

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

**USO DE OMEGA 3 EN PACIENTES DIABÉTICOS  
CON HIPETRIGLICERIDEMIA PRIMARIA**

**VERONICA MARIANNE ALVARADO ELIZONDO**

**Tesis**  
**Presentada ante las autoridades de la**  
**Escuela de Estudios de Postgrados de la**  
**Facultad de Ciencias Médicas**  
**Maestría en Medicina Interna**  
**Para obtener el grado de**  
**Maestra en Ciencias en Medicina Interna**  
**Febrero 2014**



# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Verónica Marianné Alvarado Elizondo

Carné Universitario No.: 100019884

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias en Medicina Interna, el trabajo de tesis "Uso de OMEGA 3 en pacientes diabéticos con hipetrigliceridemia primaria".

Que fue asesorado: Dr. Otto Rene De Leon.

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 febrero 2014.

Guatemala, 29 de enero de 2014



**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

/lamo



Quetzaltenango 27 de Enero de 2014

Doctor

Luis Alfredo Ruiz Cruz

Coordinador General de programa de Maestría y Especialidades

Escuela de estudios de postgrado

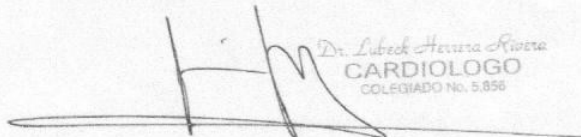
Guatemala

Estimado Dr. Ruiz:

Por este medio le informo que revise el contenido del Informe Final de Tesis con el título: "uso de omega 3 en pacientes Diabéticos con Hipertrigliceridemia" de la Dra. Verónica Marianne Alvarado Elizondo el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por el postgrado de Medicina Interna de la Universidad San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular me despido de usted.

Atentamente,



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

Dr. Lubeck Herrera

Cardiologo

Revisor de Tesis

Docente postgrado Medicina interna

Hospital Nacional de Occidente



Quetzaltenango 27 de Enero de 2014

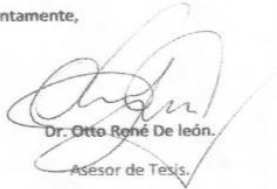
Doctor  
Julio Fuentes  
Coordinador Especifico de Programas de  
Postgrados  
Universidad San carlos de Guatemala  
Hospital Nacional de Occidente

Estimado Dr. Fuentes:

Por este medio le informo que revise el contenido del Informe Final de Tesis con el título: "uso de omega 3 en pacientes Diabéticos con Hipertrigliceridemia" de la Dra. Verónica Marianne Alvarado Elizondo el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por el postgrado de Medicina Interna de la Universidad San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular me despido de usted.

Atentamente,



Dr. Otto René De León.  
Asesor de Tesis.

Departamento de Medicina interna.

Hospital Nacional de Occidente.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por permitirme culminar mis estudios y no dejarme sola en ningún momento.

A mi mama por su amor y ejemplo.

A mi esposo por su apoyo y amor incondicional.

A mi hijo por ser mi mayor inspiración.

A mi abuelita mi hermano primos, y demás familiares que de alguna u otra manera siempre estuvieron a mi lado.

## INDICE DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCION.....	01
II.	ANTECEDENTES.....	05
III.	OBJETIVOS.....	53
IV.	MATERIAL Y METODOS.....	55
	4.1 Tipo de Estudio.....	55
	4.2 Población.....	55
	4.3 Cálculo de la muestra.....	55
	4.4 Criterios de inclusión.....	56
	4.5 Criterios de Exclusión.....	56
	4.6 Descripción del proceso de selección de muestra...56	
	4.7 Operacionalización de variables.....	58
V.	RESULTADOS.....	61
	5.1 Tabla No.1.....	61
	5.2 Tabla No.2.....	63
	5.3 Tabla No.3.....	64
	5.5 Grafica No. 1.....	65
VI.	DISCUSION Y ANALISIS.....	67
	Discusión.....	67
	6.1 Conclusiones.....	69
	6.2 Recomendaciones.....	71
	6.3 Propuesta.....	73
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFIAS.....	75
VIII.	ANEXOS.....	79

## INDICE DE TABLAS

Tabla No.1.....	61
Tabla No.2.....	63
Tabla No.3.....	64

## **INDICE DE GRAFICAS**

Grafica No. 1.....	37
--------------------	----



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

**Uso de omega 3 en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia primaria estudio de casos y controles hospital Nacional de Occidente año 2,011.**

**Veronica M. Alvarado**

**RESUMEN**

**Introducción.** La hipertrigliceridemia es la dislipidemia más frecuente en la diabetes, lo cual constituyen un riesgo importante desde el punto de vista vascular

**Objetivo.** Conocer la respuesta de la intervención terapéutica con omega 3 en los pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia primaria.

**Material y Métodos.** Estudio de casos y controles para observar la respuesta en los pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia a la administración de omega 3 (casos) versus placebo (controles).

**Resultados.** Se incluyeron 28 pacientes a los que se les administro omega 3 y 59 controles; edad promedio de los casos y contoles 45-54 años; ambos grupos con predominio en sexo masculino; se observo asociacion entre el uso de omega 3 vrs. Placebo (Chi. Cuadrado=11.12)  $p=0.00085$  lo cual evidencia significancia.

**Conclusión.** En base a los datos obtenidos se recomienda el uso del Omega 3 en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia.

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

**Uso de omega 3 en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia primaria estudio de casos y controles hospital Nacional de Occidente año 2,011.**

**Veronica M. Alvarado**

**SUMMARY**

**Introduction.** Hypertriglyceridemia is the most common dyslipidemia in diabetes, which constitute a significant risk from vascular standpoint, a study was conducted.

**Objective.** Knowing the response of therapeutic intervention with omega 3 in diabetic patients with primary hypertriglyceridemia.

**Material and Methods.** Case-control study to observe the response in diabetic patients with hypertriglyceridemia to the administration of omega 3 (cases) versus placebo (controls).

**Results.** We included 28 patients who were administered omega 3 and 59 controls, mean age of cases and declared unto them 45-54 years, both groups predominantly in males; association was observed between the use of omega 3 vs. Placebo (Chi. Square = 11.12)  $p = 0.00085$  which shows significancia.

**Conclusion.** Based on the data obtained we recommend the use of Omega 3 in diabetics with hypertriglyceridemia patients.

## I. INTRODUCCION

La Diabetes mellitus es una enfermedad crónica que afecta la vida de unos 16 millones de personas en los Estados Unidos, de los cuales 5,4 millones ni siquiera saben que tienen la enfermedad. Cada día se diagnostican 2.200 nuevos casos de diabetes, y se estima que cada año se identifican 780.000 casos<sup>3</sup>

Además de los trastornos del metabolismo de la glucosa que caracterizan la diabetes mellitus, en los pacientes diabéticos suelen asociarse cambios en el patrón de los lípidos séricos que constituyen un riesgo importante desde el punto de vista vascular<sup>5,6</sup>.

Los resultados de varios estudios señalan que la hipertrigliceridemia es la dislipidemia más frecuente en la diabetes y que la hipercolesterolemia es más común que en la población general<sup>11,15</sup>.

- 
3. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2601-7.
  5. Dierkes J et al. Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *Lancet* 1999; 354: 219-20.
  6. WY et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. *The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study.* *Diabetes Care* 1999; 22:1808-12.
  11. Grundy SM, Cleeman JI et al. NCEP Report. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.
  15. Malle E, Sattler W, Prenner E, et al. Effects of dietary fish oil supplementation on platelet aggregability and platelet membrane fluidity in normolipemic

Las dislipemias constituyen unas de las enfermedades más importantes en la clínica actual por su relación directa con la patología coronaria ya que es una alteración genética o adquirida de la síntesis o degradación de las lipoproteínas que conduce a un aumento del colesterol total, de los triglicéridos o de ambos a la vez. En toda situación de hipercolesterolemia es conveniente evaluar el riesgo cardiovascular global del paciente, para poder fijar el objetivo a alcanzar<sup>8</sup>.

Las dislipemias se pueden clasificar en primarias o secundarias según la base del trastorno lipoproteico sea de origen genético o debido a una enfermedad subyacente, respectivamente, Las personas con dislipidemias, en especial con DM-2 , presentan un marcado riesgo de morbilidad y mortalidad Cardiovascular. Se tratan en principio con cambios en los estilos de vida, con dietas sanas, ejercicios físicos y eliminación de los hábitos tóxicos, si no se logra una disminuir con las mismas se continua con tratamiento, durante las últimas décadas se han realizado numerosos estudios y ensayos epidemiológicos sobre el efecto del consumo de los ácidos grasos Omega-3 en la salud de poblaciones humanas y pacientes clínicos<sup>10</sup>.

---

8. Jaros W, Assmann G, Bergmann S, DRECAN Team. Comparison of risk factors for coronary heart disease in Dresden and Munster. Eur J Epidemiol. 1994;10:307-15.

10. Genest J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. J Inherit Metab Dis. 2003;26:267-87

Se planteó la hipótesis nula la cual niega la respuesta favorable al uso de omega 3 y una hipótesis alternativa en la cual se afirma que existe respuesta favorable al uso de omega 3. Por todo lo anteriormente expuesto se considere de suma importancia realizar un estudio en el cual se evaluaran los efectos del omega 3 en los pacientes con hipertrigliceridemia ya que su uso no ha sido muy implementado en nuestro medio, sin embargo hay varios estudios en donde se demuestra su efectividad en países desarrollados es aquí en donde radica la importancia de dicho estudio ya que hasta el momento no se tenían datos estadísticos en Quetzaltenango sobre la utilización del mismo, ya que su efectividad tendría un gran impacto ya que es de fácil obtención.





## II. ANTECEDENTES

En la actualidad no se dispone de ningún estudio acerca del Tratamiento de hipertrigliceridemias con ácidos grasos omega 3 nuestro país, ni existe un consenso adecuado acerca del mismo.

En el año 2003 en el Hospital Hermanos Ameijeiras (Cuba) se hizo una revisión del efecto beneficioso y perjudicial de los ácidos grasos omega-3 en sujetos que padecen de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemias y sus efectos sobre la hemostasia y otros órganos y sistemas<sup>17</sup>. Se concluyó que la ingestión de pescados de carne azul 2 o 3 veces por semana, es una recomendación dietética para toda la población y que el consumo de aceites de pescado en dosis moderadas (hasta 3 g al día), es beneficioso para los diabéticos, hipertensos e hipertrigliceridémicos como tratamiento coadyuvante, que además disminuye la agregación plaquetaria y reduce la síntesis de mediadores químicos de la inflamación.

Desde el año 1.985 el New England Journal of Medicine reportó que el aceite de pescado producía una baja sustancial de los mismos en personas normales tanto como en hipertrigliceridémicos.

---

17. revista cubana medica v.42habana 2003.

La American Heart Association (AHA) también reconoce el omega 3 por el impacto rápido y contundente para su control. Ha habido gran número de estudios que prueban que el omega 3 produce su disminución rápida. Sin embargo, se daba más importancia al colesterol para el control de las enfermedades cardiovasculares. Solo ahora se empieza a atender la urgencia del asunto.

El hospital Regional de Occidente está ubicado en la zona 8 de Quetzaltenango. Es uno de los hospitales más grandes de occidente. Está compuesto por diferentes departamentos cuenta con 7 especialidades entre las que destaca medicina interna, la cual cuenta con 9 subespecialidades entre las cuales destaca endocrinología en la cual se evalúan una gran cantidad de pacientes en consulta externa con Diabetes Mellitus 2 de los cuales muchos casos se presentan con hipertrigliceridemia por lo que se considera importante realizar este estudio ya que en él se pretende captar a estos pacientes y valorar el efecto del omega 3 como hipolipemiante ya que aun no se han publicado estudios sobre dicha respuesta la cual si es favorable sería de alto impacto por la facilidad de obtención del mismo.

## MARCO TEORICO

### HIPERTRIGLICERIDEMIA Y DIABETES MELLITUS

Además de los trastornos del metabolismo de la glucosa que caracterizan la diabetes mellitus, en los pacientes diabéticos suelen asociarse cambios en el patrón de los lípidos séricos que constituyen un riesgo importante desde el punto de vista vascular<sup>2</sup>.

El daño vascular aterosclerótico es la complicación más común en los diabéticos. La enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular ocurren en el diabético en una frecuencia de 2 a 3 veces mayor que en aquéllas personas que no padecen esta enfermedad. Estudios epidemiológicos destacan de manera especial que la frecuencia de insuficiencia arterial periférica es de 20 a 40 veces superior en los diabéticos en relación con las personas no diabéticas<sup>6</sup>.

La frecuencia de los trastornos cardiovasculares en el diabético es no sólo mayor que en las personas no diabéticas, sino que además resulta más letal, sobre todo si se presenta acompañada de hipertensión arterial y albuminuria<sup>2</sup>.

---

2. Assmann G, Schulte H, Funke H, Von Eckardstein A. The emergency of ...Op.cit  
Suppl:M8-14.

6. Fujimoto WY et al. Visceral adiposity.... Op. Cit; 22:1808-12

## **Lípidos y lipoproteínas en la diabetes mellitus**

Los resultados del estudio prospectivo cardiovascular Munster (PROCAM) señalan que la hipertrigliceridemia es la dislipidemia más frecuente en la diabetes y que la hipercolesterolemia es más común que en la población general<sup>1</sup>.

Es bien conocido que en la diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID) o tipo I, 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 de la formación y liberación de lipoproteína de muy baja densidad (VLDV) en este órgano. Al mantenerse el 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, bien por disminución de la actividad de lipoproteína lipasa (LpL), enzima estimulada por la insulina, o por una posible modificación estructural de las VLDL (que las hace menos susceptibles a la acción de la enzima), e incrementa la concentración plasmática de esta lipoproteína<sup>1</sup>.

En la diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID) o tipo II, la insulinemia es normal o algo elevada en la mayoría de

---

1. Azevedo A. et al, Upper-body adiposity and risk of myocardial infarction, J Cardiovascular Risk 1999;6(5):325.

1. Ibid p. 328

los pacientes (aunque bajos 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 hipertrigliceridemia. Sin embargo, a pesar de las cifras elevadas de insulina, persiste un defecto del catabolismo de la VLDL por inhibición de la LpL al nivel del tejido adiposo. El colesterol podría estar aumentado, siempre que la conversión de VLDL en lipoproteína de baja densidad (LDL) no está inhibida al nivel del endotelio vascular. Además, la hipercolesterolemia en el diabético podría deberse a un incremento de la síntesis de colesterol independiente de insulina, por aumento de VLDL circulante que aporta el 20 % del colesterol total y por disminución del catabolismo de LDL <sup>3</sup>.

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, se incrementa su paso a través del endotelio vascular, aumentan la fagocitosis y el depósito de colesterol en la íntima arterial, y determina, por tanto, un aumento de su aterogenicidad <sup>10</sup>.

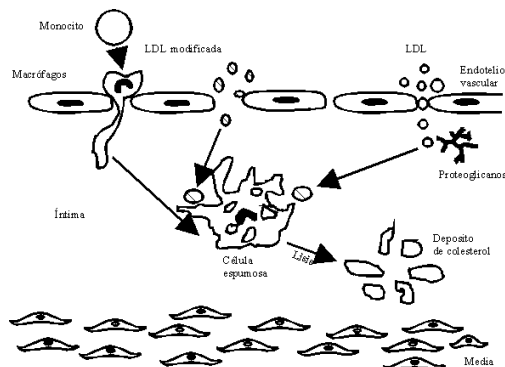
---

3. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and .....P.2607.

10. Genest J. Lipoprotein disorders .... P.267-87.

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, se incrementa su paso a través del endotelio vascular, aumentan la fagocitosis y el depósito de colesterol en la íntima arterial, y determina, por tanto, un aumento de su aterogenicidad <sup>10</sup>.

La modificación de las LDL por glicosilación resulta la transformación estructural más importante, pero también es frecuente en el paciente diabético la LDL oxidada y la LDL pequeña y densa, ambas con elevado potencial aterogénico<sup>3</sup>.



**FIGURA No. 1**

Se ha planteado que las LDL pequeñas y densas aparecen como consecuencia de las altas concentraciones de VLDL que condicionan estas transformaciones estructurales, de tal manera que se afecta su afinidad por los receptores. Como consecuencia, estas LDL pequeñas y densas aumentan su tiempo de vida media en la circulación sanguínea, así como su concentración plasmática, y se favorece de este modo la aterogénesis<sup>3</sup>.

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 oxidadada es un quimiotáctico para los monocitos circulantes. De esta manera, estos son atraídos y adheridos a las células endoteliales, favorecen 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<sup>9</sup>.

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.

- 
3. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and .....P.2607.
  10. Genest J. Lipoprotein disorders .... P.267-87.
  9. 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

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<sup>5</sup>.

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 HDL parecen depender del catabolismo acelerado de esta lipoproteína, y se aprecia en particular una disminución de la fracción HDL<sup>2</sup>.

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.<sup>11</sup> Además, la modificación de la HDL también puede dificultar su capacidad para disminuir los ésteres de colesterol contenidos en el macrófago<sup>6</sup>.

- 
5. Jet al. Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. Lancet 1999; 354: 219-20..
  2. Assmann G, Schulte H, Funke H, Von Eckardstein A. The emergency ..... Op. Cit Suppl:M8-14.
  6. Fujimoto WY et al. Visceral adiposity and.....Op. Cit 1808-12.



Por otra parte, cobra cada vez mayor importancia como factor de riesgo independiente una lipoproteína denominada Lp(a), cuya concentración normal en sangre (30 mg/dL) es baja, si se compara con la concentración de las otras lipoproteínas. Esta partícula se caracteriza porque la apolipoproteína que la constituye tiene homología estructural con la secuencia aminoacídica del plasminógeno. Esta Lp(a), inhibe la actividad del plasminógeno y estimula la expresión genética del inhibidor del activador del plasminógeno<sup>11</sup>.

Algunos reportes señalan que en los pacientes con DMNID los niveles elevados de Lp(a) se asocian con la enfermedad cardiocoronaria.<sup>20</sup> Sin embargo, los niveles elevados de Lp(a) no necesariamente reflejan un control glicémico deficiente y se considera independientemente del nivel de lípidos en otras lipoproteínas séricas, aun cuando se haya logrado un buen control de la glicemia<sup>3</sup>.

La Lp(a) tiene afinidad por los glicosaminoglicanos a los cuales se une, y fácilmente forma agregados en presencia de concentraciones fisiológicas de  $Ca^{2+}$ , los cuales son fagocitados por los macrófagos.

---

11. Grundy SM, Cleeman JI et al. NCEP Report. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.

11. Grundy SM, Cleeman JI et al. NCEP Report. Implications of..... Op. Cit P. 227-39.

20. Veerkamp MJ, De Graaf J, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. *Circulation*. 2004;109:29805.

3. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and ..... Op. Cit p. 2601-7

Sobre la base de estas consideraciones, es posible concluir que la hipertrigliceridemia constituye la dislipidemia más frecuente en el diabético y que la hipercolesterolemia, menos frecuente y más leve, no puede, sin embargo, soslayarse debido a los cambios cualitativos presentes en las lipoproteínas transportadoras de colesterol<sup>3</sup>.

Por ser un componente del síndrome metabólico y de la diabetes, entidades que en la actualidad son epidémicas, la hipertrigliceridemia (HTG) asociada con valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) es la dislipidemia de presentación clínica más frecuente. Además, es la alteración lipídica característica de pacientes con enfermedad cardíaca coronaria.

La HTG se debe a un aumento de la síntesis hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), en general por un exceso de grasa visceral, o a un defecto en el aclaramiento de VLDL por hipoactividad de la lipoproteinlipasa (LPL) de causa genética o adquirida, y con frecuencia hay un defecto doble. Además del cHDL bajo, la HTG se asocia con la formación de partículas LDL densas y pequeñas, que son muy aterogénicas. Esto justifica que la HTG sea un factor de riesgo cardiovascular independiente y deba tratarse con la misma intensidad que la hipercolesterolemia<sup>3</sup>.

---

3. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and ..... Op. Cit p. 2601-7  
3. Ibid p.2605

Actualmente, se recomiendan como deseables unas cifras de triglicéridos (TG) <150 mg/dl. El tratamiento conservador de la HTG con dieta y normalización del peso es muy eficaz, pero difícil de realizar en la práctica. 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. En promedio, los fibratos reducen los TG un 36% y Aumentan el cHDL un 8%<sup>6</sup>.

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. 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. 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<sup>6</sup>.

---

6. Fujimoto WY et al. Visceral adiposity and.... Op. Cit p.1808.

- **HIPERTRIGLICERIDEMIA**

La hipertrigliceridemia (HTG) aislada, en ausencia de hipercolesterolemia (fenotipo IV), es una dislipidemia muy frecuente, que prácticamente siempre se asocia con una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), un hecho conocido desde hace tiempo<sup>1</sup>. 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, alrededor de 1 de cada 4 varones pero sólo 1 de cada 20 mujeres presenta cifras de TG > 200 mg/dl<sup>2</sup>. Esta dependencia de los TG con respecto al sexo y la edad está claramente relacionada con el depósito de grasa abdominal, que predomina en el varón y al menos a partir de la menopausia en la mujer. Por esto, la asociación de HTG moderada con cHDL bajo, también llamada «dislipidemia aterogénica», es característica del síndrome metabólico (SM) y de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), entidades epidémicas actualmente en el mundo occidental cuyo alto riesgo cardiovascular es en gran parte atribuible a esta alteración lipídica<sup>3</sup> cómo actúan los fibratos y los ácidos grasos

- 
1. Azevedo A. et al, Upper-body adiposity and....Op. Cit p.321-5.
  2. Assmann G, Schulte H, Funke H, Von Eckardstein A. The emergency of triglycerides... Op. Cit Suppl:M8-14
  3. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and... Op. Cit p.2601-7

omega-3 o n-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<sup>6</sup>.

### **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<sup>4-6</sup> (fig. 1). La vía exógena transporta la grasa dietética en forma de quilomicrones desde el intestino a los tejidos periféricos y al hígado durante los períodos posprandiales.

La lipoproteinlipasa (LPL), localizada en el endotelio capilar, hidroliza los TG de los quilomicrones y permite la captación de los ácidos grasos libres resultantes por las células musculares y los adipocitos. Los remanentes de los quilomicrones, que contienen el colesterol de origen intestinal, son captados por receptores hepáticos gracias a la interacción con la apo E. La vía endógena proporciona la energía necesaria a los tejidos en forma de TG durante los períodos interdigestivos y depende de la secreción hepática de lipoproteínas ricas en TG (LPRTG), las (VLDL), que también son deslipidadas por la LPL y eventualmente se convierten en lipoproteínas de baja

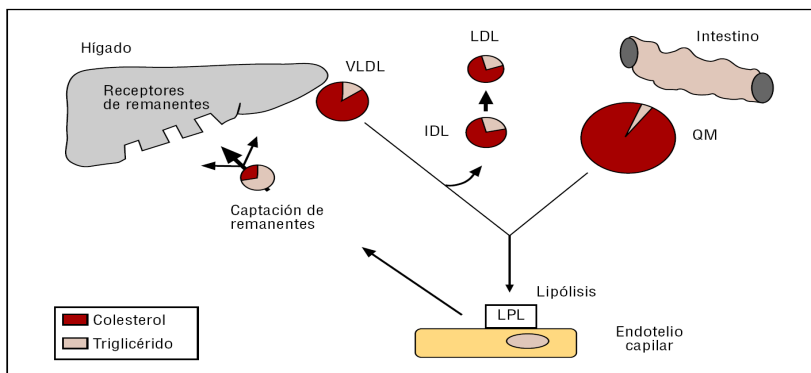
---

14. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res.* 1999;40:1933-49.

4. Cooper J, Geizerova H, Oliver MF. Clofibrate and gallstones *Op.* Cit p. 1083

6. Fujimoto WY et al. Visceral adiposity and *Op.* Cit p.1808-12.

densidad (LDL), las partículas que transportan el colesterol a los tejidos. Las HDL vehiculizan el colesterol desde los tejidos al hígado para su eliminación por la bilis (transporte reverso del colesterol). Es importante destacar que, cuanto más eficiente es la lipólisis de las LPRTG, más altas son las cifras de cHDL; esto explica la relación inversa entre la trigliceridemia y el Chdl<sup>7</sup>.



**FIGURA No. 2.** Esquema del metabolismo de los triglicéridos. IDL: lipoproteínas de densidad intermedia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; QM: quílomicrones; LPL: lipoproteínlipasa; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

7. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. Am J Clin Nutr. 1980 Dec; 33(12):2657-61.

La tasa de síntesis hepática de VLDL por ensamblaje de TG, colesterol y apo B es muy variable y depende de la cantidad de ácidos grasos de que dispone el hígado, 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. Este intercambio de lípidos ocurre también entre las propias VLDL, proceso que, en concertación con la LPL, permite la disminución progresiva del tamaño de estas partículas y su conversión en LDL.

Cuando el proceso de deslipidación de las LPRTG (VLDL de origen hepático, quilomicrones de origen intestinal y remanentes resultantes) es eficiente, se mantienen una trigliceridemia y un cHDL normales, además de unas LDL con una composición adecuada para su captación por los receptores celulares específicos.

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 HTG. Otra causa es una lipólisis deficiente por hipoactividad de la LPL,

sea de causa genética (defectos de la LPL) o adquirida (diabetes descompensada, insuficiencia renal). Finalmente, la captación hepática de remanentes depende de una actividad apo E normal, asociada al genotipo habitual apo E3, pero hay variantes genéticas de la apo E (apo E2) que dificultan la unión con los receptores, mientras que otras la aceleran (apo E4). Es concebible que la coexistencia de 2 o más de estas alteraciones puede conducir a HTG grave y síndrome de quilomicronemia<sup>6</sup>.

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

Como se ha descrito, la CETP es una enzima del plasma que actúa intercambiando lípidos entre las lipoproteínas ricas en colesterol y las LPRTG: sustrae colesterol de las LDL y HDL y lo transfiere a las VLDL a cambio de TG.

Esto contribuye al correcto transporte de lípidos a sus lugares de destino cuando el metabolismo lipídico es normal. Sin embargo, cuando hay un retraso del aclaramiento de las LPRTG, la permanencia prolongada de estas partículas en el plasma favorece el intercambio, lo que tiene varias consecuencias adversas<sup>7</sup>:

---

6. Fujimoto WY et al. Visceral adiposity and Op. Citi p.1808-12.

7. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Op. Cit P.2657-61.



1. 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 apo B respecto al de 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»<sup>7</sup>.
2. Las HDL también pierden colesterol y adquieren TG, que son hidrolizados por la lipasa hepática, con reducción de HDL, las partículas eficientes en el transporte reverso del colesterol, y aumento de HDL, partículas pequeñas y pobres en colesterol con escasa capacidad antiaterogénica.
3. 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<sup>8,9</sup>.

---

7. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Op. Cit P.2657-61.  
8. Jaros W, Assmann G., Bergmann S, DRECAN Team. Comparison of risk... Op Cit P.307-15  
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol....Op. Cit P.2486-97.

## **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 SM. Se trata de una HTG que suele ser adquirida y está fuertemente relacionada con la obesidad visceral y la resistencia a la insulina<sup>3</sup>.

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 apo CII, que se manifiestan siempre con HTG grave (síndromes de quilomicronemia), cuyo riesgo principal no es cardiovascular sino de pancreatitis aguda<sup>4,5</sup>.

La HTG asociada con hipercolesterolemia (hiperlipemia mixta o fenotipo IIb) es también habitual en la práctica clínica y es característica de 2 entidades altamente aterogénicas, la hiperlipemia familiar combinada (HFC) y la hiperlipemia tipo III o disbetalipoproteinemia. La HFC es la dislipidemia genética más frecuente en pacientes con enfermedad coronaria prematura<sup>5</sup> y su diagnóstico clínico se basa en la agregación familiar y en la presentación en el caso índice de un fenotipo lipídico cambiante (IIb, IV o IIa, pero predominando el primero), junto con un aumento de apo B que refleja el incremento de

---

3. MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and.... Op. Cit P.2601-7

4. Cooper J, Geizerova H, Oliver MF. Clofibrate and gallstones. Lancet 1975; 1: 1083 .

5. Dierkes J et al. Serum homocysteine.....Op Cit P. 219-20.

partículas aterogénicas ricas en apo B (VLDL y LDL densas)<sup>10,11</sup>.

La HFC con frecuencia se asocia a SM, con lo que se potencia el riesgo cardiovascular inherente a cada entidad por separado<sup>12</sup>. La disbetalipoproteinemia es una alteración genética infrecuente que se presenta como una hiperlipemia mixta grave y se debe a un aumento de lipoproteínas con movilidad beta en la electroforesis, denominadas beta-VLDL (de ahí el nombre); se trata de LPRTG, que se acumulan por poseer la variante E2 de la apo E en forma homocigótica, que interfiere con su captación hepática<sup>7</sup>.

Algunas entidades clínicas (insuficiencia renal, síndrome nefrótico, alcoholismo) y el tratamiento con ciertos fármacos (estrógenos, diuréticos, bloqueadores beta, corticoides, tamoxifeno, retinoides, interferón e inhibidores de las proteasas en el sida) se asocian con aumentos variables de TG (HTG secundarias), que es importante descartar en la evaluación diagnóstica de toda HTG<sup>4</sup>. En personas con TG normales, estos fármacos suelen tener un efecto irrelevante, pero pueden agravar notablemente la HTG en personas predisuestas, sobre todo cuando hay un síndrome de quilomicronemia.

---

4. Cooper J, Geizerova H, Oliver MF. Clofibrate and gallstones. Lancet 1975; 1: 1083 .

10. Genest J. Lipoprotein disorders and ..... Op Cit p. 267-87.

11. Grundy SM, Cleeman JI et al. NCEP Report. Implications of.... Op Cit p.227-39.

12. Lehninger, Michael, Cox. Principios de Bioquímica. Ed. Omega, 2002.

7. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the.... Op Cit P.2657-61.

4. Ibid p. 1084

## **Cifras deseables de triglicéridos y definición de hipertrigliceridemia**

El documento del National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)<sup>14</sup> definió 4 categorías de trigliceridemia (tabla 1). 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.

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, 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 (fig. 1), más baja es la trigliceridemia y más elevado está el cHDL, con un riesgo cardiovascular menor.

---

14. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res.* 1999;40:1933-49.

**TABLA No. 1.** Cifra de triglicéridos indicativas de normalidad y de hipertrigliceridemia según el NCEP-ATP III

	Triglicéridos séricos (mg/dl)
Normales	<150
Cifras límite	150-200
Elevados	200-500
Muy elevados	>500
Riesgo de pancreatitis aguda	<1,500

Modificada de NCEP-ATP III<sup>14</sup>

## TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

### Tratamiento conservador

La mayoría de los casos de HTG, tanto los detectados en la población como los pacientes con enfermedad cardiaca 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.

Esto es característico de varones adultos, si bien cada vez se presenta más en niños y jóvenes, pero también es muy frecuente en mujeres posmenopáusicas, y se ha denominado acertadamente «cintura hipertrigliceridémica»<sup>16</sup>. Lógicamente,

14. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res.* 1999;40:1933-49.

16. Sanders, TA: Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:176S-180S.

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<sup>14</sup>. Es muy importante limitar los azúcares simples y el alcohol. 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)<sup>17</sup> 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. En nuestra experiencia, los efectos

---

14. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia...Op. Cit P.1933-49.

17. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. N Engl J Med 1999; 341: 410-8.

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<sup>18</sup>.

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%.

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<sup>4,14</sup>. A continuación revisaremos brevemente la utilidad de los 3 últimos, para después comentar con más detalle los 2 primeros.

---

14. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia....Op. Cit P.1933-49.

4. Cooper J, Geizerova H, Oliver MF. Clofibrate and gallstones. Lancet 1975; 1: 1083-105.

18. Schaefer EJ, Levy RI, Anderson DW, Danner RN, Brewer HB Jr, Blackwelder WC. Plasma triglycerides in the regulation of HDL. Lancet.1978;2:391-3.

## Tratamiento farmacológico

Las estatinas tienen un moderado efecto reductor de los TG. En pacientes con TG 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<sup>19</sup>. 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 apo B 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 previa o diabetes sea la HTG, los objetivos actuales en estos pacientes de cLDL < 100 mg/dl<sup>14</sup>, o < 70 mg/dl si el riesgo es muy alto<sup>15</sup>, hacen que muchos autores consideren las estatinas como el fármaco de primera elección, independientemente del tipo de dislipidemia y de las cifras basales de cLDL. Lo mismo se ha propuesto para el tratamiento de la dislipidemia del SM<sup>21</sup>.

---

4. Cooper J, Geizerova H, Oliver MF. Clofibrate and gallstones. *Lancet* 1975; 1:1083-105.

14. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type Op Cit p. 1933-49.

19. The European Heart Network (EHN): Food, nutrition and cardiovascular disease prevention in the European region: challenges for the new millenium, 2002.

21. Trautwein EA: n-3 fatty acids-physiological and technical aspects for their use in food. *Eur J Lipid Sci Technol* 2001, 103:45-55



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<sup>22</sup>, lo cual lo hace un fármaco muy atractivo en la dislipidemia aterogénica del SM y la diabetes. Un reciente metaanálisis de estudios clínicos indica que, en promedio, el ácido nicotínico reduce los TG un 20% y aumenta el cHDL un 16%<sup>22</sup>. 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.

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 LDL densas y pequeñas<sup>3</sup>. Actualmente se considera la conveniencia de su administración en pacientes con SM en ausencia de diabetes.

---

23. [http:// hinari.com](http://hinari.com).

## **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<sup>21</sup> 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<sup>21</sup>.

### **Mecanismo de acción y efectos farmacológicos**

En roedores, la administración de fibratos induce la proliferación de peroxisomas en los hepatocitos, por lo que también se les conoce con el nombre genérico de proliferadores peroxisómicos. El primer receptor nuclear activado por proliferadores peroxisómicos, el PPAR- $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor) (NR1C1) se identificó hace 15 años.

Posteriormente se han identificado los receptores PPAR- $\beta/\delta$  (NR1C2) y PPAR- $\gamma$  (NR1C3). Los receptores PPAR son receptores nucleares que se caracterizan por actuar en forma de heterodímeros con el receptor del ácido 9-cis-retinoico, unirse al ADN por un elemento de respuesta a PPAR con una secuencia fija e interactuar con proteínas correpresoras y coactivadoras de la expresión génica. No todos los ligandos de PPAR reclutan por igual el mismo conjunto de proteínas coactivadoras, de modo que, aunque haya efectos comunes, cada ligando individual puede presentar efectos diferenciados del resto<sup>7</sup>.

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 hipolipemiantes (clofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, etc.). La actividad transcripcional de PPAR- $\alpha$  en el tejido hepático es la causante de los efectos lipídicos de los fibratos.

---

7. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition.... Op Cit P. 2657-61.

1. Incrementan la expresión de genes que codifican enzimas limitantes de los procesos de oxidación de ácidos grasos, reduciendo la síntesis de TG y la producción de VLDL<sup>4</sup>.
2. Aumentan la expresión de la LPL y reducen la expresión de la apo CIII, un inhibidor de la LPL, acelerando de este modo la lipólisis de la LPRTG, lo cual se asocia con la formación de LDL grandes y poco densas, escasamente aterogénicas<sup>4</sup>.
3. Estimulan la expresión de apo-AI y apoAII y de transportadores de colesterol, lo que se asocia con un aumento del cHDL y del transporte reverso de colesterol<sup>4</sup>.

Además, el PPAR- $\alpha$  se expresa en diversas estirpes celulares y su modulación por los fibratos ejerce efectos «pleiotrópicos» antiinflamatorios mediante la inhibición de la expresión de genes que codifican citocinas inflamatorias y reactantes de fase aguda.

### **Farmacocinética e interacciones**

Los fibratos tienen una buena biodisponibilidad oral, se metabolizan en el hígado por glucuronoconjugación y se eliminan por vía renal. Es importante señalar que el gemfibrozilo compite con las estatinas por el catabolismo hepático en mayor medida que otros fibratos, lo que determina un potencial superior de interacciones farmacocinéticas<sup>21</sup>.

---

4. Cooper J, Geizerova H, Oliver MF. Clofibrate and gallstones.... Op Cit p.1083.

21 Trautwein EA: n-3 fatty acids-physiological and technical aspects for their use in food. Eur J Lipid Sci Technol 2001, 103:45-55

El fenómeno de proliferación peroxisómica se asocia con carcinogénesis hepática en roedores, pero no hay evidencias de un aumento de cánceres en humanos tratados con fibratos<sup>23</sup>. Los datos disponibles indican que el hombre es resistente al fenómeno de proliferación peroxisómica.

Por otra parte, el tratamiento con fibratos se ha asociado con efectos adversos, en general leves, como molestias gastrointestinales, erupciones cutáneas, incremento variable del riesgo de litiasis biliar y aumentos reversibles de las transaminasas. El riesgo de miotoxicidad grave en tratamientos combinados con estatinas es mínimo, excepto en el caso del gemfibrozilo, por su interacción a través de la vía metabólica.

### **Farmacocinética e interacciones**

Los fibratos tienen una buena biodisponibilidad oral, se metabolizan en el hígado por glucuronoconjugación y se eliminan por vía renal. Es importante señalar que el gemfibrozilo compite con las estatinas por el catabolismo hepático en mayor medida que otros fibratos, lo que determina un potencial superior de interacciones farmacocinéticas<sup>21</sup>.

El fenómeno de proliferación peroxisómica se asocia con carcinogénesis hepática en roedores, pero no hay evidencias

---

21 Trautwein EA: n-3 fatty acids-physiological and technical aspects for their use in food. Eur J Lipid Sci Technol 2001, 103:45-55

de un aumento de cánceres en humanos tratados con fibratos<sup>21</sup>. Los datos disponibles indican que el hombre es resistente al fenómeno de proliferación peroxisómica.

Por otra parte, el tratamiento con fibratos se ha asociado con efectos adversos, en general leves, como molestias gastrointestinales, erupciones cutáneas, incremento variable del riesgo de litiasis biliar y aumentos reversibles de las transaminasas. El riesgo de miotoxicidad grave en tratamientos combinados con estatinas es mínimo, excepto en el caso del gemfibrozilo, por su interacción a través de la vía metabólica de la glucuronidación, común para ambos fármacos.

Los casos de miopatía más grave, asociada con rabdomiólisis y grados variables de fallo renal, han ocurrido preferentemente en pacientes susceptibles que recibían dosis altas de estatinas junto con gemfibrozilo, pero se han observado raramente con la combinación estatina-fenofibrato<sup>8</sup>.

Otra interacción que cabe destacar de los fibratos es el desplazamiento de la unión a las proteínas plasmáticas de los anticoagulantes cumarínicos, que puede potenciar su efecto anticoagulante. Este efecto puede agravarse por el hecho de que los fibratos reducen el fibrinógeno plasmático<sup>8</sup>.

---

21. Trautwein EA: n-3 fatty acids-physiological and technical aspects for their use in food. *Eur J Lipid Sci Technol* 2001, 103:45-55.

8. Jaros W, Assmann G, Bergmann S, DRECAN Team. Comparison of risk factors.....  
Op Cit P.307-15

## **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<sup>21</sup> también analiza su eficacia en prevención cardiovascular, 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. 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.

---

21. Trautwein EA: n-3 fatty acids-physiological and technical aspects for their use in food. *Eur J Lipid Sci Technol* 2001, 103:45-55.

**TABLA No. 2.** Reducción del riesgo de episodios coronarios mayores en los estudios clínicos con fibratos

Estudio, año	No. Eventos		Reducción del RR, % (IC del 95%)	Reducción del RA por 1.000 (IC del 95%)
	Control	Fibrato		
CDP, 1975	839	309	9 (-3 a 20)	20 (10 a 50)
HHS, 1987	84	56	30 (5 a 48)	10 (0 a 30)
BECAIT, 1997	11	3	25 (16 a 92)	210 (50 a 370)
LOCAT, 1997	7	7	-1 (-181 a 64)	0 (-40 a 40)
BIP, 2000	232	211	9 (-8 a 24)	10 (-10 a 40)
VA-HIT, 2001	275	219	20 (6 a 32)	40 (10 a 70)
LEADER, 2001	111	49	56 (39 a 68)	80 (50 a 110)
DAIS, 2003	50	38	21 (-16 a 45)	50(-30 a 130)
Total	1609	892	25 (10 a 38)	30 (10 a 50)

IC: intervalo de confianza MRA: riesgo absolute; RR: riesgo relative.

Adaptada de Robins<sup>24</sup> (consultar para las referencias originales de los estudios cuyas siglas aparecen en la primera columna).

El recientemente publicado estudio FIELD pretendía aclarar definitivamente este tema al evaluar el efecto preventivo cardiovascular del fenofibrato en casi 10.000 pacientes con DMNID y una edad media de 61 años. Sin embargo, los resultados del FIELD han sido decepcionantes, incluso con respecto a la eficacia en el control lipídico, y no apoyan la noción de un efecto protector significativo del fenofibrato en la diabetes.

Cabe destacar que el análisis de subgrupos reveló que la edad era un factor predictivo del beneficio clínico, que sólo se observó en los pacientes con edad < 65 años al inicio del estudio. Estudios recientes de nuestro laboratorio en un modelo experimental de envejecimiento en ratas indican que la edad avanzada reduce la expresión y la actividad hepática del

21. Trautwein EA: n-3 fatty acids-physiological and technical aspects for their use in food. Eur J Lipid Sci Technol 2001, 103:45-55.



receptor PPAR- $\alpha$ , con lo que aparece resistencia al efecto de los fibratos. Aunque por ahora estos resultados no son extrapolables a humanos, son una posible explicación de la escasa eficacia clínica del fenofibrato en la cohorte de edad avanzada del FIELD<sup>4</sup>.

### **ÁCIDOS GRASOS N-3**

En la década de los setenta, investigadores daneses describieron que los esquimales de Groenlandia tenían unas 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<sup>8</sup>. 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. 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<sup>3</sup>.

---

4. Cooper J, Geizerova H, Oliver MF. Clofibrate and gallstones.... Op Cit P.1083 105.

3. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia.... Op Cit p.2601-7

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%. 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.

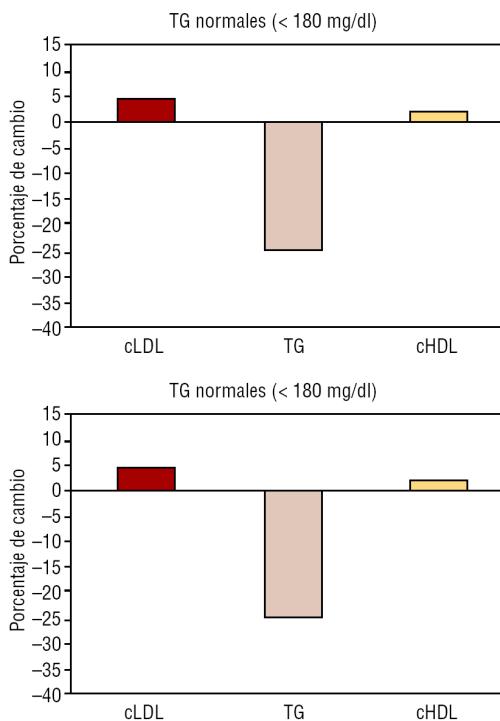
El efecto reductor de los TG de los AGn-3 se ha confirmado en todos los estudios hasta el momento. La hiperlipidemia posprandial, un importante factor aterogénico al prolongar el tiempo de residencia de la LPRTG en la circulación y favorecer el intercambio lipídico perjudicial para las HDL y las LDL, es especialmente sensible al consumo de AGn-3, con reducciones importantes incluso con dosis tan bajas como 1 g/día. La respuesta lipídica a los AGn-3 es similar en pacientes diabéticos que en individuos no diabéticos<sup>2</sup>, lo cual es importante porque señala la dislipidemia diabética como una importante diana terapéutica de los AGn-3.

La mayoría de los estudios se han efectuado con aceite de pescado, cuyos componentes principales son los ácidos

---

2. Assmann G, Schulte H, Funke H, Von Eckardstein A. The emergency of triglycerides .... Op Cit p.8-14

eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA). En cualquier caso, la administración por separado de EPA o DHA purificados tiene un efecto hipotrigliceridemiante similar<sup>2</sup>.



**FIGURA No. 3.** Resumen de los resultados de un metaanálisis de 65 estudios aleatorizados de los efectos de los ácidos grasos omega-3 sobre el perfil lipídico (adaptada de Harris). cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HTG: hipertrigliceridemia; TG: triglicéridos.

2. Assmann G, Schulte H, Funke H, Von Eckardstein A. The emergency of triglycerides ..... Op Cit p.8-14

La relación entre diabetes mellitus y aceites de pescado fue señalada por Sagild y otros<sup>13</sup> y por Kromann y otros<sup>14</sup> quienes observaron en los esquimales una menor incidencia de cardiopatía isquémica y diabetes que en la población danesa. Por otra parte, han suscitado gran interés los efectos de los AG w-3 en los diabéticos porque esta enfermedad se asocia frecuentemente a dislipidemias y a un mayor riesgo de aterosclerosis, con frecuencia se prescriben los ácidos grasos w 3 en la diabetes y las dislipidemias.

Se han reportado múltiples investigaciones en diabéticos y no diabéticos, en las cuales se ha evaluado el efecto que los AG w-3 producen sobre la glucemia<sup>4</sup>.

Aunque no todos los resultados concuerdan, existe en la actualidad suficiente información para hacer algunas consideraciones.

Glauber y otros<sup>15</sup> reportan en 6 hombres de edad media con diabetes tipo 2, efectos deletéreos sobre el control glucémico después de 1 mes de la administración suplementaria de 5,5g de AG ù -3 en forma de aceite de pescado concentrado. Resultado similares han sido exportados por Friday y otros. En un estudio comparativo con gliburide en diabéticos tipo 2,

---

4. Azevedo A. et al, Upper-body adiposity and risk of myocardial infarction..... Op. cit p. 321-5

15. Malle E, Sattler W, Prenner E, et al. Effects of dietary fish oil supplementation..Op Cit p.193-201

los 8g diarios de AG  $\omega$ -3 durante 4sem incrementaron significativamente la glucemia en ayunas.

En un interesante meta-análisis de 26 estudios publicados entre los años 1984 y 1993, Friedberg y otros, 18 encuentran en diabéticos tipo 1 disminución significativa de la glucemia en ayunas, mientras en diabéticos tipo 2, una ligera elevación estadísticamente no significativa. Estos autores estiman que en las revisiones del tema se tiende a exagerar los efectos adversos de la administración de aceites de pescado sobre el control glucémico.

En éste meta-análisis se recogen ensayos muy variables en número de pacientes, duración del tratamiento y dosis diaria de EPA/DHA. Estos resultados han sido confirmados en 2 recientes ensayos aleatorizados, a doble ciegas y controlado con grupo placebo.<sup>19,20</sup> Eslandrit y otros reportan en 28 individuos hipertrigliceridémicos no diabéticos sometidos a bypass coronario, menor reducción de la glucemia en ayunas en el grupo tratado con 3,4 g/d de AG  $\omega$ -3 durante 6 meses, que en el grupo control. En otro ensayo efectuado en sujetos no diabéticos con hiperlipidemia combinada, tratados con 3,4 g/d no se afectó la glucemia, la insulinemia ni la proinsulinemia en ayunas en relación con los valores basales.

El efecto de los AG  $\omega$ -3 en la insulinorresistencia fue evaluado por Rivellese y otros, quienes reportan no deterioro del control glucémico ni mejoría de la resistencia a la insulina en

diabéticos tipo 2 que recibieron 2,7 g/d de EPA/DHA; Berry concuerda con eso y añade que neutraliza la hipertrigliceridemia, la hipertensión y la ganancia de peso asociadas a este síndrome. Resultados similares obtienen Fasching y otros con la administración diaria de 3,8/2,5 g de EPA/DHA.

La secreción de insulina y aumentan la producción hepática de glucosa. También se ha señalado que los aceites de pescado pueden aliviar los efectos negativos que producen los productos finales de la glucosilación avanzada sobre la relajación del endotelio, mediada por el óxido nítrico.

La administración de concentrados de aceites de pescado (EPA/DHA) como suplemento dietético en los diabéticos dependerá de la dosis diaria del mismo, 5,29 se ha señalado que dosis elevadas (7,5 g/d) elevan la glucosa en ayunas mientras dosis bajas (4g/d) no la modifican, 5,29 mientras hay quienes proponen su uso sólo en diabéticos con hipertrigliceridemia. La Asociación Americana de Diabetes recomienda que el concentrado de aceite de pescado en la dieta de los pacientes diabéticos con severa hipertrigliceridemia debe hacerse con supervisión médica y dietética y no debe establecerse como una recomendación a diabéticos en general<sup>16</sup>.

---

15. Malle E, Sattler W, Prenner E, et al. Effects of dietary fish oil supplementation ... Op Cit p.193-201 .

16. Sanders, TA: Polyunsaturated fatty acids in the food chain ..... Op Cit p.176S-180S.

En resumen, el consumo de pescado fresco se recomienda en la preparación de una dieta antiaterogénica, tanto en diabéticos como en no diabéticos y no deben extrapolarse sus beneficios a la administración de concentrados de EPA/DHA, estos estarán indicados preferiblemente en diabéticos hipertriglicéridémicos, sin estar formalmente excluidos de sus beneficios los diabéticos no hipertriglicéridémicos, en dosis no mayores de 3 g diarios y bajo control de la glucemia en ayunas<sup>16</sup>.

### **ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 Y LÍPIDOS PLASMÁTICOS**

Desde los estudios de Kinsell y otros, Keys y otros y Ahrens y otros se conoce la influencia que el tipo de grasa de la dieta produce sobre el colesterol plasmático, no así sobre las lipoproteínas. Sin embargo, el efecto de los AG w-3 sobre los lípidos y lipoproteínas plasmáticas adquirió relevancia a partir de los trabajos de Dyerberg en los esquimales a quienes encontró niveles de colesterol y triglicéridos del 20 y 60%, respectivamente menores que en los daneses, y lo relacionó con la marcada diferencia en el consumo dietético de pescado.

Los AG w-3 disminuyen las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) y los triglicéridos del plasma<sup>21</sup> tanto en sujetos normales<sup>35</sup> como en los hipertriglicéridémicos y suprimen la

---

15. Malle E, Sattler W, Prenner E, et al. Effects of dietary fish oil supplementation...  
Op Cit p.193-201 .

16. Sanders, TA: Polyunsaturated fatty acids in the food chain ..... Op Cit p.176S-180S.

lipemia posprandial representada por los quilomicrones remanentes, 34 tanto para las dietas ricas en grasa como para las ricas en carbohidratos,36 consideradas aterogénicas. Los efectos sobre las lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) son variables. La HDLc generalmente no cambia.34 Este efecto es dosis dependiente en relación con los TG y con las VLDLc. Se han reportado incrementos de la HDL a expensas de la fracción HDL2 .<sup>7</sup>

La reducción de la hipertrigliceridemia será mayor, cuanto mayor sea el nivel basal de triglicéridos,tanto cuando se administran dosis bajas de AG w-3 durante largo tiempo como cuando se ofrece una dosis única muy alta.38 Por otra parte se ha reportado reducción de lipoproteína(a) [Lp(a)] en pacientes sometidos a dieta rica en AG w -3 durante 6 meses.

El mecanismo por el cual los AG w-3 reducen la hipertrigliceridemia es múltiple: la reducción de la síntesis hepática de TG, incremento de su aclaramiento plasmático<sup>34</sup> y a través de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR). La ligera elevación de las LDL con AG w-3 parece estar relacionado con la más rápida convertibilidad de las VLDLc a LDLc, lo que ha sido probado en

---

21. Trautwein EA: n-3 fatty acids-physiological and technical aspects .... Op Cit p.103:45-55

7. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM.The composition of the Eskimo food in north.... Op Cit p.2657-61.



cerdos pequeños, pero no en seres humanos.<sup>4</sup> Aparentemente, los AG w-3 producen una partícula de VLDL más pequeña que es más susceptible de convertirse en LDLc. No se conoce el mecanismo por el cual ocurre la reducción o no modificación de las HDLc38 y se sugiere que en parte depende de la dosis, la reducción es mayor a dosis mayores<sup>12</sup>.

### **Mecanismo del efecto hipotriglicéridemiante de los ácidos grasos omega-3**

Al revisar el metabolismo de los TG en la figura 1, 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. 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, reduciendo así la respuesta lipídica posprandial.

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 humana. Los estudios en humanos han demostrado que

---

12. Lehninger, Michael, Cox. Principios de Bioquímica. Ed. Omega, 2002.

los AGn-3 incrementan la actividad de la LPL 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.

¿Cuál es el mecanismo molecular de estos efectos? Como los fibratos, los ácidos grasos poliinsaturados controlan la expresión génica actuando como ligandos de diversos tipos de receptores nucleares, entre ellos los PPAR. El efecto inhibitorio de la síntesis de TG y secreción de VLDL de las dosis suprafisiológicas de AGn-3 es atribuible a 2 mecanismos distintos: inhibición de la síntesis de ácidos grasos, que no depende de la activación del PPAR- $\alpha$ <sup>10</sup>, y estimulación de su oxidación en los hepatocitos, que sí es mediado por PPAR- $\alpha$ . Por esto, el efecto hipotrigliceridemiante de los AGn-3 se manifiesta también en ratones PPAR- $\alpha$  /-. Por otra parte, la aceleración del aclaramiento de TG por estimulación de la actividad LPL sí sería mediada por PPAR- $\alpha$ , como en el caso de los fibratos<sup>9</sup>. Por tanto, la reducción de TG por los AGn-3 se produce por un mecanismo molecular compartido en parte con el de los fibratos, pero que no es exactamente el mismo, de lo cual se deduce que la asociación de ambos principios activos es compatible y tiene un efecto complementario en la reducción de TG.

---

10. Genest J. Lipoprotein disorders and .... Op Cit p.267-87

La activación de PPAR- $\alpha$  por derivados oxidados de los AGn-3 también activa su capacidad de transrepresión. De esta forma se inhibe la actividad de factores de transcripción proinflamatorios, como NF- $\kappa$  B<sup>3</sup>. Por tanto, la activación de PPAR- $\alpha$  estaría implicada en las propiedades antiinflamatorias de los AGn-3.

### **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 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<sup>9</sup>.

El pescado graso y los aceites derivados pueden estar contaminados con mercurio y otros compuestos tóxicos, pero esto no ocurre con concentrados de alta calidad que han sido

---

9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment.... Op Cit p. 2496-97

previamente purificados. Éstos han de mostrar siempre la información de las cantidades de EPA y DHA que contiene cada unidad de presentación (en general, cápsulas) y, además, deben tener antioxidantes añadidos, habitualmente vitamina E. Esto último es importante, dada la susceptibilidad a la peroxidación de los ácidos grasos muy poliinsaturados como los AGn-3. De todos modos, no hay evidencias de que el consumo de dosis altas de AGn-3 aumente los marcadores de estrés oxidativo en humanos<sup>3</sup>.

Un presunto efecto adverso de las dosis altas de AGn-3 que ha suscitado bastante polémica es el aumento del 5-10% del cLDL, que suele asociarse con el descenso de TG (fig. 2). Sin embargo, ya se ha comentado que hay una relación inversa entre la concentración sérica de TG y el tamaño de las LDL, de modo que cuando se reduce la trigliceridemia se generan LDL grandes y ricas en colesterol, que son menos aterogénicas que las LDL densas y pequeñas asociadas a la HTG<sup>7</sup>. Por tanto, el aumento de cLDL asociado a la remisión de una HTG indica que las VLDL se transforman más eficientemente en LDL de composición normal. Se trata de un fenómeno que se ha comprobado en estudios clínicos con AGn-3<sup>6</sup> y que se observa también cuando los TG se reducen con dieta o con fibratos, por lo que en absoluto debe ser un motivo de preocupación.

---

3. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia... Op Cit 2601-7.

7. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north.... Op. Cit p.2657-61.

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 glicada, lo que indica que las dosis altas de AGn-3 no empeoran el control metabólico de la diabetes<sup>5</sup>. Este metaanálisis confirmó que los efectos beneficiosos de los AGn-3 sobre los TG eran similares en los pacientes diabéticos y no diabéticos<sup>5</sup>.

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.

---

5. Dierkes J et al. Serum homocysteine increases after therapy ..... Op Cit p. 219-20.

## **¿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. Si bien el tratamiento de elección de la HTG son

Un presunto efecto adverso de las dosis altas de AGn-3 que ha suscitado bastante polémica es el aumento del 5-10% del cLDL, que suele asociarse con el descenso de 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<sup>12</sup>.

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<sup>2-3</sup>. 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

---

12 Lehninger, Michael, Cox. Principios de Bioquímica. Ed. Omega, 2002.

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.

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 podrían ser 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<sup>11</sup>.

---

11. Grundy SM, Cleeman JI et al. NCEP Report. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol ..... Op Cit p.227-39.





### **III. OBJETIVOS**

- 3.1 Conocer la respuesta de la intervención terapéutica con omega 3 en los pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia primaria.
- 3.2 Conocer las características epidemiológicas de los pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia.
- 3.3 Conocer si la normoglucemia influye en la disminución de triglicéridos.



## IV. MATERIAL Y METODOS

**4.1 MATERIAL:** Pacientes con Diabetes mellitus que presenten hipertrigliceridemia primaria evaluados en consulta externa del hospital Nacional de Occidente año 2011.

**4.2 TIPO DE ESTUDIO:** Casos y controles.

**4.3 UNIVERSO:** Todos los pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia primaria evaluados en consulta externa en el hospital Nacional de occidente.

De acuerdo con lo expuesto se calcula la muestra con los siguientes parámetros:

- Frecuencia de exposición entre los controles: 40%
- Odds ratio previsto: 4
- Nivel de seguridad: 95%
- Poder estadístico: 80%

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

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

Aplicando la Ecuación, se obtiene:

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

Es decir, se necesitaría estudiar a 35 sujetos por grupo.

Por tanto, se necesitaría un grupo de  $n=35$  casos (pacientes con DM2 y hipertrigliceridemia) y  $m=2 \times 35=70$  controles con el fin de aumentar el poder estadístico de la investigación

#### **4.4 CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Pacientes tanto femeninos como masculinos mayores de 14 años.
- Con Diagnóstico de diabetes mellitus y hipertrigliceridemia primaria con nivel de triglicéridos  $>350$  mg/dl

#### **4.5 CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Pacientes con hipertrigliceridemia secundaria.
- Pacientes diabeticos con triglicéridos por debajo de 350 mg/dl

#### **4.6 PROCESO DE LA INVESTIGACION**

Basado en que según estudios el omega 3 ayuda a disminuir la hipertrigliceridemia , se realiza un estudio de Casos y Controles llevándolo a cabo en el hospital nacional de occidente en el año 2011 ya que no se tiene referencia de lo anteriormente expuesto.

El trabajo fue asesorado por el jefe de la unidad de Endocrinología del hospital nacional de occidente.

El proceso de la investigación se hará así:

Se toma la muestra de los dos grupos, se les extraerá 4cc de sangre a todos los participantes al inicio del estudio, se procesara la muestra para conocer niveles de triglicéridos al momento de iniciar el estudio, posteriormente se procederá a administrar 3 tabletas de acido graso omega 3 a las participantes del casos (35), todos los días, utilizando la misma dieta para todos, durante 3 meses llevando controles mensuales al final del tiempo estipulado se evaluaran efectos realizando la ultima toma de sangre para realizar niveles de triglicéridos y así valorar la respuesta.

## 4.7 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	ESCALA
EDAD	Período comprendido desde el nacimiento hasta el momento de realizar el presente estudio	Menor de 40 años. - 40 a 70 años.  - Mayor de 70 años
SEXO	Diferencia anatómica que define al hombre de la mujer.	- Masculino.  - Femenino
MEDICION DE TRIGLICERIDOS	Valores de triglicéridos cada mes	mg/ dl
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	Valor de hemoglobina glucosilada basal y al final del estudio	
NIVELES TRIGLICERIDOS	Valores en sangre de triglicéridos	<130 mg/dl
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, y en algunas fuentes vegetales	
DOSIS DE OMEGA 3	Dosis de que se le da a un paciente para encontrar cambios	3 gr/ día

#### **4.8 PLANTEAMIENTO DE ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizo un estudio de casos y controles con pacientes con diabetes y hipertrigliceridemia a los cuales se les dará 3gr al día de omega 3 durante 3 meses siendo un estudio con 35 casos y 70 controles 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 resultados se procederá a analizarlos.





## V. RESULTADOS

**CUADRO No.1**  
**CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES**  
**DIABETICOS CON HIPERTRIGLICERIDEMIA EN LOS QUE**  
**SE EVALUO LA RESPUESTA AL OMEGA 3**

<b>EDAD</b>	<b>CASOS</b> n(28)	<b>%</b>	<b>CONTROLES</b> n(59)	<b>%</b>
14-24	0	0%	0	0%
25-34	2	7%	8	13%
35-44	5	17%	11	19%
45-54	14	50%	18	31%
55-64	6	21%	13	22%
65-74	1	4%	9	15%
>75	0	0	0	0
<b>SEXO</b>				
MASCULINO	9	32%	21	36%
FEMENINO	19	67%	38	64%
<b>TIEMPO DE EVOLUCION</b>				
< 10 AÑOS	17	61%	34	58%
> 10 AÑOS	11	39%	35	59%

<b>ANTECEDENTE DE PANCRETITIS</b>				
SI	3	11%	2	3%
NO	25	89%	57	97%
<b>HB. GLUCOSILADA</b>				
6-7%	7	25%	9	15%
7-8%	13	46%	12	20%
8-9%	3	11%	1	2%
<b>NIVELES DE GLUCEMIA</b>				
<200 mg/dl	9	32%	15	25%
201-300	11	39%	18	31%
301-400	6	21%	15	25%
401-500	2	7%	11	19%

Fuente: Boleta de recolección de datos.

**CUADRO No.2**  
**INFLUENCIA DE LA NORMOGLUCEMIA EN DISMINUCION**  
**DE TRIGLICERIDOS**

	<200 mg/dl	>200 mg/dl	Odds ratio
Mejoría	7	6	2.12
Sin mejoría	8	11	0.70

Fuente: Boleta de recolección de datos.

### CUADRO No. 3

<b>No. De pacientes con evento en el grupo de tratamiento</b>	17
<b>No. De pacientes sin evento en el grupo de tratamiento</b>	11
<hr/>	
No. Total de pacientes en el grupo de tratamiento	28
<b>No. de pacientes con evento en el grupo control</b>	26
<b>No. De pacientes sin evento en el grupo control</b>	33
<hr/>	
No. Total de pacientes en grupo control	59

#### ODDS

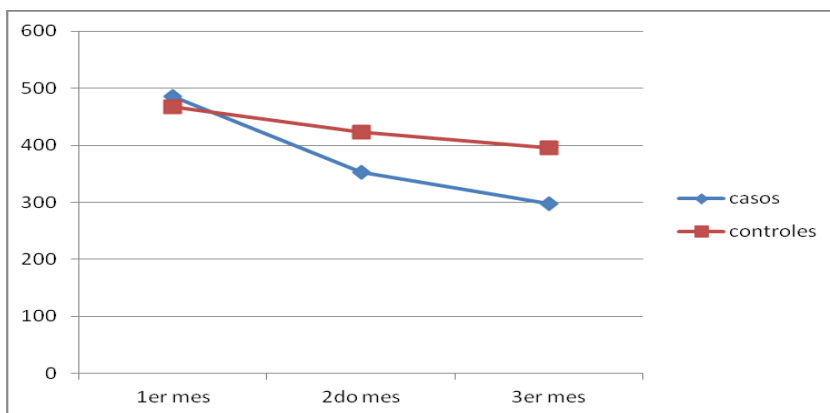
Odds en el grupo de tratamiento	1.55
Odds en el grupo control	0.79
Odds ratio	1.96
No. Necesario de tratar (NNT)	-6.01

<b>INTERVALO DE CONFIANZA 95%</b>	
0.78	4.90
18.39	-2.58

**X<sup>2</sup>: 1.492**

## GRAFICA No.1

Valores promedio de triglicéridos en ambos grupos a lo largo del estudio.



Fuente: Boleta de recolección de datos.



## VI. ANALISIS Y DISCUSION

El uso de omega 3 podría figurar una alternativa en cuanto al tratamiento de hipertrigliceridemia en pacientes diabéticos ya que es de fácil obtención para la población es por eso que se realizo esta investigación en la cual se administro a un grupo omega 3 y al otro grupo placebo encontrando que las características basales de los sujetos tanto del grupo de casos y controles eran similares en ambos grupos la edad la mayor parte de pacientes se situaba entre los 45-54 años 50%(14) y 31% (18) respectivamente; 67%(19) de los pacientes correspondían al sexo femenino al igual que el grupo control 64% (38); 61% (17)de los pacientes tenían menos de 10 años vrs. 59%(35) del grupo control tenían mas de 10 años de haber sido diagnosticados; ambos grupos no tenían antecedente de pancreatitis en su mayoría 89% y 97% respectivamente; el nivel de hemoglobina glucosilada fue en mayor porcentaje para ambos grupos 7-8% ; 46% y 21% respectivamente; el nivel de glucosa basal fue de 201 a 300 para ambos grupos estos dos últimos parámetros considerando podría ser influenciados debido al mal control que pudiera haber dentro de la población.

En cuanto al promedio de valores de triglicéridos se observa mejoría como esta descrito en la literatura al pasar de los meses siendo ésta más significativa en el grupo con tratamiento con omega 3.

Se analizan valores obtenidos en base a los reportado en la literatura y se clasifican con o sin mejoría utilizando tanto en el grupo de tratamiento como en el grupo control se observo que los pacientes que utilizaron omega 3 presentaron la probabilidad de 1.55 veces mejoría que los pacientes a los que no se les administro omega 3 (OR=0.79) datos que coinciden con la literatura revisada.

Según la mejoría a lo largo de los 3 meses se pudo observar una mejoría sin embargo no estadísticamente significativa ( $X^2$  : 1.492), lo cual nos hace aceptar la hipótesis nula.

Los triglicéridos según se menciona se pueden ver alterados directamente por niveles elevados de glucosa por lo que se evaluo si la normoglucemia tiene que ver directamente con el descenso de los triglicéridos y se observo que los pacientes con glucemia < 200 mg/ dl tienen 3 veces mayor probailidad de descesnder los trigiceridos que los pacientes con mal control de la DM (OR=3.02).

Con lo anterior mencionado considero que el omega 3 no podría ser incluido en la terapéutica de hipertrigliceridemia ya que no se demostró mejoría estadísticamente significativa.



## **6.1 CONCLUSIONES**

- 6.1.1 Se observó mejoría hasta 1.55 veces en los pacientes a los que se les administro omega 3 vrs placebo, sin embargo no se observo diferencia estadísticamente significativa ( $X^2$ : 1.492).
- 6.1.2 Los pacientes sometidos al estudio presentaron características basales similares.
- 6.1.3 La dosis 3gr/día parece no tener buena respuesta.
- 6.1.4 La normoglucemia influye en la disminución de los triglicéridos.



## **6.2 RECOMENDACIONES**

- 6.2.1 Valorar el uso de omega 3 en los pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia como terapia combinada ya que no se observó una mejoría estadísticamente significativa.
  
- 6.2.2 Fomentar capacitaciones a los pacientes sobre la dieta que se debe de seguir y la importancia de el buen control.



### **6.3 PROPUESTA**

Realizar un estudio en el que se evalúe la respuesta del omega 3 como terapia combinada en los pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia e insistir en el adecuado control y dieta ya que la normoglucemia influye directamente sobre la disminución de los triglicéridos.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Azevedo A, Ramos E, von Hafe P, Barros H. Upper-body adiposity and risk of myocardial infarction. *J Cardio Risk* 1999;6(5):321-5.
2. 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
3. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2601-7
4. Cooper J, Geizerova H, Oliver MF. Clofibrate and gallstones. *Lancet* 1975; 1: 1083 105.
5. Dierkes J, Westphal S, Luley C. Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *Lancet* 1999; 354: 219-20
6. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen KW, Leonetti DL, Newell-Morris L et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22:1808-12.

7. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in north western Greenland. *Am J Clin Nutr.* 1980 Dec; 33(12):2657-61.
8. Jaros W, Assmann G, Bergmann S, DRECAN Team. Comparison of risk factors for coronary heart disease in Dresden and Munster. *Eur J Epidemiol.* 1994;10:307-15
9. 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
10. Genest J. Lipoprotein disorders and cardiovascular risk. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26:267-87
11. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB et al. NCEP Report. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39
12. Lehninger, Michael, Cox. *Principios de Bioquímica.* Ed. Omega, 2002.
13. Mataix, J; Gil, A. Coord. *Libro blanco de los omega-3.* Ed. Médica Panamericana. 2005.



14. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res.* 1999;40:1933-49.
15. Malle E, Sattler W, Prenner E, et al. Effects of dietary fish oil supplementation on platelet aggregability and platelet membrane fluidity in normolipemic subjects with and without high plasma Lp(a) concentrations. *Atherosclerosis* 1991; 88:193-201
16. Sanders, TA: Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Europe. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:176S-180S.
17. Revista cubana medica, Alfredo haddad, Acidos grados omega 3 pescados de carne azul y concentrados de aceites, v.42, habana 2003
18. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans affairs high-density lipoprotein cholesterol intervention trial study group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8
19. Schaefer EJ, Levy RI, Anderson DW, Danner RN, Brewer HB Jr, Blackwelder WC. Plasma triglycerides in the regulation of HDL. *Lancet.* 1978;2:391-3.

20. The European Heart Network (EHN): Food, nutrition and cardiovascular disease prevention in the European region: challenges for the new millenium, 2002.
21. Trautwein EA: n-3 fatty acids-physiological and technical aspects for their use in food. *Eur J Lipid Sci Technol* 2001, 103:45-55.
22. Veerkamp MJ, De Graaf J, Hendriks JC, Demacker PN, Stalenhoef AF. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. *Circulation*. 2004;109:29805

## VIII. ANEXOS

**CONSENTIMIENTO INFORMADO  
UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA  
HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE**

**BOLETA # \_\_\_\_\_**

**ESCUELA DE POST-GRADO  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**“Respuesta de pacientes diabéticos con uso de omega 3 en  
hipertigliceridemia primaria en el hospital Regional de Occidente  
año 2011”**

La presente investigación es conducida por la Dra Veronica Marianne Alvarado Elizondo de la Universidad San Carlos de Guatemala. Lameta de este estudio es:

- Conocer la respueta de la intervención terapéutica con omega 3 en los pacientes con hipertigliceridemia
- La participación en este estudio es voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usara ningún otro para ningún otro propósito fuera de los de la investigación. Sus respuestas al cuestionario serán codificadas usando un numero de identificación y por lo tanto serán anónimas.
- Si tiene alguna duda sobre este proyecto. Puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en el igualmente si en el algún momento de la investigación se siente incomodo, tiene usted el derecho de hacérselo saber 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 fuera de los de este estudio sin mi consentimiento.

---

**Nombre del participante**

---

**Firma o Huella**

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

1. EDAD: \_\_\_\_\_ EXP: \_\_\_\_\_
2. TELEFONO: \_\_\_\_\_ No. BOLETA \_\_\_\_\_
3. TIEMPO DE EVOLUCION DE DM \_\_\_\_\_
4. TRATAMIENTO PARA DM \_\_\_\_\_
5. ANTECEDENTE DE PANCREATITIS AGUDA SI  NO
6. SEXO: \_\_\_\_\_
7. NIVELES DE TRIGLICERIDOS:  
BASAL \_\_\_\_\_  
1ER MES \_\_\_\_\_  
2DO MES \_\_\_\_\_  
3ER MES \_\_\_\_\_
8. GLUCEMIA: \_\_\_\_\_
9. HEMOGLOBINA GLUCOSILADA BASAL \_\_\_\_\_ 3ER MES \_\_\_\_\_
10. DOSIS: \_\_\_\_\_
11. RESPUESTA AL TRATAMIENTO: \_\_\_\_\_

## **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 primaria estudio de casos y controles hospital Nacional de Occidente", para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señale lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.