

PROTOS
HIPERTRIGLICERIDEMIAS



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOS **HIPERTRIGLICERIDEMIAS**

Coordinador
Xavier Pintó Sala

OMA SEMI 03/08

CAPÍTULO V

Tratamiento de las hipertrigliceridemias

FRANCISCO PÉREZ-JIMÉNEZ, PABLO PÉREZ-MARTÍNEZ Y JOSÉ LÓPEZ-MIRANDA
*Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Hospital Universitario Reina Sofía.
Universidad de Córdoba.*

INTRODUCCIÓN

Las hipertrigliceridemias son un conjunto de procesos de significado muy heterogéneo, tal como se ha discutido en los capítulos previos de esta monografía. Precisamente, por dicha complejidad, es difícil dar recomendaciones demasiado concretas, sobre todo porque además carecemos de evidencias clínicas en la mayoría de las situaciones, lo cual destaca la importancia del juicio clínico en el tratamiento de estos pacientes. Hay formas de hipertrigliceridemia que, por su escasa entidad, por no acompañarse de alteraciones en los valores de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) o de baja densidad (cLDL), y por no estar asociadas a manifestaciones propias de un síndrome metabólico, no precisan más que de un seguimiento ocasional. En otros casos, sobre todo en las formas graves, se plantea la necesidad de un tratamiento urgente, ante el riesgo de que se desencadene una pancreatitis aguda, amenazante para la vida. En esta presentación nos referiremos brevemente a las medidas terapéuticas disponibles y, en una segunda parte, definiremos las recomendaciones generales para su manejo, de acuerdo con el grado de enfermedad.

TRATAMIENTO

El abordaje de las situaciones que cursan con aumento de triglicéridos plasmáticos debe iniciarse con cambios terapéuticos de estilo de vida, quedando los fármacos para una opción posterior, cuando las medidas no farmacológicas no controlen el proceso. Una excepción a ello, que exige tratamiento inicial con fármacos, es cuando la hipertrigliceridemia conlleve riesgo de pancreatitis. Existe, sin embargo, cierta discusión en la literatura, sobre cuando utilizarlos en la prevención cardiovascular, ya que algunos autores consideran que no está probada su eficacia¹, en tanto que otros estudios consideran que los triglicéridos son un factor de riesgo independiente, incluso tras corregir por valores de cHDL y cLDL². Ante este escenario, aquí seguiremos el criterio del NCEP (National Cholesterol Education Program), que relaciona directamente a esta entidad con el riesgo coronario, y recomendamos la introducción de fármacos cuando las medidas generales no reduzcan sus concentraciones a límites adecuados³. Este hecho adquiere especial significación en personas con elevado riesgo cardiovascular, diabéticos y aquellos otros en los que otras fracciones lipídicas se encuentren alteradas. Por ello es importante que a todo paciente con hipertrigliceridemia le calculemos el cLDL y, cuando no sea posible, el colesterol no HDL, ya que el primero no es posible hacerlo con la fórmula de Friedewald, cuando los valores de triglicéridos superan los 300 mg/dl. El documento antes citado, elaborado por el NCEP, considera que el riesgo cardiovascular es elevado, moderado o alto, cuando el citado colesterol no HDL supera los valores de 160, 190 o 220 mg/dl, según existan asociados otros factores de riesgo.

Cambios en el estilo de vida

Controlar el peso es clave para la normalización de los triglicéridos, por lo que garantizar la actividad física y recomendar una

dieta adecuada es fundamental, buscando un equilibrio energético para mantener el peso en el nivel óptimo. La dieta debe contemplar reducir su contenido en hidratos de carbono, en especial azúcares simples, aumentando el de hidratos de carbono complejos y alimentos ricos en grasa monoinsaturada, con un aporte limitado de grasa saturada. Un modelo dietético adecuado para ello es el de la dieta mediterránea, a pesar de que conceptualmente no exista un patrón específico de este tipo de dieta. De este modo, consumir aceite de oliva como grasa visible fundamental, favorecer el aporte de frutas, verduras, hortalizas, cereales enteros, legumbres y frutos secos, pescado 3-4 veces a la semana, lácteos desnatados, carne de ave sin grasa, disminuir la ingesta de carnes grasas a 2 veces al mes y excluir de la dieta los alimentos con azúcares refinados, permitirá un aporte nutricional completo, variado y efectivo para reducir los valores de triglicéridos. En este contexto es especialmente útil tomar pescado azul un par de veces a la semana, ya que como se comenta seguidamente, los ácidos grasos (AG) ω -3 pueden reducir los triglicéridos plasmáticos. También debe excluirse de la dieta el consumo de bebidas alcohólicas, el tabaco y asegurarse de que no se está tratado con ningún fármaco que eleve los triglicéridos. Estas medidas, en especial si se normaliza el peso y se realiza ejercicio físico regular, normalizan los valores de triglicéridos en la mayor parte de los pacientes. Si no es así, y se considera indicado, se planteará el uso de medicamentos que permitan alcanzar los objetivos terapéuticos.

Estatinas

Aun siendo fármacos fundamentalmente destinados a reducir el cLDL, también tienen una influencia destacada sobre los niveles de triglicéridos. Este efecto suele ser paralelo a su acción sobre el colesterol por lo que la monoterapia con estatinas puede ayudar a controlar, en pacientes con LDL elevado, los incrementos

simultáneos de triglicéridos de menor gravedad. El empleo de estos fármacos, en esta población, es fundamental, y no sólo por su posible acción sobre los triglicéridos, sino que una gran mayoría de los pacientes precisarán estatinas, para normalizar su cLDL o su colesterol no HDL. Una buena opción es la fluvastatina que, con su buena tolerancia, en dosis de 20 a 80 mg diarios, ayuda además a reducir los triglicéridos plasmáticos entre el 20 y el 40%, suficiente para normalizar la mayoría de los casos⁴.

Fibratos

Hace años existían más moléculas pertenecientes a este grupo terapéutico, derivado del ácido fibríco. Hoy, sin embargo, los que prácticamente se utilizan son el genfibrozilo, en especial en Estados Unidos, y el fenofibrato, sobre todo en Europa. Su eficacia permite descensos de triglicéridos entre el 40 y el 60%, y son mayores en los pacientes con formas más graves. Además incrementan moderadamente el cHDL, y llegan a elevarlo entre el 15 y el 25%. Existen evidencias de que estos fármacos reducen el riesgo de sufrir episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad (prevención secundaria), reduciendo la progresión del proceso coronario, seguido con angiografía, en diabéticos tipo 2⁵.

Pero los ensayos clínicos que con más consistencia apoyan el beneficio del tratamiento con fibratos son el Helsinki Heart Study⁶ (HHS) y el Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial⁷ (VA-HIT). En el primero se demostró que una dosis diaria de 1,2 g/día de genfibrozilo redujo de manera significativa la incidencia de infarto agudo de miocardio y de muerte coronaria en una población relativamente joven (47 años) de hombres. Entre sus características se encontraba el que los participantes no tenían enfermedad previa (prevención primaria) y su cLDL medio era elevado (189 mg/dl), consiguiéndose un descenso del 11% tras el tratamiento. Además tenían un discreto

aumento de los triglicéridos (176 mg/dl), que se reducía en el 35%, mientras que el cHDL, que era normal (47 mg/dl), se incrementó el 11%. La información más relevante de este ensayo fue la observación de que los pacientes con menores concentraciones de cHDL, y cifras más altas de triglicéridos, presentaban más hipertensión, sobrepeso e hiperglucemia, y eran además los que más se beneficiaron del tratamiento. Es interesante que recientemente se han evaluado los participantes en el HHS, tras 18 años de evolución, observándose un 23% de descenso de mortalidad cardiovascular en los que inicialmente se trataron con genfibrozilo, siendo dicho descenso del 71% en los que tenían un índice de masa corporal (IMC) y triglicéridos en el tercil superior, con un 33% de descenso de riesgo en la mortalidad total. Estos datos, consistentemente similares a los de los estudios más recientes, y que comentaremos seguidamente, mostraron que el beneficio fue sin embargo insignificante de los que tenían normopeso o triglicéridos en terciles bajos⁸.

El VA-HIT es un estudio más reciente que abordó la utilidad del tratamiento, con la misma dosis de genfibrozilo, en prevención secundaria. Se seleccionaron participantes de más edad (64 años), con cHDL bajo (32 mg/dl), y con cLDL considerablemente inferior al del anterior estudio (112 mg/dl). En este caso se demostró una reducción de episodios tanto coronarios como cerebrales⁹. Un hecho que llamó la atención fue que, frente a lo esperado, la reducción de riesgo se observó a pesar de que los valores de cLDL se incrementaron el 4% en el grupo tratado, si bien se observó un descenso de triglicéridos del 31% y un aumento de cHDL del 6%. Como explicación a este hecho es de destacar un análisis reciente, de los resultados del estudio, donde se comprobó que los cambios lipídicos se acompañaron de modificaciones favorables en las lipoproteínas, con aumento del tamaño de las LDL y reducción del número total de partículas, en especial de las más aterogénicas, pequeñas y densas. Junto a ello

se incrementaron las HDL más pequeñas, lo que supone proporcionar una superficie lipoproteica mayor, para potenciar el intercambio de colesterol y, por lo tanto, incrementar su transporte reverso. En esa idea, se observó que estos cambios eran predictores del riesgo de sufrir episodios cardiovasculares. Además, el VA-HIT vino a corroborar una información interesante, que se vislumbraba ya en el HHS, y es que la reducción de mortalidad coronaria (41%) sólo fue evidente en los pacientes con diabetes; es más, también fue significativo el descenso de mortalidad por todas las causas, que fue del 26%. En contraste, en el resto de los participantes el beneficio fue muy inferior, sin llegar a ser significativa ni la mortalidad ni los episodios coronarios.

Otro estudio de intervención, con derivados del ácido fibrico, es el Bezafibrate Infarction Prevention (BIP)¹⁰, ensayo de prevención secundaria con 400 mg/día de bezafibrato, y en el que la selección de pacientes siguió criterios muy similares a los que rigieron en el VA-HIT, es decir, valores medios de cHDL de 35 mg/dl y de cLDL de 149 mg/dl. Pero en contraposición con éste, no se observó reducción de riesgo, a pesar de que el cHDL se incrementó de manera notoria (18%) y los triglicéridos se redujeron el 21%. Aunque hay dudas sobre si el fracaso terapéutico podría deberse a que los pacientes del grupo placebo tuvieron un elevado porcentaje de tratamientos fuera de protocolo, sin duda también se podría atribuir a que en la selección de pacientes se excluyeron los diabéticos y los que tenían glucemia elevada. Es más, corroborando datos previos, es interesante el hecho de que en el grupo de pacientes con triglicéridos de más 200 mg/dl se encontró una reducción significativa de episodios coronarios. Más aún, en un análisis posterior se observó que un subgrupo de 1.470 individuos, equivalente al 48% de la población original, y que tenían rasgos de síndrome metabólico, el bezafibrato redujo la incidencia de infarto de miocardio o de muerte coronaria en el 25%, mientras que fue inefectivo en el resto de los participantes

(n = 1.620)¹¹. Además, recientemente se ha demostrado que el tratamiento con bezafibrato redujo el desarrollo de nuevos casos de diabetes mellitus y disminuyó los valores de insulina basal. Estos hechos, que coinciden con datos previos, según los cuales el bezafibrato reducía los niveles de glucemia, se ponen en relación con la afinidad de la molécula por los PPAR (*peroxisome proliferator-activator receptor*), tanto alfa como gamma¹².

Pero el estudio más reciente, con fibratos, es el Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD). En este caso, 9.795 pacientes con diabetes tipo 2 se aleatorizaron en 2 grupos, uno de los cuales fue tratado con fenofibrato¹³. Este estudio es el primer ensayo dirigido a investigar el beneficio del tratamiento en pacientes diabéticos, presuntamente la diana más atractiva para este grupo de moléculas, partiendo de los conocimientos previos. La mayoría de los participantes seleccionados fueron hombres (68%) sin enfermedad cardiovascular previa (78%), con un IMC de 30 o superior (49%) y con el típico patrón lipídico del diabético (cLDL de 119 mg/dl, triglicéridos de 172 mg/dl y cHDL de 42,5 mg/dl). Pero frente a lo esperado, al finalizar el estudio, que tuvo una duración media de 5 años, el descenso de infarto de miocardio y de muerte coronaria fue sólo del 11%, sin alcanzar significación estadística. Curiosamente, la mayoría de los beneficios se observaron en la necesidad de revascularización, lo que hizo que la suma de todos los episodios se redujera significativamente, al igual que lo fue la incidencia de infarto de miocardio aislado (19%). Sin embargo, y como contrapartida, se recogió un aumento de muertes de causa coronaria. Los decepcionantes resultados de este trabajo pueden tener distintas explicaciones, una de las cuales es el escaso incremento observado en el cHDL (5%), a pesar del descenso del cLDL (11%) y de los triglicéridos (29%). No obstante, en el VA-HIT el aumento de aquella fracción fue similar, lo que no impidió los resultados positivos. Pero tal vez el hecho más llamativo, que pudo difuminar el

beneficio, es el elevado porcentaje de pacientes que se trataron fuera de protocolo, ya que el 17% del grupo placebo recibieron otros hipolipemiantes, principalmente estatinas, frente al 8% del grupo de fenofibrato. De hecho, la reducción de episodios cardiovasculares primarios fue del 11%, como antes comentamos, pero cuando se hizo el ajuste por tratamientos no previstos, la reducción de riesgo fue del 19% ($p = 0,01$). Este hecho, que ya se había apuntado en el estudio BIT, deja en el aire la eficacia real del fármaco, que pudo quedar encubierta por el inadecuado protocolo de seguimiento. También se ha sugerido que las diferencias con respecto a los estudios previos, hechos con derivados diferentes de ácido fibríco, gemfibrozilo o bezafibrato, podrían deberse a efectos diferenciales entre las distintas moléculas, sugerencia para la que aún no tenemos respuesta. Lo que sí podemos afirmar, a la luz de todos estos trabajos, es que son fármacos seguros, que no aumentan el riesgo de cáncer ni enfermedades no cardiovasculares. Tampoco incrementan el riesgo de litiasis biliar, como sucedía con el clofibrato. Se ha indicado, en estudios de corta duración, que podrían aumentar los valores de homocisteína y creatinina, pero en cualquier caso son alteraciones reversibles que no incrementan el riesgo cardiovascular¹⁴.

Actualmente hay un nuevo estudio en curso, el Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), que concluirá en 2009 y que se supone que resolverá muchas dudas planteadas a raíz del estudio FIELD (<http://www.accordtrial.org/web/public/index.cfm>; acceso el 11 de diciembre de 2007). Al igual que en este último, se han incluido pacientes con diabetes y se comparan fenofibrato asociado a simvastatina frente a simvastatina en monoterapia, lo cual evita tratamientos fuera de protocolo. Es de esperar, a la vista de los estudios previos, que el ACCORD pueda consolidar al fenofibrato como terapia asociada a la simvastatina, en el tratamiento de la dislipemia del diabético. Otra cuestión sería el hecho de que estos fármacos, como activadores de los

PPAR α , puedan ser sustituidos por otros fármacos en avanzado desarrollo, con un potencial mucho mayor sobre estos receptores. Es más, es posible que estos futuros fármacos ejerzan su protección cardiovascular sobre mecanismos diferentes a los triglicéridos, dado el amplio espectro de sus efectos.

Ácido nicotínico

Este fármaco induce una gama de efectos lipídicos muy interesantes, con descenso de triglicéridos (30 a 50%), incremento de cHDL (20 a 30%) y descenso de cLDL (5 a 25%). Ello supone que, aunque su efecto sobre los primeros es inferior a los fibratos, los supera en su acción sobre el cHDL¹⁵. Existen pocos estudios que evalúen su eficacia clínica, siendo el principal el Coronary Drug Project. Este trabajo, realizado hace más de 30 años, demostró en una gran población que reducía modestamente el riesgo de infarto de miocardio no mortal (8,9 frente a 12,2%) sin diferencias en mortalidad total a los 5 años¹⁶. En un grupo que se evaluó a los 15 años, se observó una reducción significativa de la mortalidad en el grupo del ácido nicotínico, con un índice de NNT (número necesario a tratar) de 17 en 15 años¹⁷. El empleo de este fármaco conlleva una serie de efectos secundarios que limita su uso, e incluye incrementos de glucemia y de enzimas hepáticas, junto a síntomas vasomotores, como rubor facial. El primero plantea dudas sobre su indicación en pacientes diabéticos, aunque un documento europeo de consenso considera que el riesgo es pequeño y que el hecho de ser diabético no es razón para prescindir de su empleo en pacientes con aumento de triglicéridos y descenso de cHDL¹⁸. Los otros efectos, tanto la afectación hepática como el rubor facial, se pueden minimizar comenzando con dosis bajas que se aumentarán gradualmente. También se ha intentado evitar el efecto vasomotor, con resultados parciales, con la toma previa de aspirina o con presentaciones de liberación retardada. Entre nosotros no disponemos de una presentación

comercial de ácido nicotínico, aunque en la actualidad está en avanzado estudio una preparación que contiene un componente que evita el efecto vasomotor, por lo que si los resultados son satisfactorios se espera comercializar en corto tiempo, soslayando nuestra carencia de un fármaco que se ha mostrado muy eficaz para controlar la dislipidemia típica del síndrome metabólico.

Ácidos grasos omega-3 de larga cadena

Los AG ω -3 de larga cadena, como se comenta en otro capítulo de esta monografía, en dosis entre 2 y 4 g diarios pueden descender sus niveles entre el 30 y el 50%¹⁹. Pero además, estudios aleatorizados han demostrado que estos agentes son, junto a las estatinas, los únicos que reducen los lípidos plasmáticos y disminuyen la mortalidad por todas las causas, en pacientes con enfermedad coronaria²⁰. No obstante, dado el amplio espectro de sus efectos biológicos, el potencial beneficio cardiovascular derivaría de unas acciones que van mucho más allá de la reducción de los triglicéridos. Un hecho interesante es la seguridad de su administración, dado que las manifestaciones secundarias más frecuentes son una ocasional intolerancia digestiva, con el empleo de dosis altas, y el regusto a pescado, efectos que se pueden minimizar si las cápsulas se ingieren en el momento de irse a la cama o mezcladas con las comidas. Y es que en su eficacia no influye el momento del día en que se administren, lo que le da gran flexibilidad a su empleo.

Tratamiento combinado

En ciertos casos, y sobre todo en las hipertrigliceridemias graves o las que se asocian a un aumento de cLDL, es necesario utilizar tratamientos combinados. El que más frecuentemente se plantea es el de las estatinas con los fibratos, lo que se debe hacer con precaución ante el riesgo de que aumente el riesgo de hepatotoxicidad o miopatía. Por ello se debe seleccionar con cuidado el fárma-

co que se va a asociar, además de evitar factores personales que aumentan dicho riesgo. En ese sentido es aconsejable utilizar mejor el fenofibrato que el gemfibrozilo, no utilizarlo en pacientes ancianos, en los que han sido sometidos a cirugía, en procesos agudos o graves, en especial en la enfermedad renal, o en los polimedificados²¹. Otras posibles asociaciones son las de los ω -3 con estatinas, capaces de inducir un efecto adicional sobre los triglicéridos del 30%²². También se ha probado la asociación de ácido nicotínico con simvastatina, con resultados positivos en la reducción del riesgo cardiovascular, pero sin que dicha asociación se haya comparado con los fármacos administrados de forma aislada²³.

MANEJO DEL PACIENTE CON HIPERTRIGLICERIDEMIA

En la **tabla 1** se resumen las medidas iniciales que se deben tomar con estos pacientes. Inicialmente debe ser evaluado, para

Tabla 1. Recomendaciones iniciales que deben tenerse en cuenta en pacientes con hipertrigliceridemia

- Cambios terapéuticos en el estilo de vida, incluyendo la dieta adecuada para su peso, no fumar, no beber alcohol y aumento de la actividad física. En los casos graves se restringirá drásticamente el aporte de grasa
- Reducir los triglicéridos por debajo de 500 mg/dl para prevenir pancreatitis
- Plantear siempre, como objetivo primario, alcanzar los objetivos indicados para el cLDL
- En las hipertrigliceridemias de más de 300 mg/dl, se buscará el objetivo secundario de colesterol no HDL, al no poderse valorar el cLDL
- En casos de alto riesgo se debe plantear el objetivo terciario, basado en los objetivos de cHDL

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

excluir las causas de hipertrigliceridemia secundaria. Si es diabético, se debe optimizar el control metabólico, lo que puede facilitar la normalización de los triglicéridos. Otra medida inicial es proceder a la estratificación del riesgo cardiovascular, considerando de alto riesgo, según el ATP-III, a los que tienen más del 10% de posibilidad de sufrir un episodio coronario en 10 años, los diabéticos y los que ya tienen enfermedad cardiovascular. La siguiente iniciativa será la de hacer recomendaciones para modificar el estilo de vida, tal como se indicó previamente. Además, se valorará el empleo de fármacos, para llevar el cLDL a objetivos adecuados, de acuerdo con el riesgo del paciente. En los casos en los que no pueda calcularse esta fracción lipídica, debido a la hipertrigliceridemia, se establecerá como objetivo terapéutico secundario el colesterol no HDL, como antes indicamos³. A continuación tomaremos la decisión de tratar la propia hipertrigliceridemia, lo que dependerá de su intensidad, como se indica en la **tabla 2** y se comenta a continuación.

Tabla 2. Clasificación de los triglicéridos plasmáticos, comparando los antiguos criterios del ATP II con el ATP III¹

Clasificación de los triglicéridos	Niveles del ATP-II (mg/dl)	Niveles del ATP III (mg/dl)
Normales	<200	<150
Límites altos	200-399	150-199
Elevados	400-1000	200-499
Muy elevados	>1.000	>500

Triglicéridos en límites altos

En estos pacientes no está indicado el tratamiento farmacológico, y el cLDL es el objetivo final. Es importante insistir en la identificación de un posible síndrome metabólico y en descartar las causas de hipertrigliceridemia secundaria.

Triglicéridos elevados

Cuando el paciente tiene un cLDL alto, el fármaco de primera elección es una estatina. Cuando éste se sitúe en límites aceptables, y no exista un riesgo cardiovascular elevado, se podrá iniciar tratamiento con fibratos o aceite de pescado, lo que ayuda a alcanzar valores óptimos de colesterol no HDL, sin olvidar que no existe evidencia clínica de su eficacia en prevención primaria. Con los nuevos criterios, que aconsejan un tratamiento más intensivo en pacientes de alto riesgo, muchos de los que están en tratamiento con estatinas precisarán una terapia combinada, para alcanzar objetivos de cLDL, no HDL y HDL. En este caso, tal como hemos comentado, se asociarán fibratos o aceite de pescado, aunque no hay evidencia de que una combinación sea mejor que otra, si bien parece razonable emplear ω -3 cuando exista enfermedad cardiovascular previa, además de ser mejor tolerado y plantear menos problemas de interacción farmacológica con otros tratamientos. Una vez que se inicia el tratamiento se debe realizar una evaluación a los 3 meses, tiempo más que suficiente para que se perciba la eficacia del fármaco. Si no se ha conseguido el objetivo se debe insistir en las medidas de estilo de vida, reevaluándolo de nuevo pasados otros 3 meses, momento en el que se plantea dosificar la medicación o asociar otro fármaco.

Triglicéridos muy elevados

Estos pacientes raramente se controlan con recomendaciones generales, y requieren casi siempre el empleo de fármacos. En su caso, el objetivo inicial es reducir el riesgo de pancreatitis aguda, sobre todo si tienen valores superiores a 1.000 mg/dl. Para ello se debe recomendar la dieta muy pobre en grasa (15% o menos de aporte calórico total), preferentemente con monoinsaturados, con abstinencia estricta de alcohol. En estos casos se consigue a

veces una respuesta espectacular, y es razonable que inicialmente se les someta a un seguimiento inmediato, incluso diario, hasta que se alcance un valor plasmático inferior a 500 mg/dl. Con ello que se reduce el riesgo y se puede iniciar tratamiento farmacológico, dilatando el posterior seguimiento hasta 1-2 meses, siguiendo la pauta de los pacientes con concentraciones menos elevadas de triglicéridos. En casos extremos, con cifras superiores a 2.000 mg/dl, suelen subyacer complejos problemas metabólicos, como se indica en otro capítulo. En esta situación raramente se consigue su normalización, debiendo emplearse terapia combinada con fibratos y aceite de pescado, con el objetivo de conseguir valores situados por debajo de 500 mg/dl, y así alejar el riesgo de pancreatitis aguda. No obstante, esta pauta debe plantearse con prudencia porque no hay evidencia clínica de que el tratamiento combinado prevenga el desarrollo de esta complicación.

Bibliografía

1. Cucuzella M, Smith P, Nashelsky J. When should we treat isolated high triglycerides? *J Fam Pract* 2004;53:142-14.
2. Ginsberg HN. Hypertriglyceridemia: new insights and new approaches to pharmacologic therapy. *Am J Cardiol* 2001;87:1174-80.
3. Executive Summary of the third report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
4. Oh RC, Lanier JB. Management of Hypertriglyceridemia. *Am Fam Physician* 2007;75:1365-71.
5. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-10.
6. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.

7. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-18.
8. Tenkanen L, Manttari M, Kovanen, Virkkunen H, Manninen V. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 2006;166:743-8.
9. Otvos JD, Collins D, Freedman DS, Shalaurova I, Schaefer EJ, McNamara JR et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006;113:1556-63.
10. The BIP Study Group Secondary prevention by raising HDL-cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21-7.
11. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Tanne D, Boyko V, Behar S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1154-60.
12. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Adler Y, Shemesh J, Tanne D, et al. Effect of bezafibrate on incidence of type 2 diabetes mellitus in obese patients. *Eur Heart J* 2005;26:2032-8.
13. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scout R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
14. Robins SJ, Bloomfield HE. Fibrin acid derivatives in cardiovascular disease prevention: results from the large clinical trials. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:431-39.
15. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med* 2004;164:695-705.
16. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.
17. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:145-55.

18. Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L. Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. *Curr Med Res Opin* 2005;21:665-82.
19. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul L, Shachter NS, Windsor SL, Adams M et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385-91.
20. Studer M, Briel M, Leimonstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. A systematic review. *Arch Intern Med* 2005;167:725-30.
21. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006;19:310-16.
22. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, Morgan J, Julier K, Khan MA et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridemia. *Heart* 2001;85:544-48.
23. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.