje de reducción de no-HDL-c y la reducción de enfermedad coronaria. La niacina, sin embargo, incluso en su presentación de liberación prolongada sigue presentando más efectos adversos, que ocasionan en un porcentaje no desdable el abandono del tratamiento.

Omega-3 en el tratamiento de la HTG

Otra alternativa al tratamiento de la HTG consiste en la utilización de ácidos grasos omega-3. Estudios anteriores ya han demostrado el efecto sobre la reducción de los TG promovida por los ácidos omega-3 (17).

En un meta-análisis (18) más reciente que incluyó 47 ECA con una población de 16.511 sujetos, con el objetivo de re-evaluar y actualizar el efecto de los suplementos de aceite de pescado en los lípidos sanguíneos, se observó que una dosis media de 3,25 gr/día de omega-3 producen una reducción en los TG de 0,34 mmol/L (0,41 -0,27) (30,24 mg/dl)

durante un periodo de tratamiento medio de 24 semanas en sujetos con hipertrigliceridemia. El análisis de meta-regresión reveló que la reducción proporcional de los TG se relacionó tanto con el nivel basal de TG como con el nivel de consumo de omega-3 (DHA o/y EPA), con mayores reducciones con niveles basales de TG más elevados o mayor consumo de omega-3. Los omega-3 no produjeron una reducción significativa del CT o LDL. No se observaron efectos adversos importantes, aunque el 55% de los estudios observaron efectos adversos (principalmente gastrointestinales, sobre todo dispepsia) entre los que tomaron aceite de pescado comparado con el 29% de los que recibieron placebo.

En otro meta-análisis reciente (19) con el objetivo de evaluar el efecto de los suplementos de omega-3 derivados de algas marinas se observó también un reducción de los TG de 0,20 mmol/L (18 mg/dl).

Sin embargo, los ácidos grasos omega-3 no han demostrado disminución del riesgo de eventos cardiovasculares ni mortalidad total. En el meta-análisis de Rizos (20) (analizado en otro apartado de esta misma guía), no se observó asociación entre los suplementos de omega-3 y mortalidad total. La utilización de omega-3 no redujo la mortalidad cardiaca, la muerte súbita, el infarto de miocardio ni el riesgo de ictus.

Ácido nicotínico en el tratamiento de la HTG

El ácido nicotínico puede reducir los niveles en sangre de TG de un 15% a un 25% (21). Los efectos secundarios, fundamentalmente los sofocos, han limitado la utilización del ácido nicotínico en la práctica clínica. Hay que tener en cuenta que en el estudio CPD (22), el 57% de los pacientes no hicieron una buena cumplimentación del tratamiento.

La EMEA aprobó el uso clínico de una combinación de ácido nicotínico y laropiprant para el tratamiento de la dislipemia mixta e hipercolesterolemia asociado a estatinas para aquellos pacientes que no pudieran controlarse en monoterapia con estas últimas, o las estatinas fuesen mal toleradas.

Después de conocerse los resultados preliminares del ensayo clínico HPS-THRIVE (23), donde se observó un aumento de la frecuencia de algunas reacciones adversas graves en el grupo tratado con ácido nicotínico + laropiprant, se concluyó que el balance beneficio-riesgo era desfavorable y se decidió su suspender la autorización de la comercialización de este producto en enero del 2013.

Actualmente el ácido nicotínico sólo está disponible en fórmula magistral.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº15: ¿Cuál debe ser el abordaje terapéutico de la hipertrigliceridemia?

C1: Estatinas vs placebo/cuidado estandar

C2: Fibratos vs. Placebo

C3: Ácidos grasos omega-3 vs. Placebo

Población: Población general con niveles elevados de triglicéridos

Intervención: fármacos hipolipemiantes

Comparación: placebo

Perspectiva: Clínica

Criterios	Juicio	Detalles del juicio				Evidencia disponible	Información adicional																																				
CALIDAD	<p>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</p> <p>A: Alta, Mo: Moderada, B: Baja, MB: Muy Baja</p>	<table border="1"> <tr> <td>C1</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>C2</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>C3</td> <td>B</td> </tr> </table>	C1	B	C2	B	C3	B	<p>Desenlaces:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Pancreatitis</td> <td>B</td> <td>B</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2. Eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus)</td> <td>-</td> <td>Mo</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>3. Eventos coronarios (IAM y muerte coronaria)</td> <td>-</td> <td>Mo</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4. Ictus</td> <td>-</td> <td>Mo</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>5. Mortalidad cardiovascular</td> <td>-</td> <td>Mo</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>6. Mortalidad total</td> <td>-</td> <td>Mo</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>7. Nivel Trigliceridos</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>B</td> </tr> </tbody> </table>		C1	C2	C3	1. Pancreatitis	B	B	-	2. Eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus)	-	Mo	-	3. Eventos coronarios (IAM y muerte coronaria)	-	Mo	-	4. Ictus	-	Mo	-	5. Mortalidad cardiovascular	-	Mo	-	6. Mortalidad total	-	Mo	-	7. Nivel Trigliceridos	-	-	B	<p>C1: el tratamiento con estatinas se asoció a un menor riesgo de desarrollar pancreatitis. Evidencia de metaanálisis de ECA de calidad baja.</p> <p>C2: no se encontró asociación entre el uso de fibratos y el riesgo de pancreatitis. En análisis de sensibilidad de ECA de datos publicados se observó aumento del riesgo. Evidencia de metaanálisis de baja calidad.</p> <p>Los fibratos se asociaron a una reducción de eventos cardiovasculares mayores y de eventos coronarios del 10% y 13% respectivamente. No se redujo ni el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular ni mortalidad no cardiovascular. Evidencia de metaanálisis de ECA de baja calidad.</p> <p>C3: los omega-3 producen una reducción de 0,34 mmol/L en los TG en sujetos con hipertrigliceridemia moderada. Evidencia de metaanálisis de ECA de baja calidad</p>	<p>Los ácidos grasos omega-3 no han demostrado disminución del riesgo de eventos cardiovasculares ni mortalidad total. Metaanálisis de ECA de calidad moderada</p>
C1	B																																										
C2	B																																										
C3	B																																										
	C1	C2	C3																																								
1. Pancreatitis	B	B	-																																								
2. Eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus)	-	Mo	-																																								
3. Eventos coronarios (IAM y muerte coronaria)	-	Mo	-																																								
4. Ictus	-	Mo	-																																								
5. Mortalidad cardiovascular	-	Mo	-																																								
6. Mortalidad total	-	Mo	-																																								
7. Nivel Trigliceridos	-	-	B																																								

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta Nº 15.

BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?	<table border="1"> <tr><td>C1</td><td>B>>R</td></tr> <tr><td>C2</td><td>B>R</td></tr> <tr><td>C3</td><td>B<R</td></tr> </table>	C1	B>>R	C2	B>R	C3	B<R	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th><th>C1a</th><th>C2</th><th>C3</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>1. Pancreatitis</td><td>B-I/M</td><td>R-I/M</td><td>-</td></tr> <tr><td>2. Eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus)</td><td>-</td><td>B-I/M</td><td>-</td></tr> <tr><td>3. Eventos coronarios</td><td>-</td><td>B-I/M</td><td>-</td></tr> <tr><td>4. Ictus</td><td>-</td><td>SE</td><td>-</td></tr> <tr><td>5. Mortalidad cardiovascular</td><td>-</td><td>SE</td><td>-</td></tr> <tr><td>6. Mortalidad total</td><td>-</td><td>SE</td><td>-</td></tr> <tr><td>7. Nivel Trigliceridos</td><td>-</td><td>-</td><td>P-B</td></tr> </tbody> </table>	Desenlaces:	C1a	C2	C3	1. Pancreatitis	B-I/M	R-I/M	-	2. Eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus)	-	B-I/M	-	3. Eventos coronarios	-	B-I/M	-	4. Ictus	-	SE	-	5. Mortalidad cardiovascular	-	SE	-	6. Mortalidad total	-	SE	-	7. Nivel Trigliceridos	-	-	P-B	<p>Valorar otros posibles efectos adversos de los fibratos: Tromboembolismo venoso (NNH=110 en 5 años) Squizzato A et al. Eur Heart J. 2010;31:1248-56</p> <p>Daño renal agudo (NNH=450 en los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento) Zhao YY et al. Ann Intern Med. 2010; 156:560-9</p> <p>Rabdomiolisis (NNH=5.050 en 5 años) Amend KL et al. Ann Pharmacother. 2011;45:1230-9</p> <p>La ausencia de beneficio de los ácidos grasos omega 3 en variables de morbilidad, la molestia de su toma y la falta de información sobre los efectos secundarios a largo plazo son importantes para tomar la decisión</p>	
C1	B>>R																																										
C2	B>R																																										
C3	B<R																																										
Desenlaces:	C1a	C2	C3																																								
1. Pancreatitis	B-I/M	R-I/M	-																																								
2. Eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus)	-	B-I/M	-																																								
3. Eventos coronarios	-	B-I/M	-																																								
4. Ictus	-	SE	-																																								
5. Mortalidad cardiovascular	-	SE	-																																								
6. Mortalidad total	-	SE	-																																								
7. Nivel Trigliceridos	-	-	P-B																																								
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Inciso Inciso																																							

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 15.

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son bajos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente de acuerdo Parcialmente en desacuerdo	
-----------------	---	--	---	---	--

Balance de las consecuencias:

C-1a: Estatinas vs. Placebo/cuidado estándar	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
C-2: Fibratos vs. Placebo	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C-3: Ácidos grasos omega-3 vs. Placebo	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*

Recomendación:

C-1a: Estatinas vs. Placebo/cuidado estándar	Se sugiere considerar la opción
C-2: Fibratos vs. Placebo	-
C-3: Ácidos grasos omega-3 vs. Placebo	-

Redacción de la recomendación:

Se recomienda no considerar de forma aislada los niveles de TG como factor de riesgo cardiovascular.

Se recomienda como primera medida disminuir el peso, reducir el consumo de hidratos de carbono, reducir el consumo de grasa, aumentar la actividad física y reducir o eliminar el consumo de alcohol en los pacientes con niveles de TG >200mg.

✓ Se sugiere en personas con niveles de TG > 1000 mg/dl la posibilidad de tratar con fármacos que reducen los niveles de TG.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Teóricamente los fibratos podrían reducir el riesgo de pancreatitis, por la reducción de niveles de TG. No obstante, no se encontró una asociación entre el uso de fibratos y disminución del riesgo de pancreatitis. Por el contrario, las estatinas reducen la pancreatitis (NNT de 1.200 en 5 años).

Otros efectos adversos potenciales asociados a los fibratos incluyen: tromboembolismo venoso (NNH de 110 en 5 años); daño renal agudo (NNH de 450 en los 3 primeros meses tras inicio del tratamiento) y rhabdomiolisis (NNH de 5.050 en 5 años).

Consideraciones para la implementación:

-

Factibilidad:

Totalmente factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Ensayos clínicos comparativos entre los distintos fármacos que evalúen las diferentes estrategias propuestas en el tratamiento de la HTG con objetivos de morbilidad (enfermedad cardiovascular, pancreatitis).

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	<p>Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND Meta-Analysis[ptyp]; ("Hypertriglyceridemia"[Mesh]) AND "Pancreatitis"[Mesh] AND Meta-Analysis OR Clinical Trial [ptyp]; "Triglycerides"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])) OR Clinical Trial [ptyp]; "Triglycerides"[Mesh] AND "Fibric Acids"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fibric Acids"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] AND "Triglycerides"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "pancreatitis"[MeSHTerms] OR pancreatitis[Text Word]Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND "Fenofibrate"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp], "FibricAcids"[Mesh]) AND "Pancreatitis"[Mesh],FibricAcids"[Mesh] AND "Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Niacin"[Mesh] AND "Triglycerides"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]));</p> <p>"Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] AND "Pancreatitis"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "pancreatitis"[MeSHTerms] OR pancreatitis[Text Word]Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND "Fenofibrate"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp], "FibricAcids"[Mesh]) AND "Pancreatitis"[Mesh],FibricAcids"[Mesh] AND "Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Niacin"[Mesh] AND "Triglycerides"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]));</p>	2008-2013
Embase (Ovid)	<p>Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND Meta-Analysis[ptyp]; ("Hypertriglyceridemia"[Mesh]) AND "Pancreatitis"[Mesh] AND Meta-Analysis OR Clinical Trial [ptyp]; "Triglycerides"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])) OR Clinical Trial [ptyp]; "Triglycerides"[Mesh] AND "Fibric Acids"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fibric Acids"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] AND "Triglycerides"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "pancreatitis"[MeSHTerms] OR pancreatitis[Text Word]Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND "Fenofibrate"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp], "FibricAcids"[Mesh]) AND "Pancreatitis"[Mesh],FibricAcids"[Mesh] AND "Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Niacin"[Mesh] AND "Triglycerides"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]));</p> <p>"Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] AND "Pancreatitis"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "pancreatitis"[MeSHTerms] OR pancreatitis[Text Word]Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND "Fenofibrate"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp], "FibricAcids"[Mesh]) AND "Pancreatitis"[Mesh],FibricAcids"[Mesh] AND "Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Niacin"[Mesh] AND "Triglycerides"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]));</p>	2008-2013
Cochrane (Willey)	Triglicéridos. Fibratos, omega-3, ácido nicotínico, niacina.	

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Preiss D, 2011	Sí
Min Jun, 2010	No
Eslick GD, 2009	Sí

Anexo III. Forest Plot.

No applicable.

Anexo IV. Costes.

No applicable.

Anexo V. Bibliografía.

- (1) Di Angelantonio E., Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *Jama* 2009 Nov 11;302(18):1993-2000.
- (2) Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375(9726):1634-9.
- (3) Murad MH, Hazem A, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Gupta S, Bancos I, et al. The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2012;12:2.
- (4) Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(6):497-504.
- (5) Brunzell JD. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007;357:1009-17.
- (6) Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012;97(9):2969-89.
- (7) Valdivielso P, Pinto X, Mateo-Gallego R, Masana L, Alvarez-Sala L, Jarauta E, et al. Características clínicas de los pacientes con hipertrigliceridemia remitidos a las Unidades de Lípidos: registro de hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Med Clin (Barc)* 2011;136(6):231-8.
- (8) Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-333.
- (9) Preiss D, Tikkannen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *Jama* 2012;308(8):804-11.
- (10) Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis* 2011;10:157.
- (11) Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *American Journal of Medicine* 2009;122(10):962.
- (12) Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9729):1875-84.
- (13) Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2011;57(2):267-72.
- (14) Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiaghele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217(2):492-8.
- (15) Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(4):316-22.
- (16) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-74.
- (17) Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189(1):19-30.
- (18) Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2009;136(1):4-16.
- (19) Bernstein AM, Ding EL, Willett WC, Rimm EB. A meta-analysis shows that docosahexaenoic acid from algal oil reduces serum triglycerides and increases HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in persons without coronary heart disease. *Journal of Nutrition* 2012;142(1):99-104.
- (20) Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2012;308(10):1024-33.
- (21) Rosenson RS. Approach to the patient with hypertriglyceridemia. *UpToDate*. 2013.
- (22) Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *Jama* 1975;231(4):360-81.
- (23) Group HPS. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013;34:1279-91.

