

PREGUNTA CLÍNICA N° 15

¿CUÁL DEBE SER EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA?

Fecha de edición: Noviembre 2014

RESUMEN

1. 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 co-adyuvante al tratamiento con fibratos.(D)

2. Resumen respuesta en 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. Resumen de la evidencia

La hipertrigliceridemia (HTG) como factor de riesgo cardiovascular

En un metaanálisis (1) de estudios prospectivos, 302.430 personas sin enfermedad cardiovascular, se observó que la concentración de triglicéridos (TG) no se relacionó de forma independiente con el riesgo de enfermedad coronaria después de ajustar por c-HDL, no c-HDL, y otros factores de riesgo estándar. Por ello, para la valoración de la población general, los TG no proporcionan información adicional sobre el riesgo cardiovascular siendo conocidos el c-HDL y los niveles de CT.

En otro metaanálisis de estudios prospectivos (2) se encontró asociación entre la HTG y la mortalidad cardiovascular, eventos CV, infarto de miocardio y pancreatitis. La fuerza de dicha inferencia está limitada por la inconsistencia inexplicada de los resultados y un alto riesgo de sesgo.

Por tanto, no está claro 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 (3), aunque los niveles de TG por encima de los cuales puede producirse una pancreatitis pueden superar los 2000 mg/dl (4).

En pacientes con **hipertrigliceridemia leve o moderada** (niveles <1000 mg/dl) no está indicado el tratamiento farmacológico (5). 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 ética y tabaquismo en el varón y obesidad y diabetes en las mujeres (6). 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 (5,7).

Por otro lado, la utilización de fibratos en pacientes con HTG leve o moderada podría aumentar el riesgo de pancreatitis. En el meta-análisis de Preiss (8), cuyo objetivo fue comprobar el riesgo de pancreatitis de estatinas y fibratos, el tratamiento con estatinas se asoció a un menor riesgo de desarrollar pancreatitis. No se observó diferencia en el desarrollo de pancreatitis entre estatinas a dosis intensivas y estatinas a dosis moderadas. Tampoco se encontró una asociación entre el uso de fibratos y el riesgo de pancreatitis. En el análisis de sensibilidad de los 4 principales ECA con fibratos con datos publicados, se observó, sin embargo, un aumento del riesgo de pancreatitis.

En los pacientes con **cifras muy elevadas de TG** aumenta el riesgo de pancreatitis, siendo la HTG 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 para inducirla (4,9). 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, por disminuir en mayor medida los TG, son los fibratos, los ácidos grasos omega-3 y el ácido nicotínico.

Fibratos en el tratamiento de la HTG

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. No se dispone de estudios que evalúen variables de morbimortalidad en pacientes con niveles de TG > 400 mg/dl. Tampoco sobre las modificaciones en los estilos de vida.

Los fibratos reducen el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en un 10% y los eventos coronarios en un 13% en comparación a placebo, pero no disminuyen el riesgo de mortalidad total, ni de mortalidad cardiovascular ni de mortalidad no cardiovascular (10,11). 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 el c-LDL, c-HDL y CT (10).

La utilización de fibratos se ha sugerido sobre todo en el tratamiento de la **dislipemia aterogénica** (bajos niveles de c-HDL, altos de TG y partículas de LDL pequeñas y densas). No hay nuevos ECA que hayan estudiado esta hipótesis. Se dispone de meta-análisis (12,13), basados en análisis de subgrupos, en los que se observó reducción del riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes que habían sido tratadas con fibratos frente a los del grupo placebo. No obstante, no se dispone de estudios comparativos frente a las estatinas, por lo que las estatinas siguen siendo la primera opción de tratamiento. Además, en un ECA (14) 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).

Ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de la HTG

Los ácidos grasos omega-3 han demostrado su efecto sobre la reducción de los TG (15), una dosis media de 3,25 gr/día de omega-3 producen una reducción en los TG de 0,34 mmol/L (16). Sin embargo, no han demostrado disminución del riesgo de eventos cardiovasculares ni mortalidad total. En el meta-análisis de Rizos (17) la utilización de omega-3 no redujo la mortalidad cardiaca, la muerte súbita, el infarto de miocardio ni el riesgo de ictus.

4. De la evidencia a la recomendación.

Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos, balance de las consecuencias:

Estatina vs. Placebo/cuidado estándar: el tratamiento con estatinas se asoció a un menor riesgo de desarrollar pancreatitis. Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.

Fibratos vs. Placebo: 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. 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. Hay que valorar efectos adversos potenciales asociados a los fibratos: tromboembolismo venoso (NNH de 110 en 5 años); daño renal agudo (NNH de 450 en los 3 primeros meses tras inicio del tratamiento) y rabdomiolisis (NNH de 5.050 en 5 años). El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto.

Ácidos grasos omega-3 vs. Placebo: los omega-3 producen una reducción de 0,34 mmol/L en los TG en sujetos con hipertrigliceridemia moderada. La ausencia de beneficio de los ácidos grasos omega 3 en variables de morbimortalidad, la molestia de su toma y la falta de información sobre los efectos secundarios a largo plazo son importantes para tomar la decisión. El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto.

Probablemente haya incertidumbre y variabilidad en la opinión de los pacientes sobre los desenlaces.
<p>Razonamiento justificación de la recomendación:</p> <p>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).</p>
<p>Recomendación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Consideraciones para la implementación: -</p>
<p>Factibilidad:</p> <p>Factible.</p>
<p>Evaluación y prioridades para la investigación:</p> <p>Ensayos clínicos comparativos entre los distintos fármacos que evalúen las diferentes estrategias propuestas en el tratamiento de la HTG con objetivos de morbimortalidad (enfermedad cardiovascular, pancreatitis).</p>

5. 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) 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.
- (3) Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(6):497-504.
- (4) Brunzell JD. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007;357:1009-17.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) Preiss D, Tikkanen 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.
- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217(2):492-8.
- (14) 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.

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

- (15) 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.
- (16) 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.
- (17) 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.