

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**USO DE OMEGA 3 EN PACIENTES DIABÉTICOS  
CON HIPERTRIGLICERIDEMIA**

**JUANA MARÍA XURUC BATZ**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna  
Para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna**

**Enero 2018**



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.453.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): **Juana María Xuruc Batz**

Registro Académico No.: **200530025**

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **USO DE OMEGA 3 EN PACIENTES DIABÉTICOS CON HIPERTRIGLICERIDEMIA**

Que fue asesorado: **Dr. Milton Lubeck Herrera Rivera MSc.**

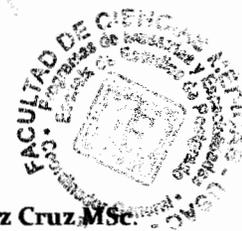
Y revisado por: **Dr. Julio César Fuentes Mérida MSc.**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la **ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2018**

Guatemala, 24 de noviembre de 2017



**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado



**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Quetzaltenango, 19 de septiembre de 2017

**Doctor  
Julio Cesar Fuentes Mérida  
Coordinador Específico  
Escuela Estudios de Postgrado  
Hospital Regional de Occidente  
Presente**

Respetable Dr. Fuentes:

Por este medio le informo que he asesorado a fondo el informe final de Graduación que presenta la Doctora **JUANA MARIA XURUC BATZ** Carne 200530025 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula: **"USO DE OMEGA 3 EN PACIENTES DIABÉTICOS CON HIPERTRIGLICERIDEMIA"**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Xuruc Batz, ha incluido sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

*EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA*

**"Id y Enseñad a Todos"**

  
*Dr. Lubeck Herrera Rivera*  
**CARDIOLOGO**  
COLEGIADO No. 5,856

**Dr. Milton Lubeck Herrera Rivera  
Asesor de Tesis  
Escuela de Estudios de Post Grado  
Hospital Regional de Occidente**

Quetzaltenango, 19 de septiembre de 2017

**Doctor**  
**Milton Lubeck Herrera Rivera**  
**Docente Responsable**  
**Maestría En Medicina Interna**  
**Hospital Regional de Occidente**  
**Presente**

Respetable Dr. Herrera:

Por este medio le informo que he revisado a fondo el informe final de Graduación que presenta la Doctora **JUANA MARIA XURUC BATZ** Carne 200530025 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula: **“USO DE OMEGA 3 EN PACIENTES DIABÉTICOS CON HIPERTRIGLICERIDEMIA”**

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. Xuruc Batz, ha incluido sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

*EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA*

***“Id y Enseñad a Todos”***

  
**Dr. Julio César Fuentes Mérida MSc.**  
**Revisor de Tesis**  
**Escuela de Estudios de Post Grado**  
**Hospital Regional de Occidente**



A: Dr. Milton Lubeck Herrera Rivera, MSc.  
Docente responsable.

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 22 de septiembre 2017

Fecha de dictamen: 25 de Septiembre de 2017

Asunto: Revisión de Informe final de:

JUANA MARIA XURUC BATZ

Título

USO DE OMEGA 3 EN PACIENTES DIABETICOS CON HIPERTRIGLICERIDEMIA

**Sugerencias de la revisión:**

- En la presentación de resultados en la pagina 60 presenta estimadores de un diseño de ensayo clínico controlado como es el RAR, RRR, NNT y no son parte de un análisis de casos y controles.
- Autorizar examen privado al realizar las sugerencias.

Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Postgrado



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	4
	DIABETES E HIPERTRIGLICERIDEMIA	6
	2.1 Lípidos y lipoproteínas en la diabetes mellitus	6
	2.2 Hipertrigliceridemia	9
	2.2.1 Metabolismo de los triglicéridos	10
	2.2.2 Consecuencias del catabolismo ineficiente de los triglicéridos	16
	2.2.3 Formas de presentación de la hipertrigliceridemia	17
	2.2.4 Cifras deseables de triglicéridos	18
	2.2.5 Relación del metabolismo de los triglicéridos con la Aterosclerosis	20
	2.2.6 Asociación de la hipertrigliceridemia con la enfermedad Coronaria	22
	2.2.6.1 Estudio PROCAM	22
	2.2.6.2 Estudio BALTIMORE	23
	2.2.6.3 Estudio COPENHAGUE	23
	2.2.6.4 Metaanálisis de 17 estudios prospectivos	23
	2.2.6.5 Metaanálisis de 29 estudios prospectivos	24
	2.2.7 TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA	25
	2.2.7.1 Tratamiento conservador	25
	2.2.7.2 Tratamiento farmacológico	26
	2.2.7.2.1 Estatinas	27
	2.2.7.2.2 El ácido nicotínico (Niacina)	27
	2.2.7.2.3 Las tiazolidindionas	28
	2.2.7.2.4 Fibratos	28
	2.2.7.2.4.1 Mecanismo de acción	29
	2.2.7.2.4.2 Reducción de riesgo Cardiovascular	29
	2.2.7.2.5 Ácidos grasos omega 3	30
	2.2.7.2.5.1 Mecanismo y efecto hipotrigliceridemiante	32

	2.2.7.2.5.2 Seguridad de los AG-3	33
	2.2.7.2.5.3 Fibratos asociados a AG-3	34
	2.2.7.2.6 Tratamiento combinado	36
2.2.8	PREVENCION	
	2.2.8.1 Estudios de prevención Primaria	37
	2.2.8.1.1 Estudio de la OMS	37
	2.2.8.1.2 Estudio de HELSINKI	38
	2.2.8.2 Estudios de prevención Secundaria	38
	2.2.8.2.1 Coronary Drug Project	38
	2.2.8.2.2 Estudio BIP	38
	2.2.8.2.3 Estudio de Estocolmo	39
	2.2.8.2.4 Estudio VA-HIT	39
	2.2.8.2.5 Estudio FIELD	39
	2.2.8.3 Metaanálisis y revisiones sistemáticas	40
	2.2.8.3.1 Metaanálisis y revisión sistemática de los diferentes fármacos hipolipemiantes	40
	2.2.8.3.2 Metaanálisis de los AG-3	40
	2.2.8.3.3 Metaanálisis de estudios de fibratos	41
2.3	DIABETES MELLITUS	43
	2.3.1 Alteraciones lipídicas en la Diabetes Mellitus tipo 2	43
	2.3.2 Patogenia de la dislipidemia diabética	44
	2.3.3 Dislipidemia diabética y aterosclerosis	47
	2.3.4 Metas de lípidos en pacientes diabéticos	47
III.	OBJETIVOS	50
IV.	HIPOTESIS	51
V.	MATERIAL Y METODO	52
	5.1 TIPO DE ESTUDIO	52
	5.2 MUESTRA	52
	5.3 CRITERIOS DE INCLUSION	55
	5.4 CRITERIOS DE EXCLUSION	55
	5.5 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	55
	5.6 PROCEDIMIENTOS	57
	5.7 PLAN DE ANALISIS	57
	5.8 ASPECTOS ETICOS	57

VI.	RESULTADOS	58
VII.	ANALISIS Y DISCUSION	66
	7.1 CONCLUSIONES	69
	7.2 RECOMENDACIONES	70
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA	71
IX.	ANEXOS	77
	INDICE DE TABLAS	i
	INDICE DE GRAFICAS	ii
	RESUMEN	iii

## INDICE DE TABLAS.

Tabla 1	58,59
Tabla 2	60
Tabla 3	61

## INDICE DE GRAFICAS.

Gráfica 1	62
Gráfica 2	63
Gráfica 3	64
Gráfica 4	65

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
MAESTRIA EN MEDICINA INTERNA

Uso de omega 3 en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia, estudio de casos y controles realizado en el hospital Regional de Occidente 2015.

Autora: Juana María Xuruc Batz

**Palabras claves:** Hipertrigliceridemia, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, omega 3, ciprofibrato

## RESUMEN

La hipertrigliceridemia es la dislipidemia más prevalente en la diabetes mellitus y en la enfermedad cardiovascular (ECV). Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de morbimortalidad en los pacientes diabéticos. Estos pacientes, presentan patrones de alteraciones lipídicas con elevación del c-LDL, triglicéridos y reducción del c-HDL. Las diversas guías de manejo de dislipidemias coinciden en que la reducción del colesterol LDL y de los niveles de triglicéridos son el principal objetivo terapéutico.

**Objetivo:** Conocer los resultados de la aplicación de omega 3 en personas diabéticas con hipertrigliceridemia.

**Metodología:** Estudio de Casos y controles de tipo prospectivo para verificar la respuesta del uso de omega 3 en diabéticos con hipertrigliceridemia en el Hospital regional de Occidente (HRO) en el año 2015.

**Resultados y discusión:** Se tomaron dos grupos, en el primero tomaron 3g de omega 3 al día por un período de 3 meses; al segundo grupo se les dio tratamiento con ciprofibrato por el mismo período; El intervalo de confianza fue del 95% para un Odds Ratio de 0.17 lo que significa que, se trata de una asociación estadísticamente significativa, es decir que el uso de omega 3 en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia a una dosis de 3 gramos al día se considera un factor de protección.

**Conclusión:** Se recomienda el uso de omega 3 en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia a dosis de 3 gramos al día.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
MAESTRIA EN MEDICINA INTERNA

Use of omega 3 in diabetic patients with hypertriglyceridemia, a case - control study conducted at the Hospital Regional de Occidente 2015.

Juana María Xuruc Batz

**Key words:** Hypertriglyceridemia, diabetes mellitus, cardiovascular disease, case-control studies, omega-3, ciprofibrate

### SUMMARY

Hypertriglyceridemia is the most prevalent dyslipidemia in diabetes mellitus and cardiovascular disease (CVD). Cardiovascular diseases are the main cause of morbidity and mortality in diabetic patients. These patients have patterns of lipid abnormalities characterized by elevation of LDL cholesterol, triglycerides and reduced HDL cholesterol. The different management guidelines for dyslipidemias agree that the reduction of LDL cholesterol and triglyceride levels is the main therapeutic objective in these patients.

**Objective:** To know the results of the application of omega 3 in diabetic people with hypertriglyceridemia.

**Methodology:** Case-control study of prospective type to verify the response of omega-3 use in diabetic patients with hypertriglyceridemia at the Regional Hospital of the West (HRO) in 2015.

**Results and Discussion:** Two groups were taken; in the first group of cases, was taken who took 3g of omega 3 per day for a period of 3 months; the second group to those who were treated with ciprofibrate for the same period of 3 months. The confidence interval was 95% for an Odds Ratio of 0.17 which means that it is a statistically significant association, it means that the use of omega 3 in diabetic patients with hypertriglyceridemia at a dose of 3 grams per day is considered a protection factor.

**Conclusion:** The use of omega 3 in diabetic patients with hypertriglyceridemia at doses of 3 grams per day is recommended.

## I. INTRODUCCION

La hipertrigliceridemia es la dislipidemia más prevalente en la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular (ECV) especialmente la coronaria que es la principal causa de muerte en los pacientes con diabetes mellitus (DM). Del 80% de los diabéticos fallecen por esta razón, de los cuales el 75% por enfermedad coronaria y el 25% por enfermedad cerebrovascular, y en un porcentaje similar las complicaciones cardiovasculares suponen el motivo más común de hospitalización en estos pacientes.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de morbimortalidad en los pacientes diabéticos y uno de los principales factores de riesgo son las dislipidemias. Estos pacientes presentan un patrón de alteraciones lipídicas caracterizadas por elevación moderada del colesterol LDL, con aumento de las partículas de LDL densas y pequeñas, incremento de triglicéridos y reducción del colesterol HDL (dislipidemia aterogénica).

Las diversas guías de manejo de dislipidemias coinciden en que la reducción del colesterol LDL, es el principal objetivo terapéutico en estos pacientes. Así entonces, las intervenciones terapéuticas deben considerar, además de las modificaciones del estilo de vida, el uso de estatinas como droga de primera elección. Diversos estudios han evidenciado la gran efectividad de las estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos. Sin embargo, en muchos casos es necesario el uso de otros fármacos asociados, principalmente ezetimibe y algunos fibratos con el fin de optimizar los niveles de lípidos plasmáticos y reducir el riesgo cardiovascular residual.

La hipertrigliceridemia (HTG) aislada, en ausencia de hipercolesterolemia (fenotipo IV), es una dislipidemia muy frecuente que se asocia con una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) que es un hecho conocido desde hace tiempo. En la población general, las cifras de triglicéridos (TG) aumentan en los varones a partir de los 20 años de edad, mientras que las

mujeres muestran prácticamente las mismas cifras hasta la menopausia. En el rango de edad de 30-50 años, uno de cada cuatro hombres y uno de cada 20 mujeres presenta cifras de TG > 200 mg/dl. Esta dependencia de los TG con respecto al sexo y la edad está claramente relacionada con el depósito de grasa abdominal, que predomina en los hombres. Por esto la «dislipidemia aterogénica», es característica del síndrome metabólico (SM) y de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID).

Para comprender los mecanismos de desarrollo de la HTG, su aterogenicidad y cómo actúan los fibratos y los ácidos grasos omega-3 (AGn-3) para reducir las cifras de TG, es útil revisar brevemente el metabolismo de los TG y las consecuencias fisiopatológicas del aumento de sus concentraciones sanguíneas. La hipertrigliceridemia es un trastorno frecuente y que se asocia en ocasiones con una enfermedad coronaria precoz. Ésta se define generalmente por la presencia de un infarto de miocardio o la necesidad de una intervención coronaria antes de los 55 años en el hombre y de los 65 años en la mujer. La hipertrigliceridemia se acompaña de forma específica e intensa con la presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas. Asimismo, existe una relación inversa entre la concentración de triglicéridos y la de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), sobre todo de la subfracción HDL<sub>2</sub>; tanto las LDL pequeñas y densas, como el déficit de cHDL se asocian a la enfermedad coronaria prematura. En el presente estudio de investigación, las evidencias sugieren que la hipertrigliceridemia contribuye a aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular asociadas también a la obesidad, el síndrome metabólico, y la diabetes mellitus tipo 2. La hipertrigliceridemia grave en sí misma (sobre todo si es superior a 10 mmol/l) se asocia con un elevado riesgo de pancreatitis aguda.

Los pacientes pueden fluctuar dentro de los diferentes estadios de la hipertrigliceridemia: desde una determinada situación de estrés metabólico, una hipertrigliceridemia leve o moderada, hasta una hipertrigliceridemia grave.

En la década de 1970, investigadores daneses describieron que los esquimales de Groenlandia tenían unas tasas muy bajas de morbimortalidad cardiovascular, un perfil lipídico peculiar, con cifras notablemente más bajas de triglicéridos y un colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) más alto, y una menor tendencia a la trombosis, a pesar de que la dieta esquimal era mucho más alta en grasa que la danesa. Sin embargo, la dieta esquimal también era peculiar, porque la mayor parte de esta grasa procedía del consumo de pescado y mamíferos marinos, fuentes importantes de ácidos grasos (AG-3), con lo que se estableció por primera vez el nexo entre estos AG de cadena larga muy poliinsaturados y la protección cardiovascular. En los últimos 30 años, se han acumulado múltiples y sólidas evidencias científicas sobre el beneficio cardiovascular y metabólico de la ingesta de pescado, suplementos de aceites de pescado o concentrados de AG-3 con pureza farmacológica, que proceden tanto de estudios epidemiológicos como de ensayos clínicos, y han sido revisados con detalle en publicaciones recientes.

## II. ANTECEDENTES

Actualmente, en el hospital Regional de Occidente de la ciudad de Quetzaltenango, se ha realizado el primer estudio relacionado al tratamiento de pacientes diabéticos con hipertrigliceridemias primarias usando ácidos grasos omega 3 en el año 2014. (1)

Desde el año 1.985 el New England Journal of Medicine reportó que el aceite de pescado producía una baja sustancial de los triglicéridos en personas normales tanto como hipertrigliceridémicos (2,3).

La American Heart Association (AHA) también reconoce que el tratamiento con omega 3 resulta eficiente por el impacto rápido y contundente para el control de los triglicéridos (4). Existen diferentes estudios que demuestran que la aplicación de omega 3 produce disminución rápida de pacientes con hipertrigliceridemia (5,6,7,8,9).

Anteriormente se había dado importancia al tratamiento únicamente de colesterol para el control de las enfermedades cardiovasculares, sin embargo en la actualidad, se ha considerado la importancia de tratar tanto el colesterol como los triglicéridos para el control de problemas cardiovasculares (10).

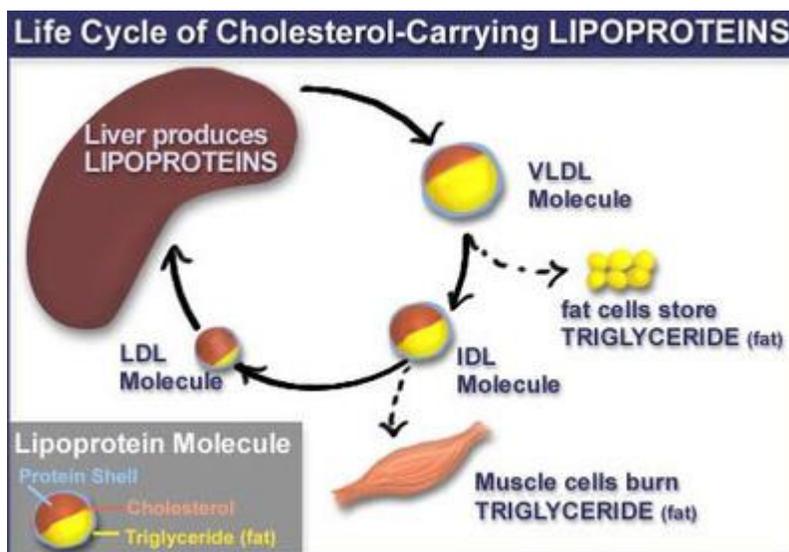
En el 2006 la revista española de cardiología publicó un artículo sobre el tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3, donde se recomiendan cifras deseables de triglicéridos (TG) <150 mg/dl, y donde el tratamiento farmacológico convencional de la HTG son los fibratos, agentes que activan el factor de transcripción PPAR- $\alpha$ . Esto promueve la oxidación de ácidos grasos y estimula la actividad LPL, lo que reduce los TG, y aumenta la síntesis de apoproteínas de las HDL, lo que incrementa las cifras de cHDL (11).

En promedio, los fibratos reducen los TG un 36% y aumentan el cHDL un 8%. En dosis de 2-4 g/día, los ácidos grasos n-3 (AGn-3) de origen marino son

tan eficaces como los fibratos en la reducción de TG y carecen de efectos secundarios (12). Los AGn-3 también son ligandos de PPAR- $\alpha$ , pero reducen la síntesis de ácidos grasos por mecanismos independientes, lo cual justifica que su efecto de reducción de los TG sea complementario del de los fibratos. La eficacia de los AGn-3 en la reducción de TG se ha demostrado en monoterapia y en tratamiento combinado con estatinas (13). En la HTG grave del síndrome de quilomicronemia, los AGn-3 añaden su efecto al de los fibratos, con lo que se consiguen reducciones adicionales de los TG de hasta un 50% y se minimiza el riesgo de pancreatitis. Por tanto, los fibratos y los AGn-3 no están enfrentados, sino que son complementarios (14,15).

## DIABETES E HIPERTRIGLICERIDEMIA

**2.1 LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS EN LA DIABETES MELLITUS:** Es bien conocido que en la diabetes insulino dependiente (DMID) o tipo 1, la deficiencia aguda de insulina produce un aumento rápido de la movilización de ácidos grasos desde los tejidos periféricos hacia el hígado, y determina un aumento en la formación y liberación de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) en este órgano. Al mantenerse de déficit de insulina, se inhibe la síntesis de triglicéridos hepáticos y la formación y liberación de VLDL. Sin embargo, por otro lado, existe una deficiencia de la depuración de triglicéridos plasmáticos por disminución de la actividad de lipoproteína lipasa (LpL), enzima estimulada por la insulina, o por una posible modificación estructural de las VLDL e incrementa la concentración plasmática de TG (16).



**Figura 1:** Las moléculas en la sangre de un paciente son LDL, HDL, VLDL y triglicéridos, un tipo de grasa que el cuerpo usa para almacenar energía y dar energía a los músculos. La lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) es una de las cuatro partículas principales de las lipoproteínas. Los otros tres son lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y quilomicrones.

En la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) o tipo II; la insulinemia es normal o algo elevada en la mayoría de los pacientes (aunque baja en relación con la alta concentración plasmática de glucosa). En estos casos la presencia de insulina en el hígado aumenta la formación y la liberación de VLDL, por lo que también se detecta la hipertrigliceridemia. Sin embargo a pesar de las cifras elevadas de insulina, persiste un defecto de catabolismo de la VLDL por inhibición de la LpL a nivel del tejido adiposo (17). El colesterol podría estar aumentado, siempre que la conversión de VLDL en lipoproteína de baja densidad (LDL) no está inhibida a nivel del endotelio vascular.

Además en el diabético la hipercolesterolemia podría deberse a un incremento de la síntesis de colesterol independiente de insulina, por aumento de VLDL circulante que aporta el 20% de colesterol total y por disminución del catabolismo de LDL (16,17).

En la actualidad los reportes más actuales concentran su atención en las modificaciones estructurales que tienen lugar en las LDL como consecuencia de la hiperglicemia mantenida. Debido a estas modificaciones, las LDL no son reconocidas por el receptor celular, se mantienen más tiempo en circulación, y por ende se incrementa su paso a través del endotelio de colesterol en la íntima arterial determinando un aumento de su aterogenicidad (11).

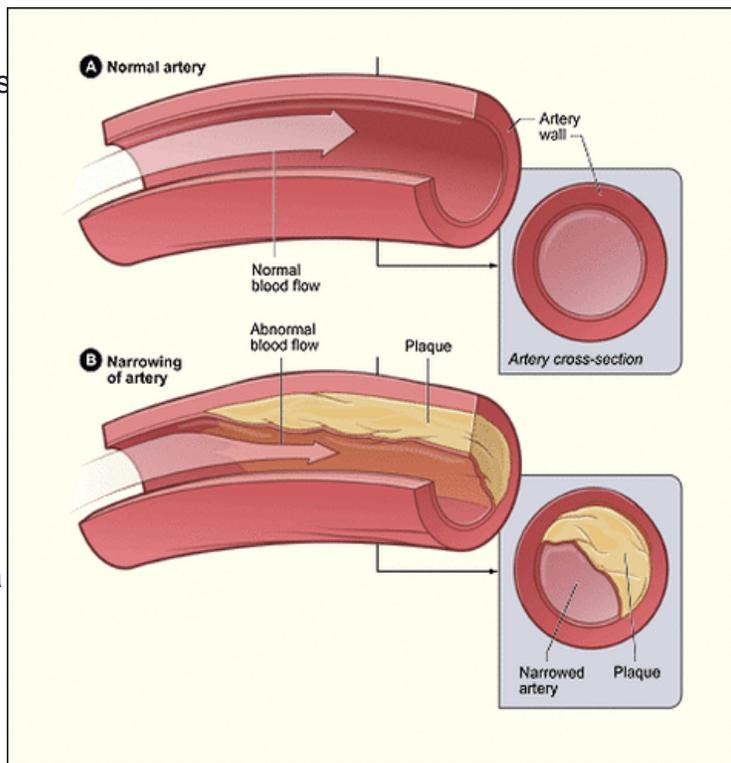
La modificación de las LDL por glicosilación da como resultado la transformación estructural más importante, pero también es frecuente que en el paciente diabético la LDL oxidada y la densa tengan un elevado potencial aterogénico (11,12).

Se propone que en la hiperlipidemia crónica, el incremento de las lipoproteínas plasmáticas, y principalmente de las LDL oxidadas, ofrece

como resultado una lesión endotelial o el daño funcional de la pared arterial. La LDL oxidada es un quimiotáctico para los monocitos circulantes; de esta manera son atraídos y adheridos a las células endoteliales, favoreciendo su penetración hacia la íntima, donde se transforman en macrófagos y éstos en células espumosas cargadas de ésteres de colesterol, los cuales están presentes desde las etapas iniciales de la formación de las estrías grasas (18).

Las lesiones endoteliales producidas por las LDL oxidadas estimulan la agregación plaquetaria en el área de la lesión arterial. Las plaquetas agregadas comienzan a liberar tromboxano, un potente vasoconstrictor y proagregante plaquetario, así como factores de crecimiento que estimulan la proliferación y la migración del músculo liso. Todos estos elementos caracterizan el proceso multifactorial del desarrollo de la placa de ateroma (16,19,20).

**FIGURA 2:** Los altos niveles de colesterol LDL conduce a la aterosclerosis, aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular isquémico. El colesterol HDL reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que lleva el colesterol fuera del torrente sanguíneo.



Estas lipoproteínas modificadas también contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, porque disparan la respuesta inmune que conduce a la formación de anticuerpos, los cuales son agentes deletéreos de las células endoteliales, que contribuyen así al proceso aterogénico.

La reducción del nivel de lipoproteína de alta densidad (HDL) en la DMID mal controlada se debe a una deficiente actividad de la LpL, mientras que en la DMNID, valores bajos de HD, parecen depender del catabolismo acelerado de esta lipoproteína, y se aprecia en particular una disminución de la fracción HDL (6).

Las HDL también se modifican estructuralmente y esta condición puede dar como resultado una disminución de la salida de colesterol intracelular, pues la capacidad de unión de la HDL a sus receptores se deteriora. Además, la modificación de la HDL también puede dificultar su capacidad para disminuir los ésteres de colesterol contenidos en el macrófago (7).

**2.2 HIPERTRIGLICERIDEMIA:** La prevalencia de las dislipidemias, varía según la población y sexo. La hipertrigliceridemia es un trastorno frecuente que se asocia en ocasiones con una enfermedad coronaria precoz. Ésta se define generalmente por la presencia de un infarto de miocardio o la necesidad de una intervención coronaria antes de los 55 años en el hombre y de los 65 años en la mujer. La hipertrigliceridemia se acompaña de forma específica e intensa con la presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas. Asimismo, existe una relación inversa entre la concentración de triglicéridos y la de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), sobre todo de la sufracción HDL tanto las LDL pequeñas y densas, como el déficit de cHDL se asocian a la enfermedad coronaria prematura. En general y como se ha comentado, las evidencias sugieren que la hipertrigliceridemia

contribuye independientemente a aumentar el riesgo de la enfermedad cardiovascular, aunque no exista un claro consenso sobre los niveles que deberían ser el objetivo final, salvo para los casos considerados de alto riesgo cardiovascular, que el objetivo terapéutico ha de ser <150mg/dl. Además tanto el colesterol como los triglicéridos, contribuyen a elevar el riesgo de enfermedad cardiovascular cuando se asocia a otros factores de riesgo como la obesidad, síndrome metabólico, biomarcadores expresivos (estado proinflamatorio y protrombótico), y la diabetes mellitus tipo 2 (9,21).

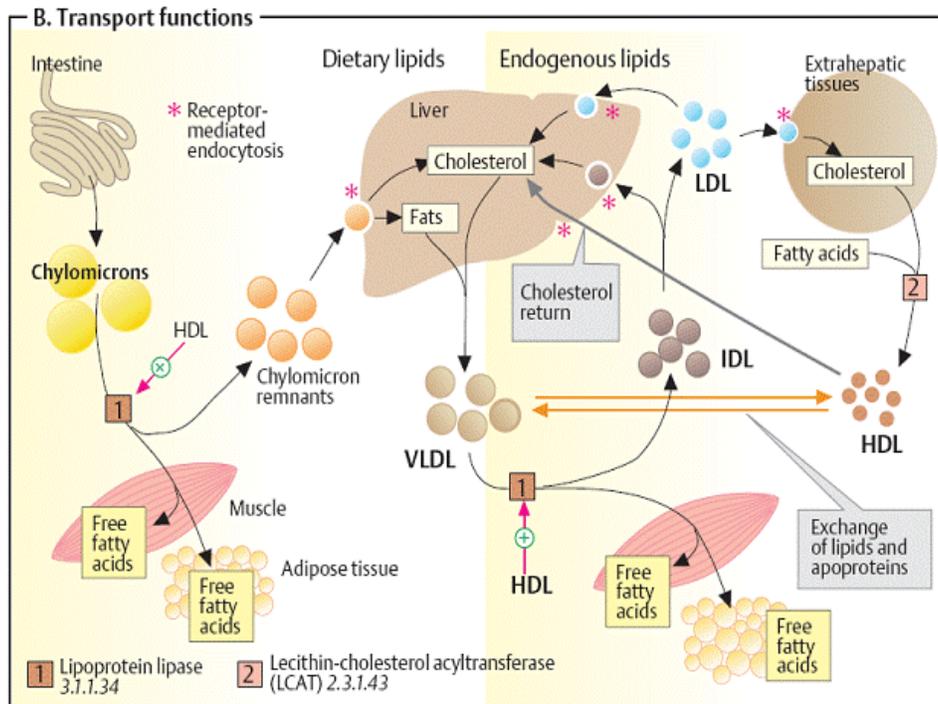
La hipertrigliceridemia grave (sobre todo si es superior a 10mmol/l) se asocia con un elevado riesgo de pancreatitis aguda, con independencia del riesgo de enfermedad cardiovascular; Los pacientes pueden fluctuar dentro de los diferentes estadios de la hipertrigliceridemia: desde una determinada situación de estrés metabólico, una hipertrigliceridemia leve o moderada, hasta una hipertrigliceridemia grave (14).

**2.2.1 Metabolismo de los triglicéridos:** El transporte de los lípidos entre los lugares de absorción, depósito, utilización y eliminación puede agruparse en dos grandes vías, la exógena y la endógena (22,23). La vía exógena transporta la grasa dietética en forma de quilomicrones desde el intestino a los tejidos periféricos y al hígado durante los periodos posprandiales (Figura 1).

### **FIGURA 1**

Esquema del metabolismo de los triglicéridos. IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; QM: quilomicrones; LPL: lipoproteinlipasa; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.





**FIGURA 2** El VLDL se produce en el hígado y se libera en el torrente sanguíneo para suministrar a los tejidos del cuerpo con un tipo de grasa (triglicéridos). Las VLDL transportan triglicéridos endógenos, fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol. Funciona como mecanismo de transporte interno del cuerpo para los lípidos. Además sirve para el transporte a largo plazo de mensajeros intercelulares hidrófobos, como el morfógeno indio hedgehog (proteína).

La tasa de síntesis hepática VLDL por ensamblaje de TG, colesterol y apo B es muy variable y depende de la cantidad de ácidos grasos del hígado, siendo la suma de los de síntesis propia (lipogénesis) y los procedentes del tejido adiposo (lipólisis). En la circulación las VLDL son objeto de la acción de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), que permite el intercambio de TG por ésteres de colesterol con las LDL y las HDL.

Cuando el proceso de deslipidación de las LPRTG (VLDL de origen hepático, quilomicrones de origen intestinal y remanentes resultantes) es eficiente, se mantiene una trigliceridemia y un cHDL normales. Sin embargo en condiciones de aumento de la lipogénesis

(por exceso de grasa saturada, azúcares simples o alcohol en la dieta, o bien tratamiento estrogénico) o de aporte excesivo de ácidos grasos al hígado por una lipólisis periférica acentuada (como en la obesidad y la DMNID), la síntesis y la secreción de VLDL aumentan, lo que puede causar hipertrigliceridemia

Existen varios mecanismos a través de los cuales el omega 3 actúa en la célula. Algunos empiezan a partir de su incorporación en los fosfolípidos de la membrana celular. Esta incorporación, va a depender de un mayor consumo en la dieta y que sus mayores concentraciones se encuentran en los tejidos de la retina, corteza cerebral y en menor concentración en el tejido adiposo, hepático y muscular). El primer mecanismo a través del cual se ha visto mejora, en algunos pacientes causa daños metabólicos como la resistencia a la insulina, ligado a la interrupción del paso de glucosa a la célula, es su capacidad de volverla flexible (Figura 3) (24).

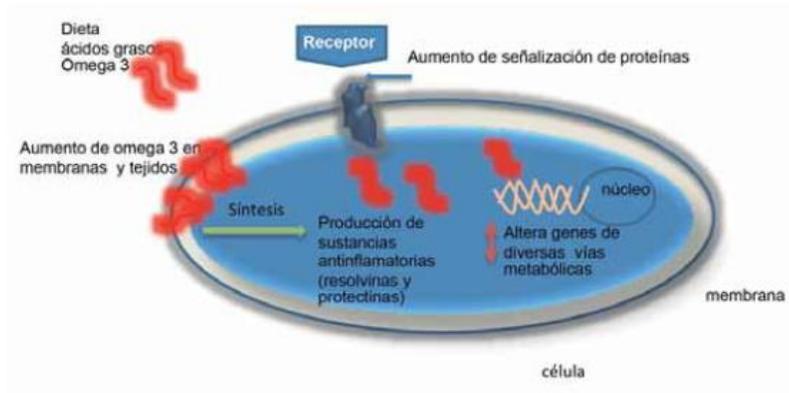
Este mecanismo hace que algunos de las proteínas incrustadas en la membrana celular actúan como receptores y este los vuelve más receptivos a los estímulos externos de la célula. Es el caso del receptor de la insulina que al estar más expuesto con el medio aumenta su sensibilidad y por lo tanto el paso de glucosa hacia la célula (16).

Otro efecto, es el anti-inflamatorio por medio del cual se ha visto previene o mejora algunas enfermedades. Un estado inflamatorio es un mecanismo de defensa del organismo, debido a los estímulos del ambiente. La respuesta inflamatoria implica la interacción de varios tipos de células, así mismo la producción de los derivados de lípidos, prostaglandinas, leucotrienos, citoquinas proinflamatorias, entre otras. Algunas enfermedades tienen una condición principal que es la inflamación de base y por lo tanto una elevada concentración de

los derivados lípidos tales como son las sustancias proinflamatorias. Los ácidos grasos omega 3 realizan su efecto anti-inflamatorio a partir de la producción de sustancias llamadas protectinas y resolvinas (Fig.4) (19,29). La síntesis de estas sustancias comienza con una serie de reacciones de elongación y desaturación por parte de dos enzimas muy importantes: D6 desaturasa y D5 desaturasa. La producción de estas sustancias se ha descrito que provocan varias modificaciones benéficas en el proceso de la inflamación tales como la reducción de número de neutrófilos y citoquinas proinflamatorias. Pero no es solo a través de la producción de estas sustancias que los omega 3 mejoran los estados inflamatorios. Otro mecanismo es la regulación de genes blancos que intervienen en este proceso. Se sabe que las moléculas de los ácidos grasos tanto EPA como DHA, son ligandos de algunos receptores que están implicados en diversas vías. Algunos de estos son: el receptor nuclear kB y los receptores proliferadores de peroxisomas (PPARs). En el caso del kB se sabe que su activación por parte de algunas sustancias desencadena la expresión de genes involucrados en procesos inflamatorios. Por otra parte, los PPAR son receptores nucleares expresados en diversos tejidos cuya activación implica la resolución de los procesos inflamatorios. Diversos estudios in vitro e in vivo han probado que los omega 3 disminuyen la expresión de citoquinas pro-inflamatorias a través de la activación de los PPARg y que al parecer esta unión inactiva al receptor kB (14) (figura. 3) (16).

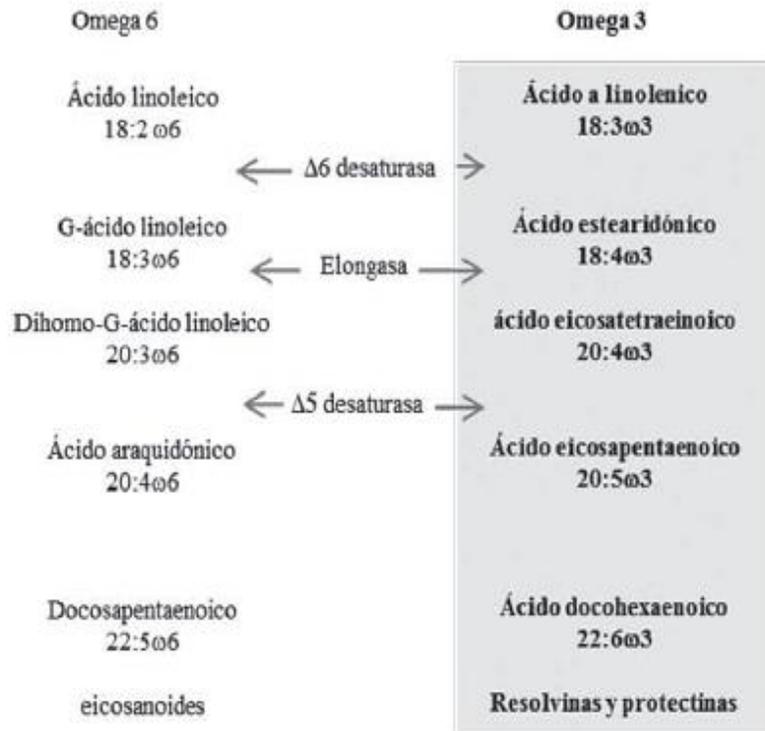
### FIGURA 3

Principales mecanismos de acción de los ácidos omega 3 en la célula.



### FIGURA 4

Síntesis de los ácidos grasos omega 6 y omega 3.



Otro importante receptor de membrana de los omega 3, es el GPR 120. Este receptor se expresa principalmente en macrófagos y tiene como principal función producir una respuesta antiinflamatoria. Se ha encontrado que el DHA más que el EPA activan a este receptor GPR 120 y que esta activación está involucrada en la inhibición en la expresión de citosinas inflamatorias como el TNF $\alpha$  e IL-6 (15). Sin embargo, no sólo la activación de este receptor por los omega 3 tiene efectos en los procesos de inflamación; se ha encontrado que en ratones genéticamente modificados sin el receptor de GPR 120, alimentados con 50 y 100 mg de EPA y DHA, se detectó un aumento en la sensibilidad a la insulina en músculo, hígado y tejido adiposo. Estos resultados demuestran que la suplementación con omega 3 puede tener una variedad de efectos benéficos en diversos tejidos al mismo tiempo, a través de los mismos mecanismos.

### **2.2.2 Consecuencias del catabolismo ineficiente de los triglicéridos:**

Las LDL se enriquecen en TG, lo que las convierte en un buen sustrato para la lipasa hepática, que hidroliza los TG, formando LDL «densas y pequeñas», con un aumento relativo del contenido de apoB respecto al del colesterol; estas LDL anómalas penetran fácilmente en la pared arterial y son muy susceptibles a la oxidación, por lo que son captadas con avidez por los macrófagos y son, en definitiva, más aterogénicas que las LDL «normales» (25).

Las HDL también pierden colesterol y adquieren TG, que son hidrolizados por la lipasa hepática, con reducción de HDL2, las partículas eficientes en el transporte reverso del colesterol, y aumento de HDL3, partículas pequeñas y pobres en colesterol con escasa capacidad antiaterogénica. Las LPRTG enriquecidas en colesterol

resultantes de este aumento del intercambio lipídico también son aterogénicas, ya que no se captan bien por los receptores hepáticos y sí por los macrófagos de la pared arterial. La suma de estas alteraciones justifica la aterogenicidad de la HTG y el concepto de que debe tratarse con la misma energía que la hipercolesterolemia para reducir el riesgo cardiovascular (26,27).

**2.2.3 Formas de presentación de la hipertrigliceridemia:** La HTG más frecuente en la práctica clínica es la que conforma junto con un cHDL bajo la dislipidemia aterogénica del síndrome metabólico (SM). Se trata de una HTG que suele ser adquirida y está fuertemente relacionada con la obesidad visceral y la resistencia a la insulina (28). Hay también formas relativamente infrecuentes de HTG primaria de origen genético, la HTG familiar, que suele cursar con un aumento moderado o grave de TG, y el déficit familiar de LPL o apoCII, que se manifiestan siempre con HTG grave (síndromes de quilomicronemia), cuyo riesgo principal no es cardiovascular sino de pancreatitis aguda (22,29).

Algunas entidades clínicas y el tratamiento con ciertos fármacos se asocian con aumentos variables de TG (HTG secundarias), que es importante descartar en la evaluación diagnóstica de toda HTG. En personas con TG normales, estos fármacos suelen tener un efecto irrelevante, pero pueden agravar notablemente la HTG en personas predispuestas, sobre todo cuando hay un síndrome de quilomicronemia (30).

Enfermedades relacionadas con una hipertrigliceridemia secundaria:

- Obesidad
- Síndrome metabólico con hipertrigliceridemia
- Dieta con un balance energético positivo y alto contenido de grasas o carbohidratos

- Sedentarismo
- Consumo excesivo de alcohol
- Diabetes mellitus, fundamentalmente tipo 2
- Enfermedad renal; uremia o glomerulonefritis
- Hipotiroidismo
- Embarazo
- Lupus y otras enfermedades autoinmunes
- Linfomas y gammopatías monoclonales
- Glucogenosis y lipodistrofias
- Sida
- Hepatitis agudas

Medicamentos relacionados con una hipertrigliceridemia secundaria

- Corticosteroides
- Estrógenos
- Tamoxifeno
- Antihipertensivos: bloqueantes  $\beta$  no cardioselectivos y tiacidas
- Resinas de intercambio aniónico captadoras de ácidos biliares
- Ciclofosfamida
- Interferón
- Antirretrovirales utilizados en infección por VIH
- Retinoides
- Psicótopos: fenotiacinas; psicótopos de segunda generación

**2.2.4 Cifras deseables de triglicéridos y definición de hipertrigliceridemia:** El documento del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) definió 4 categorías de trigliceridemia (tabla 1 y 2). En reconocimiento de las evidencias crecientes de la asociación directa entre la concentración de TG y la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria, estos valores

de decisión de tratamiento de TG son notablemente más bajos que los apuntados en ediciones anteriores de este documento (26,27).

*Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico según el NECP-ATP III*

- Presión arterial: PAS  $\geq$  130 mmHg/PAD  $\geq$  85 mmHg
- Perímetro abdominal: hombres  $>$  102 cm/mujeres  $>$  88 cm
- Glucemia  $\geq$  110 mg/dl
- Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl
- cHDL  $<$  40 mg/dl en hombres/ $<$  50 mg/dl en mujeres

La presencia de 3 o más de los 5 criterios definen el diagnóstico de síndrome metabólico

*cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.*

**TABLA NO. 2:** Cifra de triglicéridos indicativos de normalidad y de hipertrigliceridemia según la NCEP-ATP III

<b>Triglicéridos séricos (mg/dl)</b>	
Normales	<150
Cifras limite	150-200
Elevados	200-500
Muy elevados	>500
Riesgo de pancreatitis aguda	<1500
Modificada de NCEP-ATP III	

En el NCEP-ATP III también se consideran los TG  $>$  150 mg/dl como uno de los componentes del SM. Dada la incidencia creciente de SM y DMNID y el riesgo cardiovascular asociado (31), es más que probable que en un futuro próximo las cifras umbral de «normalidad» de TG para personas con un alto riesgo cardiovascular se estipulen en cifras tan bajas como 100 mg/dl, igual que en la misma situación las cifras deseables de cLDL se han rebajado hasta los 70 mg/dl. Esto sería lógico, puesto que cuanto más activa es la cascada lipolítica,

más baja es la trigliceridemia y más elevado está el cHDL, con un riesgo cardiovascular menor (30).

**2.2.5 RELACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS TRIGLICÉRIDOS CON LA ARTEROSCLEROSIS:** El posible papel de los TG circulantes en la arterosclerosis ha sido extensamente debatido. Sin embargo, los estudios epidemiológicos y clínicos están aportando cada vez más evidencias que apoyan la idea de que la hipertrigliceridemia o bien las lipoproteínas remanentes constituyen factores de riesgo independientes para padecer enfermedad cardiovascular (ECV) (32,33).

Es evidente que las VLDL pueden tener una implicación indirecta en la aterogénesis, puesto que, además de ser éstas las precursoras de las LDL, una elevada concentración de TG se asocia a una acumulación de LDL pequeñas y densas y una menor concentración de colesterol de HDL, hechos éstos que predisponen, en sí mismos, a presentar ECV. Ésta es la situación habitualmente observada, por ejemplo, en individuos con diabetes tipo 2 o síndrome metabólico. Pero también existen datos que sugieren que las lipoproteínas ricas en TG pueden tener una implicación directa. Desde un punto de vista ultraestructural, buena parte del debate acerca de su posible implicación directa se ha centrado en la capacidad de estas partículas para atravesar la barrera endotelial, y se ha considerado inicialmente que el gran tamaño de VLDL, y sobre todo quilomicrones (QM), no lo haría posible. Zilversmit fue pionero en proponer un papel directo de dichas lipoproteínas en la aterogénesis al encontrar una clara correlación positiva entre la actividad de la LPL y el contenido de colesterol en la pared aórtica de conejos. Según su hipótesis, las lipoproteínas ricas en TG se adherirían al endotelio, o bien a áreas dañadas de la pared vascular, donde la LPL hidrolizaría estos lípidos

de manera que, al reducir el tamaño de la partícula, facilitaría su acceso al espacio subendotelial (30).

Estos resultados son compatibles con observaciones posteriores que mostraron que los remanentes de VLDL y QM pueden penetrar y ser retenidos en la pared arterial. Los mecanismos precisos para el tránsito de estas partículas a través de la pared endotelial no están esclacidos, pudiendo tratarse de un proceso de transcitosis o bien infiltración a través del espacio intercelular. La lipólisis de estas partículas puede continuar en la íntima arterial en virtud de la acción de la LPL secretada por los macrófagos allí presentes. Los AG liberados pueden ser captados por el macrófago y posteriormente reesterificados. Pero, además, la lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG facilita la captación de la propia partícula por el macrófago, puesto que éste posee diversos receptores capaces de reconocer los remanentes de VLDL y QM, entre los que se encuentran, aparte del LDL, diversos receptores no regulados por el contenido celular de colesterol. Los anteriores mecanismos conducen, en definitiva, a la deposición de lípidos neutros en el citoplasma del macrófago, adquiriendo éste el aspecto de célula espumosa, e incluso a la muerte celular, fenómenos ambos que acontecen en las lesiones ateroscleróticas (34). Además, las lipoproteínas ricas en TG pueden estimular el reclutamiento de monocitos en la pared vascular, ya que incrementan la expresión de MCP-1 por las células endoteliales y musculares lisas así como la expresión de VCAM-1 e ICAM-1 y la consiguiente adhesión de monocitos al endotelio. También se poseen evidencias de que las partículas remanentes aumentan el estrés oxidativo en las células endoteliales, lo cual induce la expresión de genes proinflamatorios como los de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e interleucina 6. Por otra parte, las lipoproteínas ricas en TG

pueden, al igual que las LDL, sufrir modificaciones oxidativas y así contribuir a la arteriosclerosis (35).

Todos estos procesos pueden adquirir una particular relevancia en la fase postprandial, en la que se produce un considerable aumento transitorio de los TG plasmáticos, y no sólo debido a la presencia de QM, sino también al aumento de la concentración de VLDL, ya que ambos tipos de lipoproteínas compiten por la lipólisis intravascular mediada por la LPL (36). A favor de esta visión, tras una ingesta rica en grasas los pacientes con ECV muestran una mayor magnitud de la lipemia postprandial que los no afectados, lo cual es indicativo de que en los primeros el catabolismo de estas lipoproteínas es deficiente, y aumenta así el potencial aterogénico de éstas.

**2.2.6 ASOCIACIÓN DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA CON LA ENFERMEDAD CORONARIA:** La primera vez que se observó una asociación entre la hipertrigliceridemia y la enfermedad coronaria fue a partir de los estudios analíticos, fundamentalmente los estudios de cohortes. En estos estudios, en el análisis univariante se observa una asociación independiente con la enfermedad coronaria. Sin embargo, los resultados del análisis multivariante son más conflictivos, y la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente en unos estudios y en otros no. A continuación se presentan algunos de los estudios más recientes donde ya se observó una asociación independiente en el análisis multivariante (30).

**2.2.6.1 Estudio PROCAM** Es un estudio de cohortes prospectivo, que incluyó una población de 17.437 hombres y 8.065 mujeres, en Alemania. Los resultados en el seguimiento a los 8 años muestran en el análisis multivariante, que el colesterol total, el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el

unido a las de baja densidad (cLDL) y los triglicéridos se correlacionaron significativamente ( $p < 0,001$ ) con la presencia de episodios coronarios mayores (37).

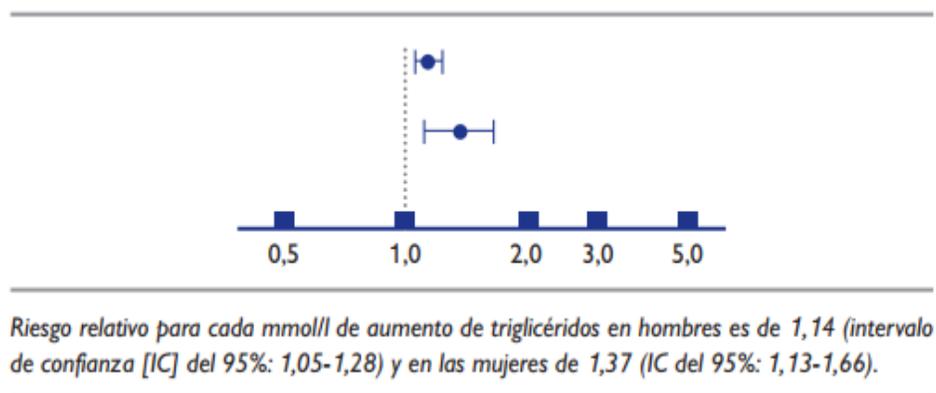
**2.2.6.2 Estudio de Baltimore:** Es un estudio de cohortes retrospectivo, de 350 pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria mediante angiografía, seguidos durante 18 años. Los resultados del análisis multivariante ajustando por edad, sexo y uso de bloqueantes  $\beta$  muestran que los pacientes con valores de triglicéridos superiores a 100 mg/dl tienen un riesgo relativo aumentado del 50% frente a los pacientes con valores inferiores a 100 mg/dl (38).

**2.2.6.3 Estudio de Copenhague:** Es un estudio de cohortes prospectivo en 2.906 varones sin enfermedad cardiovascular previa, de 8 años de seguimiento, en el que se observó que los pacientes en el tercio medio de valores de triglicéridos tenían un riesgo aumentado del 50% de enfermedad coronaria relativo a los del tercio bajo, mientras que los pacientes del tercio superior tenían un riesgo aumentado del 120% relativo a los pacientes del tercio bajo, todo ellos después de ajustarlo por los factores de riesgo tradicionales, incluido el cHDL (39).

**2.2.6.4 Metaanálisis de 17 estudios prospectivos:** Se revisaron 17 estudios prospectivos de pacientes sin enfermedad cardiovascular previa, incluyendo 46.413 hombres y 10.864 mujeres, seguidos durante 8,4 años los hombres y 11,4 años las mujeres. Se observó que por cada aumento de 1 mmol/l (89 mg/dl) en los valores de triglicéridos el riesgo aumentaba en el 32% en hombres y en el 76% en mujeres. Después de ajustar por el cHDL y otros factores de riesgo en el análisis

multivariante, el riesgo en los hombres era un 14% superior, y en las mujeres un 37% superior, ambos estadísticamente significativos: riesgo relativo en hombres 1,14 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,05- 1,28) y riesgo relativo en mujeres de 1,37 (IC del 95%: 1,13- 1,66). En la figura 1 se puede observar gráficamente el resultado de los riesgos relativos en hombres y mujeres después de ajustarlo por otros factores (40).

Figura 1. Metaanálisis de estudios prospectivos de base poblacional



**2.2.6.5 Metaanálisis de 29 estudios prospectivos:** Un reciente metaanálisis que agrupó los datos de 29 estudios prospectivos, acumulando una población de 262.525 participantes y 10.158 casos de enfermedad coronaria, mostró, después de ajustar por otros factores de riesgo, una atenuación de la asociación de la hipertrigliceridemia con la enfermedad coronaria, pero aun así estadísticamente significativa, cuando se comparaban los pacientes con valores de triglicéridos en el tercio inferior con aquellos del tercio superior (riesgo relativo de 1,72; IC del 95%: 1,56-1,90) (41).

## 2.2.7 TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA:

**2.2.7.1 Tratamiento conservador:** La mayoría de los casos de HTG, tanto los detectados en la población como los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria, son debidos a un estilo de vida desfavorable, con un desequilibrio entre el ingreso y el gasto energético que resulta en una acumulación excesiva de grasa, particularmente en el tejido adiposo visceral, que muchas veces se asocia con un SM florido. Lógicamente, la base de su tratamiento es el cambio del estilo de vida, con dieta hipolipidemiante e hipocalórica, aumento de la actividad física y recuperación del peso ideal, tal como recomienda el NCEP-ATP III. Es muy importante limitar los azúcares simples y el alcohol (11).

En la mujer, sea fértil o menopáusica, está contraindicado cualquier tipo de tratamiento estrogénico. Hay que hacer hincapié en la importancia de la pérdida ponderal, que puede lograr un excelente control de la dislipidemia y de las otras anomalías metabólicas del SM. Conseguir unos objetivos escalonados de pérdida progresiva del 5% del peso inicial, después del 10% y finalmente acercarse al peso ideal suele requerir una notable modificación conductual y un cambio permanente del estilo de vida, muy difícil de conseguir en la práctica. Con respecto a los lípidos, un metaanálisis de 70 estudios de pérdida de peso con dieta sola (sin incremento de la actividad física) (42) revela que, por cada **reducción de 1 kg de peso corporal, se observa un descenso medio de 1 mg/dl**, tanto del cLDL como de triglicéridos. Una vez estabilizada la pérdida de peso, hay un aumento del cHDL de unos 0,40 mg/dl por cada kilogramo de menos con respecto al peso inicial. Los efectos hipotrigliceridemiantes de una dieta saludable de tipo

mediterráneo, con limitación de grasas saturadas, azúcares simples y alcohol, pueden ser llamativos aun en ausencia de pérdida de peso, con reducciones medias del 25% de los TG en pacientes con hiperlipidemia mixta. Si a la dieta hipolipidemiante se asocia una pérdida de peso de hasta el 10% del peso inicial, el descenso de los TG puede superar el 50%.

Recomendaciones iniciales que deben tenerse en cuenta en pacientes con hipertrigliceridemia (30)

- 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 graso
- 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

**2.2.7.2 Tratamiento farmacológico:** En caso de HTG grave, elevado riesgo cardiovascular global o fallo del tratamiento conservador, pueden usarse varios fármacos para controlar la dislipidemia y reducir el riesgo cardiovascular: fibratos, AGn-3, estatinas, niacina y tiazolidinadionas. A continuación revisaremos brevemente la utilidad de los 3 últimos, para después comentar con más detalle los 2 primeros (11).

**2.2.7.2.1 Las estatinas** tienen un moderado efecto reductor de los TG en pacientes normales, el efecto no es apreciable, mientras que en presencia de HTG la reducción de TG oscila entre el 10 y el 20% con las estatinas menos potentes o con dosis bajas y entre el 20 y el 30% con las más potentes o en dosis altas. El mecanismo del efecto hipotrigliceridemiante de las estatinas no es bien conocido. Un posible mecanismo es la profunda reducción que inducen del colesterol intrahepático; ya que la síntesis y secreción al plasma de VLDL por los hepatocitos requiere el ensamblaje intracitosólico de triglicéridos con moléculas de apoB y de colesterol; la carencia de colesterol conduciría a una reducción de la producción de VLDL, que se ha observado incluso en individuos normolipidémicos. Aun cuando la alteración lipídica predominante en los pacientes con enfermedad cardiaca congestiva los objetivos actuales de estos es de cLDL < 100 mg/dl y con diabetes sea la HTG, los objetivos actuales en estos pacientes es de < 70 mg/dl si el riesgo es muy alto. En base a este criterio, varios autores consideran a las estatinas como el fármaco de primera elección independientemente del tipo de dislipidemia y de las cifras basales de cLDL mismo que se ha propuesto para el tratamiento de la dislipidemia del SM (11).

**2.2.7.2.2 El ácido nicotínico (niacina)** es una vitamina hidrosoluble del grupo B que, en dosis farmacológicas de 1 a 5 g al día presenta un efecto vasodilatador junto con importantes efectos sobre el perfil lipídico derivados de la inhibición del transporte de ácidos grasos libres desde los tejidos periféricos al hígado, lo cual se traduce en una disminución de la producción y secreción hepática de VLDL. Su administración

tiene el triple efecto de reducir el cLDL y los TG, y aumentar el cHDL, del cual lo hace un fármaco muy atractivo en la dislipidemia aterogénica del SM y la diabetes (34). Un reciente metaanálisis de estudios clínicos indica que, en promedio el ácido nicotínico reduce los TG un 20% y aumenta el cHDL un 16%. Sin embargo, en España, tanto la niacina como sus derivados sólo se encuentran en especialidades farmacéuticas que asocian distintos principios activos en dosis fijas e insuficientes, lo que impide su utilización racional (11).

**2.2.7.2.3 Las tiazolidindionas**, usadas en el tratamiento de la diabetes, son fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina, un efecto que se asocia con un discreto descenso de los TG, un aumento del cHDL y una disminución de los LDL densas y pequeñas. Actualmente se considera la conveniencia de su administración en pacientes con SM en ausencia de diabetes (11).

**2.2.7.2.4 FIBRATOS:** Los fibratos poseen un notable efecto de regulación lipídica, ya que pueden reducir los TG hasta un 50% y aumentar el cHDL hasta un 20%; su efecto sobre el cLDL es variable, aunque siempre modifican el patrón de LDL circulantes hacia formas menos densas con menor aterogenicidad. El metaanálisis comentado indica que, en promedio, el tratamiento con fibratos reduce los TG un 36% y aumenta el cHDL un 8%. Por ello, los fibratos están especialmente indicados en el tratamiento de la HTG aislada, la hiperlipidemia mixta y especialmente, la dislipidemia aterogénica del SM y la diabetes (11,34).

**2.2.7.2.4.1 Mecanismo de acción y efectos farmacológicos:** Los fibratos inducen la proliferación de peroxisomas en los hepatocitos, por lo que también se les conoce con el nombre genérico de proliferadores peroxisómicos. El PPAR- $\alpha$  se expresa mayoritariamente en el hígado y en menor medida, en otros órganos y está implicado en el control de la expresión de genes que codifican proteínas y enzimas clave en el metabolismo lipídico, especialmente el de los ácidos grasos. Los ligandos endógenos del PPAR- $\alpha$  son ácidos grasos o derivados metabólicos de éstos, mientras que los ligandos exógenos son principalmente los fibratos hipolipidemiantes (clofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, etc.) (11,35).

**2.2.7.2.4.2 Reducción del riesgo cardiovascular con fibratos:** Puesto que los fibratos se utilizan ampliamente en la práctica clínica como fármacos hipotrigliceridemiantes con el objetivo final de reducir el riesgo cardiovascular, es importante saber si su utilización terapéutica reduce la incidencia de accidentes isquémicos. Se han efectuado diversos estudios clínicos a largo plazo en los que se han comparado dosis fijas de varios fármacos de esta clase (clofibrato, gemfibrozilo, bezafibrato y fenofibrato) con placebo en pacientes con alto riesgo cardiovascular, casi siempre en prevención secundaria, con variables finales de episodios clínicos de enfermedad cardíaca coronaria o progresión de lesiones angiográficas. El metaanálisis ya citado sobre los efectos lipídicos de los fibratos también analiza su eficacia en prevención cardiovascular (43), con la conclusión de que su administración consigue una reducción del 25% del riesgo relativo de enfermedad

cardíaca coronaria. En esta y otras revisiones del tema se hace hincapié en que el beneficio del tratamiento parece ser mayor en los subgrupos de pacientes con SM o DMNID (7). Sin embargo, en la mayoría de los estudios estas evidencias se obtuvieron a partir de análisis *post hoc*, lo que permitía dudar de su fiabilidad.

**2.2.7.2.5 ÁCIDOS GRASOS N-3:** En la década de los setenta, investigadores daneses describieron que los esquimales de Groenlandia tenían tasas muy bajas de morbimortalidad cardiovascular y un perfil lipídico peculiar, con cifras notablemente más bajas de TG y un cHDL más alto que daneses emparejados por sexo y edad, a pesar de que la dieta esquimal era mucho más alta en grasa que la danesa. Sin embargo, la dieta esquimal también era peculiar, porque la mayor parte de esta grasa procedía del consumo de pescado y mamíferos marinos, fuentes importantes de AGn-3, con lo que se estableció por primera vez el nexo entre estos ácidos grasos muy poliinsaturados y la reducción de TG, aparte de la protección cardiovascular (11). Desde entonces se han realizado numerosos estudios que han confirmado que la ingesta de AGn-3 con pescado azul, aceite de pescado o cápsulas de aceite concentrado de pescado, tiene la capacidad de reducir los TG, y éste es uno de sus efectos biológicos más estudiados y mejor conocidos.

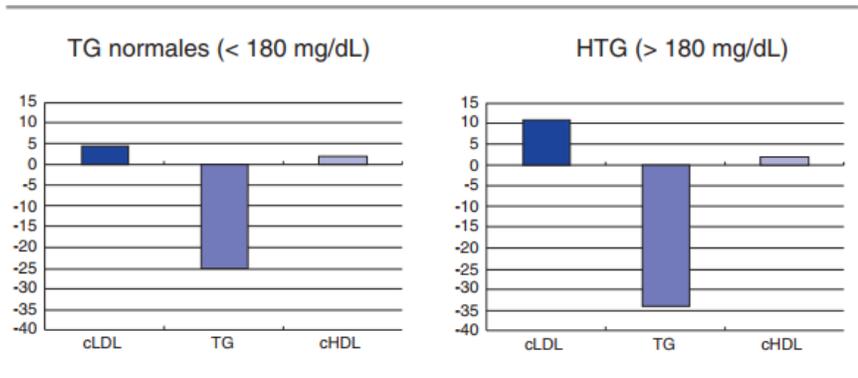
En una detallada revisión de 65 estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo en humanos, Harris concluyó que la ingesta de un promedio de 3-4 g de AGn-3 de origen marino reducía las cifras de TG un promedio de 25-35%, lo cual se asociaba con aumentos del cLDL de un 5 a

10% y del cHDL de un 1-3% (13). La dosis mínima que inducía una reducción significativa de TG era de 1,5 g/día, había una relación dosis-respuesta y el efecto hipotrigliceridemiante era mayor en los individuos con HTG que en los normolipidémicos.

El efecto reductor de los TG de los AGn-3 se ha confirmado en todos los estudios hasta el momento. La hiperlipidemia posprandial, un importante factor aterogénico al prolongar el tiempo de residencia de la LPRTG en la circulación y favorecer el intercambio lipídico perjudicial para las HDL y las LDL, es especialmente sensible al consumo de AGn-3, con reducciones importantes incluso con dosis tan bajas como 1 g/día (11). La respuesta lipídica a los AGn-3 es similar en pacientes diabéticos que en individuos no diabéticos, lo cual es importante porque señala la dislipidemia diabética como una importante terapéutica de los AGn-3.

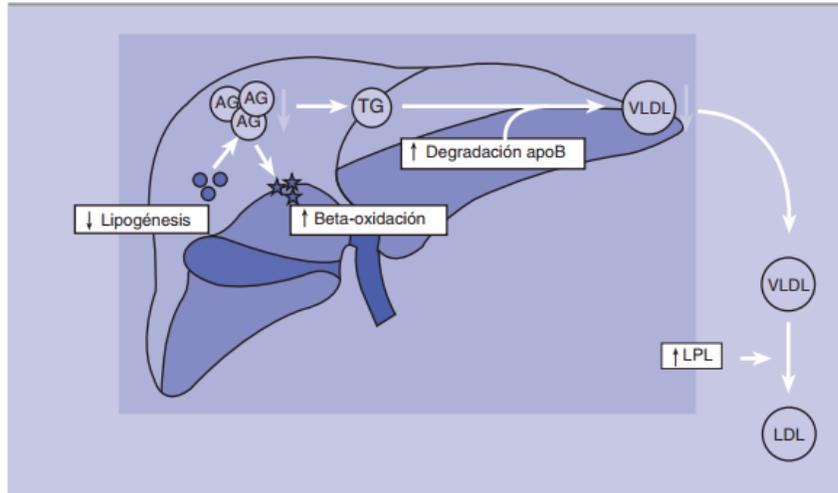
La mayoría de los estudios se han efectuado con aceite de pescado, cuyos componentes principales son los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA). En cualquier caso, la administración por separado de EPA o DHA purificados tiene un efecto hipotrigliceridemiante similar.

Resumen de los resultados de un metaanálisis de 65 estudios aleatorizados de los efectos de los ácidos grasos omega-3 sobre el perfil lipídico (13). cHDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HTG: hipertrigliceridemia; TG: triglicéridos.



TG: triglicéridos. Adaptado de Harris WS<sup>8</sup>.

**2.2.7.2.5.1 Mecanismo del efecto hipotrigliceridemiante de los ácidos grasos omega-3** Al revisar el metabolismo de los TG, está claro que la reducción inducida por los AGn-3 puede ser debida a una reducción de la síntesis endógena de TG (VLDL), a un catabolismo acelerado a través de la LPL, o a una combinación de ambos efectos (Figura 1). En estudios cinéticos con VLDL radiomarcados se ha demostrado que los AGn-3 reducen la síntesis de VLDL. Ya que las VLDL y los quilomicrones compiten por el mismo mecanismo de deslipidación dependiente de la actividad LPL, es obvio que la disminución de VLDL promoverá el catabolismo de quilomicrones (44), reduciendo así la respuesta lipídica postprandial (7). Ya se demostró hace unas 2 décadas que la presencia de AGn-3 en una comida de prueba aceleraba el aclaramiento de las LPRTG de la circulación de los humanos han demostrado que los AGn-3 incrementan la actividad de la LPL45 y promueven la expresión del ARN mensajero de la LPL en tejido adiposo. En definitiva, el mecanismo del efecto hipotrigliceridemiante de los AGn-3 radica en una menor entrada a la circulación y un mayor aclaramiento de VLDL.



**FIGURA 1:** Esquema de los mecanismos hipotriglicéremiantes de los ácidos grasos AG-3: La disminución de la producción hepática de VLDL depende en parte de una menor disponibilidad de sustrato para la síntesis de (TG) debida, por un lado, a la reducción de la síntesis de ácidos grasos (AG) y, por otro, a una mayor betaoxidación mitocondrial de los mismos. Un tercer factor que contribuye a la menor producción de VLDL es una menor disponibilidad de apoB para su ensamblaje, debido a una aceleración de la degradación intracelular de la proteína. Además, se acelera el catabolismo de las VLDL circulantes gracias a un aumento de la actividad lipoproteína lipasa (LPL), lo cual puede conducir a un aumento de las LDL circulantes, cuya composición se normaliza, por lo que son menos aterogénicas.

**2.2.7.2.5.2 Seguridad de los AGn-3:** Para conseguir un efecto cardioprotector en prevención secundaria, basta con dosis de 1 g/día de AGn-3, que pueden obtenerse de la dieta o de suplementos y son inocuas. En cambio, para un tratamiento eficaz de la HTG se necesitan dosis de 2-4 g/día, que sólo pueden obtenerse a partir de suplementos. La American Heart Association (45) recomienda que estas dosis suprafisiológicas se tomen bajo supervisión médica por su potencial antitrombótico que podría conducir a problemas de sangrado en individuos susceptibles. Sin embargo, hay pocos datos de que esto ocurra, incluso en

pacientes que reciben tratamiento con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

En algunos estudios clínicos con AGn-3 en pacientes diabéticos se observaron aumentos de la glucemia, un efecto adverso potencial que también fue muy discutido. En todo caso, un metaanálisis de 26 estudios clínicos que utilizaron AGn-3 en pacientes diabéticos concluyó que su administración en dosis medias de 3 g/día aumentaba discretamente la glucemia, pero no tenía ningún efecto sobre las concentraciones de hemoglobina glicosilada, lo que indica que las dosis altas de AGn-3 no empeoran el control metabólico de la diabetes (11).

Este metaanálisis confirmó que los efectos beneficiosos de los AGn-3 sobre los TG eran similares en los pacientes diabéticos y no diabéticos. Finalmente, los efectos inmunomoduladores de los AGn-3 indicaban que podían tener efectos pro o anticarcinogénicos, pero una reciente revisión sistemática de la bibliografía concluye que su consumo a largo plazo no se asocia con ningún riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer, pero tampoco con su prevención (11,30).

**2.2.7.2.5.3 Fibratos frente o asociados a AGn-3 en el tratamiento de la HTG?** Como se ha comentado, hay una indicación terapéutica de los AGn-3 en la HTG, en dosis efectivas de entre 2 y 4 g al día (45). Si bien el tratamiento de elección de la HTG son los fibratos, si éstos se sustituyen por AGn-3 puede esperarse una eficacia similar en la regulación lipídica, como lo demuestra un reciente estudio clínico que

comparó gemfibrozilo (1.200 mg/día) con AGn-3 (4 g/día) en pacientes con HTG primaria grave (20). Una indicación clara de los AGn-3 es el síndrome de quilomicronemia, con TG > 1000 mg/dl y alto riesgo de pancreatitis aguda, con frecuencia difícil de controlar y resistente a los fibratos. Varios estudios han demostrado que los AGn-3 en dosis de alrededor de 4 g/día inducen reducciones medias de TG cercanas al 50% en estos pacientes, con lo que se minimiza el riesgo de pancreatitis (14). La experiencia de los autores en pacientes con HTG grave o síndrome de quilomicronemia tratados pero no controlados con fibratos es que estas dosis de AGn-3 son muy eficaces y causan una reducción adicional de los TG de un 50% sin ningún efecto secundario, lo que confirma lo antes señalado respecto a los distintos mecanismos de acción de estos 2 principios activos. Por tanto, está claro que los fibratos y los AGn-3 no están enfrentados, sino que son complementarios.

Dado el incremento del SM, hay una demanda clara de tratamientos efectivos para la dislipidemia asociada, sea HTG aislada o hiperlipidemia combinada. Por su alto riesgo, muchos de estos pacientes requieren tratamiento con estatinas para alcanzar las cifras diana de cLDL, pero ya se ha comentado que su efecto sobre los TG es limitado, por lo que con frecuencia debe asociarse un fármaco hipotrigliceridemiante (11,30). La elección de los fibratos aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas, mientras que los AGn-3 están prácticamente desprovistos de interacciones y efectos adversos. La eficacia del tratamiento combinado con estatinas y AGn-3 se ha examinado en varios

estudios, que han demostrado con claridad tanto sus efectos aditivos como su inocuidad.

En conclusión, los AGn-3 son una alternativa altamente eficaz e inocua a los fibratos para la reducción de los TG, en monoterapia en la HTG aislada o en combinación con estatinas en la hiperlipidemia combinada. Además, los fibratos y los AGn-3 tienen efectos complementarios, por lo que su asociación terapéutica proporciona una herramienta muy útil en el tratamiento de la HTG grave.

**2.2.7.2.6 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 fármaco 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 polimedicados 46).

Otras posibles asociaciones son las de los AG-3 con estatinas, capaces de inducir un efecto adicional sobre los triglicéridos del 30%. También si el tratamiento más frecuente de la hipertrigliceridemia son los fibratos, si éstos se sustituyen por AG-3 puede esperarse una eficacia similar en

la regulación lipídica, como lo demuestra un reciente estudio clínico que comparó gemfibrozilo (1.200 mg/día) con Omacor (4g/día) en pacientes con hipertrigliceridemia primaria grave. Una indicación clara de los AG-3 es el síndrome de quilomicronemia, con triglicéridos >1,000 mg/dl y alto riesgo de pancreatitis aguda, con frecuencia difícil de controlar y resistente a los fibratos. Varios estudios han demostrado que los AG-3 en dosis de alrededor de 4 g/día inducen reducciones medias de los triglicéridos cercanas al 50% en estos pacientes, con lo que se minimiza el riesgo de pancreatitis (30).

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 aislada. ,

## **2.2.8 Prevención**

### **2.2.8.1 Estudios de prevención primaria:**

**2.2.8.1.1 Estudio de la OMS:** El estudio de la OMS es un ensayo clínico realizado en 15.745 hombres, donde se comparaba el clofibrato con placebo en un seguimiento de 5,3 años. Se observó en el grupo tratado con clofibrato una reducción de los triglicéridos de 48 mg/dl y del colesterol total de 27 mg/dl, ambos respecto al grupo control. Se observó una reducción del 25% del infarto de miocardio no mortal, aunque no hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular, e incluso se observó en el grupo intervención un aumento en la mortalidad total (47).

**2.2.8.1.2 Estudio de Helsinki:** El estudio de Helsinki es un ensayo clínico realizado en 4.081 hombres, en el que se comparó la administración de gemfibrocilo con placebo en un seguimiento de 5 años (48). Se observó una reducción de los triglicéridos del 43%, y una reducción significativa del 34% en la incidencia de enfermedad coronaria. En un análisis posterior (49) se observó una reducción significativa del 71% de la incidencia de enfermedad coronaria en los pacientes con valores de triglicéridos superiores a 203 mg/dl y un cociente cLDL/ cHDL mayor de 5.

#### **2.2.8.2 Estudios de prevención secundaria:**

**2.2.8.2.1 Coronary Drug Project:** Es un ensayo clínico realizado en 8.341 hombres con infarto de miocardio, en el que se comparó la administración de estrógenos conjugados, clofibrato, dextrotiroxina sódica y ácido nicotínico, o placebo, o niacina o placebo. A los 5 años de seguimiento se observó una pequeña reducción de infarto de miocardio no mortal (8,9 frente a 12,2) sólo en el grupo tratado con ácido nicotínico, pero no se observaron diferencias en mortalidad total. A los 15 años de seguimiento (estudio ya abierto, no enmascarado) se observó una reducción significativa del 11% en la mortalidad total en el grupo tratado con ácido nicotínico (50).

**2.2.8.2.2 Estudio BIP:** Es un ensayo clínico realizado en 3.090 pacientes con infarto de miocardio o angina estable con valores altos de triglicéridos y/o bajos de cHDL, donde se comparó el bezafibrato con placebo durante 6 años, sin que se observara una reducción significativa de los episodios

cardiovasculares. En los pacientes con valores de triglicéridos superiores a 200 mg/dl, sí se observó una reducción significativa del 39,5% del infarto de miocardio mortal o no mortal y de la muerte súbita (51).

**2.2.8.2.3 Estudio de Estocolmo:** Es un ensayo clínico realizado en 555 pacientes con infarto de miocardio seguidos durante 5 años en el que se comparó la administración de clofibrato más ácido nicotínico con placebo. Se observó una reducción de los triglicéridos del 19%, y una reducción significativa del 26% en la mortalidad total (en pacientes con valores de triglicéridos superiores a 133 mg/dl) (52).

**2.2.8.2.4 Estudio VA-HIT:** Es un ensayo clínico realizado en 2.531 hombres con el diagnóstico de enfermedad coronaria y valores bajos de cHDL, donde se comparó gemfibrocilo con placebo durante un seguimiento de 5,1 años. Se observó una reducción de los triglicéridos del 31% y un aumento del 6% del cHDL. Se observó una reducción significativa del 24% en los episodios cardiovasculares (muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no mortal e ictus) (53).

**2.2.8.2.5 Estudio FIELD:** Es un ensayo clínico realizado en 9.795 pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio y diabetes, en el que se comparó fenofibrato con placebo, durante un seguimiento de 5 años. Se observó una reducción de los triglicéridos del 21,9%, una reducción del 11% (no significativo) de episodios coronarios, una reducción del 24% de episodios no mortales y una

reducción significativa del 11% del total de episodios cardiovasculares (54).

### 2.2.8.3 Metaanálisis y revisiones sistemáticas:

**2.2.8.3.1 Metaanálisis y revisión sistemática de los diferentes fármacos hipolipemiantes:** Se analizaron los datos de 97 ensayos clínicos tanto de prevención primaria como secundaria, acumulando información de 137.140 pacientes en el grupo intervención y 138.976 pacientes en el grupo control. Los resultados observados aparecen en la tabla 1. La conclusión de este metaanálisis es que las estatinas y los ácidos grasos (AG-3) son los más efectivos en reducir la mortalidad total (55).

Tabla 1. Resultados de metaanálisis de ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria

	Mortalidad total OR (IC 95%)	Mortalidad cardíaca OR (IC95%)	Mortalidad no cardiovascular OR (IC95%)
Estatinas	0,87 (0,81-0,94)	0,78 (0,72-0,84)	
Fibratos	1,00 (0,91-1,11)		1,13 (1,01-1,27)
Resinas	0,84 (0,66-1,08)	0,70 (0,50-0,99)	
Ácido nicotínico	0,96 (0,86-1,08)		
Ácidos grasos n-3	0,77 (0,63-0,94)	0,68 (0,52-0,90)	
Dieta	0,97 (0,91-1,04)		

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

**2.2.8.3.2 Metaanálisis de los ácidos AG-3:** Se analizaron los datos de 36.913 pacientes, procedentes de 48 ensayos clínicos y 41 estudios de cohortes (56). Se observó que no existe una clara evidencia que los suplementos dietéticos o de AG-3 modifiquen la mortalidad total (OR: 0,87; IC del 95%: 0,73-1,03) o los episodios cardiovasculares (OR: 0,95; IC del

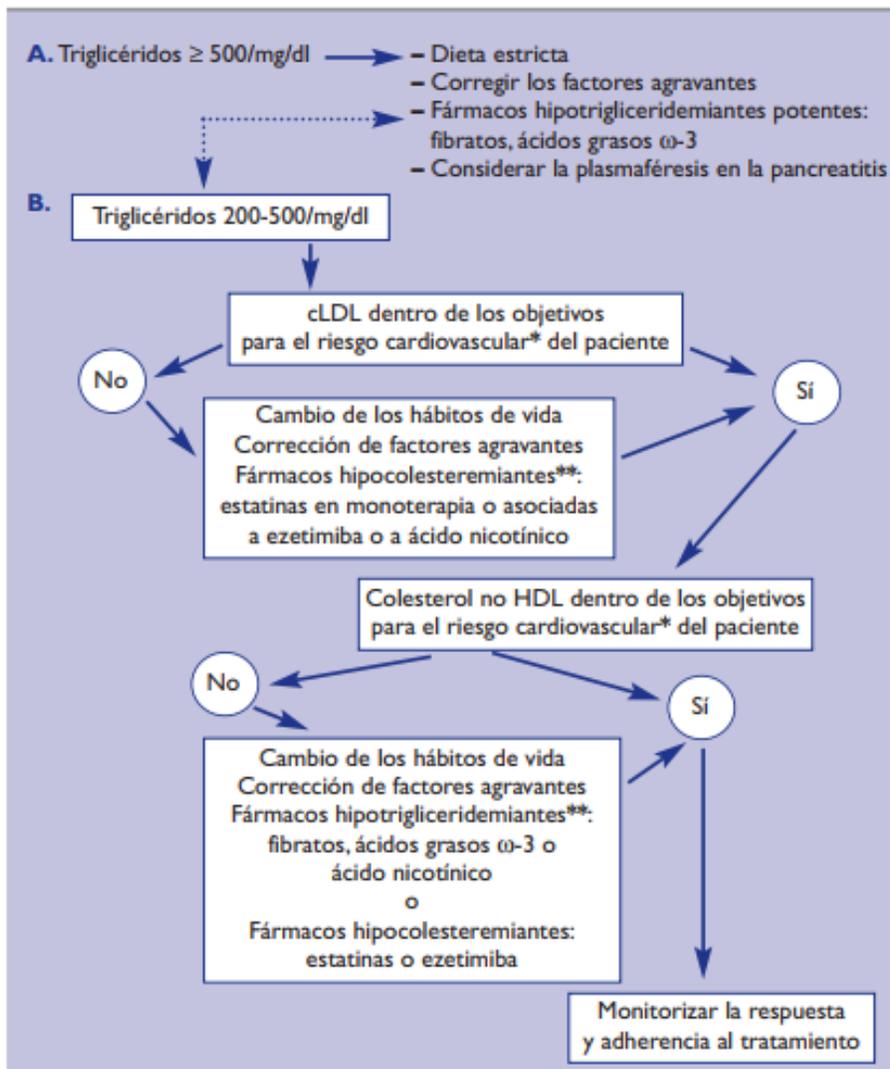
95%: 0,82-1,12) en pacientes con enfermedad cardiovascular o de alto riesgo cardiovascular o de la población general. Los autores también concluyen que no existe evidencia de recomendar a los pacientes que abandonen los suplementos de AG-3.

El motivo de estos resultados fue que se incluyó un estudio de prevención primaria relativamente grande (57) realizado en 3,114 hombres menores de 70 años, cuyos resultados fueron en dirección opuesta a la mayoría de estudios incluidos en el metaanálisis, y se observó que el riesgo de muerte cardíaca fue superior en los individuos a los que se les aconsejó tomar aceite de pescado que a los que no (RR ajustado: 1,26 [IC del 95%: 1,00-1,58];  $p=0,047$ ), y también un riesgo de muerte súbita aumentado (RR: 1,54 [IC del 95%: 1,06-2,23];  $p=0.025$ ). Los resultados de este estudio sin embargo se han puesto en entredicho, por problemas metodológicos (58).

**2.2.8.3.3 Metaanálisis de estudios con fibratos:** Se identificaron 10 ensayos clínicos placebo-control, que acumulaban información de 36,489 pacientes de estudios con fibratos y se observó que éstos reducen significativamente el colesterol total y los triglicéridos en el 8 y el 30%, y aumentan el cHDL en el 9%. Los fibratos reducen de manera significativa el riesgo de infarto de miocardio no mortal en el 22%, sin que se encuentre un efecto sobre la mortalidad cardiovascular ni sobre la mortalidad total (59)

Figura 1. Algoritmo para el tratamiento de la hipertrigliceridemia (30)

En los pacientes de alto riesgo cardiovascular o con una dislipidemia de gran potencial aterogénico el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ha de disminuirse por debajo de 100 mg/dl y el colesterol no unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) por debajo de 130 mg/dl. \*\*En los pacientes de alto riesgo cardiovascular la instauración del tratamiento farmacológico y los cambios de los hábitos de vida pueden iniciarse de forma simultánea. Si el riesgo es moderado o en los casos en los que sea muy probable que la dislipidemia se controle con medidas no farmacológicas pueden aplicarse éstas en un primer paso y en un segundo paso, dependiendo de la respuesta, plantear la instauración de fármacos hipolipemiantes.



**2.3 DIABETES MELLITUS:** En la diabetes mellitus tipo 2 hay una situación de resistencia a la insulina junto a un hiperinsulinismo compensador. El hígado de estos pacientes se ve expuesto simultáneamente a la hiperglucemia y a la hiperinsulinemia, lo que por un lado favorecería la producción de VLDL y por otra la inhibiría. Por otra parte, la resistencia a la insulina reduce la actividad de la LPL vascular y aumenta la actividad lipasa en el tejido adiposo (14). El balance global de estas situaciones finaliza en un aumento de la producción de VLDL, por lo que lo más común es encontrar una hipertrigliceridemia con fenotipo IV. El buen control metabólico de la diabetes suele normalizar casi todos los parámetros lipoproteicos, excepto las concentraciones disminuidas de cHDL. Esto último se ha relacionado con la lipasa hepática (30,60).

### **2.3.1 ALTERACIONES LIPÍDICAS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2:**

El patrón lipídico característico de la diabetes tipo 2 consiste en un aumento de la concentración de triglicéridos, disminución en los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y aumento en el número de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas (Tabla 1) (61). Las concentraciones de colesterol total y del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) no suelen estar aumentados. Los niveles de triglicéridos suelen tener una buena correlación con el control glicémico; es decir, suelen disminuir con un adecuado control de la diabetes mellitus. Por otra parte, el predominio de partículas LDL pequeñas y densas, se asocia con los niveles de triglicéridos, especialmente cuando estos están sobre los 150mg/dl. Estas alteraciones lipídicas también conocidas como dislipidemia aterogénica, suelen preceder al diagnóstico de la diabetes en aquellos sujetos con factores de riesgo como la obesidad central y la resistencia a la insulina (62). En la dislipidemia diabética también se observa frecuentemente aumento en la concentración de la ApoB por sobre 120mg/dl, en el colesterol transportado por las partículas

remanentes y por las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y aumento en la actividad enzimática de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y de la lipoprotein-lipasa

TABLA 1. ALTERACIONES LIPOPROTEICAS Y ENZIMÁTICAS EN LA DISLIPIDEMIA DIABÉTICA

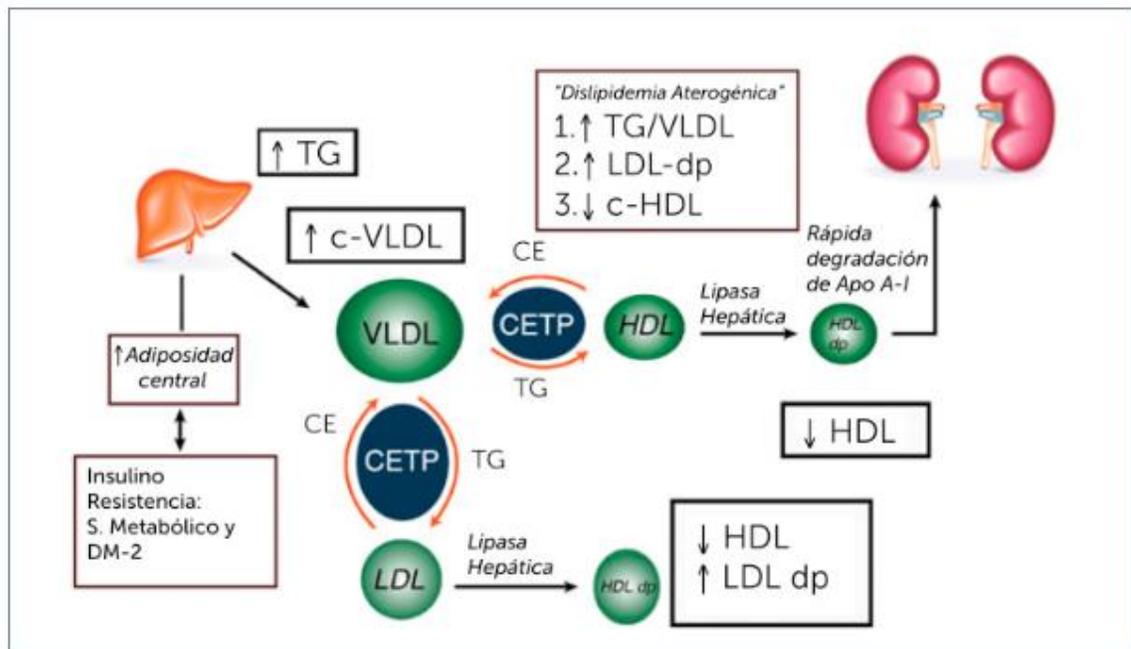
<b>Colesterol total</b>	Normal o discretamente aumentado.
<b>Triglicéridos</b>	Aumentados.
<b>Lipoproteínas de baja densidad</b>	c-LDL normal o discretamente aumentado. Aumento de partículas pequeñas y densas.
<b>Lipoproteínas de alta densidad</b>	c-HDL bajo. Disminución del número de partículas. Aumento del contenido en triglicéridos.
<b>Lipoproteínas ricas en triglicéridos</b>	Aumento del número de partículas. Aumento del contenido en colesterol y triglicéridos. Aumento de lipemia postprandial.
<b>Apolipoproteína B</b>	Aumento de síntesis hepática. Aumento de concentración plasmática (>120mg/dL)
<b>Apolipoproteína A1</b>	Disminución de síntesis hepática. Aumento en eliminación renal. Disminución concentración plasmáticas.
<b>Enzimas</b>	Aumento actividad CETP. Aumento actividad Lipoprotein-lipasa endotelial

**2.3.2 PATOGENIA DE LA DISLIPIDEMIA DIABÉTICA:** Los pacientes con diabetes tipo 2 suelen tener obesidad de predominio central concentrando el exceso de grasa a nivel abdominal y visceral. El aumento de la grasa abdominal se asocia con insulinoresistencia, hiperinsulinemia y dislipidemia aterogénica. El mecanismo de la resistencia a la insulina inducida por la grasa visceral está mediado en parte por la liberación por parte del tejido adiposo de adipocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 6 (IL-6. Producto de la resistencia a la insulina, se produce un aumento de la liberación de ácidos grasos libres desde los

adipocitos los que inducen la síntesis hepática de triglicéridos y estimulan la producción de Apo B. De este modo, la resistencia a la insulina promueve una sobreproducción de partículas VLDL ricas en triglicéridos, hecho que explica la hipertrigliceridemia en la diabetes mellitus. Este aumento de VLDL ricas en triglicéridos aumenta la expresión de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP en sus siglas en inglés). La CETP es una glicoproteína producida por el hígado y que se encuentra en el plasma unido al HDL. Esta proteína promueve el intercambio de ésteres de colesterol de las HDL a las lipoproteínas ricas en Apo B (VLDL y LDL) y de triglicéridos desde las VLDL a las HDL y LDL. De esta forma, en la diabetes, especialmente en presencia de hipertrigliceridemia, se produce un enriquecimiento en el contenido de triglicéridos de las partículas HDL, lo que va a afectar su catabolismo (62). Estas partículas de HDL ricas en triglicéridos son sustrato para la lipoprotein lipasa endotelial y para la lipasa hepática que hidrolizan sus triglicéridos, resultando en una partícula de HDL pequeña y con escaso contenido en colesterol. Además, la hidrólisis de los triglicéridos contenidos en las HDL induce la disociación de la (ApoAI) principal proteína de las HDL, favoreciendo su filtrado y catabolismo renal. Estos dos efectos explican las concentraciones bajas de c-HDL en los sujetos con diabetes e hipertrigliceridemia (Figura 1).

Otros mecanismos propuestos para explicar los niveles bajos de HDL en la diabetes son una disminución en la síntesis hepática de Apo AI por la resistencia a la insulina, inhibición de la expresión hepática de Apo AI en presencia de citocinas proinflamatorias, especialmente TNF- $\alpha$  que suele estar aumentada en los pacientes con diabetes tipo 2, y por último un efecto directo a través de un

mecanismo no conocido de la adiponectina sobre HDL que es independiente de la concentración plasmática de triglicéridos (60).



**FIGURA 1:** PATOGENIA DE LA DISLIPIDEMIA DIABÉTICA. (CETP=Colesterol ester transfer protein, Ce=Colesterol-ester, TG=triglicéridos; VLDL= lipoproteínas de muy baja densidad, LDL= lipoproteínas de baja densidad; HDL lipoproteínas de alta densidad, dp= densas y pequeñas)

La sobreproducción hepática de VLDL y el enriquecimiento en triglicéridos de las mismas explica tanto el aumento en la concentración de Apo B como el de partículas LDL pequeñas y densas. El incremento de Apo B se debe al aumento de su síntesis hepática, y su elevación en plasma indica un aumento en el número total de partículas que la contienen (VLDL, IDL y LDL). Por otro lado, el enriquecimiento en triglicéridos se asocia con una mayor actividad de la lipoprotein-lipasa endotelial y de la lipasa hepática sobre las partículas ricas en triglicéridos, lo que induce al aumento en los remanentes de VLDL y de partículas LDL ricas en triglicéridos, que

son sustrato de las lipasas, lo que favorece la presencia de partículas LDL pequeñas y densas (62).

**2.3.3 DISLIPIDEMIA DIABÉTICA Y ATEROESCLEROSIS:** En el estudio UKPDS, tanto c-LDL como c-HDL fueron las variables que mostraron una mayor asociación independiente con la enfermedad cardiaca coronaria en la diabetes tipo 2. En este punto hay que resaltar que el riesgo cardiovascular es muy dependiente de la concentración de LDL y HDL, pero rara vez la concentración de c-LDL está muy elevada en la diabetes (60,61,62).

Las partículas LDL pequeñas y densas son más aterogénicas debido a que tienden a la hiperagregación, a diferentes modificaciones como la glicosilación o la oxidación que las hacen más susceptibles a la fagocitosis por parte de los macrófagos subendoteliales, y por otra parte, tienen un catabolismo disminuido por su menor afinidad al receptor hepático de las LDL, lo que permite un mayor tiempo de residencia vascular y paso al espacio subendotelial. Algo semejante ocurre con las partículas HDL, que no solamente se encuentran disminuidas en número, sino que son partículas más pequeñas y densas, pobres en Apo A1 y con menor capacidad de captación periférica de colesterol y, por lo tanto, funcionalmente menos eficaces.

**2.3.4 METAS DE LÍPIDOS EN PACIENTES DIABÉTICOS:** Aún cuando los pacientes diabéticos frecuentemente presentan elevación de los niveles séricos de triglicéridos y bajos niveles de c-HDL, el objetivo primario es la reducción del c-LDL.

Las guías del American Heart Association y American College of Cardiology (AHA/ACC) recomiendan que todo diabético tipo 1 o 2 entre la edad de 40 a 75 años y con niveles de c-LDL superiores a 70 mg/dl debe recibir una estatina de moderada intensidad o alta

intensidad, dependiendo del riesgo. De igual forma, las recientes guías de la American Diabetes Association (ADA) están en línea con estas guías no estableciendo metas de c-LDL y recomiendan el uso de estatinas en todo diabético mayor de 40 años o menor de 40 años con enfermedad CV o presencia de factores de riesgo (64).

Por otra parte, la International Atherosclerosis Society (IAS) la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan metas de col-LDL bajo 100 mg/dl en diabéticos sin enfermedad cardiovascular. En diabéticos de alto riesgo cardiovascular (portadores de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo asociados), se debería lograr una meta de c-LDL de menos de 70 mg/dl. El Consenso del Ministerio de Salud de nuestro país recomienda considerar a los pacientes diabéticos como de alto riesgo cardiovascular y establece como meta terapéutica lograr niveles plasmáticos de c-LDL de menos de 70 mg/dl o al menos una reducción del 50% del nivel basal de col-LDL (64).

Por otra parte y considerando que los diabéticos con gran frecuencia presentan elevación de triglicéridos y bajos niveles de c-HDL, se recomienda como objetivo terapéutico secundario el colesterol no-HDL (colesterol total menos c-HDL), que se ha visto tiene un muy buen poder predictivo de desarrollo de enfermedad cardiovascular. De acuerdo a las guías de IAS y de la ADA, las metas de c-LDL debería ser de menos de 100 mg/dl y 70 mg/dl para diabéticos con y sin factores de riesgo o enfermedad cardiovascular. En forma similar, la National Lipid Association (NLA) recomienda una meta en c-LDL de menos de 70 mg/dl y de c-no HDL de menos de 100 mg/dl en diabéticos tipo 1 o 2 con ECV, dos o más factores de riesgo CV (edad >45 años para hombres, >55 años para mujeres; historia familiar de enfermedad coronaria prematura; tabaquismo; presión arterial >140/90 mmHg; o c-HDL bajo <40 mg/dl hombres, <50 mg/dl mujeres), o evidencia de daño terminal de órgano

(retinopatía, relación albumina/ creatinina en orina >30 mg/g, o nefropatía crónica). En diabéticos sin alguna de estas condiciones la meta de c-LDL recomendada es de menos de 100 mg/dl y de c-no HDL inferior a 130 mg/dl.

En consecuencia, existen varias guías para el manejo de las dislipidemias en diabéticos, pero todas ellas establecen el uso de estatinas en la mayoría de los pacientes (64).

### **III. OBJETIVOS**

#### **General**

- Conocer los resultados de la aplicación de omega 3 en personas diabéticas con hipertrigliceridemia.

#### **Específicos**

- Establecer los resultados de la aplicación de omega 3 en pacientes con diabetes.
- Comparar resultados de la aplicación de omega 3 y ciprofibrato en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia.
- Verificar la diferencia de resultado del tratamiento en pacientes normoglucémicos e hiperglucemicos.

#### **IV HIPOTESIS**

El uso de omega 3 contribuye a mejorar los niveles de hipertrigliceridemia y por ende la salud en pacientes diabéticos.

## V. MATERIAL Y METODO

La presente investigación tuvo como fundamento el tratamiento de pacientes diabéticos tanto hombres como mujeres en base a lo siguiente:

**5.1 TIPO DE ESTUDIO:** Estudio de Casos y controles prospectivo.

**5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA:** Todos son pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia de consulta externa del Hospital Regional de Occidente “San Juan de Dios”

En base a lo anterior, la muestra se calcula mediante los siguientes parámetros

- Frecuencia de exposición entre los controles: 40% ( $p_2$ )
- Odds ratio previsto: 4 ( $w$ )
- Nivel de seguridad: 95% ( $Z=1.96$ )
- Poder estadístico: 80%

De acuerdo con estos datos, se estima que la frecuencia y probabilidad de exposición entre los casos vendrá dada por:

$$\Omega_1 = \frac{p_1}{1 - p_1} \quad \hat{\Omega}_1 = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{c}{a+c}} = \frac{a}{c}$$

$$p_1 = \frac{wp_2}{(1 - p_2) + wp_2} = \frac{4 \times 0,40}{(1 - 0,40) + 4 \times 0,40} = \frac{1,6}{0,60 + 1,6} = 0,73$$

De acuerdo con estos datos, se estima que la frecuencia y probabilidad de exposición entre los controles vendrá dada por:

$$\Omega_2 = \frac{p_2}{1-p_2} \Rightarrow \hat{\Omega}_2 = \frac{b/(b+d)}{d/(b+d)} = \frac{b}{d}$$

Aplicando la Ecuación, se obtiene:

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$n = \frac{\left[ 1,96 \sqrt{2 \times 0,565 \times (1-0,565)} + 0,84 \sqrt{0,73 \times (1-0,73) + 0,4 \times (1-0,4)} \right]^2}{(0,73 - 0,4)^2} \approx 35$$

Por tanto, se necesita a un grupo de n=35 casos (pacientes con DM2 e hipertrigliceridemia) y m=2x35= 70 controles con el fin de aumentar el poder estadístico de la investigación

#### FORMULA ODDS RATIO:

Disposición de los sujetos incluidos en un estudio de casos y controles				
	casos	controles		
Expuestos	a	b	a+b	cxb
No expuestos	c	d	c+d	axd
	a+c	b+d	n	

**ODDS RATIO (OR):**  $\frac{\text{Odds de exposición de casos}}{\text{Odds de exposición de controles}}$

- Odds de exposición de casos: a: Casos expuestos  
c: Casos no expuestos
- Odds de exposición de controles: b: controles expuestos  
d: controles no expuestos

➤ Por lo tanto formula de Odds Ratio es:

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{axd}{bxc}$$

### INTERVALO DE CONFIANZA DEL ODDS RATIO:

$$IC = OR^{(1 \pm (Z/X_{hm}))}$$

1. OR = Odds Ratio
2. Z = constant dependiente del porcentaje (95% = 1.96)
3. X<sub>hm</sub> = Chi cuadrado de Hm

➤ **Formula del Chi cuadrado de HM (Haenszel-Mantel)**

$$X_{hm} = \sqrt{\frac{(n-1)(axd - bxc)^2}{a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}}$$

➤ **Formula de probabilidad:**

$$Probabilidad = \frac{OR}{OR+1}$$

### INTERPRETACIÓN DE DATOS

Valor Odds Ratio	Intervalo de confianza		Tipo de asociación
	Inferior	Superior	
=1			No hay asociación
>1	>1	>1	Significativa (Factor de riesgo)
<1	<1	<1	Significativa (Factor de protección)
>1	<1	>1	No significativa
<1	<1	>1	No significativa

### 5.3 CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes hombres y mujeres de 13 años en adelante con diabetes e hipertrigliceridemia
- Pacientes con hipertrigliceridemia con niveles triglicéridos > 200mg/dl.

### 5.4 CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con hipertrigliceridemia que no sean diabéticos
- Personas ya con tratamiento para hipertrigliceridemia
- Pacientes diabéticos con triglicéridos <200mg/dl
- Pacientes con más de 3 comorbilidades
- Pacientes con dislipidemias mixtas
- Pacientes con triglicéridos >600mg/dl
- Pacientes hospitalizados

### 5.5 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	ESCALA
EDAD	Período comprendido desde el nacimiento hasta el momento de realizar el presente estudio	- 13 a 25 años - 26 a 50 años - 51 a 75 años - > 76 años
SEXO	Diferencia anatómica que define al hombre de la mujer.	- Masculino - Femenino
MEDICION DE TRIGLICERIDOS	Valores de triglicéridos cada mes	➤ 200mg/ dl

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	Valor de hemoglobina glucosilada basal y al final del estudio	
HEMOGLOBINA GLICOSILADA	Es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4	6%
GLUCEMIA	Concentración en sangre de glucosa	<200 mg/dl >200 mg/dl
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	Resultado obtenido mediante el uso de OMEGA 3	Disminuyo valores No disminuyo valores
OMEGA 3	son ácidos grasos esenciales , polinsaturados, que se encuentran en alta proporción en los tejidos de ciertos pescados	
DOSIS DE OMEGA 3	Dosis de que se le da a un paciente para encontrar cambios	3 gr/ día

**5.6 PROCEDIMIENTOS:** Se acudió al servicio de consulta externa del Hospital Regional de Occidente del departamento de Medicina Interna y se solicitó y explicó a pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia el estudio y su cooperación y participación en el mismo, obteniendo el consentimiento informado del mismo; luego con los datos se procede a realizar la fórmula de casos y controles y se toma la muestra de los dos grupos y se les extrajo 3cc de sangre a todos los participantes al inicio del estudio; y ya procesada la muestra con los niveles de triglicéridos, se les indica que deben de tomar 3 tabletas de ácido graso omega 3 todos los días, sin cambios en su dieta, tratamiento que se debe cumplir por 3 meses, llevando controles mensuales y al final del tiempo estipulado para cada paciente se toma la última muestra de sangre para realizar nuevos niveles de triglicéridos y comparar con la primera muestra.

**5.7 PLAN DE ANALISIS:** Se realizó un estudio de casos y controles de tipo prospectivo con pacientes diabéticos e hipertrigliceridemia, a quienes se dio 3 gramos de *Omega 3* diarios durante 3 meses, siendo un estudio con 35 casos y 70 controles a quienes se dio fibrato (ciprofibrato), con una frecuencia de exposición entre los controles: 40%, Odds ratio previsto: 4, nivel de seguridad: 95%, poder estadístico: 80%, con lo cual al obtener los resultados se procedió a analizarlos.

**5.8 ASPECTOS ETICOS:** Se realizó estudio de casos y controles de tipo prospectivo con controles de niveles de triglicéridos cada mes, previa autorización y consentimiento informado de cada paciente, recolectando datos de forma confidencial.

Con la obtención de resultados se procedió a la tabulación y procesamiento de datos los cuales se dan a conocer por medios escritos a través de la redacción de la presente tesis que contiene los resultados de todas las variables del estudio

## VI. RESULTADOS

**TABLA 1**

**CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES DIABETICOS CON  
HIPERTRIGLICERIDEMIA CON QUIENES SE EVALUO LA RESPUESTA DEL  
USO DE OMEGA 3**

<b>EDAD</b>	<b>CASOS</b>		<b>CONTROLES</b>	
	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
13-25	3	9	8	12
26-50	14	40	24	34
51-75	15	42	26	37
>75	3	9	12	17
<b>TOTAL</b>	35	100	70	100

<b>SEXO</b>	<b>CASOS</b>		<b>CONTROLES</b>	
	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
FEMENINO	21	60	39	56
MASCULINO	14	40	31	44
<b>TOTAL</b>	35	100	70	100

<b>TIEMPO EVOLUCION</b>	<b>CASOS</b>		<b>CONTROLES</b>	
	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
< 10 AÑOS	23	66	51	73
> 10 AÑOS	12	34	19	27
<b>TOTAL</b>	35	100	70	100

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>CASOS</b>		<b>CONTROLES</b>	
	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
<b>DIABETES</b>				
ORAL	26	74	47	67
INSULINA	9	26	23	33
TOTAL	35	100	70	100
	<b>CASOS</b>		<b>CONTROLES</b>	
<b>PANCREATITIS</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
SI	0	0	0	0
NO	35	100	70	100
TOTAL	35	100	70	100
	<b>CASOS</b>		<b>CONTROLES</b>	
<b>GLICEMIA BASAL</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
< 200mg/dl	20	57	43	61
> 200mg/dl	15	43	27	39
TOTAL	35	100	70	100

Fuente: boleta de recolección de datos

## CUADRO 2

### RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DE OMEGA 3 EN PACIENTES DIABETICOS

<b>Nº de pacientes con evento en el grupo tratamiento:</b>	16
<b>Nº de pacientes sin evento en el grupo tratamiento:</b>	19
Nº total de pacientes en el grupo tratamiento:	35
<b>Nº de pacientes con evento en el grupo control:</b>	58
<b>Nº de pacientes sin evento en el grupo control:</b>	12
Nº de total de pacientes en el grupo control:	70

#### ESTIMADORES DE RIESGO:

		Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Riesgo absoluto en el grupo tratamiento	0.46	0.29	0.62
Riesgo absoluto en el grupo control	0.83	0.74	0.92
Riesgo relativo (RR)	0.55	0.38	0.8

#### ODDS:

		Intervalo de confianza 95%	
		Inferior	Superior
Odds en el grupo tratamiento	0.84	0.07	0.43
Odds en el grupo control	4.83	1.79	5.43
Odds ratio (OR)	0.67		

### CUADRO 3

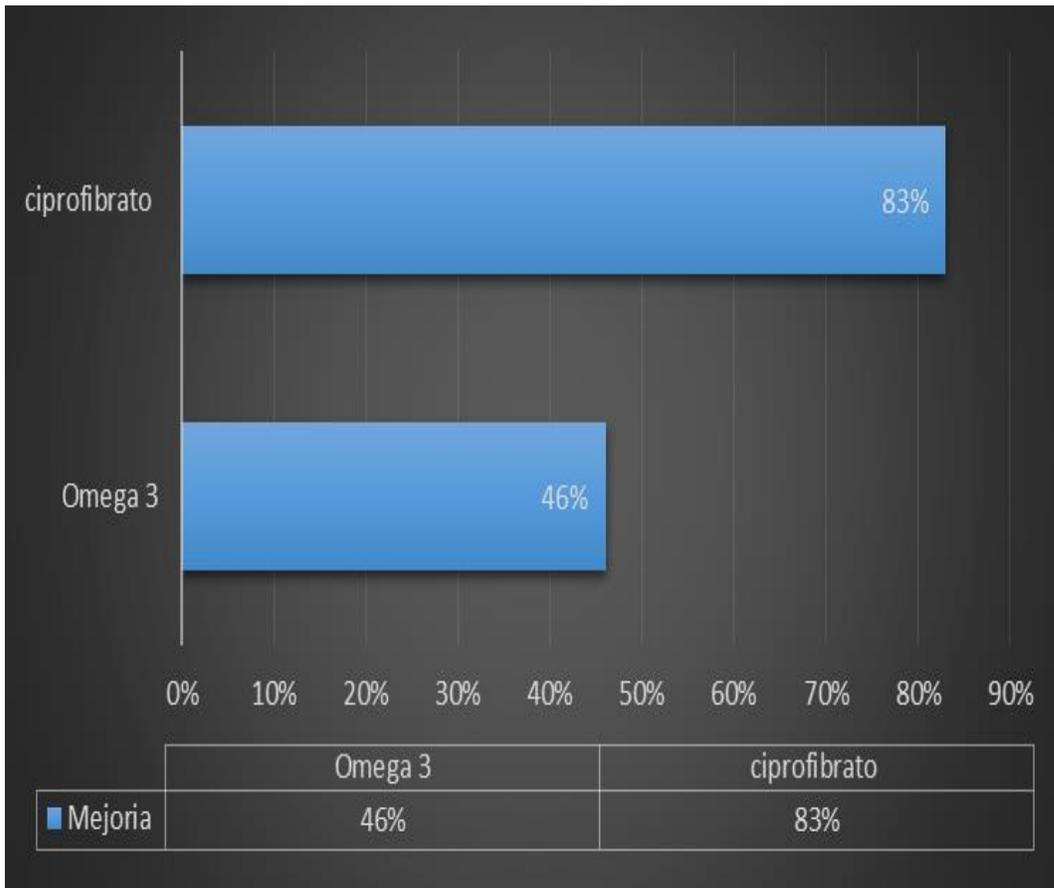
#### RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DE OMEGA 3 EN PACIENTES CON DIABETES

	<b>Mejoría</b>	<b>Sin Mejoría</b>	<b>TOTAL</b>
<b>EDAD</b>			
13-25	2	1	3
26-50	10	4	14
51-75	2	13	15
> 75	1	2	3
<b>SEXO</b>			
FEMENINO	10	8	18
MASCULINO	6	11	17
<b>TIEMPO TX DM</b>			
TX. <10 AÑOS	12	11	23
TX. >10 AÑOS	3	9	12
<b>TIPO TX</b>			
TX. ORAL	12	14	26
TX. INSULINA	3	6	9

Fuente: boleta de recolección de datos

### GRAFICA 1

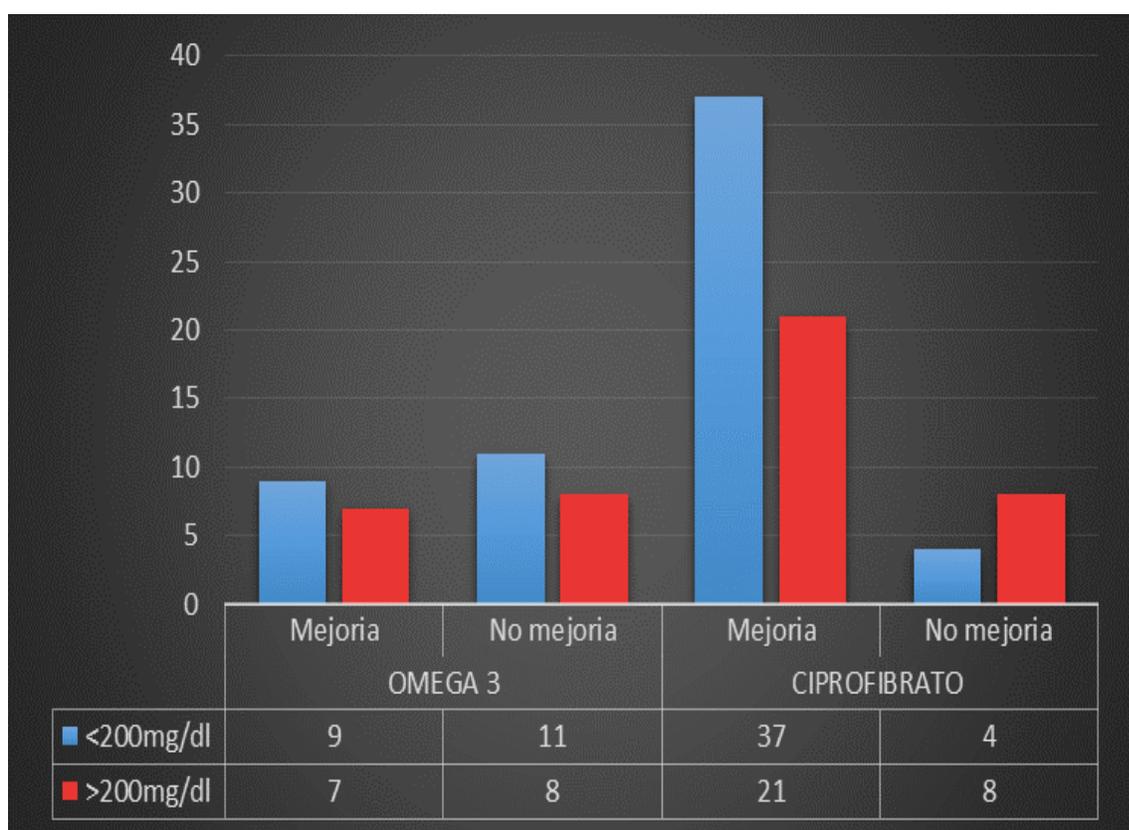
#### RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DE OMEGA 3 VRS CIPROFIBRATO



Fuente: boleta de recolección de datos

## GRAFICA 2

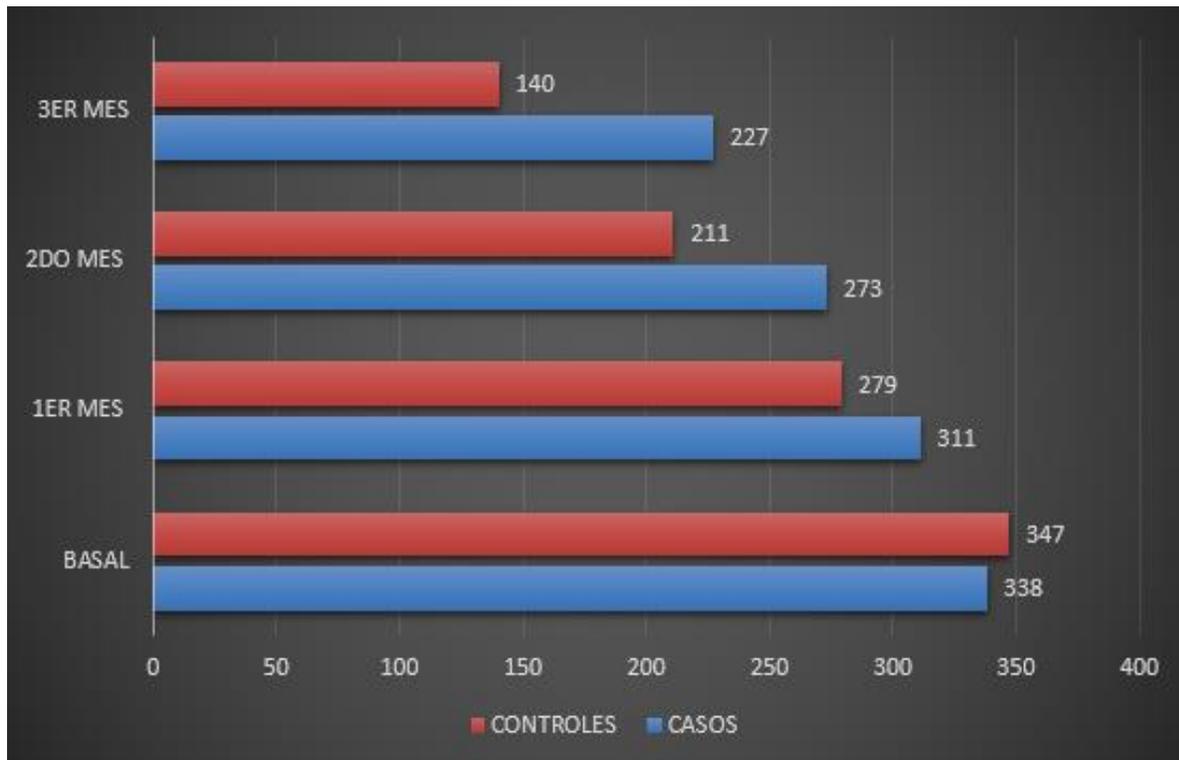
### INFLUENCIA DE LA GLICEMIA EN LA DISMINUCION DE LOS TRIGLICERIDOS



Fuente: boleta de recolección de datos

### GRAFICA 3

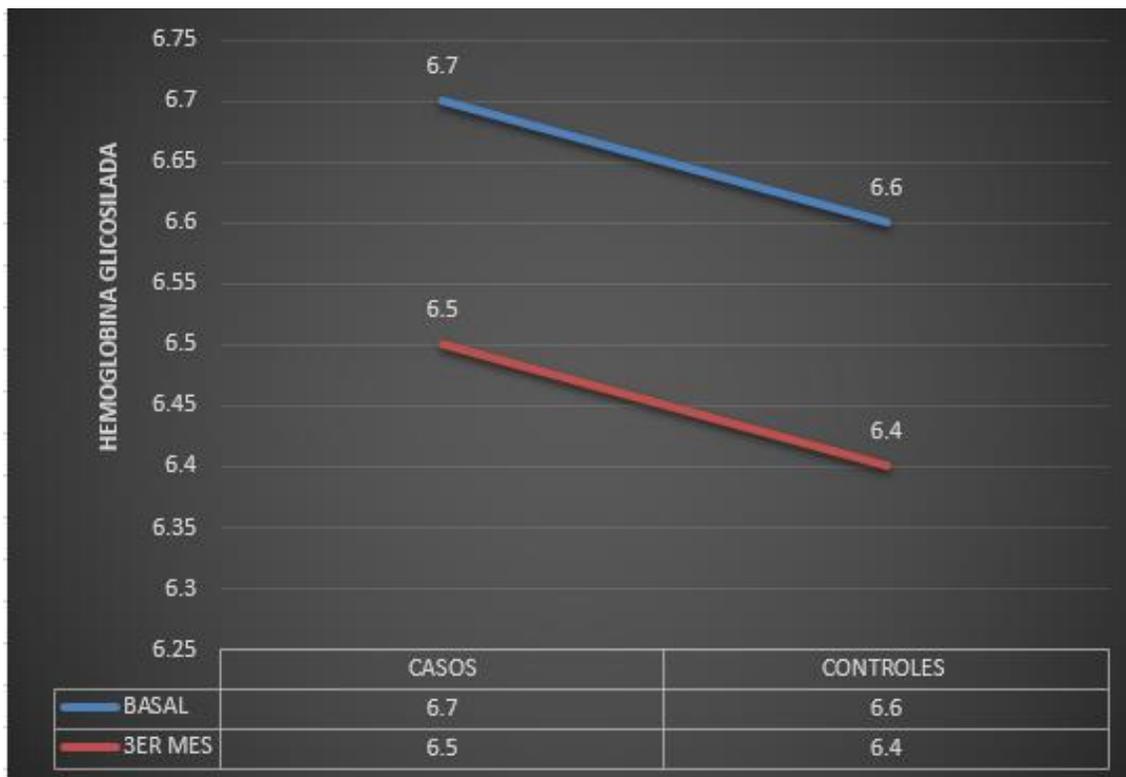
#### VALORES PROMEDIO DE LOS TRIGLICERIDOS EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO



Fuente: boleta de recolección de datos

#### GRAFICA 4

### VALORES PROMEDIO DE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO



Fuente: boleta de recolección de datos

## VII. ANALISIS Y DISCUSION

La prevalencia de la hipertrigliceridemia va en incremento debido al envejecimiento de la población, aumento de la obesidad y la diabetes mellitus. La hipertrigliceridemia se asocia al aumento del riesgo coronario por eso, esta investigación permite conocer los resultados de la aplicación de omega 3 en personas diabéticas con hipertrigliceridemia con niveles de triglicéridos en un rango de 200mg/dl a 600mg/dl y en donde la hipótesis establece que el uso de omega 3 contribuye a mejorar los niveles de triglicéridos en pacientes diabéticos.

Se tomaron dos grupos de pacientes objetos de estudio con un valor de frecuencia de exposición entre los controles del 40%, un Odds ratio de 4 con un nivel de seguridad del 95% y un poder estadístico de 80%; en el primer grupo de casos se tuvo una muestra de 35 pacientes quienes estuvieron tomando 3 gramos de omega 3 al día un por un período de 3 meses y el segundo grupo fue de 70 controles con el fin de aumentar el poder estadístico de la investigación a quienes se les dió tratamiento con ciprofibrato por el mismo período, evaluando niveles de glicemia y de triglicéridos cada mes, con niveles de hemoglobina glicosilada basal y al terminar el estudio; ambos grupos tenían características similares con un predominio de rango de edad de 51-75 años, de los cuales el 42% en los casos y un 37% en los controles también se notó el predominio del sexo femenino en un 60% (casos) y 56% (controles) dando como resultado una mayor incidencia de hipertrigliceridemia en pacientes con diabetes <10 años de evolución 66% (casos) y 73% (controles); también se evidencio que la mayoría de pacientes se encontraban tomando hipoglucemiantes orales 74% (casos) y 67% (controles), que ningún paciente de los dos grupos tenían antecedentes de pancreatitis por hipertrigliceridemia además de tener glicemias basales en el grupo de los casos 57% tenía <200mg/dl y un 43% >200mg/dl; y en el grupo control predominaron los valores de glicemia <200mg/dl,

Los resultados que se obtuvieron en la aplicación de omega 3 en el grupo de casos, reflejó una mejoría en 16 pacientes de la población, cuatro pacientes

no cumplieron con el tratamiento y 15 pacientes no tuvieron mejoría; mientras que en el grupo control se notó una mejoría de 58 pacientes quienes tuvieron tratamiento con ciprofibrato.

Los límites del intervalo de confianza para el 95% de un Odds Ratio de 0.67 están entre 0.57 y 0.83, significa que se trata de una asociación estadísticamente significativa y por el valor de Odds Ratio  $<1$  tiene una asociación negativa, es decir que el uso de omega 3 en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia a una dosis de 3 gramos día se considera un factor de protección; y comparando el uso de omega 3 vrs ciprofibrato se evidencia una mejoría significativa; en el grupo control, se notó mejoría en 58 pacientes tomando el doble de pacientes que se encontraban en los casos para aumentar el poder estadístico, mientras que en el grupo de casos 16 pacientes mejoraron.

En cuanto a la glicemia tomada en pacientes al inicio del estudio, nos indica que: de los que presentaron glicemias  $<200\text{mg/dl}$ , 9 pacientes (26%) mejoraron sus niveles de triglicéridos y 11 (31%) no mejoraron y de los que presentaron glicemias  $>200\text{mg/dl}$ , 7 (20%) mejoraron y 8 (23%) no hubo mejoría; y en el grupo control los de glicemia  $<200\text{mg/dl}$  mejoraron 37 (53%), 4 (6%) no mejoraron y de los niveles de glicemia  $>200\text{mg/dl}$ , 21 (30%) mejoraron y 8 (11%) no mejoraron.

En cuanto al promedio de triglicéridos que se manejó al inicio del estudio, fue de  $338\text{mg/dl}$ ; en el primer mes  $311$ , segundo mes de  $273$  y tercer mes  $227$ ; mientras que en el grupo control los niveles de triglicéridos basales fue de  $347$ , en el primer mes  $279$  evidencia una mejoría, en el segundo mes de  $211$  y al tercer mes  $140$ ; en los dos grupos se puede observar mejoría notando una mayoría en el grupo control. En cuanto a los valores de hemoglobina glicosilada fue de:  $6.7\%$  y  $6.5\%$  en los casos, y  $6.6\%$  y  $6.4\%$  en los controles a los tres meses, notándose valores similares en ambos grupos.

En relación a la revisión de la unidad de lípidos del servicio de Endocrinología y Nutrición del hospital de Barcelona España, tienen como indicación terapéutica los AG-3 en la HTG con dosis efectivas entre 2 y 4 g al día. Si el tratamiento de elección de la HTG son los fibratos y fueran sustituidos por AG-3 se puede esperar una eficacia similar en la regulación lipídica, como lo demuestra un reciente estudio clínico que comparó gemfibrozilo (1,200 mg/día) con AGn3 (4 g/día) en pacientes con HTG primaria grave. Una indicación clara de los AG-3 es el síndrome de quilomicronemia, con TG > 1000 mg/dl y alto riesgo de pancreatitis aguda, con frecuencia difícil de controlar y resistente a los fibratos.

Varios estudios han demostrado que los AG-3 en dosis de alrededor de 4 g/día inducen reducciones medias de TG cercanas al 50% en los pacientes, minimizando el riesgo de pancreatitis. La experiencia que se ha tenido en estos estudios ha sido con pacientes con HTG grave o síndrome de quilomicronemia tratados pero no controlados con fibratos, lo que confirma que los fibratos y los AG-3 no están enfrentados, sino que son complementarios.

Dado el incremento del SM, hay una demanda clara de tratamientos efectivos para la dislipidemia asociada, sea HTG aislada o hiperlipidemia combinada. Por su alto riesgo, muchos de estos pacientes requieren tratamiento con estatinas para alcanzar las cifras diana de cLDL, pero ya se ha comentado que su efecto sobre los TG es limitado, por lo que con frecuencia debe asociarse un fármaco hipotrigliceridemiante. La elección de los fibratos aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas, mientras que los AG-3 están prácticamente desprovistos de interacciones y efectos adversos. La eficacia del tratamiento combinado con estatinas y AG-3 ha demostrado efectos aditivos y su inocuidad. Por lo que los AG-3 son una alternativa eficaz e inocua a los fibratos para la reducción de los TG, en monoterapia en la HTG aislada o en combinación con estatinas en la hiperlipidemia. Además, los fibratos y los AG-3 tienen efectos complementarios, por lo que su asociación terapéutica proporciona una herramienta muy útil en el tratamiento de la HTG grave.

## 7.1 CONCLUSIONES

Luego de estudio realizado se concluye que

- 7.1.1 El uso de omega 3 en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia a una dosis de 3 gramos día se considera un factor de protección y de disminución de los valores de triglicéridos, por un Odds ratio 0.67
- 7.1.2 Se compararon los resultados de la aplicación de omega 3 vrs ciprofibrato, con una mejoría del 46% con omega 3 y un 83% con ciprofibrato.
- 7.1.3 Los valores de glicemia no modificaron la disminución de la hipertrigliceridemia en cuanto al uso de omega 3, pero en el grupo control se evidencio mejoría a los valores <200mg/dl.

## **7.2 RECOMENDACIONES**

- 7.2.1 Debido a que los omega 3 no demostraron ser superiores a los fibratos pero como no tienen contraindicación para utilizarse en combinación se sugiere su utilización conjunta en pacientes con hipertrigliceridemia de difícil manejo.
- 7.2.2 Realizar estudios con grupos más grandes de pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia y dar un seguimiento por más tiempo.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alvarado Elizondo Verónica Marianne Estudio del uso de omega 3 en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia primaria (Tesis de maestría), Universidad de San Carlos de Guatemala; 2014.
2. Beverley E. Phillipson, MD, Douglas W. Rothrock, MD, William E. Connor, MD, William S. Harris, Ph.D., y D. Roger Illingworth, MD, Ph.D. N Engl J Med 1985; 312: 1210-1216, 9 de mayo de 1985 DOI: 10.1056/NEJM198505093121902.
3. Tonny Jensen, MD, Steen Stender, MD, Ph.D., Karin Goldstein, MD, Gunhild Hølmer, MSC, y Torsten Deckert, MD, Ph.D. N Engl J Med 1989;321:1572-15777 de diciembre de 1989 DOI: 10.1056/ NEJM 198912073212304
4. García-Ríos Antonio, Meneses María Eugenia, Pérez-Martínez Pablo, Pérez-Jiménez Francisco, Omega-3 and cardiovascular disease: beyond the risk factors, Nutr. clín. diet. hosp. 2009; 29(1):4-16
5. Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. JAMA 2002;287:1815-21.
6. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. Circulation 2003;107: 1852-7.
7. Calder PC. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. Clin Sci (Lond) 2004;107:1-11.
8. Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. Lancet 2010; 376:540-50.
9. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. Clin Cardiol 2009;32:365-72.
10. Brunzell JD, Failor RA. Diagnosis and treatment of dislipidemias. En: Dale DC, editor. ACP medicine 2006 edition. Vol. 1. New York: WebMD; 2006
11. Emilio Ros, Juan C Laguna, Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Barcelona. España, ev Esp Cardiol Supl. 2006;6(D):52-61, Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a AG-3.

12. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(6 Suppl): 1467S-76S.
13. Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65 Suppl:S1645-54
14. John D. Brunzell, Hypertriglyceridemia, *MD, N Engl J Med* 2007; 357: 1009-1017 6 de septiembre de 2007 DOI: 10.1056 / NEJMcp070061
15. Brunzell JD, Fain RA. Diagnosis and treatment of dyslipidemia. In: Dale DC, ed. *ACP medicine*, 2006 edition. Vol. 1. New York: WebMD, 2006
16. A.D. Mooradian Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 5 (2009), pp. 150-159
17. M.R. Taskinen Diabetic dyslipidemia, *Atheroscler Suppl*, 3 (2002), pp 47-51
18. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega-3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; 332:752-60.
19. H.N. Ginsberg Insulin resistance and cardiovascular disease *J Clin Invest*, 106 (2000), pp. 453-458 ,10
20. M. Adiels, S.O. Olofsson, M.R. Taskinen, J. Borén Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome *Arterioscler Thromb* (2008), pp. 1225-1236
21. Gerstein HC. More insights on the dysglycaemia-cardiovascular connection. *Lancet* 2010;375:2195-6.
22. Carmena R, Ordovás JM. *Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento.* Barcelona: Doyma; 1999.
23. Havel RJ, Kane JP. Structure and metabolism of plasma lipoproteins. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic bases of inherited disease.* 7th ed. New York: McGraw-Hill;1995. p. 1841-51.
24. Lane K, Derbyshire E, Li W, Brennan C. Bioavailability and potential uses of vegetarian sources of omega-3 fatty acids: a review of the literature. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014; 54(5): 572-9.

25. Kwiterovich PO. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol.* 2000;86 Suppl:L5-10.
26. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:B7-12.
27. Assmann G, Schulte H, Funke H, Von Eckardstein A. The emergency of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl:M8-14.
28. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Am J Med.* 2003;115:S24-8.
29. Genest J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26:267-87.
30. Xavier pintó sala, protocolos hipertrigliceridemias, 2008 sociedad española de medicina interna y elsevier España.
31. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97
32. Brewer HB, Jr. Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1999;83:3F-12F
33. Walter MF. The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:110-5.
34. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1767-74.
35. Proctor SD, Mamo JC. Retention of fluorescent-labelled chylomicron remnants within the intima of the arterial wall—evidence that plaque cholesterol may be derived from post-prandial lipoproteins. *Eur J Clin Invest* 1998;28:497-503.

36. López-Miranda J, Williams C, Lairon D. Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *Br J Nutr* 2007;98:458-73.
37. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur H J* 1998;19 (Supp A):A2-11
38. Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: the Baltimore Coronary Observational Long-term Study. *JACC* 1998;31:1252-125.
39. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischaemic heart disease :an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029-36.
40. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-8.
41. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerids and the risk of coronary heart disease:10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
42. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:320-8.
43. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ.P, Stroes ESG. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:185-97
44. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818
45. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, for the Nutrition Committee. AHA Scientific Statement. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106:2747-57

46. Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006;19:310-16
47. WHO Cooperative Trial on Primary Prevention on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978;40:1069-118.
48. Frick MH, Elo O, Haapa K. 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 Eng J Med* 1987;317:1237-45.
49. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85:37-45.
50. 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. *JACC* 1986;8:1245-55.
51. 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.
52. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 223:405-18.
53. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.

54. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
55. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005;165:725-30.
56. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Ness AR, Moore HJ, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, CV disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006;332:752-5.
57. Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:193-200.
58. Bersot T, Haffner S, Harris WS, Kellick K, Morris CH. Hypertriglyceridemia: management of atherogenic dyslipidemia. *J Fam Pract* 2006;suppl: S1-S8.
59. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease—a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J* 2007; 154:943-53.
60. Dra. Ada Cuevas M., msc, dr. Rodrigo Alonso K, diabetic dislipidemias, rev. *Med. Clin. Condes* - 2016; 27(2) 152-159]
61. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:150-159.
62. Shah P. Inhibition of CETP acts as a novel therapeutic strategy [dislipidemia diabética - Dra. Ada Cuevas M. Y col.] 158 for reducing the risk of atherosclerotic disease. *Eur Heart J* 2007;28:5-12
63. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet: *N Engl J Med* 2013; 368:1279-1290.
64. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2017; cap. 9 S79-S81.

## IX. ANEXOS

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE  
ESCUELA DE POSTGRADO  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
BOLETA # \_\_\_\_\_

#### **“Respuesta de pacientes diabéticos con uso de omega 3 en hipertrigliceridemia en el Hospital Regional de Occidente 2016”**

La presente investigación es conducida por la Dra. Juana María Xuruc Batz

Objetivos de estudio:

- Conocer la respuesta en cuanto a mejoría con uso de omega 3 en los pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia
- La participación en el estudio es voluntaria y la información que se recoge será confidencial y no se usara para ningún otro propósito fuera de lo científico.
- Si tiene alguna duda sobre el estudio, puede realizar sus preguntas en cualquier momento durante su participación, o si se siente incómodo o ya no desea continuar en el estudio se debe de comunicar al investigador.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito.

---

Nombre del participante

---

Firma o Huella

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

1. Edad: \_\_\_\_\_ Exp: \_\_\_\_\_

2. Teléfono: \_\_\_\_\_ No. Boleta: \_\_\_\_\_

3. Sexo: Femenino: \_\_\_\_\_ masculino: \_\_\_\_\_

4. Tiempo de evolución de diabetes: <10 años \_\_\_\_\_ >10 años \_\_\_\_\_

5. Tratamiento para diabetes mellitus: oral: \_\_\_\_\_ insulina: \_\_\_\_\_

6. Antecedentes de pancreatitis Aguda por Hipertrigliceridemia Si \_\_\_ No \_\_\_

7. Niveles de Triglicéridos:

Basal: \_\_\_\_\_ 1er mes: \_\_\_\_\_

2do mes: \_\_\_\_\_ 3er mes: \_\_\_\_\_

8. Niveles de Glucosa:

Basal: \_\_\_\_\_ 1er mes: \_\_\_\_\_

2do mes: \_\_\_\_\_ 3er mes: \_\_\_\_\_

9. Hemoglobina glicosilada: Basal: \_\_\_\_\_ 3er mes: \_\_\_\_\_

10. Fallo en el tratamiento: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

11. Respuesta al tratamiento: \_\_\_\_\_

12. Tratamiento: omega 3: \_\_\_\_\_ Ciprofibrato: \_\_\_\_\_

### **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **“USO DE OMEGA 3 EN PACIENTES DIABÉTICOS CON HIPERTRIGLICERIDEMIA”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea de cualquier otro motivo diferente al que señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.